

R. 3.984



T.D.
C/37



" INDICE LECITINA/ESFINGOMIELINA EN LIQUIDO
AMNIOTICO PARA PREDECIR LA MADUREZ FETAL"

Dr. D. Emilio Cabral Cerdan



ILMO. SR.

D. JOSE MARIA BEDOYA GONZALEZ, CATEDRATICO DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA Y D. JESUS SANCHEZ RAMOS, PROFESOR-AGREGADO DE DICHO DEPARTAMENTO,

Certifican; Haber dirigido la Tesis Doctoral de Don - Emilio Cabral Cerdán, efectuada en este - Servicio de Ginecología sobre "INDICE LECITINA/ESFINGOMIELINA EN LIQUIDO AMNIOTICO PARA PREDECIR LA MADUREZ FETAL".

Y para que conste firmamos el presente en Sevilla a nueve de Febrero de mil nove--- cientos ochenta.

Fdo.: Prof. Sánchez Ramos
Prof. Agregado *[Signature]*

Fdo.: Prof. Bedoya
Catedrático *[Signature]*

ILMO. SR. DECANO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA.

Queremos agradecer a los Profesores BEDOYA y SANCHEZ RAMOS haber tenido a bien dirigir - esta tesis y haber participado activamente en su elaboración.

También queremos agradecer al Dr. FABIANI- su colaboración, así como al resto del personal del laboratorio de Cromatografía del Departamento de Bioquímica.

A mis hijos.

INDICE

I.- INTRODUCCION

II.- RECUERDO FISIOLÓGICO Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- A).- La Respiración Pulmonar
Mecánica de la Respiración
- B).- El Surfactante Pulmonar
 - a).- Funciones del surfactante
 - b).- Composición del surfactante
 - c).- Vías de sintetización
 - d).- Factores que influyen en la producción de -
lecitina
- C).- Valor Clínico de la Determinación del Índice ---
Lecitina/Esfingomiélinea en Líquido Amniótico
- D).- Objeto de la Tesis

III.- MATERIAL Y METODO

Número de casos y particularidades de los mismos
La ecografía para medir el diámetro biparietal -
Creatinina en Líquido amniótico
Recogida y procesamiento de muestras
Interpretación de las placas
Análisis matemático de los resultados
Estudio del recién nacido
Exposición de los resultados

IV.- RESULTADOS

V.- COMENTARIOS

VI.- CONCLUSIONES

VII.- ICONOGRAFIA

VIII.- BIBLIOGRAFIA

I.- INTRODUCCION

"EL FETO EN PRIMER PLANO" =====

Las últimas semanas del embarazo y el momento -- del parto, son para el ser humano, sin duda alguna, los momentos mas críticos de su vida. No sólo se juega su supervivencia, sino que se pone a prueba el porvenir de su encéfalo y por lo tanto su inteligencia misma.

Con razón dice Geoffrey Chamberlain, que "el descenso del feto a través de los diez centímetros que supone la pelvis materna, es el viaje más arriesgado que efectúa el hombre durante su vida".

Existe pues, siempre un riesgo al nacer, incluso en aquellas embarazadas que evolucionaron normalmente, y -- sólo podremos decir que el parto fué normal y que no dejó -- secuelas, mas que a posteriori.

Hace años, la buena obstetricia era aquella que -- procuraba salvar la vida materna a cualquier precio, en -- ocasiones incluso a expensas de la vida fetal. El riesgo -- de muerte materna era desolador.

Más tarde, con la aparición de los antibióticos, las transfusiones sanguíneas y los avances o mejoras en la anestesia y en la cirugía, ha desaparecido prácticamente el fantasma que se cernía sobre la madre, y se ha podido volver la vista hacia el recién nacido.

La obstetricia, asistió así a un movimiento mundial, en el que se centró el interés en la vida fetal y del recién nacido, intentando reducir las cifras de mortalidad perinatal que eran elevadas.

Esta política dió sus frutos y las cifras de mortalidad descendieron a valores antes jamás soñados, siendo esta disminución la que se reflejó más palpablemente en todas las estadísticas de los diferentes campos de la medicina preventiva.

La tercera etapa de la obstetricia, la actual, en este afán de mejorar los resultados, pretende no sólo obtener niños vivos, sino conseguirlos en buen estado, sin que guarden ninguna secuela de su nacimiento.

Es ahí, donde se concretan hoy día todos los esfuerzos, no sólo de los obstetras y neonatólogos, sino de patólogos, bioquímicos, genetistas, psicólogos y sociólogos, en el afán de mejorar la morbilidad, porque hoy día se reconoce que el tema, ha traspasado los límites de lo individual o familiar, para convertirse en un tema de interés social y nacional.

Además, hoy día, como dice Botella, que se hacen esfuerzos por disminuir la natalidad humana, y que por lo tanto, ya no se deja al libre juego de la selección natural el porvenir de nuestra especie, es imprescindible que nosotros mismos cuidemos de este factor, de la salud física y mental del nuevo ser.

Al disminuir sensiblemente el número de hijos, es todavía más importante, mejorar el resultado definitivo para aquellos que fueren concebidos.

La obstetricia está pues, en un momento decisivo de su historia. Sus logros hasta la fecha han sido sorprendentes, y uno de ellos, quizás el principal, ha sido el percatarse de que la vida fetal y la neonatal, en realidad son una gama continua del mismo fenómeno de la concepción, y de ahí esa alianza sinérgica de que antes hablamos, con otros campos de la medicina, cuyos conocimientos y experiencias, deben aprovecharse para mejorar la "calidad del producto".

Este es pues, el desafío que tiene hoy la moderna obstetricia.

Para ello, disponemos ya de conocimientos y aparataje suficiente; sin embargo, hay parcelas que necesitan un esfuerzo mayor.

Nos referimos al conocimiento, cada vez mas exacto de la madurez fetal.

Precisamente por estos adelantos, en ocasiones tenemos que tomar la decisión de terminar la gestación antes del final de la misma, en interés unas veces de la madre y otras del feto.

Es el caso de una hipertensión grave, de una pre-eclampsia, de una nefropatía materna o de una isoimmunización fetal, por ejemplo.

En estos momentos, tenemos que disponer de un test-preciso, que nos indique el grado de madurez fetal, concretamente si el feto podrá vivir con garantías fuera del claustro materno, y no hará, con gran seguridad, un síndro

me de distres respiratorio, muy frecuente entre los prematuros, y que les cuesta la vida a un diez por ciento de ellos, siendo tanto mayor el peligro, cuanto mas pequeño es el feto.

Esta tesis, pretende aportar nuestra experiencia y la de la Clínica en este terreno de la madurez fetal, -- concretamente de la madurez pulmonar, estudiando los valores del índice de lecitina/esfingomielina en líquido amniótico.

Esperemos que aporte un punto más de luz, en este tema tan interesante de la madurez fetal intraútero.

II.-RECUERDO FISIOLÓGICO Y

ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

RECUERDO FISIOLÓGICO Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA
=====

A) LA RESPIRACION PULMONAR

La respiración pulmonar es un fenómeno de difusión de gases.

El intercambio gaseoso entre la sangre que circula por los capilares pulmonares y el aire atmosférico que llega, al interior del alveolo, se realiza merced a la permeabilidad de la fina estructura del endotelio capilar y del epitelio alveolar.

De la misma manera que un gas cualquiera difunde desde un lugar, en el que se encuentra a mayor presión, a otro en el que su presión es menor, así el oxígeno atmosférico del aire alveolar pasa a través del endotelio capilar a la sangre venosa, pobre en oxígeno, hasta que ambas concentraciones se igualan.

Al mismo tiempo el Anhídrido Carbónico que se encuentra a mayor presión en el interior del capilar que en el aire alveolar difunde en sentido inverso, es decir, desde la sangre al aire alveolar.

El desplazamiento de un gas (oxígeno, carbónico) a través de una membrana permeable (endotelio capilar, epitelio alveolar) depende de su presión parcial o concentración de aquel a cada lado de la membrana. En el aire atmosférico la presión parcial de oxígeno (PO_2) es de 160 mm Hg. Al pasar a la cavidad alveolar y mezclarse con el aire

allí existente, la presión parcial del oxígeno desciende a 100 mm. Hg. Por el contrario, la presión parcial de anhídrido carbónico que en el aire atmosférico es insignificante, 0'3 mm. Hg., al llegar al alveolo y mezclarse con el aire alveolar, alcanza 40 mm.Hg.

La sangre venosa de los capilares pulmonares tiene una presión parcial de oxígeno de 40 mm. Hg. y una presión de anhídrido carbónico de 46 mm. Hg.

A lo largo de su recorrido y en contacto con la pared alveolar sus concentraciones se van equilibrando con los del interior del alveolo (cede carbónico y recoge oxígeno).

MECANICA DE LA RESPIRACION

Los pulmones están constituidos, funcionalmente hablando, por infinidad de alveolos o pequeños sacos, los cuales se dilatan durante la inspiración y se estrechan en la espiración pero manteniendo una posición propia y un contenido de aire residual determinado, que impide su atelectasia.

La facilidad con que los pulmones modifican su volumen se denomina "compliance o adaptabilidad", y está en relación con la fuerza de los músculos respiratorios por un lado y con la tensión superficial de la interfase por otro.

El interior de la pared alveolar está tapizado por una fina capa de base acuosa, que a manera de burbujas tiende a retraerse por la fuerza de la tensión superficial, arrastrando consigo la propia pared del alveolo, la cual -

al no poseer estructuras de soporte (hueso, cartílago, fibras de colágeno), es blanda y se deja plegar con facilidad, tendiendo a colapsarse, ya que toda molécula del interior de un líquido está rodeada completamente por otras moléculas, siendo atraídas éstas en todas direcciones con la misma intensidad. Sin embargo, una molécula de la superficie sólo es atraída por las moléculas situadas dentro de la ~~semiesfera~~ normal de atracción, lo que ocasiona una fuerza resultante dirigida hacia abajo que tiende a llevar a la molécula superficial hacia dentro de la masa del cuerpo, y como consecuencia a reducir al mínimo la superficie del líquido, el cual se comporta como si estuviera envuelto en una membrana elástica.

Esto es la tensión superficial o fuerza que se opone a la rotura de la superficie de los líquidos en forma de gotas; es la que dá la forma esférica a las pequeñas gotas de mercurio sobre superficies planas y es también la causante de la elevación de los líquidos en tubos capilares, tomando la forma cónica del menisco.

La tensión superficial de las superficies esféricas viene determinada por la ley de Laplace, que dice: La presión superficial del líquido es inversamente proporcional al radio de la esfera.

$$P = \frac{2 T}{R}$$

Presión interior = $\frac{\text{Doble de la tensión superficial del líquido}}{\text{radio de la burbuja}}$

De aquí podemos deducir, que las esferas de menor radio son las que presentarían una mayor presión centrípeta.

El sistema pulmonar lo podemos considerar como un conjunto de hemiesferas de diferentes diámetros, unidas entre sí por unos conductos, los bronquios.

Si aplicáramos la ley de Laplace, deduciríamos que los alveolos más pequeños en función de su radio, necesitarían una presión mucho mayor para poderse distender, -- que los más grandes.

Esto determinaría, ya que la presión es constante en todos ellos, que sólo se insuflaran con cada respiración los alveolos mayores, vaciándose los pequeños en --- ellos y quedando al poco tiempo atelectásicos.

Pero este no ocurre en realidad; quiere decir -- que algo hay que se opone a que estos alveolos se colapsen y que las leyes físicas, concretamente la de Laplace, no se cumplan en el pulmón.

Efectivamente, la causa de este hecho es la existencia en la superficie límite entre la capa acuosa y el aire del interior del alveolo, de una película fosfolipídica denominada: "Surfactante ó factor antiatelectásico", la cual posee una actividad especial para disminuir la tensión superficial de la capa acuosa base, y con ello, evita la retracción de ésta con el consiguiente plegamiento total del alveolo.

B) EL SURFACTANTE PULMONAR

Este surfactante pulmonar, está constituido fundamentalmente por dipalmitoil fosfatidil colina (lecitina) en cuya síntesis orgánica interviene, como precursor, el citidin difosfato de colina.

¿Como se explica en la actualidad el comportamiento del surfactante?

Cuando el alveolo disminuye de tamaño en la espiración se produce un enriquecimiento o densificación de las moléculas de fosfolípidos del surfactante en la superficie de la capa acuosa de base, introduciéndose dichas moléculas entre las de esta capa, rompiendo o disminuyendo con ello su atracción, y por lo tanto su tensión superficial. De este modo, a pesar de la reducción del radio alveolar no se produce un aumento de la presión de retracción endoalveolar.

Cuando el alveolo se distiende, las moléculas desplazadas hacia la capa acuosa de base vuelven a su sitio habitual y la concentración de éstas disminuyen en la capa acuosa, con lo cual la tensión superficial en esta capa base aumenta. Sin embargo, la fuerza de retracción no se modifica, pues al mismo tiempo que aumenta la tensión superficial también aumenta el radio, por lo que se compensa una con otra.

Tensión superficial aumenta- Presión interior -- no se modifica. Radio aumento.

En condiciones normales, se observa pues el hecho curioso de que las presiones del aire del interior del alveolo no sufren modificaciones al disminuir o aumentar el radio o tamaño del alveolo, debido a que esta membrana fospolipídica actúa modificando la tensión superficial de la capa acuosa de base, disminuyéndola, cuando el alveolo disminuye en la espiración y, aumentándola, cuando el alveolo aumenta en la inspiración. Esto significa que todos los alveolos pulmonares tienen, indiferentemente de su tamaño, las mismas probabilidades de abrirse y cerrarse normalmente, produciéndose una dilatación armónica de los mismos, que como decimos está regulada por las propiedades tensioactivas del factor surfactante.

a) FUNCIONES DEL SURFACTANTE EN LA RESPIRACION

Los estudios de KARL VON NEERGARD (110) en 1.929 y las investigaciones realizadas en los últimos años sobre la fisiología del pulmón por STERN (149), han confirmado la importancia que en el mecanismo normal de la respiración juega la tensión superficial y la participación de una membrana fosfolipídica tensoactiva endoalveolar, llamada factor surfactante.

Podemos reconocer que el surfactante tiene las siguientes funciones:

1° ESTABILIZAR LOS MOVIMIENTOS ALVEOLARES

En el pulmón sano existe, en la superficie de contacto o interfase epitelio alveolar-aire, una sustancia de actividad superficial, el factor antiatlectásico o surfactante, que tiene como ya hemos expuesto, la propiedad notable de reducir inmediatamente la tensión superficial

de la superficie de contacto epitelio alveolar-aire, al--- producirse una disminución de los alveolos (expiración), - mientras que la aumenta de nuevo al aumentar los alveolos- (inspiración) según Clements, 1.973 (37).

Esta variación de la tensión superficial, sola, - es suficiente para estabilizar los alveolos, evitar un co- lapso de los pequeños durante la expiración y mantener el- equilibrio entre los alveolos grandes y los pequeños; ---- Gruenwald en 1.965 (66) y otros, han destacado igualmente- la importancia que tiene esta substancia para la estabili- zación y uniformidad de la ventilación pulmonar.

2°. FACILITAR EL INTERCAMBIO DE GASES EN EL PULMON

El intercambio de gases en el pulmón, se puede - realizar armoniosamente y con facilidad, solo cuando exis- te una interfase de contacto amplia, entre el aire inhala- do y la fina capa líquida que cubre la cara interna de los alveolos pulmonares.

3°. MANTENER EL EQUILIBRIO DEL INTERCAMBIO DE LIQUIDOS EN- TRE EL CAPILAR, EL ESPACIO INTERSTICIAL Y EL ALVEOLO.

El factor atiatelectásico desempeña otra función importante, pues mantiene el equilibrio del intercambio de líquidos entre capilares, intersticios y alveolos. Según - Clements (37), 1.973, la presión oncótica normal de las -- sustancias proteicas plasmáticas, de 37 cm. de H₂O, es --- igual a la suma de la presión oncótica del líquido paren- quimatoso (18 cm. de H₂O), la presión sanguínea capilar -- (15 cm. de H₂O) y la aspiración debida a la tensión super- ficial(4 cm. de H₂O). De esta manera, el factor antiate- lectásico o surfactante, protege a los alveolos no solo --

contra la atelectasia, sino también contra el edema pulmonar y hemorragia pulmonar.

En efecto, la falta de surfactante, desequilibraría las presiones entre los capilares pulmonares de un lado y alveolar de otro, produciéndose una exudación de fibrina y un encharcamiento pulmonar. ADAMS (3), habla de esta misma hipótesis para explicar la hemorragia pulmonar idiopática. Son por otra parte, los dos mecanismos que actúan en la producción de la membrana hialina.

4° OTRAS FUNCIONES DEL SURFACTANTE

Hasta ahora no han sido bien estudiadas otras posibles funciones que pudiera tener el surfactante pulmonar, como la protección y limpieza. Esto se haría de la siguiente forma: por un lado inactivaría hasta un cierto grado los oxidantes nocivos como SO_2 y NO_2 (THOMAS y COLABORADORES 1.966) (153), y por otro, interceptaría los macrófagos, sustancias extrañas y partículas de polvo contenidas en la hipofase.

Según están las cosas hasta aquí, cabe preguntar se ahora: ¿Qué es el surfactante pulmonar y donde se origina?.

b) COMPOSICION DEL SURFACTANTE

Las teorías respecto a la composición del surfactante y al origen del mismo están muy divididas.

KLAUS, CLEMENTS y HAVEL (80) demostraron en 1.961 a partir del pulmón bovino, que la sustancia obtenida de la espuma del pulmón contenía dos componentes, uno lipídi-

co y otro proteico.

Antes, PATTLE (115), había valorado ya la importancia de esas burbujas que aparecían en el pulmón por los efectos de los gases tóxicos, sin saber su significado, pero que más tarde llamaría surfactante, refiriéndose a este fenómeno como responsable de estas burbujas.

El mismo PATTLE en colaboración con THOMAS (118) en estudios posteriores, realizando espectroscopia de absorción de infrarrojos, insiste en que la composición de esta substancia era semejante a una mezcla del 95% de leci fina de huevo y un 5% de gelatina.

Para ABRAMS (2) la substancia era una lipoproteí na.

BROWN (25), en 1.964, aceptaba como único componente del surfactante a los fosfolípidos.

Posteriormente SCARPELLI y COLABORADORES (131) afirmaron que su composición está hecha de fosfolípidos y polisacáridos.

KLEIN, PRUITT (82, 121) insisten en que se trata ría de una lipoproteína, compuesta en un 75% por fosfolípi dos de los cuales el 80% es lecitina y el resto fosfatidil dimetil-etanolamina y esfingomiolina, y sólo el 25% sería una proteína, pero que ni es albúmina ni ninguna otra proteína sérica.

KING y CLEMENTS (79) finalmente, indican que se trata de una mezcla compleja en la que existen lípidos, -- proteínas, hexosaminas y ácidos nucleicos.

No existe pues acuerdo unánime en la composición química del surfactante pulmonar; sin embargo todos están de acuerdo en afirmar, que dentro de esa compleja composición del surfactante, el componente principal son los fosfolípidos, y de ellos, la dipalmitoil-lecitina, la esfingomielina y la difosfatidil-dimetil-etanolamina, serían las más importantes.

Remarcando todavía más, la lecitina constituiría el 50% del surfactante lipídico total.

Origen de los fosfolípidos

Existen dos tendencias fundamentales sobre el origen de los fosfolípidos fetales.

Una de ellas, afirma que los fosfolípidos fetales tensionalmente activos, serían de origen pulmonar.

Esta teoría es compartida por BIEZENSKI (16) 1.968, GLUCK (62) 1.971, y BIGS y COLLS (18), 1.973. Según estos autores, los fosfolípidos fetales, en general, se forman a partir de moléculas de fosfolípidos maternos, que captados por la placenta, son escindidos en sus distintos componentes y vueltos a sintetizar en el feto, formando moléculas distintas a las de la madre.

ABRAMOVICH (1) 1.975, CONDORELLI (38), 1.974 y ROUX (129) 1.973, afirman que existen otras fuentes de producción de fosfolípidos en el feto, como son la piel, la decidua, el amnios, la orina fetal, la saliva y el meconio, aparte naturalmente del pulmón.

La primera teoría ha sido confirmada por LANDS (85) SCHNEIDER (139) y WEISS (162), quienes estudiando fragmentos de parénquima pulmonar y homogeneizados del mismo, han demostrado que el pulmón es un productor muy acti-

vo de fosfolípidos tensoactivos, tanto in vivo como in vitro. A las mismas conclusiones han llegado REYNOLDS (126) y CLEMENTS (37), por procedimientos distintos, uno con precursores radioactivos y otro con proteínas específicas.

También confirmó GLUCK (65) en 1.974, esta teoría, viendo las modificaciones que se producían en el líquido amniótico tras ligar la tráquea.

Sin embargo, no todos los fosfolípidos que se producen en estas fuentes, tienen una función antiataelectásica; parece ser, que esta acción surfactante recae principal y fundamentalmente sobre la fosfatidil-colina.

¿En que estructuras celulares tiene lugar la producción del surfactante?

Los alveolos pulmonares se consideran, morfológicamente hablando, como membranas basales, a un lado de las cuales se encuentran las células de revestimiento alveolar y en el otro las células endoteliales de los vasos sanguíneos.

En el lado alveolar aparecen dos tipos de células:

Las células tipo I, pequeñas, con un espesor promedio de 0'5 micras, y las células tipo II, grandes, cuboideas, de un tamaño que va de 10 a 15 micras, que fueron descritas por SCHULTZ (146) y que poseen unas granulaciones en su interior.

Pues bien, muchos autores, BRUMLEY (27), BUCKINGHAM (29) y (30), CAMPICHE (35) y KLAUS (80) creen que serían estas inclusiones osmiófilas de las células tipo II,-

las relacionadas con la producción del surfactante pulmonar.

Para otros autores, entre los que se encuentra AVERY (8), estas inclusiones serían solamente un lugar de almacenaje del surfactante, no conociéndose el lugar de procedencia.

Para KLAUS, estas inclusiones serían mitocondrias transformadas para la producción del surfactante.

Estos neumocitos granulares, tienen una aparición tardía. WOODSIDE (166), los encuentra en el ratón hacia los 18 días de gestación; KIKKAWA (77), a los 120 días y REID (124), a los 125 días, es decir, cuando han transcurrido aproximadamente el 90% del tiempo de gestación.

En el feto humano las observaciones más precoces de estas células se efectuaron en un feto de 840 gm. por CAMPICHE (36).

No todo es tan simple como parece, pues NIDEN (111) afirmó, que serían las células claras pulmonares las encargadas de la producción del surfactante, mientras que correspondería a las células de tipo II, que están dispersas en el alveolo, células fagocitarias, la acumulación del surfactante.

Parece pues claro, que es el pulmón la fuente principal del surfactante, aunque no sepamos concretamente el tipo de células que lo segrega.

c) VIAS DE SINTETIZACION

Se han descrito cuatro posibles vias de síntesis:

-La primera vía, consiste en una acilación inespecífica de alfa-beta-diglicérido y condensación con citidina-difosfato colina (o vía de fosfocolinatransferasa). -- Por esta vía, investigaciones de Gluck llegaron a confirmar que es el camino a seguir para la formación del 90% de la lecitina presente en el pulmón.

-La segunda vía, descrita por BREMER (22), la de la metiltransferasa, consiste en la formación de fosfatidil colina a partir de la metilación de la fosfatidil-etanolamina. Precisa para ello de tres metilaciones que se realizan gracias a la acción de la N-metiltransferasa. Esta vía sintética ha sido ampliamente discutida.

MORGAN, FINLEY, HUBER, FIALKOW (102), entre otros, al observar la riqueza de fosfatidil-N, N dimiletanolamina en el pulmón, hicieron pensar a CLEMENTS (37), dato apoyado en un principio, por GLUCK, que se tratase de la vía metabólica más importante, al comprobar la incorporación de los grupos metil 9 s de la 14 CH₃-S adenosil-metiomina en la lecitina. SCARPELLI (133) encontró también mayor rapidez de la incorporación de la 14C palmítico en la fosfatidil-etanolamina.

En realidad, esta vía parece tener una menor importancia en situaciones normales en el pulmón adulto, pero en situaciones de hipoxia, así como en el pulmón fetal en ciertas etapas de su desarrollo, presenta una considerable importancia. Viene ello corroborado, por el hecho ob-

servado por BRUMLEY (26), de que al disminuir la pO_2 del feto, se disminuye intensamente la síntesis de lecitina; dado que la N-metiltransferasa no se influye por el descenso de la pO_2 , ni incluso ligando la arteria pulmonar, MORGAN (103), cabe pensar que esta segunda vía tiene poca importancia cuantitativa, al menos al final del embarazo, aún cuando sea la que produzca la casi totalidad de la lecitina en edades tempranas de la gestación.

Esta vía, como ya veremos, puede tener gran importancia en la estimulación de la producción de surfactante bajo la acción de los corticoides.

Así pues, concretando, la lecitina pulmonar se forma por una u otra vía, según el momento cronológico.

- La tercera de las posibles vías metabólicas de formación de lecitina, descrita por LANDS y MERKL (87), consiste en una esterificación selectiva del palmitol-coenzima A hasta los alfa-glicerolípidos.

Parece ser que por esa vía se forma una lecitina insaturada en los animales no maduros en la que se produce la incorporación de Ac.palmítico de un radio Beta/Alfa de 1/2, mientras que en los animales adultos y fetos maduros el radio es 3/1, y ello parece ser, porque es esta vía de reactivación de la fosfolipasa, la que proporcionaría una estructura característica en cada órgano de la economía en la distribución de Beta/Alfa, que se mantendría por este procedimiento y que sería a modo de una huella digital que nos permitiría conocer el órgano de donde procede dicha lecitina insaturada.

Esta vía no tiene importancia alguna, puesto que-

no traduce una síntesis de "novo" de la lecitina.

-Una cuarta vía metabólica posible, es la síntesis de lecitina a partir de la lisolecitina, descrita por ERBLAND (46) y LANDS (86).

La cantidad de lecitina que se puede formar por esta vía, será muy escasa, debido a la poca cantidad de lisolecitina presente en el tejido pulmonar, así como en el plasma fetal, placenta y líquido amniótico.

Ahora cabe preguntarnos:

¿Le llega al pulmón la lecitina, sintetizada en otros órganos, o es él directamente el que la sintetiza?

ORIGEN DE LA LECITINA

De lo expuesto, podemos deducir que existen principalmente dos vías metabólicas activas, de las cuatro que hemos reseñado, para la formación de la lecitina pulmonar.

Una, en la que actuaría la N-metiltransferasa para el paso de la fosfatidil-etanolamina a lecitina (con una estructura de alfa-palmitico Beta-mirístico), la cual presenta un recambio rápido que no se influye por la disminución de oxígeno y que se mantiene activa, incluso después de la ligadura de la arteria pulmonar.

Esta vía es la responsable de la mayor parte de la producción de surfactante en la etapa intrauterina y se pone en marcha a partir de la 20-22 semanas de gestación.

La otra vía comienza aproximadamente hacia la se

mana 35. Se trata de la vía de la fosfocolina transferasa, que es la más importante en la síntesis de la lecitina (di palmitoil-lecitina).

Esta vía, como en otras especies animales, no -- madura en el feto hasta haber transcurrido el 80-90% de la gestación.

Cronológicamente pues, aparece primero la alfa-- palmitoil-Beta-miristoil fosfatidil colina, y posteriormente la alfa-beta-dipalmitoil fosfatidil colina.

Durante el desarrollo normal del pulmón fetal humano, están pues implicadas ambas rutas biosintéticas en la producción de lecitina tensoactiva. En los pulmones de fetos humanos de 18 a 20 semanas de gestación, virtualmente, no se produce lecitina por vía de la reacción de metila--- ción.

Hacia la 22-24 semana de gestación se puede ob-- servar una reacción de metilación más activa, pero aún es pequeña la vida de fosfatidil-colina.

Hacia la 35 semana, la lecitina continúa produ-- ciéndose principalmente por la vía de la reacción de metilación con un promedio de ácidos alfa palmítico betamirís-- tico. Desde la 36 semana aproximadamente, comienza la activación de la vía de la citidin disfosfato de colina y co-- mienza el momento de la mayor síntesis de la lecitina, aunque ambas rutas continúan operando.

A estas conclusiones, se han llegado despues de los estudios de GLUCK Y COLLS. (60), quienes han demostrado, que es posible estimar la contribución de cada ruta a -

la síntesis de lecitina tenso-activa, examinando los ácidos grasos esterificados sobre el carbón beta de la lecitina. Como se indica, la ruta de la incorporación de la citidindifosfato colina, produce lecitina con un ester de ácido palmítico sobre el carbón Beta, mientras que la ruta de la reacción de metilación produce lecitina con un ester de ácido mirístico sobre el carbón beta.

Además, por análisis de lecitina y sus componentes intermediarios en la aspiración bronquial, o en el lavado pulmonar alveolar de niños recién nacidos, es posible determinar cual de las dos rutas de síntesis es activa en los diferentes estadios de la gestación. La presencia de P D M E (fosfatidil metil etamolamina), y predominantemente de lecitina con ácido palmítico y mirístico, indica una síntesis incrementada a través de la reacción de metilación; por el contrario, la ausencia de P D M E y la obtención primariamente de lecitina con ácido alfa palmítico -- Beta palmítico significa que la síntesis se realiza a partir de la C D P-colina.

Pero a medida que se fue profundizando en el estudio de estos resultados, se observó que determinadas situaciones patológicas, así como determinadas sustancias, -- eran capaces de modificar los valores de fosfolípidos en el líquido amniótico, y es lo que vamos a esbozar a continuación.

d) FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRODUCCION DE LECITINA

Desde el punto de vista clínico, nos interesa conocer los factores que pueden influenciar la producción --

del surfactante.

1) FACTORES FISICOS:

La lecitina alfabalmítico. betapalmítico, producida por la ruta de la CDP-colina es mucho más estable que la lecitina del ácido alfabalmítico betamirístico que procede de la reacción de metilación.

En los niños nacidos a término o en los prematuros con hipotermia, existe una gran ausencia o una gran -- disminución de los niveles de lecitina alfabalmítico betamirístico y de su precursores PDME, mientras que la lecitina ácido alfabalmítico betapalmítico de la ruta de la CDP-colina permanece a niveles normales.

El calentamiento del niño dará como resultado el retorno de la PDME y la lecitina alfabalmítico - betamirístico.

Se ha teorizado que, posiblemente, el frío provoca una respuesta de las catecolaminas con constricción de los vasos pulmonares y disminución de la corriente sanguínea pulmonar. Esto podría inhibir la reacción de metilación más sensible, y entonces decrecer la producción de lecitina.

Otra posibilidad, es que las catecolaminas puedan competir directamente con los grupos metílicos y por ello selectivamente, inhibir la metilación de PE.

De cualquier manera que sea el mecanismo, parece

que la hipotermia inhibe significativamente la producción de lecitina, via de la metilación.

Se ha observado así mismo, que si los extractos pulmonares se calientan a 47 grados, los surfactantes se inactivan, pero esta acción es reversible en cuanto la temperatura recupere valores normales.

2) EL SUFRIMIENTO FETAL:

La hipoxia y el descenso de pH (acidosis), han demostrado, también, inhibir la metilación (BRUMLEY, 1.971 y MORGAN, 1.971 (26) (104).

Coincidiendo con la hipoxia y el descenso del pH arterial, la PDME desaparece del aspirado traqueal de los niños, e inversamente, un incremento en el pH arterial da lugar a valores normales y a un retorno de la PDME. Como la hipotermia, la hipoxia y la acidosis, parecen tener poco efecto sobre la producción de lecitina, por la vía de incorporación de la CDP-colina, afectando sólo a la reacción de metilación.

Aunque las lecitinas betapalmítico y betamirístico son prácticamente iguales, la lecitina betapalmítico es un agente tensoactivo mucho más efectivo que la mirístico debido a una mayor estabilidad de la lecitina betapalmítico.

3) LA CESAREA:

La cesárea puede también predisponer al desarrollo de SDR, (síndrome de distres respiratorio), USHER Y --

COLLS, 1.964, GLUCK, 1.973, (158) (63). Para otros autores BEVILACQUA 1.972 (13), sólo la cesárea de urgencia y no -- las electivas, se acompañan de mayor mortalidad; únicamente, las practicadas antes de las 34 semanas.

Según FEDRICK y BUTLER 1.970 (48), la cesárea sólo aumenta el riesgo de membrana hialina, cuando se efectúa antes del trabajo de parto y no cuando se lleva a cabo después de iniciado éste. Estos autores, confirman de esta manera la teoría de que probablemente algún factor relacionado con el parto (hoy, aún desconocido), puede influir sobre la formación y/o liberación de sustancias surfactantes

Es importante destacar dentro de estos factores -- la relación existente entre la rotura prematura de membrana y la actividad surfactante.

4) ROTURA PREMATURA DE MEMBRANA:

GLUCK en 1.973 (63), RICHARDSON en 1.974 (127) y YOON HARPER en 1.973, (170), habían observado que los niños que procedían de partos con rotura prematura de las -- membranas, presentaban una incidencia inferior de Síndrome -- de Distres respiratorio, que el resto.

BAUER Y COLLS., por su parte, en 1.974 (11), --- apreciaron que después de la rotura prematura de membra--- nas, se producía un aumento significativo de los valores -- de corticoides en líquido amniótico, siendo este hecho más significativo a partir de las 16 horas post-rotura.

En realidad, parece que existe una interrelación entre la formación del surfactante y el metabolismo de los corticoides fetales, y ésta sería la razón que pudiera ex-

plicar el efecto beneficioso que ejerce la rotura precoz de membrana sobre la producción de surfactante pulmonar.

5) TRABAJO DE PARTO:

Estudiando la acción de ciertas drogas, se observó que el metabolismo corticoideo y el metabolismo surfactante podrían estar correlacionados como antes mencionamos. La interrelación entre unas y otras sustancias, fue lo que motivó su estudio, en función de la presencia o no del parto.

En sus últimos años, diversos autores habían informado que durante el parto se produce un aumento del nivel de las sustancias corticoideas.

Paralelamente, se habían publicado hechos que relacionaban el Síndrome de Distres Respiratorios neonatal y los niveles de cortisol. Por ejemplo BAUER y COLLS., que en 1.974 (11) realizaron mediciones de cortisona en el plasma materno y en los vasos umbilicales, informaron que dichos niveles aumentaban progresivamente después de la rotura de las membranas, siendo el aumento significativo desde el punto de vista estadístico a partir de las 16 horas de haberse producido aquella, lo que denota una disminución, también estadísticamente significativa, de la incidencia de Síndrome de Distres Respiratorio en estos grupos.

MURPHY en 1.974 (106), estudiando los valores de cortisol en los vasos umbilicales, halló que los recién nacidos que posteriormente presentaron Síndrome de Distres Respiratorio: tenían unos valores significativamente más bajos que los que no los presentaron. Previamente NAEYE Y COLLS., en 1.971 (108), demostraron que las adrenales de

los recién nacidos muertos por síndrome de membranas hialinas, pesaban menos que las de los que murieron por otras causas.

FENCL y TULCHINSKI en 1.975 (50), hallaron una muy buena correlación entre los niveles de cortisol en el líquido amniótico y los valores del índice lecitina-esfingomielina.

CABERO Y COLLS., en 1.975 (31), realizó un estudio en el que valoraba las diferencias del índice lecitina esfingomielina antes y durante el parto, destacando que la determinación previa al mismo, se realizó dentro de la semana anterior al del día del inicio del parto.

Los resultados obtenidos, indican que durante el parto los valores de las sustancias surfactantes, eran más altos que los obtenidos en la semana anterior al mismo.

Todo esto permite indicar que probablemente algún factor relacionado con el parto, hoy por hoy todavía desconocido, puede influir sobre la formación y/o liberación de sustancias surfactantes.

Estas consideraciones permitían explicar en parte, las ocasionales discrepancias observadas entre los valores bajos de las sustancias surfactantes y su falta de correlación con la presencia del Síndrome de Distres Respiratorio del recién nacido, lo que indicaría que probablemente exista una mejor correlación entre los niveles de dichas sustancias en el líquido amniótico en el momento del parto y la presencia de distress respiratorio neonatal, que no entre las mismas, durante el embarazo y el mencionado Síndrome.

6) ACCION SOBRE LA MADURACION PULMONAR DE DETERMINADAS INFECCIONES FETALES:

Igualmente, se ha observado una aceleración de la aparición del surfactante en fetos infectados con estafilococos aureos. No se conoce exactamente el mecanismo de esta acción, que pudiera ser secundaria al aumento de la producción de corticoides en la situación del stress, pero puede responder también a cambios en el flujo placentario o en el metabolismo materno, aunque se ha demostrado que otros gérmenes determinan por el contrario una deplección de surfactante, por ejemplo la escherichia coli.

Es curiosa la concordancia de estos datos con las observaciones de NAEYE (108), de que los fetos humanos que han presentado infección intraamniótica, parecen como protegidos de la enfermedad de las membranas hialinas tan relacionadas con el surfactante pulmonar.

7) ACCION DE DIVERSOS FARMACOS SOBRE LAS SUSTANCIAS SURFACTANTES:

7.1.- Corticoides

Las descripciones, ya clásicas, de la prolongación en el tiempo de gestación que acontece hasta el 40% de los fetos humanos anencéfalos y en los que suelen existir una hipoplasia suprarrenal coexistente con defectos en la formación de la hipófisis, semeja grandemente al modelo animal estudiado en los terneros de la raza Bobstein Friesian y en los de la raza Guermesey.

Estas y otras observaciones, hicieron a LIGGINS (89) intentar la manipulación de estos mecanismos de con--

trol, y así demostró que la electrocoagulación del lóbulo anterior de la hipófisis fetal prolongaba la gestación;-- la administración de ACTH u hormonas corticoideas disminuí a el tiempo de gestación cuando se le administraba al feto intraútero, aún cuando esto no ocurría en ovejas. Estas ex-periencias sugerían la existencia de un mecanismo de Feed-back desde el organismo fetal al organismo materno, que e-controlaría el momento del parto. Se podría pues achacar, - que los corticoides presentan una gran importancia, tanto en el desencadenamiento del parto, como sobre la madura---ción fetal. Hablaremos pues, en primer lugar, de la acción de los corticoides.

Se conoce que los corticoides pueden activar fun-ciones enzimáticas, tales como las fosfatasas alcalinas en las vellosidades intestinales embrionarias, MOOG (100), e in-cluso provocar una más precoz aparición de las mismas en - el intestino fetal, siendo estas mismas afirmaciones apli-cables a la secreción de invertasa, DOELL (41). También es-timula la formación de la glutamina sintetasa y de la tiro-sina aminotransferasa.

Quizá más interesante, sea su relación con la sín-tesis de adrenalina. La noradrenalina predomina cuantitati-vamente en los fetos en edades precoces de gestación, pero segun avanza la edad fetal, aumenta la cantidad de adrena-lina, llegando en el feto a término a la existencia casi -exclusiva de adrenalina; esto parece relacionarse con la -activación de la enzima encargada de la metilación de la -noradrenalina y paso de ésta a adrenalina por los corticoi-des, PARKER (114). Esta metilación se realiza bajo la ac---ción de la feniletanolamina-N-metiltransferasa. La activa-ción de esta enzima por los corticoides, se demuestra por-que la decapitación de los fetos determina disminución de-

la formación de adrenalina y aumento de las cantidades de noradrenalina, mientras que la administración de corticoides al feto actúa en sentido contrario.

Llama inmediatamente la atención que una N-metil transferasa es la responsable del paso de fosfatidil etanolamina a lecitina, y por similitud se puede suponer que -- los corticoides pueden presentar un papel importante en la producción del surfactante pulmonar y de la maduración fetal.

En 1.972 LIGGINS y HOWIE (92), informaron que en un estudio controlado administrando corticoides a las madres, obtenían un descenso significativo de la incidencia del síndrome de distres respiratorio y de la mortalidad de -- los recién nacidos tratados; sin embargo no llegaron a observar aumentos significativos del índice lecitina-esfingomielina, incluso a los 6 días postratamiento. Les indujo a afirmar que el índice lecitina esfingomielina, tras un tratamiento con corticoides no se correlaciona con la incidencia del síndrome de distres respiratorio. Por otro lado, SPELLACY y COLLS. en 1.973 (148) también observaron lo previamente informado por LIGGINS (92), pero con un aumento significativo del índice lecitina esfingomielina.

Por otra parte GAMISSANS y COLLS en 1.974 (53), administrando 4 miligramos de betametasona cada doce horas a la madre durante una semana, hallaron incrementos del índice lecitina esfingomielina, significativamente más importantes que en el grupo control; estos hallazgos fueron también comunicados por ANTTOLAINEN y RHEN en 1.974 (7), así como por WESCELOVSKY y COLLS., también en 1.974 (160).

BADEN (9) demuestra que la administración de cor

ticoides postparto al feto no le protege de este síndrome.

GARDNER (54), demuestra incluso la desaparición de la síntesis de Dipalmitol en los pulmones expuestos a ozono.

7.2.- ACCION DE CIERTAS HORMONAS SOBRE LA MADURACION PULMONAR

En 1.972 REDDING Y COLLS. (123) demostraron que en ratas adultas tratadas con tiroxina, se producía un incremento de la producción del surfactante asociado con una hipertrofia de las células alveolares de tipo II junto con un aumento del número de corpúsculos osmiófilos. En 1.973 WU y COLLS.(167), observaron, que inyectando tiroxina directamente al feto de ratas en el día 24-25 de gestación, obtenía una maduración pulmonar importante a las 48 horas. REDDINGS y COLLS.(123) hallaron que los valores de tiroxina en el suero eran muy bajos en los recién nacidos afectados de síndrome de distres respiratorio. En cuanto a su acción, se supone que al ser capaz de producir un aumento de determinadas enzimas, pudiese actuar como inductor enzimático.

Viendo el efecto de ciertas drogas, como la heroína, se observó por GLASS y COLLS. en 1.973 (55) que las madres adictas a la heroína, tenían hijos que presentaban una incidencia más baja de síndrome de distres respiratorio, que las no adictas.

En 1.973 GLUCK (63) observó en una serie de diez pacientes adictas a la heroína, también unos valores de índice lecitina esfingomielina superiores a los del grupo control. Con otras drogas del tipo de morfina, al inyectar la en fetos de conejo, trabajo efectuado en 1.972 y 1.973.

por TAEUSCH (152), observaron que aceleraba la maduración pulmonar desde el punto de vista histológico. La posible vía de actuación de estas drogas es totalmente desconocida, aunque pudiese actuar como una forma de stress que pudiera provocar un aumento en la secreción endógena de cortisol.

7.3.- BETAMIMETICOS

GAMISSANS, 1.974 (53) comunicaba que tras la administración de betamiméticos (ritodrine), encontraba un aumento significativo en los valores de lecitina esfingomielina en líquido amniótico.

Anteriormente KERO 1.973 (76), informó de una menor incidencia de Síndrome de distress respiratorio en los hijos de las madres que habían recibido ritodrine como tratamiento de una amenaza de parto prematuro.

Resultados similares fueron encontrados por RENAUD y CHAMBRON (125) perfundiendo intravenosamente ritodrine.

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo, tales como PARDI Y BENZI (113) que no encontraron modificaciones en la aparición del distress respiratorio.

8.) ACCION DE LA PATOLOGIA DEL EMBARAZO SOBRE EL-SURFACTANTE PULMONAR:

8-1" En lo que respecta a la isoimmunización, para algunos autores como BRYSON y COLLS 1.972 (28), y DORAN y COLLS. 1.974 (43), los valores de los fosfolípidos se corresponden con la edad gestacional y traducen la madura---

ción pulmonar fetal; para GLUCK y COLLS 1.973 (63), en los grados de afectación fetal grave, el desarrollo y maduración pulmonares está retrasados posiblemente debidos a la anemia. WHITFIELD en 1.973 (163), indicó que los valores de los fosfolípidos estaban dentro de los límites normales, en aquellos casos en que el grado de anemia fetal no era severo.

Para otros autores como SKJOERAASEN Y LINDBACK - en 1.975 (146), la hemólisis intrauterina de grado medio - puede estimular o acelerar la producción de lecitina, mientras que una severa hemolisis puede inhibir la producción de lecitina.

En algunos casos, el grado de anemia por sí solo no va a contribuir al desarrollo del síndrome de distres respiratorio, más que a través de su deficiencia en la producción de surfactantes.

8.2.- Diabetes: es éste un capítulo de sumo interés, dado que en estos casos, al tener que finalizar la gestación antes del término, es preciso conocer correctamente la maduración del feto, previa a su extracción; se conoce por otro lado, que las madres diabéticas tenían una mayor probabilidad de que sus hijos presentasen síndrome de distres respiratorio.

GLUCK Y KAULOVICH en 1.973 (63), atendiendo a la clasificación de Priscilla White, observaron que en las pacientes de los grupos A, B y C la maduración se retrasaba del límite normal, en cambio en los grupos D, E y F se adelantaba.

WHITFIELD y COLLS., en 1.973 (163), informaron - que en un tercio de los casos, no se observaba el aumento - de la lecitina al final del embarazo; en un estudio poste- rior, comunicó que tanto en el grupo de diabetes francas co- mo en las prediabéticas, observaba a veces un descenso de- la lecitina esfingomielina con gran probabilidad de presen- tar síndromes de distres respiratorio. DORAN y COLLS., en- 1.974 (43), de diez pacientes con trece determinaciones, no- hallaron ningún retraso de maduración pulmonar en los fe- tos de pacientes de los tipos A, B y C.

En 1.973 DUNN y BHATNAGAR (45), presentaron en - una casuística de 10 casos, un caso de diabetes tipo D que nació en la semana 34 y presentó síndrome de distres respi- ratorio, lo que va en contra de lo aportado por Gluck y Ku- lovich.

DUHRING y THOMPSON (44) en 1.975, apuntaron la - posibilidad de que la valoración de los fosfolípidos en el líquido amniótico, no predecía la maduración pulmonar en el caso de diabéticas.

8.3.-Toxemia e hipertensión. Era necesario saber - que ocurría con los valores de los surfactantes en estos - casos, con el fin de observar si se correlacionaban con la edad de gestación, y si estaban en relación con la madura- ción fetal. Según GLUCK (63) y DONALD en 1.973 (42), indi- caron que en estos casos, la determinación del índice leci- tina-esfingomielina continúa siendo válida como índice pre- dictivo del síndrome de distres respiratorio neonatal; tam- bién afirmaban que en los casos de toxemia, la maduración- pulmonar está acelerada en relación con un grupo control.

Para CABERO y COLLS., en 1.976 (32), no obtuvieron valores altos en estos casos, sino todo lo contrario, valores que estaban en el límite inferior de la normalidad o incluso más bajos tanto de lecitina como del índice de esfingomielina y del índice palmítico intraparto.

8.4.-Niños de bajo peso al nacimiento en relación con su edad gestacional. SMALL-FOR-DATES.

Se tenía conocimiento de que estos recién nacidos tenían una incidencia inferior de síndrome de distress respiratorio neonatal (USHER, 1.970 y DAHMS, 1.974 (159) - (40)).

El hecho de que haya una incidencia inferior de deficiencia de surfactantes, podría ser explicado por la teoría de que el stress intrauterino mantenido, podría provocar un aumento de la maduración pulmonar.

En estos casos, los valores de los fosfolípidos se correlacionan bien con la edad gestacional, eventualidad que puede ser usada en el diagnóstico diferencial entre un prematuro y un SMALL-FOR-DATES hacia el final del embarazo, puesto que ecográficamente, si no se dispone de una seriación es imposible llegarlo a definir. Por ello, la determinación de los surfactantes en estos casos, resultan de gran ayuda al obstetra.

9) PASO DEL SURFACTANTE PULMONAR AL LIQUIDO - AMNIOTICO.

Otro punto que conviene aclarar, es cómo se realiza el paso del surfactante pulmonar al líquido y si lo que medimos en líquido amniótico es principalmente surfactante tensioactivo pulmonar.

TOWERS (155) y SETNIKAR (142) en 1.959 y ADAMS (4) y SCARPELLI (131) en 1.963 y 1.965 respectivamente, observaron en diferentes especies animales, que el fluido bronquial se formaba en los alveolos y después pasaba periódicamente al líquido amniótico.

ADAMS (3) en 1.966 analizando el fluido traqueal de la oveja, encontró una cantidad de cloro superior a la hallada en sangre materna y fetal, así como en líquido amniótico, lo que hacía pensar que la mayor cantidad de cloro era de origen pulmonar.

BIGGS y DUNCAN (17) en 1.970, haciendo determinaciones seriadas de cloro en líquido amniótico, vieron que las concentraciones de éste sufrían variaciones en forma de picos de lo que dedujeron que estos picos podrían tratarse de expulsiones intermitentes del fluido pulmonar a través de la glotis al líquido amniótico. Apreciaron también que estos picos de cloro, coincidían frecuentemente con los picos de fosfolípidos totales y los de lecitinas.

Parecía pues pensar honradamente, que la lecitina pasaba a través de la glotis desde el pulmón al líquido amniótico.

El propio BIGGS (19) en estudios posteriores ---

(1.974), observó que existía una buena correlación entre los valores de fosfolípidos totales y lecitinas en el exudado traqueal y en el líquido amniótico.

Estudios efectuados en líquido amniótico por REYNOLDS y COLLS., (126), en 1.972 y CLEMENTS (37) en 1.973, con precursores radioactivo el primero y con proteínas específicas el segundo, hacen pensar que el aporte de lecitina por parte del pulmón fetal al líquido amniótico es el más importante, siendo mucho menor el que se origina a partir de la orina o del suero fetales, en contra de las ideas de CONDORELLY y COLLS., en 1.974 (38) que creen lo contrario.

Sea o no cierto el hecho de que el aporte pulmonar sea el más importante en la concentración de lecitina en líquido amniótico, lo seguro es que, como ha demostrado KNELSON (84), la concentración de fosfolípidos tensoactivos en líquido amniótico, crece progresivamente a lo largo de la gestación produciéndose un aumento brusco hacia la semana 35.

10) CAMBIOS EN EL SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO

En los casos en que los recién nacidos padecen un síndrome de distres respiratorio, que le lleva a hacer una membrana hialina, el fenómeno fisiopatológico esencial parece ser una incapacidad del alveolo para conservar un volumen residual, por la falta de surfactante.

Efectivamente, en el plano bioquímico, se encuentra una clara disminución de lecitinas de actividad -

tensio-activa en los pulmones de estos niños que hacen una membrana hialina.

Se conoce también, que la substancia tensioactiva está presente en el pulmón fetal desde las veinticuatro semanas.

La membrana hialina no se produciría pues, por una falta de surfactante, sino que más bien parece estar en relación con un agotamiento del mismo, y una falta consiguiente de producción.

Esto ocurre esencialmente en prematuros, y más aún cuando se dan ciertas circunstancias, como sufrimiento fetal, diabetes, gemelaridad, o nacimiento por cesárea.--- Sin embargo, esto no ocurre después de las treinta y seis semanas de gestación.

C) VALOR CLINICO DE LA DETERMINACION DEL INDICE

LECITINA/ESFINGOMIELINA EN LIQUIDO AMNIOTICO

Basándose en dichos conocimientos, éstos autores pensaron que la determinación del índice lecitina/esfingomielina en líquido amniótico, sería un buen test de madurez fetal.

El estudio electroforético de los fosfolípidos neutros del líquido amniótico, les puso de manifiesto que las concentraciones de esfingomielinas y de lecitina, tienen una misma subida hasta la semana 35, siendo sus concentraciones prácticamente iguales, Pero después de la semana 35, la concentración de lecitina aumenta bruscamente, mientras que la de esfingomielina queda igual o decrece.

GLUCK y COLLS fueron los pioneros en el estudio de la relación entre los fosfolípidos y el síndrome de distress respiratorio, y fueron también quienes en 1.971, introdujeron en la clínica el estudio del índice lecitina/esfingomielina en líquido amniótico, para conocer la madurez pulmonar e indirectamente la maduración global del feto, ya que si maduran sus pulmones, porqué no van a madurar el resto de los órganos.

Estos autores recurrieron a la relación entre las dos sustancias, con el fin de eliminar las posibles variaciones en la concentración de lecitina, debido a las modificaciones en la cantidad de líquido amniótico.

Ademas, con su metódica se determina únicamente la lecitina que está esterificada con ácidos grasos, los cuales solamente se encuentran en el fluido pulmonar, aspirado gástrico o meconio, mientras que se eliminan los ácidos grasos que esterifican las lecitinas de la piel fetal, membranas, placenta y saliva.

Estos mismos autores, afirmaron despues, de un gran número de observaciones clínicas, que cuando el índice de lecitina/esfingomielina era menor de uno, los recién nacidos tenían muchas probabilidades de hacer un distres respiratorio por inmadurez pulmonar.

Incluso cuando era de 1'5, había un 90% de casos que hacían un distres respiratorio.

A los trabajos de Gluck, siguieron un sinfin de comunicaciones e incluso modificaciones del método.

Finalmente, se informaba que cuando el índice de lecitina/esfingomielina era de dos, el pulmón estaba maduro y el distres respiratorio en condiciones normales, no tenía porqué sobrevenir.

D) OBJETO DE LA TESIS

=====

El objeto de la tesis en primer lugar, es estudiar el valor del índice lecitina/esfingomielina en el líquido amniótico a lo largo del embarazo, para la predicción de la madurez fetal intraútero, tanto en gestaciones normales, como en aquellas que presentaron una patología - (Diabetes, Hipertensión etc.) y comprobar si los valores - hasta ahora tenidos como normales, coincidían con otros parámetros como la edad gestacional y el peso fetal.

También, intentamos demostrar la eficacia del método para predecir, si el recién nacido hará o no, un distres respiratorio, después del nacimiento.

III.- MATERIAL Y METODO

MATERIAL Y METODO

=====

MATERIAL

NUMERO DE CASOS ESTUDIADOS.- El material para esta tesis procede del Departamento de Obstetricia y Ginecología en el Hospital Clínico de Sevilla.

Se han estudiado 168 gestantes a las cuales se han realizado 196 determinaciones.

En algunos casos se efectuaron hasta tres determinaciones seriadas, para el control de la madurez fetal.

En veintiseis embarazadas se repitió por dos veces, y en el resto, sólo se hizo una determinación.

PARTICULARIDADES DEL GRUPO ESTUDIADO

Edad.- La edad media del grupo fue de 30 años.

Había 14 mujeres con menos de 20, en 130 casos - la edad oscilaba entre 20 y 40 años, y en 24 la edad era superior a los 40 años.

Paridad.- Había 36 primiparas y 132 multíparas.

TIPOS DE GESTACIONES.

Gestaciones normales.- Un total de 75 mujeres --

presentaron gestaciones sin patología y la indicación de la amniocentesis se hizo para control de la madurez fetal-exclusivamente.

GESTACIONES CON PATOLOGIA

En nuestro material que manejamos, existían 93 embarazadas que presentaban una patología, que explicamos a continuación:

A) Diabetes. - Encontramos 35 casos con problemas del metabolismo hidrocarbonado.

Siguiendo la clasificación de Priscilla White se reparten de la manera siguiente:

Diabetes tipo C. 2 casos

Diabetes tipo B. 7 casos

Diabetes tipo A. 26 casos

B) Hipertensión. - En este grupo había también -- 30 gestantes que presentaban hipertensión.

En 9 casos se trataba de hipertensión leve (T.A. S.14-16), 13 casos presentaban una hipertensión moderada, entre 16 y 18 de máxima y en 8 casos se trataba de hipertensiones graves (T.S. mayor 18).

C) Isoinmunización. - En 14 casos existía una isoimmunización RH. En 5 casos la isoimmunización era grave y en los restantes era discreta o moderada.

D) Amenaza de parto prematuro. - Estaban sometidas a tratamiento con Ritodrine 14 mujeres, la mayoría por amenaza de parto prematuro.

La que menos, tomó Ritodrine durante cuatro días; algunas hasta dos meses.

La dosis media fue de tres comprimidos de diez miligramos cada 24 horas.

Como norma, a las embarazadas que ingresaban con trabajo prematuro de parto, se les administraba Ritodrine en perfusión venosa hasta que cedían las contracciones, todo ello por control tocográfico. Después se pasaba a tratamiento intramuscular, y dos días después a oral, el cual se mantenía hasta el final.

MOMENTO DE LA GESTACION EN QUE SE EFECTUO LA --- AMNIOCENTESIS

Las primeras muestras se obtuvieron en la semana 26 después de la última regla -antes no lo creíamos oportuno-.

Procuramos hacer determinaciones en líquido amniótico en todas las semanas de gestación y así hemos podido obtener una curva patrón a lo largo del embarazo -que más tarde se comentará-.

LA ECOGRAFIA PARA MEDIR EL DIAMETRO BIPARIETAL

Al efectuar la ecografía para hacer la amniocentesis además de observar las características de la placenta, así como su localización y la cantidad de líquido am-

niótico, medimos el diámetro diparietal, dato que anotamos para hacer un estudio paralelo entre los índices de lecitina/esfingomielina y el diámetro biparietal.

Poseemos una curva aritmética de crecimiento del diámetro biparietal a lo largo del embarazo por semanas, - que nos ha ayudado a verificar en algunos casos posibles, - errores de la edad gestacional.

Estas mediciones se efectuaron en un ecógrafo bidimensional de imagen móvil, tipo Vidoson de la casa ----- Siemens.

CREATININA EN LIQUIDO AMNIOTICO

Otro parámetro que determinamos en la muestra de líquido amniótico fue la concentración de creatinina, según el método de JAFFE con desproteínización.*

Y hemos realizado una curva matemática de la cantidad de creatinina en líquido amniótico a lo largo del embarazo, que también comentaremos más adelante y que nos sirvió para interpretar algunos datos por posibles fallos en la edad gestacional.

TERMINACION DE LOS PARTOS

Los partos, como es habitual en nuestra clínica, terminaron en su gran mayoría, tras estimulación con goteo endovenoso de Syntocinon y analgesia con Tiobarbital, con aplicación de ventosa, o parieron espontáneamente. El por--centaje de cesárea es elevado, debido a la incidencia de em

* POPPER Y COLLS. Biochim 2 291 394 1.973

barazos patológicos que recoge el presente estudio. Esquemáticamente se reparten de la siguiente manera:

| | |
|---|--------|
| Estimulación-Ventosa-Analgesia EVA = | 33'5 % |
| Estimulación-Analgesia-Espontaneos EAE = | 29'8 % |
| Estimulación-Analgesia-Forceps EAF = | 1'45% |
| Estimulación-Analgesia-Bracht EABr = | 1'45% |
| Estimulación-Analgesia-Ventosa de prueba EAVp | 2'9 % |
| Espontaneos Esp = | 3'65% |
| Cesareas = | 27 % |

METODO SEGUIDO PARA EL ESTUDIO DEL INDICE DE LE
CITINA-EFINGOMIELINA

1°. RECOGIDA DE LAS MUESTRAS

El liquido amniótico se extrajo por amniocentesis, después de haber localizado y evitado la placenta -- por ultrasonidos.

La amniocentesis siempre fue transparietal teniendo y guardando todas las precauciones de asepsia.

En la mayoría de los casos, logramos extraer líquido amniótico en una cantidad aproximada de 10 c.c., ya que como dijimos más arriba determinábamos también la --- creatinina y paralelamente se efectúa el estudio de la ce lularidad del líquido amniótico.

Las punciones se practicaron con aguja fina y larga del tipo usado para las punciones lumbares.

La paciente está en decúbito supino y se le ha mandado orinar previamente, para vaciar la vejiga y evitar o reducir al máximo el riesgo de puncionarla.

No utilizamos anestesia local, pues es mayor el dolor que produce la aguja utilizada para este menester, que el que pudiera producir la aguja que empleamos para la punción.

Naturalmente la experiencia es la que dirige la aguja, atravesando los distintos planos hasta la cavidad amniótica.

PRECAUCIONES, ERRORES Y POSIBLES COMPLICACIONES DE LA AMNIOCENTESIS

Como ya apuntábamos, debemos evitar la zona de inserción placentaria en la punción.

No debemos hacer más que las amniocentesis prescritas y en el momento oportuno.

Las muestras que presentan sangre, deben ser de sechadas, pues el líquido sanguinolento puede ser difícil o imposible de interpretar. En efecto, si hay más de 0'05 ml. de sangre en 3 ml. de líquido amniótico después de -- centrifugado, puede obtenerse una proporción de lecitina-esfingomielina de 2, es decir, un resultado quizás falso positivo.

La expulsión reciente de meconio, dificulta tam-

bién la concentración significativa de los lípidos del líquido amniótico.

Por otra parte, si el líquido amniótico permanece a la temperatura ambiente, en reposo, más de una hora, pueden surgir problemas relativos a proporciones falsamente bajas, ya que el líquido amniótico contiene fosfolipasas que desintegran la lecitina.

Por ello, todas nuestras muestras o se procesaban de inmediato o se dejaban en congelador hasta el momento del procesamiento.

Nosotros no hicimos tomas a través de la vagina, pero desde luego, son inaceptables las muestras vaginales que contienen moco, detritus y bacterias, siendo únicamente válidas aquellas en que el líquido fluye libremente.

COMPLICACIONES DE LA AMNIOCENTESIS

En ninguno de nuestros casos, se produjeron complicaciones, ni maternas, ni fetales, después de tomar las medidas que comentamos; sin embargo, no hay que olvidar la posibilidad de que puedan producirse. Así:

NADLER en 1.970 (107) publicó un caso de muerte materna por hemorragia grave, después de una amniocentesis.

Se han descrito casos de peritonitis como complicación de la amniocentesis, así como otras infecciones en el trayecto seguido por la aguja de punción.

En casos de isoimmunización, ésta puede agravarse tras la amniocentesis, si no se tiene mucho cuidado y se evita la placenta, o se repiten de manera indiscriminada las punciones y sin una indicación precisa y terminante.

Algunos autores refieren la posibilidad de provocar el parto tras una amniocentesis POMERANCE, 1.968 -- (120).

En nuestros casos no surgió tal accidente.

La posibilidad de agredir al feto, (de escasa importancia) o lesionar el cordón umbilical, son también posibles, pero disminuye sensiblemente si se realiza control ecográfico.

2°.- PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

El procesamiento de las muestras se realiza siguiendo el método de Gluck, introduciendo la técnica de precipitación de la lecitina con actividad surfactante, con acetona fría.

Se utiliza como revelador de la placa una solución de ácido fosfomolibdico.

No toda fracción de lecitina aislada e identificada en líquido amniótico es tensioactiva. Por ello, se hace la precipitación con acetona fría, paso crucial, ya que es un método adecuado para concentrar la fracción de lecitina tensioactiva de la lecitina total.

Las determinaciones fueron efectuadas por el --

Doctorando en el Laboratorio de Cromatografía, bajo la supervisión del Doctor Fabiani, Jefe de la Unidad de Cromatografía del Laboratorio Central.

EXTRACCION DE FOSFOLIPIDOS

-Centrifugar 6 ó 7 ml. de líquido amniótico durante cinco minutos a 4.000 revoluciones por minuto.

-Filtrar el sobrenadante.

-Tomar 5 ml. y llevarlos a un embudo de decantación, añadiéndole 15 ml. de cloroformo-metanol (2:1).

-Agitar durante 5 minutos al menos.

-Colocar en un embudo de papel de filtro Whatman nº1 y en su interior añadir sulfato sódico anhidro.

-A través de ese filtro, filtrar la capa clorofórmica (la inferior) a una pera.

-Evaporar el contenido de la pera a sequedad.

-El extracto, disolverlo en 0'75 ml. de cloroformo. El líquido resultante debe ser claro, independiente de su color. Si está turbio, indica residuos de agua, y ésta se quita haciendo lavados en cloroformo-metanol (2:1).

-Como ya dijimos, el extracto de la pera se disuelve en 0'75 ml. de cloroformo y se pasa a un cono de centrífuga.

- Evaporar a sequedad con nitrógeno.
- Colocar el tubo con el extracto en un baño de hielo.
- Con una pipeta Pasteur, añadir dos gotas de acetona helada.
- Dejar el cono en reposo en el baño de hielo durante quince minutos.
- Centrifugar a 3.000 r.p.m. 2 minutos.
- Tirar el sobrenadante y poner el cono hacia abajo, encima de un papel de filtro.
- Secar el precipitado con nitrógeno.
- Disolver el precipitado en 30 microlitros de cloroformo y sembrar 15.

TIPOS DE PLACAS

Usamos las de Silicagel G, después de haber descartado otras placas preparadas por nosotros, por no encontrar ventajas.

PATRONES

Lecitina: 10 mg. en 10 ml. de cloroformo.

Esfingomielina: 10 mg. en 10 ml. de cloroformo.

Cefalina: 10 mg. en 10 ml. de cloroformo.

SOLVENTE

1). Cloroformo-metanol-agua-ácido fórmico (60:30:6%

REVELADORES

Se puede utilizar:

Acido fosfomolibdico 10 gr., en 100 ml. de metanol.

Acido sulfúrico al 50%.

Revelador de mercurio. Se hace así: Se disuelven 1'6 gr. de molibdato amónico en 12 ml. de agua y se rotula 1°; 4 c.c. de clorhídrico concentrado, 1 ml. de mercurio y 8 ml. del rotulado anteriormente 1°; se agitan durante 30 minutos.

Filtrar y al filtrarlo, rotularlo con el num. II°.

A 20 ml. de acido sulfúrico concentrado se le añade el frasco rotulado II° y el resto del 1°.

Enfriar y diluir a 100 c.c. con agua.

De estos reveladores, el que hemos utilizado rutinariamente fué el ácido fosfomolibdico en metanol.

SIEMBRA DE LA MUESTRA

Una vez obtenidos los 15 microlitros (como ya

explicamos al hablar de procesamiento de muestras), los colocamos a 1-1'5cm. del límite inferior de la placa, formando una línea de aproximadamente 1, 1'5 cm.

Con el propósito de identificar los distintos fosfolípidos, sembramos los patrones (lecitina, esfingomielina, principalmente) del mismo modo que hicimos con la muestra de líquido amniótico.

A continuación, se sitúa la placa en posición vertical en un tanque de revelado, en el que se ha introducido el solvente ya mencionado.

El tiempo de revelado suele oscilar entre 60 y 90 minutos, para obtener una distancia de revelado de 15-cm. a partir del origen.

Posteriormente, se somete la placa a desecación a temperatura ambiente durante 5 ó 10 minutos; a continuación se le aplica el revelador y se introduce en una estufa a unos 100 grados, hasta que aparezcan las diferentes manchas que corresponden a los distintos fosfolípidos.

Se pasa la placa a una cubeta con amoníaco para decolorar las manchas, y acto seguido se puede leer la placa en el densitómetro.

Con este aparato, se inscriben unas gráficas en las que se determina porcentualmente el área que corresponde a cada fosfolípido.

Se dividen las correspondientes a la lecitina y

a la esfingomielina y observamos si el cociente es inferior, igual o superior a dos, índice estimado de madurez fetal.

3°. INTERPRETACION DE LAS PLACAS

Las distintas fracciones que aparecen en las -- placas de cromatografía, merecen un especial comentario.

Empezaremos hablando de ella, por la que aparece en la zona inferior de la placa, y continuaremos poste--- riormente hablando de las demás, según se van presentando en el desarrollo desde abajo hacia arriba.

A) La primera que aparece es la lisolecitina.

Esta fracción con un poder hemolítico intenso, aparece en una baja concentración en el líquido amniótico a todo lo largo de la gestación y procede de la degrada--- ción de la lecitina presente en el líquido amniótico. Esta fracción, sufre un ligero descenso porcentual a lo largo de la gestación; este descenso puede deberse al aumento progresivo porcentual del resto de las fracciones.

B) La siguiente fracción a estudiar es la esfin gomi elina, fracción que puede aparecer en las cromatogra--- fías representada como una banda única, situada inferiormente a la lecitina o como banda doble. Es muy importante conocer este hecho para no atribuir a una de las bandas - de esfingomielina los valores de lisolecitina, disminuyen do considerablemente el valor de la esfingomielina y fal seando el índice de lecitina-esfingomielina, posible fuen te de errores en el diagnóstico de la madurez fetal. La - representación en dos fracciones de las diversas esfingo-

mielinas presentes en el líquido amniótico, ocurre cuando se aumenta la probabilidad de la fase móvil, lo que facilita la separación de estas fracciones de esfingomielinas. A lo largo de la gestación, se observa una disminución progresiva en los valores de esfingomielina, disminución que se hace más acusada a partir de la semana 36, lo que en gran parte, influye en la brusca elevación de la fracción lecitina/esfingomielina en esta semana, para seguir decreciendo hasta llegar a la 42 semana, momento en el que la curva se estabiliza y comienza un aumento progresivo, que es más rápido. Este aumento, es en parte responsable de la -- disminución de la relación lecitina/esfingomielina en semanas avanzadas de gestación.

C) La fracción correspondiente a la lecitina es la que sufre mayores modificaciones a lo largo de la gestación. Existe un progresivo aumento de los valores absolutos de lecitina a lo largo de toda la gestación, pero - que se manifiesta acusadamente a partir de la 35 semana - de embarazo, momento en que comienza una lenta progresión ascendente que sitúa los valores previos de un 20% hasta esta semana, en valores del 30% y superiores en semanas en que la madurez fetal es evidente. En esta fracción reside la clave de la maduración pulmonar, ya que es éste com--- puesto como se ha observado, el que produce un acelerado ritmo en el pulmón, tanto en los animales adultos como en los fetos maduros; sin embargo, sorprendentemente los resultados de esta sola fracción, no son tan expresivos so--- bre la maduración pulmonar, como los que se obtienen utilizando el cociente de lecitina /esfingomielina.

Ello se debe a que este cociente elimina uno de los principales factores de error a que están sometidos - todos los estudios del líquido amniótico, y es el descono- cimiento del volumen del mismo, dato sin el cual no pode-

mos valorar realmente las cifras de sustancias porcentual, ya que con poco líquido un feto será capaz dar cifras altas de una sustancia, cifras que no daría el mismo feto con mayor cantidad de líquido.

D) Fosfatidil serina es la fracción que con la lisolecitina sufre menos variaciones porcentuales a lo largo de la gestación. Es prácticamente constante a lo largo de toda la gestación.

E) Fosfatidil etanolamina es una fracción que no muestra grandes alteraciones a lo largo de la maduración fetal, no pudiendo ser utilizada por ello con este fin sus determinaciones.

En las figuras I, II, y III se observan distintas placas en las que el índice lecitina/esfingomielina, fué en ellos, respectivamente, menor de dos, igual a dos y superior a dos, correspondiendo la interpretación grafica de las mismas, por densitometría, a las figuras, Iay IIa (en la fig. III se incluye la interpretación densitométrica de la misma, para observar su correspondencia.

4°) ANALISIS MATEMATICO DE LOS RESULTADOS

Hemos intentado representar matemáticamente en una gráfica (IV-a), la evolución del índice L/E a lo largo del embarazo en gestantes normales, depurando los posibles errores de la edad gestacional con otros parámetros diagnósticos, como son el valor del diámetro biparietal, medido por ecografía (Graf XIII) y la creatinina en el líquido amniótico (Graf. XIV).

También hemos realizado una representación mate

mática en los casos en que existía patología, concretamente en los casos de diabetes (VII-a) e hipertensión (IX-a), con el fin de poder comparar los resultados con los de -- los casos normales y conocer la influencia que podría tener dicha patología sobre la maduración pulmonar, que representamos en la grafica IX-b.

Paralelamente, hemos construido con el mismo método matemático, la curva de crecimiento del diámetro biparietal a lo largo del embarazo, así como la evolución de los valores de creatinina en el líquido amniótico, para poder disponer de más de un parámetro a la hora de definir los que hemos dado en llamar falsos positivos y falsos negativos.

Falsos positivos serían, los niños nacidos dentro del plazo de la semana siguiente a la última determinación del índice lecitina/esfingomielina, cuyo valor fuese mayor o igual a dos y hubiesen sufrido distres respiratorio.

Falsos negativos en estos casos, serían aquellos que por el contrario no hubiesen padecido distres respiratorio, a pesar de ser su índice menor de dos.

Para determinar la existencia o no de diferencias significativas entre los parámetros de la muestra en estudio, realizamos los siguientes Test estadísticos:

Coeficiente r de correlación de Pearson

Cálculo de homogeneidad de las varianzas mediante la F-Snedecord.

Diferencias significativas de medias mediante la T-Student.

Coef. r de Pearson: este coeficiente permite estudiar la relación entre dos variables cuantitativas.

Método.- Si el valor de r es mayor que el obtenido en las tablas para $v=N-2$ grados de libertad, siendo N el total de efectivos de la muestra, y una probabilidad 0.01 p 0.05 existe buena correlación entre ambas muestras.

Ecuación.-

$$r = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_{xx} \cdot S_{yy}}}$$
$$S_{xy} = xy - ((x)(y)/N)$$
$$S_{xx} = x^2 - (x)^2/N$$
$$S_{yy} = y^2 - (y)^2/N$$

F-Snedecord; Calculamos la homogeneidad entre las varianzas, de las muestras elegidas.

Método.- Si el valor de F es menor que el obtenido en las tablas para $v_1=N_1-1$ y $v_2=N_2-1$ grados de libertad y a los niveles de 1 o 5% se acepta la H_0 (hipótesis nula, de igualdad de las varianzas), no existe diferencia significativa y por consiguiente se pueden comparar las varianzas.

Ecuación.-

$$F = \frac{S_1^2 \text{ (varianza mayor)}}{S_2^2 \text{ (varianza menor)}}$$

S_1 = desviación Standar mayor
 S_2 = desviación Standar menor

T-Student: Para cálculo de significatividad entre las medias de dos muestras elegidas..

Método.- Si el valor obtenido para t es menor que el de las tablas para una $v = N_1 + N_2 - 2$ (si $N_1 = N_2$) el valor de $v = N_1 - 2$, y a los niveles de 1 o 5% se acepta la H_0 hipótesis nula de igualdad de medias ($x_1 = x_2$) si fuese mayor existirá diferencia significativa entre las medias de las muestras y por consiguiente la distribución de los parámetros característicos de esas muestras se distribuyen aleatoriamente en el tiempo.

Ecuación.-

$$t = \frac{x_1 - x_2}{S_d}$$

de donde:

$$S_d = \frac{x_1^2 + x_2^2}{N_1 + N_2 - 2}$$

x_1 = efectivos muestra 1

x_2 = efectivos muestra 2

x_1 = medias muestra 1

x_2 = medias muestra 2

N_1 = total efectivos muestra 1

N_2 = total efectivos muestra 2

MEDIA Y DESVIACION TIPICA (STANDARD):

Calculamos la media segun la ecuación $x = \frac{\sum x}{N}$

Y la desviación típica como:
$$S_t = \frac{(x - \bar{x})^2}{N - 1}$$

y representamos los valores secuencialmente en el tiempo (por semanas) en grafica milimetrada según la expresión $x \pm s_t$

Seguidamente unimos los puntos medios y obtenemos la distribución de cada parámetro específico a lo largo de las consultas; así mismo unimos el valor máximo de cada semana y obtenemos la distribución máxima, y lo mismo con los valores mínimos, de donde:

el valor máximo será: $x + S_t$

el valor mínimo será: $x - S_t$

5°) Estudio del recién nacido.

El examen del recién nacido, fué efectuado por un neonatólogo del Departamento de Pediatría, que colabora con nosotros en el momento de nacer el niño, así como su evolución mientras permaneció ingresado.

Al nacer se le realiza el Test de Apgar y una detenida exploración del recién nacido.

Los niños suelen quedar con sus madres, salvo que existiese algún problema específico que precisare cuidados pediátricos, de manera más continuada, pasando en esos casos a ingresar en su servicio.

6°) Exposición de los resultados

Los resultados obtenidos los hemos agrupado en -

diferentes gráficas para su mejor comprensión.

Las gráficas se han dividido en cuadrantes, tomando por un lado los valores de lecitina/esfingomielina, y por otra la edad gestacional, una vez, y el peso del feto, otras.

IV. - RESULTADOS

IV RESULTADOS

=====

En las 168 gestantes estudiadas, como antes decíamos, se realizaron 196 determinaciones del índice lecitina/esfingomielina.

De las 196 determinaciones, 127 eran mayores o igual a dos, y 69 menores de dos.

Se realizaron 58 valoraciones antes de las 36 semanas y 138 después de dicho tiempo.

En 94 casos el parto tuvo lugar en la semana en que se hizo la extracción del líquido amniótico.

El resto de los resultados y los detalles de los mismos los vamos exponiendo en las siguientes gráficas:

GRAFICA N° I

Valor del índice lecitina/esfingomielina y edad gestacional en semanas, a partir de la fecha de la última regla.

En esta gráfica, se aprecia que el mayor número de determinaciones realizadas a las gestantes, con o sin patología, por encima de las treinta y seis semanas, pertenecen al cuadrante B; o sea, en esta gran mayoría, el índice lecitina/esfingomielina, era igual o mayor a dos.

Equivale al 54'08%

Por el contrario, las gestantes de menos de 36 - semanas, tienen un índice menor que dos, cifra que conside ramos límite inferior, para poder asegurar una adecuada ma durez pulmonar fetal; estas embarazadas se incluyen en el cuadrante C (18'88%).

Las teóricas discrepancias que existen en los -- gestantes de menos de 36 semanas, cuyo índice L/E sería in ferior a dos, y es en ellas superior a dicha cantidad, per tenecen al cuadrante A, y serán comentadas más adelante, - al analizar las distintas patologías (equivale al 10'71%).

Similar al razonamiento anterior, las gestantes de más de 36 semanas deberían tener un índice L/E mayor de dos, estando incluías en el cuadrante D, las que pertene ciendo a esa época gestacional, tuvieron un índice menor de dos. Equivalen al 16'32%.

Es preciso hacer hincapie en que estamos comen-- tando una gráfica que acapara todas las determinaciones -- realizadas durante todo el embarazo (desde las 26 semanas), incluías las patológicas, para poder tener una visión pa norámica del desarrollo de la madurez pulmonar, por medio de estos parámetros de L/E, en conjunto.

En resumen:

En el cuadrante A se anotan 21 determinaciones, - que representan un 10'71%.

En el cuadrante B se anotan 106 determinaciones,

que representan un 54'08%.

En el cuadrante C se anotan 37 determinaciones, que representan un 18'88%.

En el cuadrante D se anotan 32 determinaciones, que representan un 16'32%.

Por todo ello, concretamos que se corresponden con el índice L/E igual o mayor de dos, a partir de las 36 semanas, y menor de dos en los menores a esa época gestacional, en $B + C = 54'08 + 18'88 = 72'96\%$. Habría concordancia en el 72'96% de las determinaciones. No habría concordancia entre la edad gestacional y el índice L/E en el 27'04% de las determinaciones.

GRAFICA N° II

Relación del índice lecitina/esfingomielina y el peso fetal en gestantes cuyo parto tuvo lugar dentro de la semana siguiente a la determinación.

En esta gráfica llama la atención el que la mayoría de los niños que pesaron 2500 gramos o más, tenían un índice de lecitina/esfingomielina igual o mayor de dos, mientras que los que pesaron menos de 2.500 gramos tenían un índice menor de dos.

Consideramos indirectamente, que un feto al tener una adecuada madurez pulmonar, poseerá también una adecuada maduración de toda la economía; por este razonamiento relacionamos el índice L/E con el peso del recién nacido refiriéndolos al límite ponderal de prematuridad, o sea, a

los 2.500 gramos.

Observamos en esta gráfica que las gestantes con recién nacidos de 2.500 gramos o menos y con índice mayor de dos, sumaban un total de cinco.

Los fetos de 2.500 gramos o más con un índice -- L/E menor de dos, totalizan tres.

Los comprendidos en el cuadrante B, o sea, mayor o igual a dos, y mayor o igual a 2.500 gramos, son la gran mayoría, setenta y ocho.

Los pertenecientes al cuadrante C, índice L/E menor de dos y menor de 2.500 gramos, son ocho.

Resumiendo, si sumamos los que tienen un índice igual o mayor a dos, que corresponden a 2.500 gramos o más (78, que es un 83%) y los que tienen una relación L/E menor de dos con un peso menor de 2.500 gramos (8, que equivale al 8'50%), hacen una suma total de 91'50%.

Es decir, considerando un feto maduro ponderalmente a los 2.500 gramos, deberían tener asimismo madurez pulmonar, no llegando al índice adecuado los de peso inferior a dicha cifra.

Porcentualmente, esto se comprueba sumando los porcentajes de los cuadrantes B y C, resultando una concordancia de un 91'50%.

Teniendo como punto de partida los 2.500 gramos, obtuvimos los resultados siguientes:

De los niños con 2.500 gramos o más, con índice L/E igual o mayor de dos, ninguno hizo distress respiratorio.

Tampoco los niños con 2.500 gramos o más e índice L/E inferior a dos, hicieron distress respiratorio.

Los niños con peso menor de 2.500 gramos e índice L/E igual o mayor de dos hicieron distress respiratorio el 20%, mientras que los que tenían índice inferior a dos, hicieron distress el 37'5%.

Ningún niño, pues, de más de 2.500 gramos hizo distress respiratorio, a pesar de no tener todos un índice lecitina/esfingomielina igual o superior a dos.

Cuando pesaron menos de 2.500 gramos, hicieron distress respiratorio el 30'7% , independientemente del valor del índice.

GRAFICA N° III

Semanas de gestación e índice lecitina/esfingomielina en embarazos cuyo parto tuvo lugar en los 7 días siguientes a la determinación, considerando globalmente todos los casos. Esta gráfica la realizamos con el fin de predecir la madurez pulmonar intraútero.

En el cuadrante B se representan los valores de lecitina/esfingomielina de 77 determinaciones, correspondientes a fetos de 36 semanas o más de gestación, cuyo parto tuvo lugar en la semana siguiente.

Representa el 81'91% del total de casos comentados.

En el cuadrante C representamos los valores de 5 casos de menos de 36 semanas; como era de esperar estaban por debajo de dos. Equivale al 5'3%.

Seis casos de menos de 36 semanas, pero con un índice de lecitina/esfingomielina igual o mayor de dos, es decir, 6'38%, se representan en el cuadrante A, que junto a otros seis casos con más de 36 semanas y con un índice menor de dos (6'38%), suponen los casos discordantes, es decir, el 12'76% del total.

De esta comparación, obtuvimos pues, una concordancia del 87'2%; es decir, niños con 36 semanas o más e índice lecitina/esfingomielina igual o mayor de dos, y niños de menos de 36 semanas con índice lecitina/esfingomielina, menor de dos.

Refiriéndonos a las 36 semanas como el momento en que el feto adquiere madurez clínica, encontramos los resultados siguientes:

Los fetos de 36 semanas o más, con índice lecitina/esfingomielina igual o superior a dos, no hicieron ningún distress respiratorio.

Aquellos fetos, que con más de 36 semanas tuvieron un índice inferior a dos, hicieron distress respiratorio el 16'6%.

De los niños de menos de 36 semanas e índice ---

igual o superior a dos, solo uno hizo membrana hialina, el 16'6%.

Los recién nacidos de menos de 36 semanas con índice lecitina/esfingomielina inferior a dos, hicieron en un 40% distress respiratorio.

Concretando, con una edad gestacional de más de 36 semanas, la posibilidad de que los recién nacidos hagan distress respiratorio, se traduce en nuestra estadística en el 1'20%.

Cuando la edad gestacional es menor de 36 semanas, la posibilidad de sufrir distress respiratorio llega al 27,2%. Esta posibilidad es tanto mayor cuanto más se aleja del valor de dos, el índice lecitina-esfingomielina.

Hasta aquí hemos estudiado todas las gestaciones, globalmente, normales y patológicas. Vamos a referirnos en la siguiente gráfica a las gestaciones normales solamente.

GRAFICA N° IV

Determinaciones lecitina-esfingomielina en gestaciones normales, a lo largo del embarazo, para ver la concordancia con la edad gestacional.

En la gráfica cuatro, podemos observar cómo los valores del índice lecitina-esfingomielina van siendo mayores, progresivamente, a medida que transcurren las semanas de gestación.

Encontramos poca dispersión hasta la semana 36-37. Esta dispersión va aumentando, a medida que avanza la

edad gestacional.

Matemáticamente lo representamos en la gráfica - IV a. .

En la gráfica IV a, exponemos la relación entre el índice lecitina-esfingomielina y las semanas de gestación en embarazos normales, representados por su media mas menos desviación standard ($\bar{x} \pm St$).

Confirmamos en ella lo referido anteriormente; - existe un aumento progresivo y uniforme del índice lecitina-esfingomielina a lo largo del embarazo, siendo este aumento más lento hasta la 35-36 semanas, en que adquiere el valor 2, cifra que indicaría una adecuada madurez pulmonar.

A partir de las 37 semanas, se produce un ascenso brusco en la media de los valores lecitina-esfingomielina, a la vez que aumenta la dispersión de los mismos.

Es de hacer notar que prácticamente todos los valores, incluidos los de la primera desviación standard, están por encima de 2.

Continuando con la grafica IV en cuanto a valores aislados, encontramos una concordancia, cuadrantes B y C -- igual al 88'6%, es decir, índice mayor de 2 después de la semana 36 y menor de 2 en los casos de menos de 36.

La discordancia, cuadrantes A y D, fué del 11'39%; valores de la lecitina-esfingomielina mayores de 2 con menos de 36 semanas (2'53%), y valores menores de 2 después de la 36 (8'86%).

Concordancia pues en el 88'6% y discordancia en el 11,39%.

GRAFICA N°V

Se expresa en esta gráfica, la relación entre el índice lecitina-esfingomielina y las semanas de gestación, en embarazos normales cuyos partos transcurrieron dentro de la semana siguiente a la determinación de dichos fosfolípidos, con el fin de conocer la eficacia del método para predecir la madurez pulmonar y la posibilidad o nó, de que el recién nacido de embarazadas normales, sin patología, presente distress respiratorio.

En el cuadrante B, se representan 47 casos de un total de 50 (94%); se trata de gestantes de índice lecitina-esfingomielina igual o mayor a 2, de 36 o más semanas de gestación.

En el cuadrante C, gestantes de menos de 36 semanas con índice menor de 2 sólo aparece un caso, 2% del total, que murió por inmadurez pulmonar.

En los otros dos cuadrantes, el A que corresponde a gestantes de menos de 36 semanas y un índice igual o mayor de 2, y el D, que agrupa a las gestantes de 36 o más semanas de gestación e índice de 2, sólo existe un caso en cada uno de ellos que representan en cada cuadrante un 2%.

Ninguno de los recién nacidos con índice lecitina-esfingomielina igual o mayor de 2, hizo distress respiratorio.

Considerando 2 ó más de 2, como índice de madu--

rez pulmonar, independiente de la edad gestacional, la fiabilidad del método de estas gestantes sin patología, fué pues del 100 por 100.

Queremos señalar que todas las gestaciones correspondían a más de 36 semanas a excepción de una, de 35'4 semanas.

De los niños que tenían un índice inferior a 2, uno de ellos, 50%, de 30 semanas con 2 días, con índice lecitina-esfingomielina igual a 1, murió por inmadurez pulmonar.

El otro caso de 36 semanas y 4 días, tenía un índice de 1'9.

GRAFICA N°VI

En esta gráfica se compara el índice lecitina-esfingomielina con los pesos de los recién nacidos, en las gestantes normales que parieron dentro de la semana siguiente a la determinación.

Todos los casos excepto dos, que correspondían a niños de menos de 2.500 gramos con índice menor de 2 (4% del total), corresponden al cuadrante B; son recién nacidos de más de 2.500 gramos con un índice de lecitina-esfingomielina igual o mayor a 2. Corresponden a un 96% del total de los casos incluidos.

Es decir, hay una coincidencia en un 100%. No hay pues ningún recién nacido que pesando menos de 2.500 gramos, tuviese un índice igual o mayor a dos, ni que pesando más de 2.500 gramos tuviese un índice menor de dos.

Ninguno de los niños de 2.500 gramos o más y con índice igual o superior a dos, hicieron distress.

El cociente L/E como índice de madurez global, -- tendría en nuestros casos un 100% de fiabilidad, cuando -- consideramos a un recién nacido maduro al obtener los ---- 2.500 gramos o más y el índice lecitina-esfingomielina --- igual o mayor de dos.

De los niños con índice L/E menor de dos y con peso menor de 2.500 gramos, uno de ellos, 50%, falleció de inmadurez pulmonar (comentado en la gráfica anterior).

Así pues, en los recién nacidos de menos de 2.500 gramos, la fiabilidad de predecir distress respiratorio sería del 50%, porcentaje que iría aumentando, a medida que se aleja de dicho peso.

GRAFICA N°VII

En esta gráfica se compara el índice lecitina-esfingomielina con las determinaciones practicadas a las gestantes diabéticas a lo largo del embarazo, para conocer su relación con la edad gestacional.

Las embarazadas de 36 semanas o más con un cociente L/E igual o mayor de dos, son 21, que representan -- un 43'75% del total (48 determinaciones). Corresponden al cuadrante B y todas son diabetes tipo A, excepto 4 tipo B y una C (clasificación de Priscila White).

En el cuadrante C, se incluyen las gestantes con menos de 36 semanas, cuyo índice lecitina-esfingomielina es inferior a dos.

Se incluyen en este apartado 9 determinaciones, que corresponden a un 18'75% del total. Seis son diabetes tipo A, dos B y una C.

La suma de estos dos mencionados cuadrantes, que hemos decidido nombrar concordantes teóricamente, dan un porcentaje del 62'5%.

Las determinaciones de L/E mayor o igual a dos, con un embarazo de menos de 36 semanas, son 8 (todas pertenecen a diabetes tipo A, excepto una B), un 16'66% del total.

En el cuadrante D, índice L/E menor de dos y gestación de 36 semanas o más, se observan 10 determinaciones, pertenecientes 9 a diabetes tipo A y una al tipo C. Significan un 20'83%.

El total de las teóricas discordancias (que posteriormente comentaremos) de los cuadrantes A y D, es del 37'49%, bastante más acusado que cuando consideramos las embarazadas sin patología. (11'39%).

GRAFICA N°VIII

En esta gráfica representamos la relación entre el índice lecitina-esfingomielina y las semanas de amonoreo de gestantes diabéticas, cuyo parto se produjo dentro de la semana siguiente a la determinación del mencionado cociente.

Esto lo hemos realizado para conocer la eficacia del método en la predicción de la madurez pulmonar, y la probabilidad de hacer o no distres respiratorio los hijos de embarazadas diabéticas.

De un total de 19 casos, quince pertenecen a gestantes con un índice igual o mayor a dos en gestaciones de 36 semanas o más; porcentualmente el 78'94% del total.

En este cuadrante B, once gestantes corresponden a diabetes del tipo A, 3 al tipo B y una al tipo C.

Las diabéticas de índice menor de dos con gestaciones de menos de 36 semanas, son dos: una del tipo B y otra del tipo C. Representan el 10'52% del total.

En el cuadrante A solo hay una gestante, con diabetes tipo B, cuyo índice era mayor de dos, y la gestación correspondía a menos de 36 semanas; es el 5'26% del total.

También nos encontramos una sola gestante de más de 36 semanas con índice menor de dos en el cuadrante D, cuya diabetes pertenece al tipo A.

Ninguno de los niños, que tenían un índice L/E igual o mayor a dos, hizo distress respiratorio. Como se vé en la gráfica, todas las gestaciones sobrepasan de 36 semanas, a excepción de una que correspondía a 35 semanas, 3 días.

La fiabilidad del método tomando como punto de madurez el índice L/E igual o superior a dos, ha sido en estos casos del 100%.

Existen 3 casos en los que el índice L/E fué menor de dos; dos de ellos tenían una edad gestacional de 32 semanas y 32 semanas 5 días, respectivamente. El tercer caso correspondía a una gestación de 39 semanas 2 días.

De los tres, sólo uno (32 semanas) hizo distres-respiratorio, muriendo por inmadurez pulmonar. (33'33%).

Los dos restantes no tuvieron ningún problema --respiratorio.

GRAFICA N° IX

Gestantes hipertensas y toxémicas y su relación-con el índice lecitina-esfingomielina a lo largo de la gestación, para conocer su concordancia.

Son un total de 36 determinaciones. Las practicadas en gestantes de 36 semanas o más y con índice igual o superior a dos, suman 18, que representa un 50%.

En el cuadrante C, hay 7 determinaciones de la relación L/E, que significa un 19'45%; son las valoraciones-practicadas en gestantes de menos de 36 semanas con un índice L/E menor de dos.

Las determinaciones que decidimos denominar concordantes, es la resultante de la adicción de los dos cuadrantes anteriores, 69'45%.

Índice lecitina/esfingomielina igual o mayor a dos en gestaciones de menos de 36 semanas, se obtuvieron en 5 casos, que significa un 13'89%.

Se practicaron 6 determinaciones en gestantes de más de 36 semanas, con un índice menor a dos, la cual representa un 16'66%.

El conjunto total de las discordancias teóricas-es del 30'55%, mayor que en la de las embarazadas normales

sin patología, que era del 11'39%.

GRAFICA N°X

Se relacionan en esta gráfica los índices de lecitina-esfingomielina en gestantes hipertensas y toxémicas según las semanas de gestación, incluyendo sólo aquellos que parieron en el plazo de una semana, para conocer la fiabilidad del método con respecto a la madurez pulmonar en estos casos.

El número de gestantes de 36 semanas o más, cuyo índice L/E era igual o mayor a dos, es de 11, que referidas al total de todas las gestantes estudiadas en esta gráfica, 16, dan un porcentaje del 68'75%.

Son 3 las gestantes de menos de 36 semanas con índice menor a dos, 18'75%.

Sólo existen dos gestantes de más de 36 semanas con una relación L/E menor de dos, que son el 12'5% del total.

En estos casos de hipertensas y toxémicas, ninguno de los niños cuyo índice fué igual o superior a dos, hizo distress respiratorio en nuestra estadística.

Tampoco lo hicieron los cinco niños, que tenían un índice menor de dos. Dos de ellos tenían una edad gestacional mayor de 36 semanas; otros dos tenían una edad gestacional de 35 semanas, 2 días.

Llama la atención el 5° caso, que con un índice de 1 y una edad gestacional de 32 semanas, 5 días, tampoco hiciese distress respiratorio. Se trata del hijo de una --

diabética insulín dependiente, hipertensa (19'9), que pesó 3.900 gramos.

GRAFICA N° XI

Representamos en esta gráfica la evolución seria da del índice lecitina-esfingomielina a lo largo del embarazo en gestantes isoimmunizadas.

En esta gráfica hemos tratado de ver la influencia que la isoimmunización Rh podía tener sobre la evolución del índice lecitina-esfingomielina.

Hemos numerado cada caso con el fin de poder referirnos en los comentarios concretamente a cada uno, ya que en cuadro aparte referimos el número de historia así como los valores de hemoglobina, hematocrito, peso fetal y el número de exanguinotransfusiones que precisaron cada uno de ellos.

Con esto queremos poder discutir las distintas teorías referentes a la influencia de la isoimmunización sobre la maduración pulmonar.

GRAFICA N° XII

Representamos en esta gráfica los índices lecitina-esfingomielina en las gestantes sometidas a tratamiento con ritodrine a lo largo del embarazo, referidos a la edad gestacional, anotando el peso de aquellos casos en que el parto se produjo dentro de la semana siguiente a la amniocentesis.

Pretendemos con ello intentar confirmar o no los

resultados de otros autores (47) (113), quienes afirman haber encontrado una aceleración en la maduración pulmonar, en los fetos de madres que habían estado sometidas por diversas causas a tratamiento con betamiméticos.

Recordaremos que sólo se incluyen las que hicieron un tratamiento continuado de al menos 4 días de duración, y cuyo parto se desarrolló después de una semana, al menos, de finalizar la medicación.

En el cuadrante B, gestantes de más de 36 semanas con un índice mayor de dos, tenemos 6 determinaciones, que de un total de 13, equivalen a un 46'15%.

En el cuadrante C, gestantes de menos de 36 semanas con índice menor de dos, sólo tenemos un dato, 7'70%.

La teórica concordancia es del 53'85%.

Gestantes de menos de 36 semanas con índice mayor de dos tenemos cinco, un 38'46%, y gestantes con índice menor de dos, correspondientes a más de 36 semanas, sólo una determinación, el 7'70%.

El total de las discordancias teóricas es del 46'16%.

La discordancia es mayor que en los casos normales (11'39%).

Esta discordancia se hace casi exclusivamente, a expensas de los casos en que con menos de 36 semanas tenían índices iguales o superiores a dos.

De los niños nacidos dentro de la semana, todos tenían índice superior a dos, independientemente de la edad gestacional, y solo uno, el 12'5%, hizo membrana hialina.

GRAFICA N° XIII

En esta gráfica representamos el estudio matemático de la media +/- desviación standard, de los valores del diámetro biparietal, agrupados por semanas de gestación, para disponer de un método de orientación en los posibles errores de edad gestacional, a la hora de criticar nuestros propios valores del índice lecitina-esfingomieli-
na.

En el perfil de la gráfica, observamos un ascenso brusco muy llamativo de los valores éstos hasta la 32-33 semanas, y a partir de aquí, aunque el crecimiento sigue siendo progresivo, es mucho menos acusado.

Si como la mayoría de los autores, damos como índice de madurez fetal un diámetro biparietal de 8'5 cm., en nuestra gráfica este valor se obtiene como media entre la 36-37 semanas, lo cual coincide también con los resultados de dichos autores.

GRAFICA N° XIV

Representamos en esta gráfica la curva matemática con la media +/- desviación estandard de los valores de creatinina en líquido amniótico a lo largo de la gestación, agrupado por semanas.

Si tomamos 2 mgr.% como índice de madurez fetal (167), en nuestra estadística ese valor coincide con la --

36-37 semanas, hecho también compartido por la mayoría de los autores.

Se aprecia en ella un crecimiento progresivo de la media de estos valores hasta la 35-36 semanas, crecimiento que se estabiliza a partir de ese momento, llegando la máxima de media a 2'5 mgr., aunque la desviación estandard sea muy importante.

Se puede, por tanto, predecir que existe madurez fetal, si estos valores son iguales o superior a dos, pero dada la gran dispersión de la desviación estandard, no podemos conocer exactamente la edad gestacional por esta única cifra de creatinina.

V. - COMENTARIOS

COMENTARIOS

=====

GRAFICA N° I

Valores del índice L/E y edad gestacional en todos los casos estudiados.

Comenzaremos comentando que la mayor parte de éstos, se encuentran en la zona correspondiente a las gestantes de 36 semanas o más, con un índice igual o superior a dos, aumentando los valores del cociente L/E, a medida que avanza la edad gestacional.

Hay mayor condensación de datos cerca de la intersección de las dos líneas, trazadas por la 36 semana de gestación y el índice L/E, que representa el valor de dos.

Comentaremos más adelante, en sus respectivas gráficas, los distintos valores de gestaciones normales o patológicas, pero apuntaremos aquí, que las gestaciones normales, no complicadas, se encuentran en su gran mayoría en los cuadrantes B y C, encontrándose dos en el A y seis en el D.

Por otra parte, llama la atención, la gran dispersión de los valores L/E a todo lo largo del embarazo.

Considerando pues globalmente todos los valores, tanto los de las embarazadas normales, como aquellas que presentaban patología, podríamos resumir los comentarios, diciendo, que los valores del índice L/E serían concordantes

tes con las ideas de madurez al tomar en cuenta la edad gestacional, en el 72'96%, mientras que no lo serían en el 27'04%. Es decir, que en el 27'04 de los casos, los valores del índice no serían los que cabrían esperar para esa edad gestacional, unas veces por exceso y otras por defecto.

GRAFICA N° II

Relación del índice lecitina/esfingomielina y peso fetal en gramos, en gestantes cuyo parto tuvo lugar dentro de la semana siguiente a la determinación, como índice de predicción de madurez fetal intraútero.

Considerando 2.500 gramos como peso límite de los niños maduros y el índice L/E de dos como índice de madurez, podemos deducir que en nuestros resultados, ningún niño que pesó más de 2.500 gramos hizo distress respiratorio, incluso aquellos, tres en total, cuyo índice era inferior a 2.

Por el contrario, los niños que pesaron menos de 2.500 gramos, hicieron distress respiratorio el 30.7%. De ellos, uno tenía un índice L/E superior a 2 (2.8), y los otros tres un índice menor de 2.

Relacionando pues el índice L/E con el peso fetal, encontramos que de 8 niños de menos de 2.500 gramos y con un índice de L/E menor de 2, sólo hicieron distress 3 casos, es decir, el 37,5%.

Habría pues que considerar 5 casos como falsos negativos, ya que esperando que debieran hacer un distress respiratorio por su bajo índice, no lo hicieron; esto supo

ne, que en 62'5% de estos casos, falló la fiabilidad del método como predicción de distress, cuando se relaciona con la edad gestacional.

Por otro lado, existían también 3 casos que con un peso superior a los 2.500 gramos, tenían un índice menor de 2 y tampoco presentaron distress respiratorio.

Estos niños con índice menor de 2, serían falsos negativos, pero no en cuanto a su peso.

De los fetos que con menos de 2.500 gramos, tuvieron un índice superior a 2, cinco en total, sólo uno (20%), hizo un síndrome de membrana hialina.

Esto significaría, que aunque su peso fué superior a los 2.500 gramos, en el 80% de los casos existió fiabilidad con los valores del índice L/E, en la predicción de madurez fetal.

Resumiendo estos comentarios, podemos afirmar que cuando nos referimos al peso exclusivamente como índice de madurez fetal, todos aquellos que pesaron más de 2.500 gramos, son maduros y no hicieron distres.

Cuando pesaron menos de 2.500 gramos, sólo el 30'7%, presentaron realmente inmadurez pulmonar e hicieron un distress respiratorio. Como predicción pues de error referido al peso, existió un error del 69'3%, que no hicieron distres aún pesando menos de 2.500 gramos.

Cuando nos referimos al índice de L/E en todos los casos con o sin patología para predecir la madurez, en los casos en que el índice fue igual o superior a 2 (83 ca

sos), sólo un recién nacido presentó un síndrome de membrana hialina, 1'2%. La fiabilidad del método llega aquí al 98'8%.

En los casos en que el índice fué inferior a 2, sólo el 27'29% hizo un distress respiratorio; ésta sería pues la fiabilidad del método, mientras que habría un 72'71% de falsos negativos, capítulo importante que comentaremos más tarde.

GRAFICA N° III

Relación del índice L/E y las semanas de gestación, en embarazadas cuyo parto transcurrió dentro de la semana siguiente a la determinación, para predecir la madurez pulmonar intraútero.

Cuando relacionamos el índice L/E con la edad gestacional, en estos casos observamos lo siguiente:

Que los fetos con más de 36 semanas de edad gestacional, independientemente del índice L/E hicieron distress respiratorio el 1'20%, y que aquellos de menos de 36 semanas sufrieron distress respiratorio el 27'2%.

Al considerar los valores del índice, independientemente de la edad gestacional, en los casos de índice superior a dos, la frecuencia del distress respiratorio fué de 1'20%, mientras que los niños con índice inferior a dos hicieron distress respiratorio el 27'2%.

Encontramos pues que al relacionar el índice lecitina-esfingomielina y la edad gestacional, en los niños de más de 36 semanas y con índice superior a dos, la fiabilidad del método fué del 100% de los casos.

Sin embargo, cuando la gestación era de más de 36 semanas y el índice inferior a dos, hicieron distress respiratorio el 16'66%, no concordando los valores del índice en el 83'4% de los casos, falsos negativos.

Cuando la edad gestacional era menor de 36 semanas y el índice superior a dos, la fiabilidad fué del ---- 83'34%; los falsos positivos representan un 16'66%.

En los casos de menos de treinta y seis semanas con índice menor de dos, hicieron distress respiratorio el 40%, que representa la fiabilidad del método, siendo falsos negativos en un 60%.

Por el interés que tiene el tema comentaremos -- cada caso aisladamente.

Comentarios clínicos

Falsos positivos: = Historia n° 5967. Se trataba de una gestación de 35 años, gran múltipara, con nueve -- partos y tres abortos que ingresó por metrorragia a los -- seis meses y medio; se diagnosticó de placenta marginal -- y se realizó un cerclaje. Se trató con Ritodrine.

A las treinta y dos semanas trece días, se rea-- liza un control ecográfico y se efectúa una punción de lí-

quido amniótico para determinar la madurez fetal. El diámetro biparietal era 7'8 y el índice L/E era 1'90.

En una segunda determinación, 9 días más tarde, - 33 semanas 5 días, con un diámetro biparietal de 8, el índice L/E fué de 2'8 y la creatinina fué de 1'1 mg%.

Vuelve a sangrar de nuevo, y se decide realizar cesárea obteniéndose un feto varón de 2.300 gramos, con un apgar de 3,8, 10.

A las pocas horas el recién nacido hace un síndrome de membrana hialina.

Es interesante comentar la discordancia entre el índice L/E (2.8) y los valores de creatinina en L.A. (1'1 mg)

El índice de lecitina/esfingomielina anunciaba - la existencia de una madurez pulmonar mientras que la creatinina estaba por debajo de 2 mg.%, valor considerado normal, para indicar la madurez fetal.

Esta discordancia puede explicarse quizá, por el hecho de que a la madre se le administraron Betamiméticos - durante 14 días, concretamente Ritodrine, los cuales como demostraron GAMISSANS y COLLS., 1.974 (53) parece que aceleran la producción de surfactante pulmonar.

Por otra parte está también demostrado FEDRICK y BUTLER (48), que los niños nacidos de cesárea practicada - antes del inicio del trabajo del parto, hacen en igualdad de condiciones, más frecuentemente un síndrome de distress respiratorio que aquellos que nacen por vía vaginal.

— De los seis niños incluidos en el grupo de gesta

ción de mas de 36 semanas e índice menor que dos, sólo uno tuvo inmadurez pulmonar; se trata de la historia 12.158.

== Gestante de 29 años con dos partos anteriores, - 1° de 3.550 gr., con feto vivo, y el segundo inducido al 8° mes presentando isoimmunización, con feto de 1.950 gramos - que fallece a los dos meses.

En este embarazo se hace ecografía a las 29 semanas y un día, con DBP=6 y la espectrofotometría de la bilirrubina en el líquido amniótico, demuestra una desviación óptica (Δ .D.O.) de 0'166 con un índice L/E = 0'7.

Se le repite a la 34 semanas 1 día con DBP=6'25 - cm., y un Δ .D.O. de 0'123 e índice L/E igual a 1.

A las 37 semanas y un día, al practicársele ecografía, se le reconoce ausencia de actividad cardíaca, valorándose el índice L/E en 0'6.

Se le somete a inyección intrauterina de suero - hipertónico, y pare al cuarto día de la amniocentesis un - feto hembra de 2.350 gramos.

La necropsia demuestra que se trata de una eritroblastosis fetal con signos de inmadurez pulmonar.

Los otros cinco niños cursaron sin distress; son los falsos negativos.

== El primer caso, historia 6420: Es una gestante - de 24 años con dos partos anteriores, el segundo con cesárea por placenta previa.

En el actual embarazo, a las 32 semanas, ingresa con metrorragia; por ecografía se le localiza placenta baja, en cara anterior, y se le practica cerclaje.

A las 36 semanas 4 días, se la reingresa con metrorragia; se le hace ecografía y se comprueba (con un DBP =9) placenta previa. Se le hace amniocentesis para determinar el índice de L/E que resultó ser de 1'9. La creatinina era de 1'8 mg%.

En vista de estos datos, se le somete al día siguiente a una cesárea, consiguiéndose un varón de 2.300 gramos con apgar de 3.5.8. que es dado de alta, sin presentar síndrome de distress respiratorio, a los 17 días.

— El segundo caso, historia 1675: Se trata de una tercípara de 32 años sin antecedentes de interés, que ingresa a los 252 días, 36 semanas de gestación, por haber sufrido en su domicilio un episodio convulsivo con pérdida de conocimiento.

En la exploración, se aprecia un útero mayor al que se refiere su amenorrea, por lo que se hace una radiografía simple por sospecha de embarazo gemelar.

La tensión arterial al ingreso era de 17-11, que se controla con goteo de eclampsia.

Se confirma el embarazo gemelar.

Se le practica amniocentesis a las 36 semanas -- dos días, obteniéndose un índice L/E de 1'3; los diámetros biparietales de ambos fetos eran de 9 cm.

Rompe bolsa al día siguiente, y pare dos fe-- -

tos de 2300 y 2360 gramos, que se dan de alta a los 17 --- días, sin haber presentado síndrome de distress respirato-- rio.

Hay, según los distintos autores GLUCK (56), DO- NALD (42), y CABERO (31), desacuerdos respecto a la acción que ejerce la hipertensión y toxemia sobre la maduración - pulmonar. Para unos, la altera, mientras que para otros, no - interfiere, e incluso la retrasa.

Respecto al problema de la gemelaridad, para al- gunos autores, la maduración pulmonar es diferente para ca da gemelo, comprobado al estudiar el índice de cada saco - amniótico. Y si no es posible extraer de cada saco el líqui do, y sólo se extrae de uno, según C.D.SIMS (144), se con- sidera que el valor de L/E para predecir la madurez pulmo- nar de ambos fetos, ha de ser al menos de 2'5.

= El tercer caso, historia 4728: Gestante de 32 -- años con dos hijos que viven sanos.

Se le detecta un problema de isoimmunización, y- se le envía a ecografía, a las 29 semanas, encontrándose - un DBP=7'5 y un índice de L/E=0'43.

A las 32 semanas el Δ DO es 0'057, con DBP igual- a 7'7.

A las 35 semanas y un día, el Δ DO es 0'060 con - un DBP de 8'5.

A las 36 semanas y dos días, con un DBP de 8.9, y un Δ DO de 0'042, se determina el índice de L/E en 1'3 y la creatina en 1'8 mg%.

Pare al día siguiente tras cesárea, un feto de 2.350 gramos, que precisó exanguinotransfusión.

Es dado de alta el recién nacido, sin padecer distress respiratorio.

En este caso, llama la atención la discordancia entre los valores de L/E, el peso fetal (2350) y la edad gestacional (36 semanas, dos días). Por el peso y la edad gestacional, se podrían esperar unos valores de 2

El bajo valor del índice podría estar en relación con el proceso de isoimmunización, que, como comentaremos más tarde, se encuentra disminuído en casos de eritoblastosis fetal grave.

El valor de creatinina en líquido amniótico era de 1'8 mg.%, que estaba más acorde con la madurez fetal.

== El cuarto caso, historia 1500: Se trata de una cuartípara de 32 años, que en todos los embarazos anteriores fué tratada con antidiabéticos orales, por tratarse de una diabetes gestacional tipo A.

En el embarazo actual se ha tratado con Artosin.

A las 32 semanas de gestación se le hizo una determinación de L/E que dió un índice de 0'9. Se repitió a las 39 semanas y un día con un diámetro biparietal de 8; el índice fué de 1'8. Parió el mismo día, con un parto normal, un feto de 2620 gramos, con buen estado a su nacimiento, y que no hizo distress respiratorio.

Estudiando la relación entre el DBP (8 cm. a las 34 semanas de gestación) y las determinaciones de L/E, ---

creemos que este embarazo era de una edad gestacional que no correspondía a la fecha de la última regla, sino de menos tiempo.

—El quinto caso, historia 3520: Es una cuartípara de 35 años de edad, hipertensa leve, tratada con hipotensores.

Ingresó por posible isoimmunización, que no se comprobó por las determinaciones realizadas.

A las 38 semanas, una ecografía demostró que el biparietal era de 8'3 cm. y el índice L/E de 1'2.

Dada de alta, volvía a las 39 semanas y tres días con un feto varón de 5'100 gramos, con un apgar de 5.7.9.- Dándose de alta normalmente, no hizo distress respiratorio

Falsos negativos con edad gestacional inferior a las 36 semanas:

—De los cinco niños incluidos en el grupo de gestantes inferior a 36 semanas y con I L/E menor de dos, dos hacen distress respiratorio falleciendo a consecuencia del mismo.

Se trata de las historias 881 y 13713, que a continuación contaremos.

—El primer caso se trata de una gestante de 30 años con un parto vaginal anterior de 3350 gramos, que ingresa a las 30 semanas 1 día, diagnosticada de hidramnios.

Se le practica ecografía con DBP igual a 7'5 y se le hace amniocentesis; el resultado L/E fue = 1'

Se pone ese mismo día de parto, y tras estimulación y analgesia, se extrae un feto varón de 1500 gramos, con rotura de bolsa intraparto. El apgar fué 2.3.4.

A las 24 horas fallece en el servicio de Pediatría por deficiencia respiratoria y prematuridad. En la anatomía patológica, se encontró la existencia de listeriosis.

== El segundo caso, historia 13.713; es una tercigesta de 36 años de edad, con dos partos vaginales; el primero de ellos un feto de 2.750 gramos y el segundo de 4.750 gramos, muerto anteparto.

Padece de diabetes juvenil, tipo C, según Priscilla White.

Actualmente se le administraban 45 unidades (15/30) de insulina en las 24 horas.

A las 32 semanas, enviada por los endocrinólogos, se le hace ecografía, con DBP=8'25, y se le extrae líquido amniótico, para índice L/E; el valor obtenido es de 1'6 y la creatinina es de 1'05.

A los 7 días ingresa tras bolsa rota, con contracciones, parto iniciado y situación transversa.

Se decide hacer cesárea, con feto hembra de 2100 gramos.

Fallece a las 24 horas en Pediatría; era un niño polimalformado, con signos de inmadurez pulmonar.

En ambos casos, el resto de los parámetros que se utilizaron para comprobar la madurez fetal, hablaban también de inmadurez fetal.

Los otros tres, que son los falsos negativos (60%), tenían las siguientes características clínicas:

== Historia 11.252: se trata de una gestante de 25 años con un parto vaginal sin complicaciones. No refiere antecedentes.

Ingresa al 8° mes con ataque de eclampsia; se le pone goteo, con tensión arterial de 17/10,5, con lo que ceden los ataques y mejora el cuadro.

Se le hace ecografía a las 35 semanas dos días, apreciándose un DBP de 8'2 cm. y la amniocentesis nos da un valor de L/E de 1'6.

Se le practicó fondo de ojo, encontrándose un aumento de la flexuosidad vascular y dilatación venosa.

Ese mismo día se induce, tras estimulación y analgesia, obteniéndose un feto hembra de 1.850 gramos. Bolsa rota de cuatro horas antes del parto.

El recién nacido presenta en Pediatría un cuadro de ictericia neonatal, y se vá de alta a los 19 días, no habiendo presentado cuadro clínico de distres respiratorio.

Ese valor, podríamos considerarlo normal para esa edad gestacional, y recordaremos que según GLUCK y COLLS.(63), en los índices de L/E inferiores a 1'5, se acom

pañaban en un 90% de distres respiratorio, porcentaje que disminuía hasta desaparecer, a medida que se aproximaba a dos.

== Historia 4.143: Gestante de 19 años primigesta, sometida a tratamiento de hipotensores y diuréticos por hipertensión leve; a los 8 meses ingresa con hipertensión de 17'5/12, rebelde al tratamiento (sulmetin-papaverina, etc), por lo que se le pone goteo de eclampsia.

A las 35 semanas 1 día, con diámetro biparietal de 8'5, se le practica amniocentesis y nos aporta un valor de L/E de 1'8. La creatinina era de 2'1mg%.

Por todo ello, al tercer día, se le rompe la bolsa, pariendo a las 6 horas con estimulación y analgesia un feto hembra de 2410 grms. con un apgar de 5.8.9., que es dado de alta a los 12 días.

Los valores de L/E, muy próximos a dos, así como los de creatinina, algo superior a los 2 mg.%, hacían predecir que el riesgo de que padeciera síndrome de distres respiratorio, eran muy remoto, como se confirmó posteriormente. El peso del niño era acorde con el tiempo gestacional.

No parece pues, que hubiese interferencia entre la maduración pulmonar y su cuadro hipertensivo.

== El último caso a reseñar, es la historia 7.722: - Es una gran múltipara de 41 años con once gestaciones ---- (seis partos normales y dos cesáreas).

Es diabética tipo A desde hace 10 años.

Se pone 25 unidades de insulina novolenta en la comida y el desayuno, y 20 en la cena.

Hipertensión de 19/9, en tratamiento con Adelfan esidrex.

A las 26 semanas, tenía un diámetro biparietal de 6'2 cm.; a las 30 semanas 7'2 cm.; a las 31 semanas 7'5 cm. y a las 32 semanas 5 días 8'75 cm. En esta ecografía última, se hizo una amniocentesis que dió un índice L/E=1. A los 6 días se pone de parto, y se termina por cesárea, extrayéndose un feto varón de 3.900 gramos, con un apgar 3.6.9.

No necesitó reanimación especial.

La creatinina en líquido amniótico en esta misma fecha era de 2'4 mg.%. La celularidad era de 1% y las células naranjas, agrupamiento en una cruz.

El recién nacido no hizo distres respiratorio.

Llama la atención en este caso, los bajos valores del índice L/E en contraste con el peso fetal de 3'900 gramos y los valores de creatinina (2'4 mg.%).

Realmente el feto no hizo distress respiratorio y se fué de alta normal.

El valor L/E corresponde con el que debía tener para esa edad gestacional, lo mismo que la celularidad del líquido amniótico. Consideramos que este caso, es un verdadero falso negativo achacable al método.

De los 11 niños con índice menor de 2 indepen---

dientemente de la edad gestacional, sólo hicieron distres-tres casos, 27'27%, siendo el porcentaje pues de falsos -negativos de 72'73%.

Resumiendo estos comentarios, podemos decir que-tuvimos sólo un falso positivo, que con valor de 2'8 y ---creatinina de 1'1 a los 33 sem.5 días, hizo un síndrome de mem-brana hialina, después de haber sido tratada con ritodrine. El parto fué por cesárea.

El feto se fué de alta, después de superar su --problema respiratorio.

En cuanto a los falsos negativos, que suponen el 72'73% (ocho casos), creemos que los siguientes factores -podrían explicar porqué esos niños no hicieron distres res-piratorio.

1°.- La maduración pulmonar es anterior al paso-de surfactante al líquido amniótico.

2°.- En algunos casos el parto tuvo lugar días -más tarde.

3°.- El trabajo de parto (63) puede activar por --su acción estresante la producción del surfactante, lo ---cual se vería favorecido aún mas por la rotura prematura -de membranas.

4°.- Prácticamente en la mitad de los casos, los valores del índice L/E estaban muy próximos a dos.

5°.- Por último, habría que considerar también la influencia de la diversopatología materna sobre la madura-

ción pulmonar.

GRAFICA N° IV

Determinaciones del índice L/E en gestaciones -- normales, relacionándolos con la edad gestacional en semanas.

Al estudiar la gráfica numero IV llama la atención el que:

Los valores del índice L/E van siendo tanto más altos cuanto más avanza la gestación.

La dispersión de esos valores es escasa antes de las 36 semanas y en sus alrededores, siendo más importante después de las 39 semanas, donde podemos encontrar valores que oscilan entre 2 y 7.

La dispersión se hace mayor a medida que avanza la gestación, pudiendo llegar a estar comprendida entre 2 y 11.

El estudio matemático de estas determinaciones - (Grafica IV-a), nos dá una recta progresivamente ascendente, en relación con la edad gestacional; las dispersiones como antes decíamos son mayores a partir de la 38 semana.

A partir de las 36 semanas, todos los valores medios del índice L/E son superiores a dos.

Algunos autores, BORER y GLUCK en 1.971 (21), -- piensan que a partir de estos valores se podría predecir la edad de la gestación; nosotros creemos sin embargo, que

lo único que podríamos afirmar, es si existe o no madurez pulmonar cuando el índice L/E es superior a 2.

No creemos que los datos aislados, puedan predecir concretamente la edad gestacional; tenemos casos que a las 36 semanas sus índices L/E estaban en los alrededores de 3 y otras gestaciones de 42 semanas cuyo índice era menor de 3.

La gran dispersión que se produce a partir de la 39 semana, hace difícil predecir, por ese único valor, la edad gestacional.

GRAFICA N°V

Valores del índice L/E en relación con la edad gestacional, en embarazos normales de mujeres cuyo parto tuvo lugar en la semana siguiente a la toma de la muestra, con el fin de conocer la fiabilidad del método en la predicción del distres respiratorio.

La gráfica número V, representa los valores de 50 casos de embarazos normales.

Dividida en cuatro cuadrantes como hacemos habitualmente, podemos observar que cuando la edad gestacional es igual o superior a 36 semanas, prácticamente todos los valores del índice L/E son iguales o superiores a 2.

Sólo un caso de nuestra estadística de embarazo normal, con 36 semanas 4 días, tenía un valor de 1'9 ----- (prácticamente 2).

Por el contrario, un caso de menos de 36 semanas concretamente 30 semanas y 1 día, tenía un índice de 1, co

mo podría corresponder a la edad gestacional.

Tan sólo un caso en el que la edad gestacional era de 35 semanas y 5 días, su valor fue mayor de 2 (2'2).

Ninguno de los recién nacidos con un índice L/E igual o superior a 2, en este grupo de embarazos normales, hizo distres respiratorio.

La fiabilidad en estos casos fué de 100%.

De los niños nacidos con índice menor de 2, el de 30 semanas y 1 día falleció a las 24 horas de inmadurez y deficiencia respiratoria, y el otro de 36 semanas y 4 días tenía un índice de prácticamente 2, no manifestando sintomatología respiratoria.

Por todo esto, la fiabilidad en los niños con índice menor de 2 en embarazos normales fué del 50%, teniendo presente que el 50% de fallos (falsos negativos) representa a un niño con índice de 1'9 en el que por su proximidad a 2 (63), hacía casi imposible el poder padecer distres.

Después de estas observaciones propias, no tenemos más remedio que confirmar los resultados de la mayoría de los autores, afirmando que en gestaciones normales, los valores del índice L/E iguales o superiores a 2, coinciden con una adecuada maduración pulmonar, y que es a partir de la 36 semana de gestación, cuando aparecen estos valores.

Por el contrario, los niños nacidos con índice alrededor de 1, tienen muchas probabilidades de hacer un distres respiratorio.

GRAFICA N°VI

Valores del índice L/E con relación al peso de los recién nacidos de mujeres con embarazos normales, cuyo parto tuvo lugar dentro de la semana siguiente a la toma de la muestra.

Están representados los pesos de 50 recién nacidos.

En esta gráfica se aprecia que todos los niños - cuyo peso fué superior a los 2.500 gramos, tuvieron un índice L/E igual o superior a 2. Por el contrario, aquellos - que pesaron menos de 2.500 gramos tuvieron un índice inferior a dos.

De los recién nacidos con menos de 2.500 gramos, uno de ellos con valor de 1, falleció de inmadurez pulmonar y prematuridad (1.500 gramos) y el otro de 2.300 gramos, con índice de 1'9 evolucionó favorablemente sin presentar cuadro de distres respiratorio.

Al igual que comentábamos en la gráfica anterior (relación entre la edad gestacional y el índice L/E), no creemos que se pueda predecir el peso de un niño por el único dato de la relación L/E, ya que tenemos casos de recién nacidos que pesaron 2.600 gramos con índice de 2'5, mientras que otros con ese mismo índice pesaron 3.900 e incluso más de 5.000 gramos.

En cuanto a la fiabilidad del método como índice de madurez global diremos que:

Todos los niños cuyo índice fue superior o igual

a 2, pesaron mas de 2.500 gramos y no hicieron distres.

Podríamos pues decir también indirectamente, que el peso sería un buen índice de madurez, y que por encima de los 2'500 gramos., se puede ya considerar a un feto maduro.

En estos casos la fiabilidad del método fué de 100%.

El falso negativo, es un niño que tanto por su peso, cercano a los 2.500 gramos (2.300 gramos), como por su índice L/E próximo a 2 (1'9), hacían pensar que fuese poco probable el padecer un distres respiratorio.

En las graficas VII y VIII hablaremos exclusivamente de las embarazadas diabéticas.

GRAFICA N°VII

DIABETES

En esta gráfica representamos el conjunto de determinaciones realizadas en gestantes diabéticas y las relacionamos con su índice de L/E, a todo lo largo del embarazo.

Son en total 48 casos, de los que según la clasificación de Priscila White, 3 son del tipo C, 7 son del tipo B y 38 del tipo A.

Se observa en esta gráfica que no hay un agrupamiento uniforme de los valores, existiendo mayor dispersión que en los casos normales.

Debido a estar incluídas en esta gráfica todas las determinaciones, no podemos relacionarla ni con el peso ni con la evolución post-parto de los recién nacidos, -- para comprobar o destacar la existencia de distres respiratorio; de todo esto, nos ocuparemos en las siguientes gráficas.

Llama la atención, el hecho de encontrar 10 determinaciones (20'9%) menor de 2, a pesar de que la edad gestacional era de 36 semanas o más.

Creemos que este dato tiene valor, si consideramos que en los casos sin patología, prácticamente todas las determinaciones de 36 semanas o más, correspondían a un índice igual o superior a 2.

Por otra parte, tenemos que señalar, que 8 determinaciones eran mayor o igual a 2 en gestaciones de menos de 36 semanas (16'66%) mientras que en los casos normales del porcentaje era sólo del 5%.

Podríamos pensar según estos datos, que en los casos de diabetes, existiría por un lado, una aceleración en la maduración pulmonar representada por ese 16'66% que con menos de 36 semanas tenían el índice superior a 2, y por otro lado, parece haber un retraso en la maduración, ya que el 20'9% del total tenía un índice menor de 2 a pesar de ser embarazos de más de 36 semanas.

Con estos datos y siguiendo la metódica antes explicada, hemos construido una curva matemática de evolución del índice a lo largo del embarazo en las diabeticas (VII,a), para compararla con la curva que obtuvimos de los casos sin patología y poder deducir si existe o no realmente

mente esta aceleración o retraso de la maduración.

Suponiendo dichas curvas, podemos afirmar lo siguiente:

Que un índice de 2 de media se adquiere en los casos de diabetes en general, en los alrededores de las 34 semanas, mientras -- que en los casos normales, se logra en los alrededores de las 36.

Habría pues una diferencia de dos semanas con respecto a los casos normales.

Igualmente se comprueba en la gráfica, que a partir de -- las 36 semanas, la media no se mantiene siempre igual o por encima de 2 como ocurría en los casos normales, encontrándose siempre por debajo de ellos. Matemáticamente, de la comparación de estas dos curvas (gestaciones normales y diabéticas), encontramos unos valores de $r=0'74$, y una $p < 0'05$, de lo que se deduce que las diferencias son significati--vas.

Esto significaría que hay fetos que no adquieren el dos hasta más tarde de las 36 semanas.

La bibliografía en estos casos está dividida. Pa--ra algunos autores, entre ellos GLUCK y KULOVICH en 1.973-(64), en los fetos de las pacientes de los grupos A, B, C, se retrasaba la maduración, y en cambio, en las pertenecien--tes a los grupos D, E y F se adelantaba.

Para WHITFIELD (162), en un tercio de los casos--por él estudiados, en gestantes diabéticas en general, no se observaba el aumento de la lecitina al final del embara--zo.

DORAN (43) sin embargo, no encontró retraso de --maduración en los fetos de pacientes A, B y C.

Por otro lado, DUHRING y THOMPSON (44), dicen -- que por la valoración de los fosfolípidos comentados, no - es posible predecir la maduración pulmonar en las diabéti- cas.

Finalmente según CABERO y COLLS. en 1.979 (34), - al estudiar la madurez pulmonar en los casos de diabetes - insulino-dependientes por medio del ácido palmítico y del índice palmítico esteárico, observó que no había diferen- - cias entre los valores de los parámetros en diabéticas, al compararlos con embarazos normales.

Podríamos resumir estos comentarios diciendo, -- que efectivamente nosotros creemos que en algunos casos de diabetes, la maduración pulmonar está acelerada, mientras- que en otros, no podemos definir en cuales, se encuentran- retrasadas.

¿Podemos pues, usar este método para predecir la- madurez en los casos de diabetes? Para saberlo hemos con- feccionado la siguiente gráfica.

GRAFICA N°VIII

En esta gráfica, se relacionan las semanas de ame- norrea en gestantes diabéticas y los valores del índice --- L/E, pero sólo en aquellos casos en los que el parto tuvo lugar dentro de la semana siguiente a la determinación, e- con el objeto de valorar la fiabilidad del método en la -- predicción de distres respiratorio.

Podemos comprobar en esta gráfica, que todos los recién nacidos cuyo índice había sido igual o superior a -

2, cursaron sin distres respiratorio. Todos eran gestantes de 36 semanas o más, menos una que era de 35 semanas y 3 días.

La fiabilidad pues, para las gestantes diabéticas cuyo índice fué igual o superior a 2, fué del 100%.

En los niños nacidos de madres cuyo índice era inferior a 2, tres casos en total, sólo uno presentó distres respiratorio y falleció por inmadurez pulmonar.

Los otros dos evolucionaron bien, son los falsos negativos, que representan un 66'6%, ya comentados en la gráfica tercera.

Uno correspondía a 32sem:5 días y su índice era 1, pesando 3.900 gramos, y el otro de 39sem:1 día, tenía un índice de 1.8 y un peso de 2.620 gramos.

Nuestros resultados a posteriori, comparándolos con el curso de los recién nacidos, se asemejan en gran modo a los obtenidos en las embarazadas sin patología en idénticas circunstancias, cuestión que estaría acorde con lo aportado por CABERO Y COLLS.(32).

De todo ello, deducimos que puede estar acelerada la maduración, pero lo cierto es que cuando el índice es igual o mayor de dos, los niños de las diabéticas tampoco hacen distres respiratorio.

Creemos pues, que es válido como test de madurez pulmonar el índice L/E.

HIPERTENSION Y TOXEMIA : GRAFICA N° IX

Valores del índice L/E en hipertensas y toxémicas a lo largo de la edad gestacional, expresada en semanas, para conocer su concordancia.

En total se realizaron 36 determinaciones en gestantes hipertensas, de ellos, 15 medianas, 15 leves y 6 graves.

Encontramos una concordancia del 69'45% y una discordancia del 30'55%.

En los casos comentados, de embarazadas normales, la discordancia era sólo del 11'39%.

Con todos los valores de las embarazadas hipertensas y toxémicas, realizamos un estudio matemático para conocer la evolución del índice L/E a lo largo del embarazo, hallando la media y la desviación standard (Grafica IX-a).

La gráfica obtenida, demuestra que la ascensión progresiva del índice L/E es muy lenta hasta las 36 semanas recordando a las embarazadas normales, siendo más manifiesta a partir de las 36 semanas. El valor de dos se adquiere al mismo tiempo, lo cual demuestra que no hay variación en relación a las embarazadas normales, con respecto al momento de maduración del feto de las hipertensas.

Este hallazgo de no encontrar diferencias significativas, se comprueba matemáticamente al obtener un coeficiente de correlación $r=0'53$ y $p > 0'05$.

Algunos autores, entre ellos GLUCK (62) y ----- DONALD (42) apuntaron que la determinación del índice L/E en toxémicas, continúa siendo válida como índice predictivo del síndrome respiratorio neonatal, y que en estos casos la maduración pulmonar está acelerada.

Para CABERO (32) al contrario que los anteriores, dichos valores no los encuentra elevados, sino normales e incluso bajos.

Respecto al resto de la curva, podemos decir que la desviación standard en su zona inferior, cae parte de ella, por debajo del dos de media, como dijimos también en las diabéticas; esto representaría gráficamente el 16'6% de los casos en que con más de 36 semanas, el índice es menor de 2.

Por nuestra parte, creemos que en la hipertensión y toxemia en general, la maduración pulmonar se adquiere prácticamente alrededor de las 36 semanas, como en los casos normales y a partir de esta semana el aumento del índice es menor, sin que exista un retraso en la maduración, como apuntan algunos autores.

Estos detalles se pueden observar en la gráfica IX.b, compuesta con la media de los valores de los casos normales, de las diabéticas y de las hipertensas.

Nosotros explicaríamos estos valores bajos, basándonos en la posible existencia en estos casos de una insuficiencia placentaria crónica de instauración alrededor de la 36 semanas, de hecho frecuente en los casos de hipertensión, que produjera una disminución del aflújo de sangre a los pulmones fetales, produciendo una hipoxia, que a

su vez alterará la producción normal de surfactante.

GRAFICA N°X

Indice L/E para predecir la madurez pulmonar en hipertensas y toxémicas.

Indice de L/E en gestantes hipertensas relacionados con la edad gestacional, cuyo parto tuvo lugar dentro de la semana siguiente a la determinación, para poder hablar de la fiabilidad del método en la predicción de distress respiratorio.

Llama la atención, que a la mayoría de los casos les corresponden cifras acordes con la edad gestacional.

Habría que comentar únicamente dos casos, que con gestaciones mayores de 36 semanas tenían el índice L/E bajo para su edad gestacional.

Uno de ellos, se trata de un embarazo gemelar con valores de 1'3 a las 36 semanas y 2 días, y que pesaron 2.300 y 2.360 gramos, y que no hicieron distress respiratorio.

La madre había presentado a su ingreso un cuadro de eclampsia.

Este caso, historia 1.675, ha sido comentado como falso negativo en la gráfica tercera.

Coincide con los resultados de CABERO y COLLS (32), quienes afirman haber encontrado valores de L/E bajos en casos de toxemia.

El otro caso, se trataba de una cuartípara hipertensa leve, de 35 años de edad, que dió a luz 5 días más tarde a un feto, de 5.100 gramos, que no hizo distres.

No encontramos estudio de una posible diabetes en su historia clínica, pero sospechamos que se trata de una diabetes gestacional por el peso del feto.

No hizo distres respiratorio ninguno de los 16 recién nacidos incluídos en este estudio.

Todos los que tenían índice L/E de 2 o más, correspondían a gestaciones de 36 o más semanas. La fiabilidad para éstos es del 100%.

Falsos positivos no hubo ninguno.

Falsos negativos son todos los que con índice menor de 2 no hicieron distres.

Corresponden a tres de menos de 36 semanas y a dos de más de 36 semanas. Son las historias número 7722, 4.143, 11.252 y 1.675, 3.520, respectivamente. Esto representa un 100% de falsos negativos.

Estos casos los comentamos en la gráfica III y sólo haremos hincapie en que, de estos cinco casos, tres eran de gestantes próximas a las 36 semanas, dos de 35 semanas y 2 días y uno de 36 semanas y 2 días; este último era un gemelar de 2.300 gramos con un índice de 1'3. Los otros dos tenían un índice de 1'6 y 1'8.

Con un índice mayor de 1'5 tenemos tres casos, -

1'6 (35 semanas y dos días), 1'8 (35 semanas y dos días) y 1'8 (39 semanas).

El caso que más llama la atención por su cifra baja, era una gestación de 32 semanas y 5 días, cuyo índice fue 1 (historia 7722); aquí sólo apuntaremos, que lo consideramos como falso negativo achacable al método.

Resumiendo, ninguno de los niños con índice igual o superior a dos, independientemente de su edad gestacional hizo distres respiratorio.

Podríamos concluir pues, diciendo que en las hipertensas, si tomamos el valor de L/E como índice de madurez, el método es útil para predecir la posibilidad de un distres respiratorio, como en los casos normales.

GRAFICA N°XI

En la gráfica XI representamos la evolución seriada de los distintos valores del índice L/E a lo largo de la gestación en embarazadas isoimmunizadas.

Prácticamente en todos los casos, se vé como el índice L/E vá ascendiendo progresivamente a lo largo del embarazo.

Llama la atención la subida tan espectacular que se produce en alguno de ellos.

Sólo en dos casos, la progresión de los índices no es ascendente; uno de ellos (historia 12.158) comentada en la gráfica 3, no sólo no ascendió sino que descendió; -

se trata de una muerte intraútero a las 37 semanas, por -- grave afectación fetal.

En el otro caso (historia 1.639), se vé descenso del índice entre las 35 y 37 semanas.

El feto pesó 3.100 gramos a las 37 semanas y --- tres días, ¿diabética?

BRYSON (28) y COLLS en 1.972 y DORAN (43) en --- 1.974, afirmaron que los valores de fosfolípidos en líquido amniótico en los casos de isoimmunización suelen corresponder con la edad gestacional. GABERT (51) y COLLS en --- 1.973, por su parte, afirman que el grado de madurez pulmonar pudo ser determinado con exactitud en estos casos, estudiando el índice L/E.

Sin embargo, WHITFIELD (163) en 1.973, indicaba haber encontrado que los valores del índice L/E estaban -- dentro de los límites normales en los casos de isoimmunización, donde el grado de anemia fetal no era severo, mientras que en los casos (27 de 60) en los que el grado de -- afectación fue muy importante (Hb en el cordón por debajo de 11 gramos por 100 ml), no se observó el aumento de los fosfolípidos a partir de la semana 36. Informó además que en cuatro casos, coincidiendo con una agudización del proceso, apreció un descenso en los valores del índice L/E; todo esto, parece sugerir que la anemia fetal podría ser la responsable de la inhibición de la producción de surfactante.

Paradójicamente, este autor reseñaba cuatro observaciones en los que los valores fueron anormalmente al-

tos antes de la semana 34, lo cual se explica diciendo que podría ser debido a un efecto del stres fetal.

Afirmaciones similares son apuntadas por T. SKJOERAASEN y T. LINDBANK (146) en 1.975, indicando que una severa hemolisis, puede inhibir la producción de lecitina en algunos casos.

En nuestra casuística hemos observado que la maduración pulmonar, en general, se ve poco afectado en los casos de isoimmunización.

Merece hacer hincapié, en la ascensión tan brusca que han tenido alguno de los casos presentados.

En el cuadro 1, representamos los valores de hemoglobina, hematocrito, peso del recién nacido, así como el número de exanguinotransfusiones que se practicaron, cuando fueron necesarias.

Comentaremos los valores de hemoglobina y hematocrito en los casos que necesitaron una o más exanguinotransfusiones.

En cuatro casos, la hemoglobina era superior a 12'5 gramos y el hematocrito alrededor de 40. Tres de ellos coinciden con la subida espectacular señalada.

Otro de los casos (historia 4728) con Hb de 15'8 y Hto. de 53, hubo que hacerle exanguinotransfusión y pesó a la 37 semana y 2 días, 2350 gramos; el valor del índice L/E no paso de 1'3.

Los dos casos que presentaron una hemoglobina inferior a 11 gramos (8'6 gramos % y 10'3 gramos %), no presentaron este ascenso característico, sino más bien, como afirmaba Whitfield, los valores permanecieron sin modificarse a partir de las 35 semanas.

Parece ser pues, que efectivamente, cuando existe una grave afección fetal, los valores del índice L/E no sólo no aumentan progresivamente respecto a su edad gestacional, sino que incluso pueden descender. Esto ocurrió -- realmente en dos de nuestros casos, de grave afección fetal.

Debido al escaso número de fetos, (3) que nacieron en el plazo de la semana siguiente a la toma de líquido amniótico, no nos podemos definir con exactitud sobre la fiabilidad del método en este estudio, pero creemos que es cierto lo señalado por el autor anteriormente citado.

GRAFICA N°XII

BETAMIMETICOS.

En esta gráfica, numero XII, representamos los distintos valores del índice L/E a lo largo del embarazo en gestantes que tomaron betamiméticos, al menos durante -- cuatro días, a la dosis de 10 mg cada 6 horas, indicando -- el peso de los recién nacidos en aquellas que parieron dentro de la semana siguiente a la determinación.

Globalmente llama la atención lo elevado del índice L/E, en gestantes de menos de 36 semanas en las cuales el índice era superior a 2'5, cuando en condiciones -- normales, tendría que ser de menos de 2.

Ninguno de estos niños, excepto uno, que nacieron dentro de la semana siguiente a la determinación, hizo distres respiratorio, independientemente de su peso; todos tenían un índice superior a 2 y la edad gestacional era en -cuatro casos superior a 36 semanas, y en tres, inferior.

Sólo uno de ellos, de 33 semanas y 5 días de gestación, con peso de 2.300 gramos, hizo membrana hialina tipo II, que cursó favorablemente después del tratamiento.

La fiabilidad es de un 85'7% y el falso positivo es la historia ya comentada en la gráfica tercera.

Nuestros datos coinciden con los de la mayoría -de los autores, que afirman, que el tratamiento con betamiéticos a la madre, acelera la maduración pulmonar fetal.

En efecto: estudios experimentales realizados --por WYSZOGRODSKI Y COLLS (169) en 1.974, sobre fetos de conejo demuestran que éxiste una mayor estabilidad de la curva presión volumen, al inyectar 0'5 mg. de isoxuprine, a -los 28 días de gestación; sin embargo, no encontraron di--cho efecto cuando la inyección se hizo en periodos más precoces.

Dichos autores concluyen diciendo, que las sustancias betamiméticas no aumentan las sustancias surfactantes, sino que lo que hacen, es favorecer su liberación.

Por el momento se desconoce la posible vía de --actuación de la droga, para producir esta aceleración de -la maduración pulmonar; no obstante desde un punto de vista

teórico se puede explicar, bien porque produciría aumento de la circulación pulmonar (vasodilatación), que favorecería el aporte de mayor cantidad de precursores susceptibles de ser utilizados por las células alveolares, o bien, según otros autores, por una acción directa del fármaco a nivel hipofisario, produciendo el aumento de la secreción de ACTH fetal y a su vez de corticoides, y por último, por un efecto que puede producir dicho fármaco, directamente sobre el metabolismo del sistema surfactante (SMITH y TOR- DAY en 1.974 (147)

En este sentido RENAUD, CHAMBRON Y COLLS (125), han estudiado la influencia que la perfusión intravenosa de ritodrine tiene sobre el flujo uteroplacentario durante el embarazo normal, encontrando que dicha perfusión de ritodrine, no produce aumento del débito úteroplacentario en caso de embarazos normales.

BIENIARZ J, IVANKOVICH, A., SCOMMEGNA, A. (15) por el contrario, demostró que se producía durante la perfusión con ritodrine, un aumento del flujo cardiaco, y sugiere por ello, que esto sería debido a un aumento paralelo del débito úteroplacentario, pero no apuntan demostraciones claras.

JANISH Y COLLS (74) por su parte, utilizando un método isotópico, constatan un aumento de la circulación uteroplacentaria, cuando se perfunde ritodrine en caso de gestaciones toxémicas.

Quizás lo que ocurre, es que no se modifica en los casos de embarazos normales, y sí en los patológicos.

REYNOLDS (126) afirmaba que en condiciones norma

les, es decir, con los vasos uteroplacentarios dilatados fisiológicamente, no se podría producir más vasodilatación lo único que se podría producir es una vasoconstricción.

Si en las toxémicas lo que hay es una vasoconstricción, si podremos inducir una vasodilatación o vuelta a la normalidad con el ritodrine.

En caso de aumento del tono basal uterino, como ocurre en toxémicas, hipertensas y otras gestosis, podemos mejorar el flujo por medio de betamiméticos, ya que relajan el miometrio, disminuyendo el tono basal y favoreciendo los intercambios fetos maternos.

Esto lo hemos comprobado, lo mismo que otros autores SIVASAMBO, MELCHIOR, BERNARD (145), al ver como mejora el peso en los niños de hipertensas esenciales, al ser tratadas durante todo el embarazo con betamiméticos; aunque parieran con la misma edad gestacional, los niños eran mayores que sus hermanos.

PARDI, G. BENZI Y COLLS (113) sin embargo, no han encontrado que los betamiméticos administrados a la madre (20-40 mg/minuto durante 24 horas como mínimo), actúen, modificando la aparición de distres respiratorio.

Por último ERMELANDO V. COSMI (47) intentando conocer el mecanismo de acción de los betamiméticos sobre la madurez pulmonar, lo utilizaron en 28 ratones blancos de Nueva Zelanda y llegaron a las conclusiones siguientes:

En general, el ritodrine causa un aumento de la colina y una ligera disminución en la absorción de palmitato, mientras que la isoxuprine produce una ligera disminución en la incorporación de los dos precursores.

Los fosfolípidos y el contenido de proteínas aumentan, linealmente, a medida que aumentan las concentra--

ciones de los betaestimulantes hasta una cierta concentración.

Sugieren que los betaestimulantes influyen sobre la madurez del pulmón fetal, actuando sobre la composición de los surfactantes pulmonares.

GRAFICAS XIII y XIV

La gráfica XIII representa la evolución de los valores del diametro biparietal a lo largo de la gestación. La gráfica XIV representa los valores de creatinina en líquido amniótico.

Con estos dos parámetros, como ya dijimos mas adelante pretendimos corregir algún error existente en la fecha de la última regla.

Comparando, o superponiendo dichas gráficas, observamos que el valor de 8'5 cms. del diámetro biparietal, se corresponde con unos valores de creatinina en líquido amniótico de 2 mg. Estos valores se adquieren entre la semana 36-37 y como dijimos, coinciden con la madurez fetal, lo mismo que los valores del índice L/E que llegue a dos, alrededor de estas semanas.

Podemos pues afirmar, despues de esta comparación, que tanto el valor de 8'5 del diámetro biparietal, como el de 2 mgr. de creatinina en líquido amniótico suponen la existencia de un feto maduro. Sin embargo al comparar estas gráficas se aprecia, que a partir de estas fechas, es decir de la semana 36-37, las curvas no son superponibles, dada la amplia desviación standard y de los valores de creatinina y tampoco lo son por lo tanto los valores aislados del diametro biparietal y de creatinina.

Quiere esto decir que a unos valores del diámetro por ángulo biparietal, no van a corresponder otros de creatinina ni a la viceversa, y que el mismo feto podrá tener unos valores normales, para esa edad gestacional en cuanto al diámetro biparietal mientras que las cifras de creatinina pueden variar entre 2 y 3'5 mgr.

El estudio matemático confirmó estas apreciaciones por la existencia de una diferencia significativa entre las cifras de estas curvas que se traduce por una $r = 0'91$ y una $p < 0'01$.

CONCLUSIONES GENERALES

=====

1°. Los valores del índice L/E en líquido amniótico a lo largo del embarazo, van aumentando progresivamente a medida que avanza la edad gestacional. (Grafica n°1).

2°. Si tomamos como índice de madurez fetal, al igual que la mayoría de los autores, el valor de L/E: dos o superior a dos, al relacionarlo con la edad gestacional, en nuestra casuística, encontramos que dicho índice dos, se adquiere alrededor de las 36 semanas de gestación.

Cuando lo relacionamos con el peso, este índice de dos, coincide con los 2.500 gramos o más.

3°. Estadísticamente, cuando relacionamos los valores del índice L/E y la edad gestacional en semanas, encontramos que existe una concordancia del 72.6% es decir, que a gestaciones de 36 semanas o más, les corresponde un índice L/E igual o superior a dos, y, por el contrario, este índice es menor de dos en las de menos de 36 semanas. (Grafica N°1).

4°. Relacionando el índice y el peso fetal, vemos que a los recién nacidos de 2.500 gramos o más, les correspondió un índice igual o superior a dos, en el 83% de los casos, mientras que con un índice inferior a dos, pesaron menos de 2.500 gramos en el 8.50%.

Encontramos pues, una concordancia, del 91.50%.

5°. Fiabilidad del método general.

Para conocer la fiabilidad del método en la predicción de distres respiratorio, estudiamos únicamente los valores del índice L/E en aquellos casos en que el parto tuvo lugar dentro de la semana siguiente a la determinación y lo comparamos con la edad gestacional y el peso del recién nacido.

Concluyendo lo siguiente:

a) Los recién nacidos con un índice igual o superior a dos, independientemente de la edad gestacional y del peso, hicieron distres respiratorio el 1.20% y los niños con un índice inferior a dos el 27.20%, valores altamente significativos.

b) Referido a la edad gestacional, ninguno de los niños con índice igual o superior a dos y edad gestacional de 36 semanas o más, hizo distress respiratorio.

Fiabilidad del 100%.

Cuando el índice era igual o superior a dos y la edad gestacional menor de 36 semanas, hicieron distres respiratorio el 16.66% que corresponde a los falsos positivos.

Si la edad gestacional era menor de 36 semanas y el índice menor de dos, hicieron distres respiratorio el 40%, existiendo pues, un 60% de falsos negativos.

c) Cuando nos referimos al peso y al índice, ninguno de los recién nacidos con un peso igual o superior a los 2.500 gramos y con un índice igual o mayor a dos, hizo

distres respiratorio. Por el contrario, con un peso menor de 2.500 gramos y un índice inferior a dos hicieron distres respiratorio sólo el 37.5% de los casos; existiendo pues, un 62.5% de falsos negativos.

Sin embargo, con un peso superior a 2.500 gramos y un índice menor de dos, -tres casos-, ninguno hizo distres.

Si el peso era menor a 2.500 gramos y el índice superior a dos, uno (de entre cinco casos) hizo membrana hialina (falso positivo).

Para conocer la influencia de la patología del embarazo sobre la maduración pulmonar, estudiamos por separado los casos sin patología y aquellos que presentaron complicaciones. Concluyendo lo siguiente:

Casos sin patología.-

a).- Concordancia del método.- Encontramos concordancia en el 88.6% (mayor que cuando consideramos globalmente todos los casos, 72.96%).

b).- Fiabilidad en cuanto a la probabilidad de hacer un distres respiratorio.

Cuando el índice es igual o mayor de dos, independientemente del peso y la edad gestacional, ningún recién nacido hizo distres respiratorio, lo que supone el 100% de fiabilidad.

Cuando el índice es inferior a dos, hicieron distres el 50%, existiendo pues otro 50% de falsos negativos.

En casos normales pues, la fiabilidad del método, si el índice es igual o superior a dos, es del 100% --lo cual coincide prácticamente con embarazos de 36 semanas o más y fetos de 2.500 gramos o más--.

Casos con patología del embarazo.-

a).- Diabetes e índice L/E

Cuando existe una diabetes, encontramos una concordancia del 62.5%, en contraste con los embarazos normales que es del 88.6%,

Las discordancias serían del 37.49% que se explican del siguiente modo:

Un 20.83% por un índice menor de dos, a pesar de que las gestaciones eran de más de 36 semanas, y un 16.66% en que con una gestación de menos de 36 semanas el índice era igual o superior a dos.

Significa esto pues, que por un lado, y no sabemos en qué casos, existiría una aceleración de la maduración pulmonar, mientras que en otros casos (20.9%) existiría un retraso en dicha maduración.

Esto lo comprobamos matemáticamente al superponer la curva de los embarazos normales y la de aquellos --que cursaron con diabetes. (Grafica n°IX.b)

Cuando estudiamos los casos que parieron dentro de la semana siguiente a la determinación, vimos que de todos aquellos niños que tuvieron un índice L/E igual o mayor de dos, ninguno hizo distres respiratorio, independien

temente de la edad gestacional.

No importa pues reconocer que pueda haber aceleración en la maduración, ya que ésta se acompaña del nacimiento de niños que no hacen distres.

Creemos por tanto, que incluso en diabéticas, un índice L/E igual o superior a dos, da una gran fiabilidad a la hora de poder afirmar que el recién nacido no hará un distres respiratorio.

De lo anteriormente expuesto, concluimos que sigue siendo válido como test pronóstico en estas mujeres, la determinación del índice L/E en líquido amniótico.

b).- Hipertensas y toxémicas.

No encontramos variación significativa en cuanto al momento de maduración entre los fetos de las hipertensas y toxémicas y los de las embarazadas normales.

Lo que sí encontramos, es que en las hipertensas y toxémicas, los valores del índice L/E no van creciendo tan progresivamente a lo largo del embarazo, como lo hacen los de las gestantes normales, sino que este crecimiento es menor (Grafica IX b).

Lo cual explicamos, por la posibilidad de la existencia en estos casos de toxemia e hipertensión, de una insuficiencia placentaria que influiría sobre la producción de surfactante.

También es válido en estos casos, un índice igual o mayor de dos para predecir la madurez pulmonar, ya que ninguno de los niños con dicho índice, hizo distres

respiratorio, independientemente de la edad gestacional.

c).- Isoinmunizadas.

En nuestra casuística hemos observado, que en general, la maduración pulmonar se ve poco afectada en los casos de isoinmunización Rh.

También hemos observado, cómo cuando la afectación fetal es muy severa, los valores del índice, no sólo ascienden progresivamente a lo largo del embarazo, como era de esperar sino que se mantienen o incluso descienden.

Dado el escaso número de casos en que el parto se produjo en la semana siguiente a la determinación, no nos podemos definir respecto a si la valoración del índice de L/E en casos de isoinmunización es fiable, en general, para predecir la madurez pulmonar, teoría que comparten Bryson, Doran y Gabert, o sólo es fiable cuando no existe grave afectación fetal, como opina Whitfield.

d).- Betamiméticos

Encontramos claramente en nuestros resultados, confirmando la opinión de la mayoría de los autores, que cuando se administran betamiméticos a la madre, se acelera la maduración pulmonar fetal.

Esto lo hemos observado fundamentalmente, en los fetos de menos de 36 semanas de gestación, los cuales poseían unos valores de índice superior a 2.5 de media, cuando no debían de llegar a dos.

Sólo uno de ellos, con un índice L/E de 2'8, hi-

zo distres respiratorio (síndrome de membrana hialina), pesaba 2.300 gramos y era de 33 semanas; cursó bien y no falleció. El resto, no hicieron distres respiratorio, a pesar de que la edad gestacional era de menor de 36 semanas.

Esta aceleración de la maduración es también --- real, desde el punto de vista clínico, ya que estos niños (independientemente de su edad gestacional) no hacen, en general, distres respiratorio.

CONCLUSIONES FINALES

=====

1°) La determinación del índice L/E en líquido amniótico es un método fiable a la hora de predecir la madurez fetal y concretamente la madurez pulmonar.

2°) Un valor del índice L/E igual o mayor de dos es sinónimo de madurez pulmonar, ya que prácticamente ninguno de los niños con un índice igual o mayor de dos hizo distres respiratorio, independientemente de la edad gestacional.

3°) El método de procesamiento de las muestras es preciso y no complicado, pudiéndose realizar en cualquier laboratorio bien dotado. No es tampoco costoso desde el punto de vista económico. Por todo ello, creemos que debe entrar a formar parte esencial entre los distintos parámetros que existen actualmente para predecir la madurez fetal.

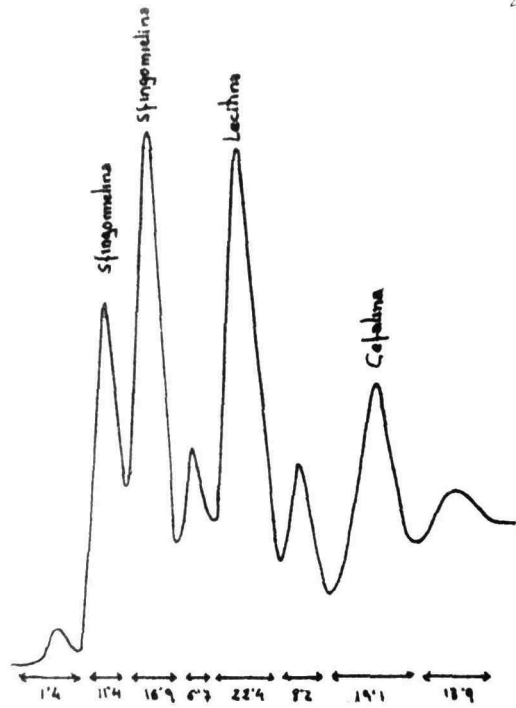
VII. - ICONOGRAFIA

Ascension Ruiz Carranza

Patrones

Liq Amn

4
3
2
1



② ASCENSION RUIZ CARRANZA
ISOINMUNIZADA R_{1/2} < 1.079

FIGURA I

FIGURA I a

Representación de la placa de cromatografía (Fig.I) y de la gráfica densitométrica (Fig.Ia), correspondientes -- al estudio, de un líquido amniótico con valor del índice L/E menor de dos.

- 1.- ESFINGOMIELINA
- 2.- ESFINGOMIELINA
- 3.- LISOCEFALINA
- 4.- LECITINA

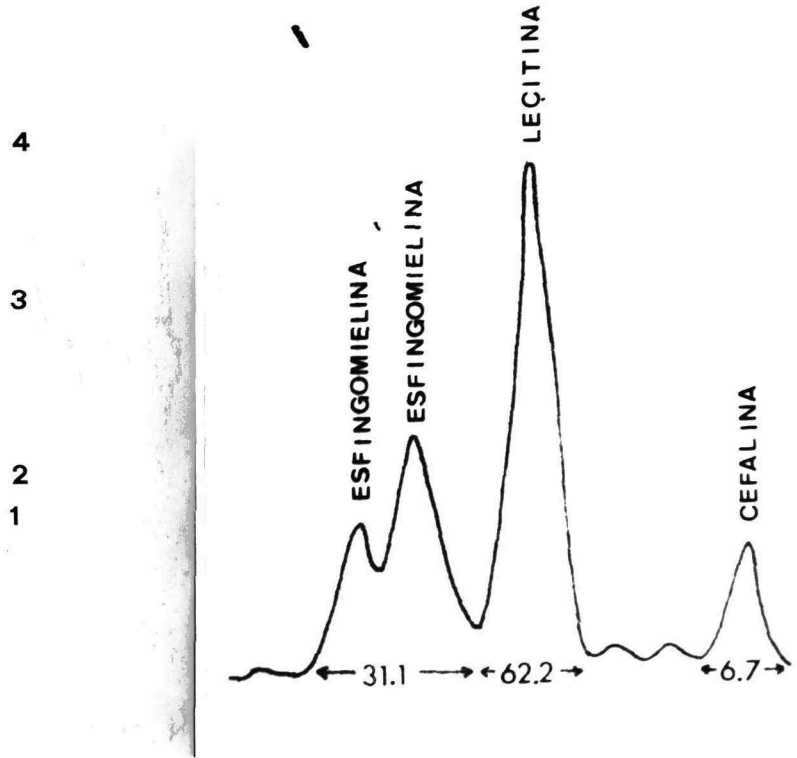


FIGURA II

FIGURA IIa

Representación de la placa de cromatografía (Fig.II) y de la gráfica densitométrica (Fig.IIa), correspondientes al estudio de un líquido amniótico, con valor del índice L/E -- igual a dos.

- 1.-ESFINGOMIELINA
- 2.-ESFINGOMIELINA
- 3.-LECITINA
- 4.-CEFALINA

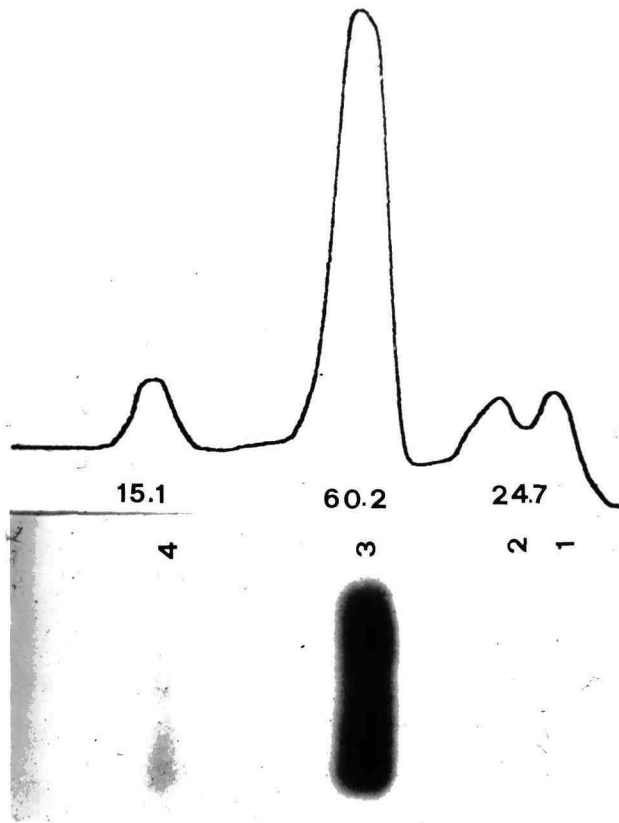
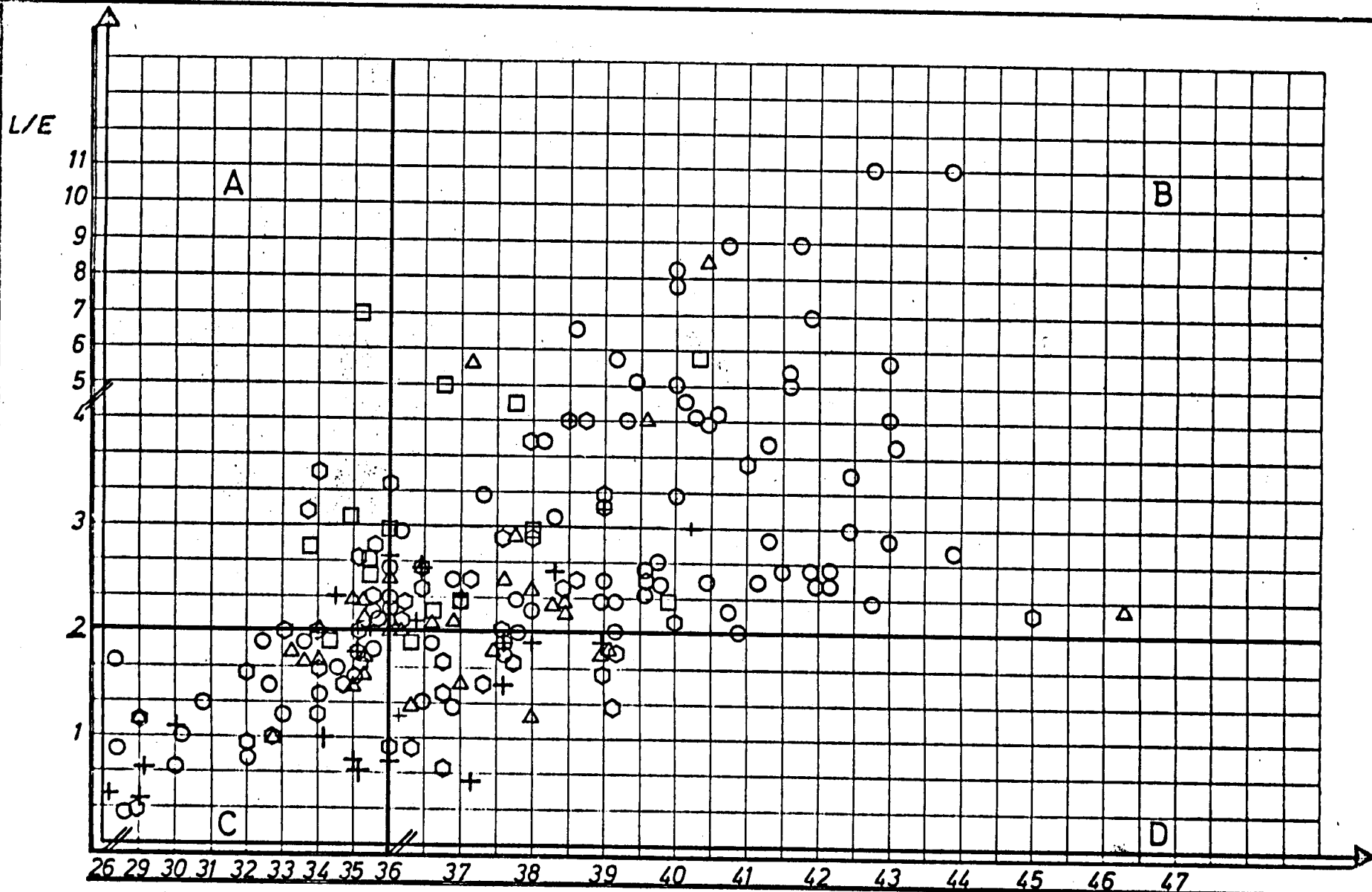


FIGURA III

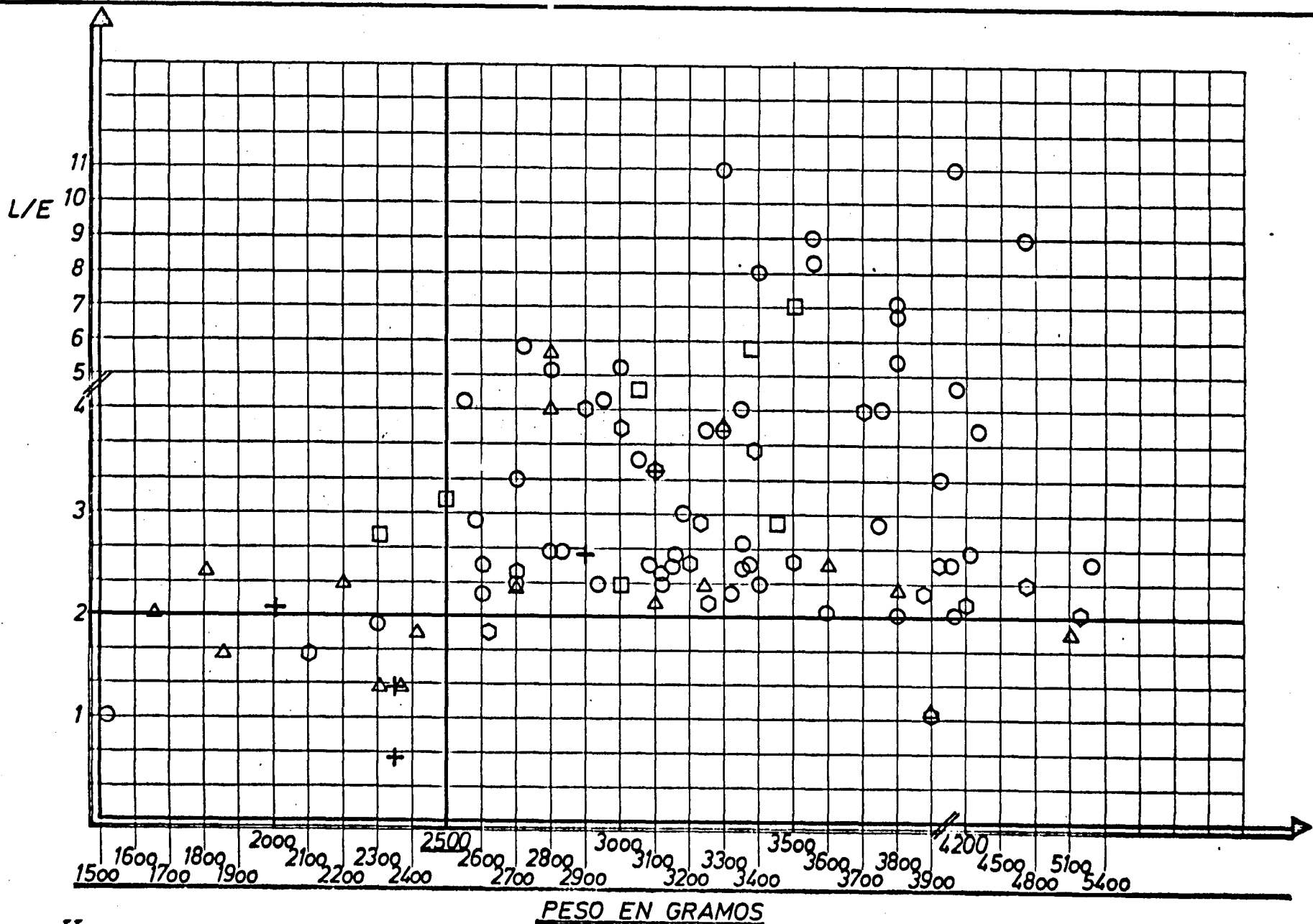
Representación de la placa de cromatografía y de la gráfica densitométrica, correspondientes al estudio de un líquido amniótico, con valor del índice L/E mayor de -- dos.

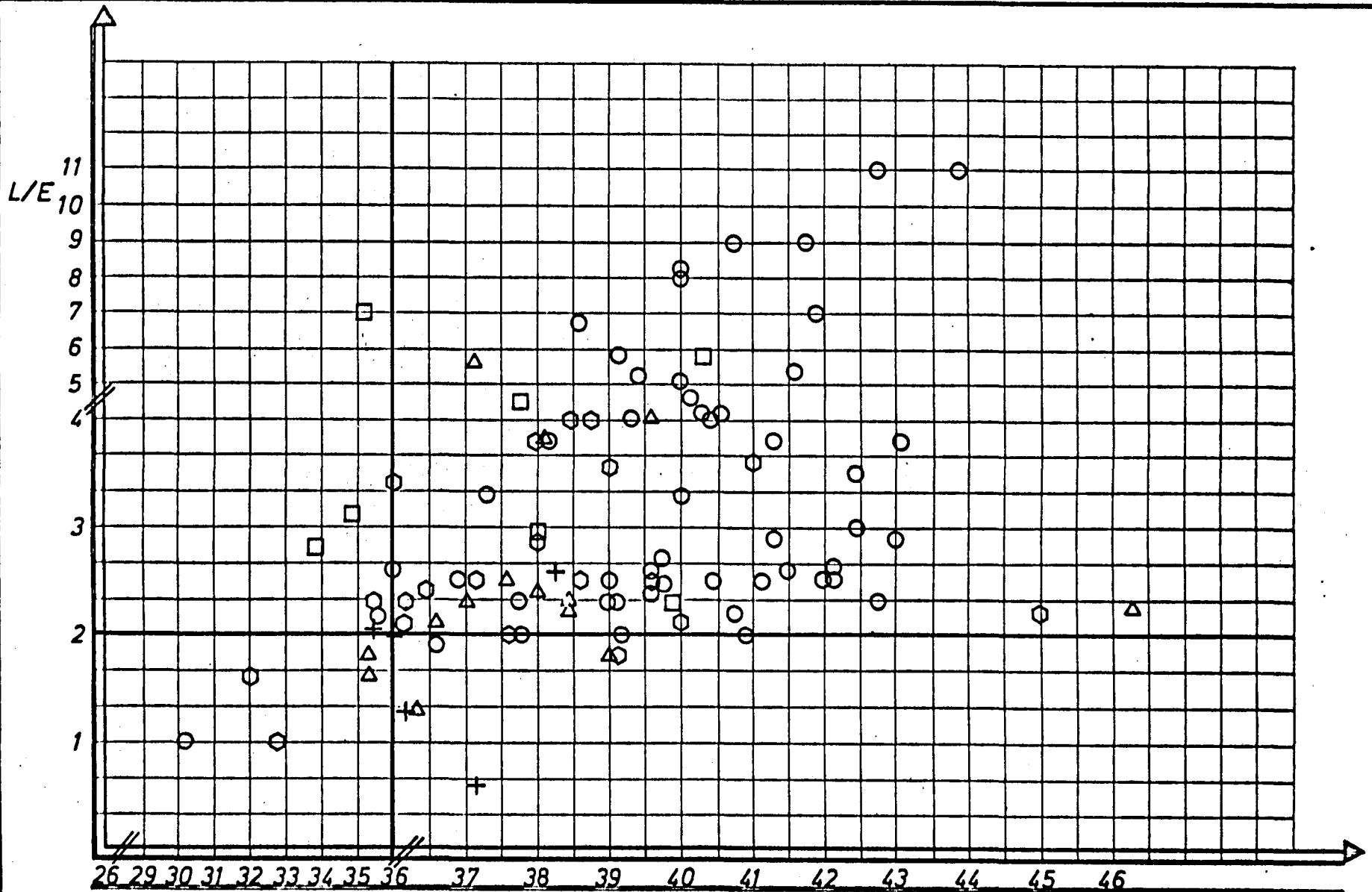
- 1.-ESFINGOMIELINA
- 2.-ESFINGOMIELINA
- 3.-LECITINA
- 4.-CEFALINA



CONJUNTO DE DETERMINACIONES EN GESTACIONES NORMALES Y PATOLOGICAS en Distintas Semanas

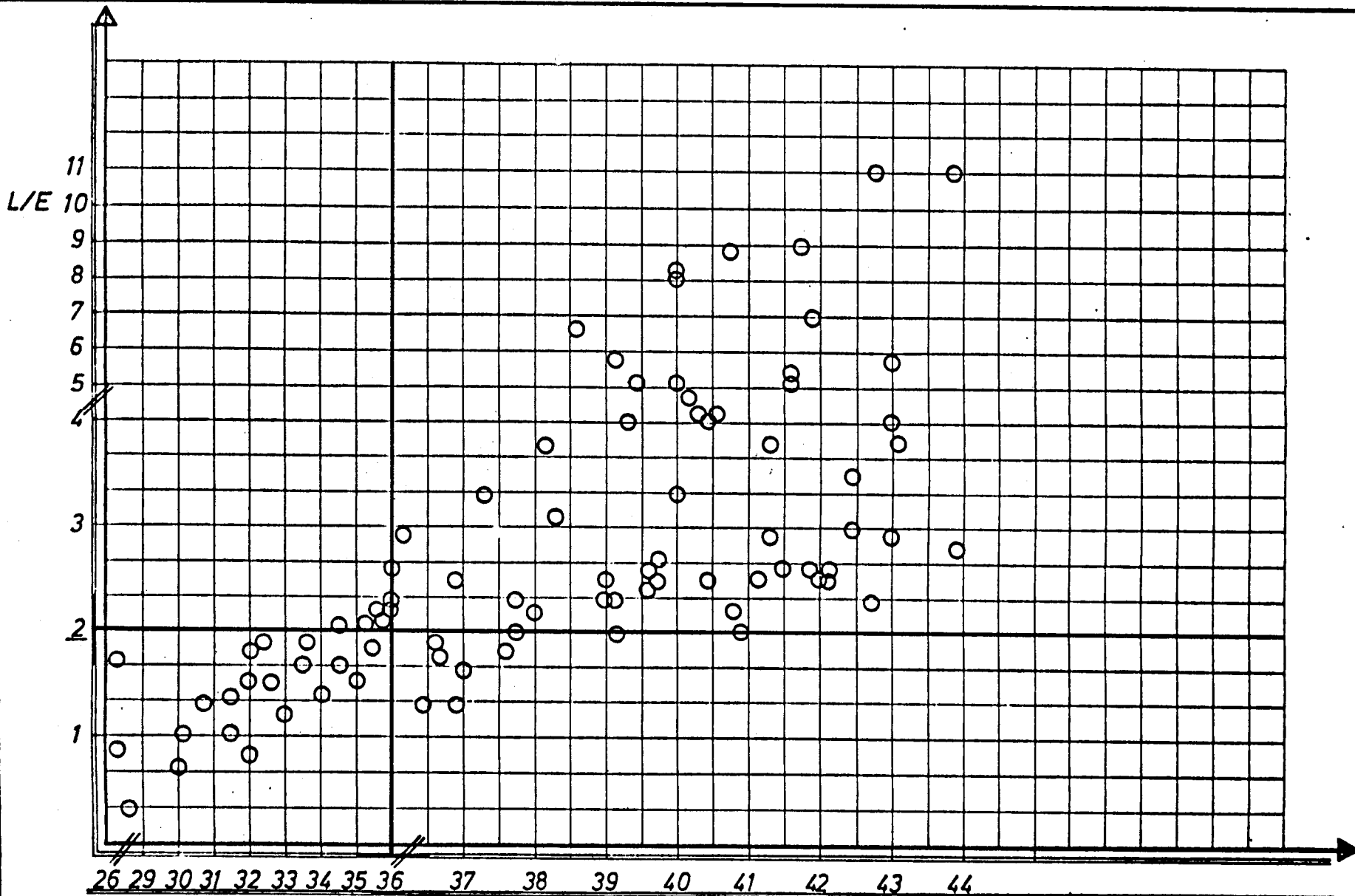
- O = Gestación No Patológica
- = Diabetes
- Δ = Hipertension
- + = Isquemia





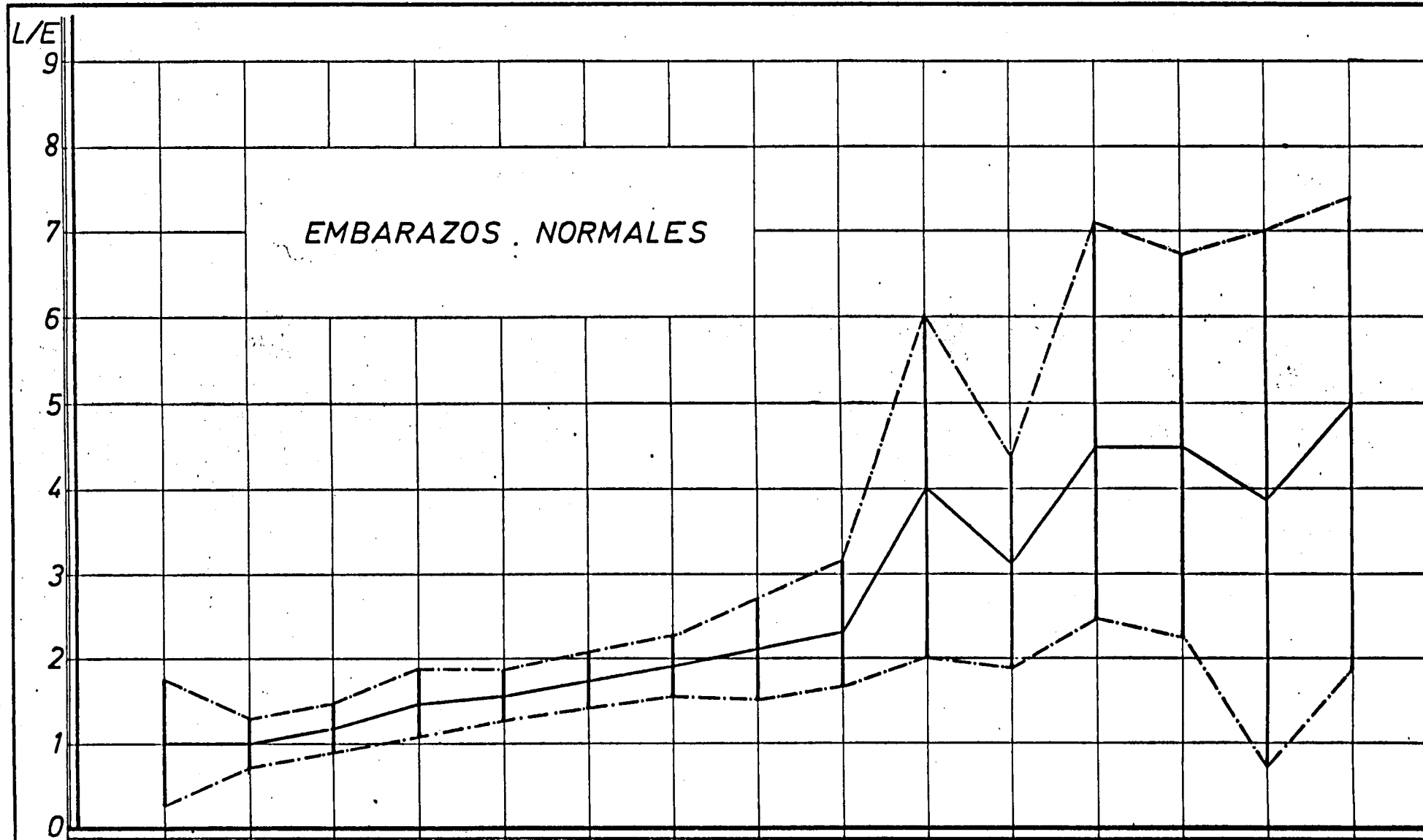
Semanas de Amenorrea. Tiempo transcurrido entre la Valoración del Liq. Amniotico y el Parto \approx 7 Dias.

- = Gestación No Patológica
- = Diabetes
- △ = Hipertension

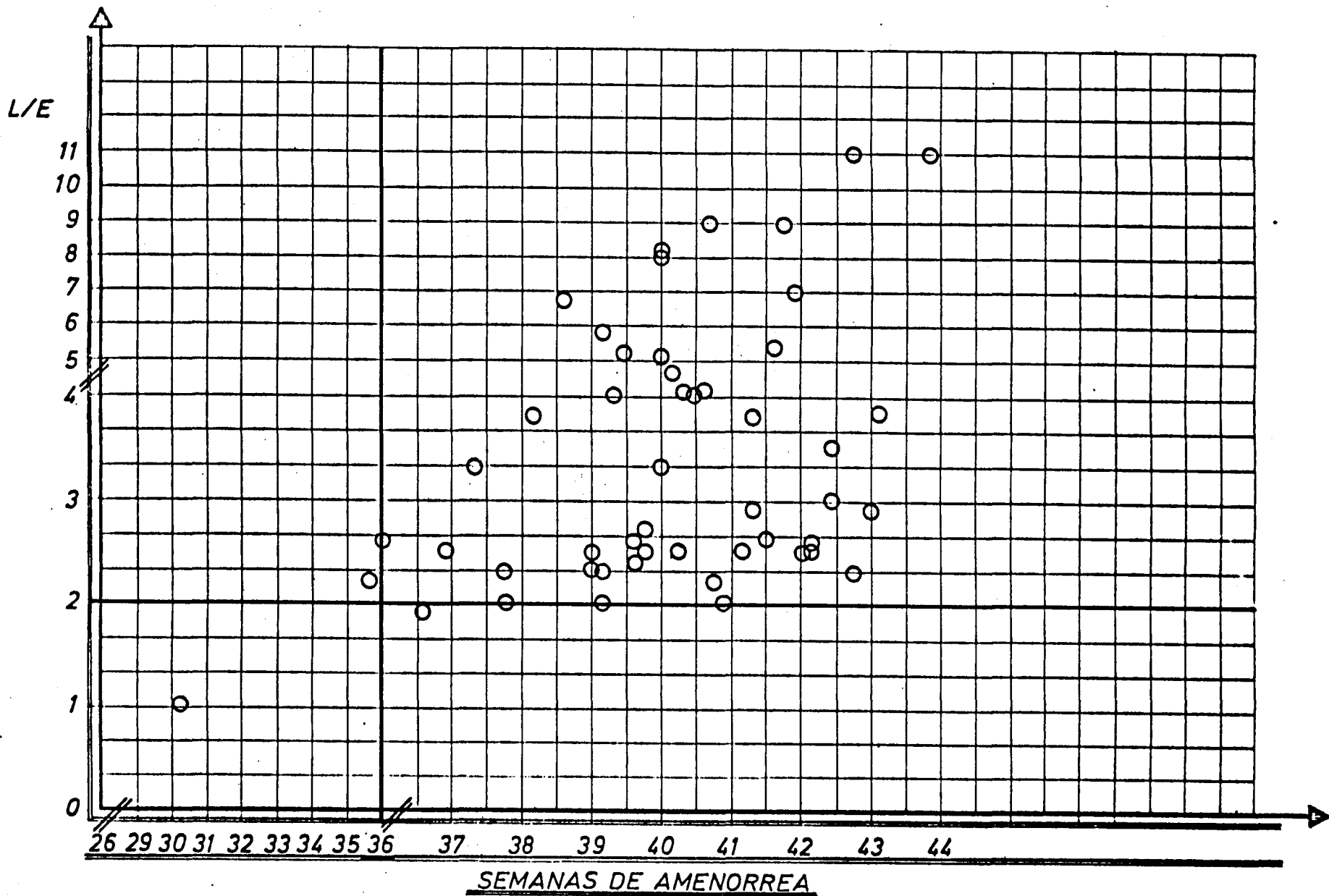


IV

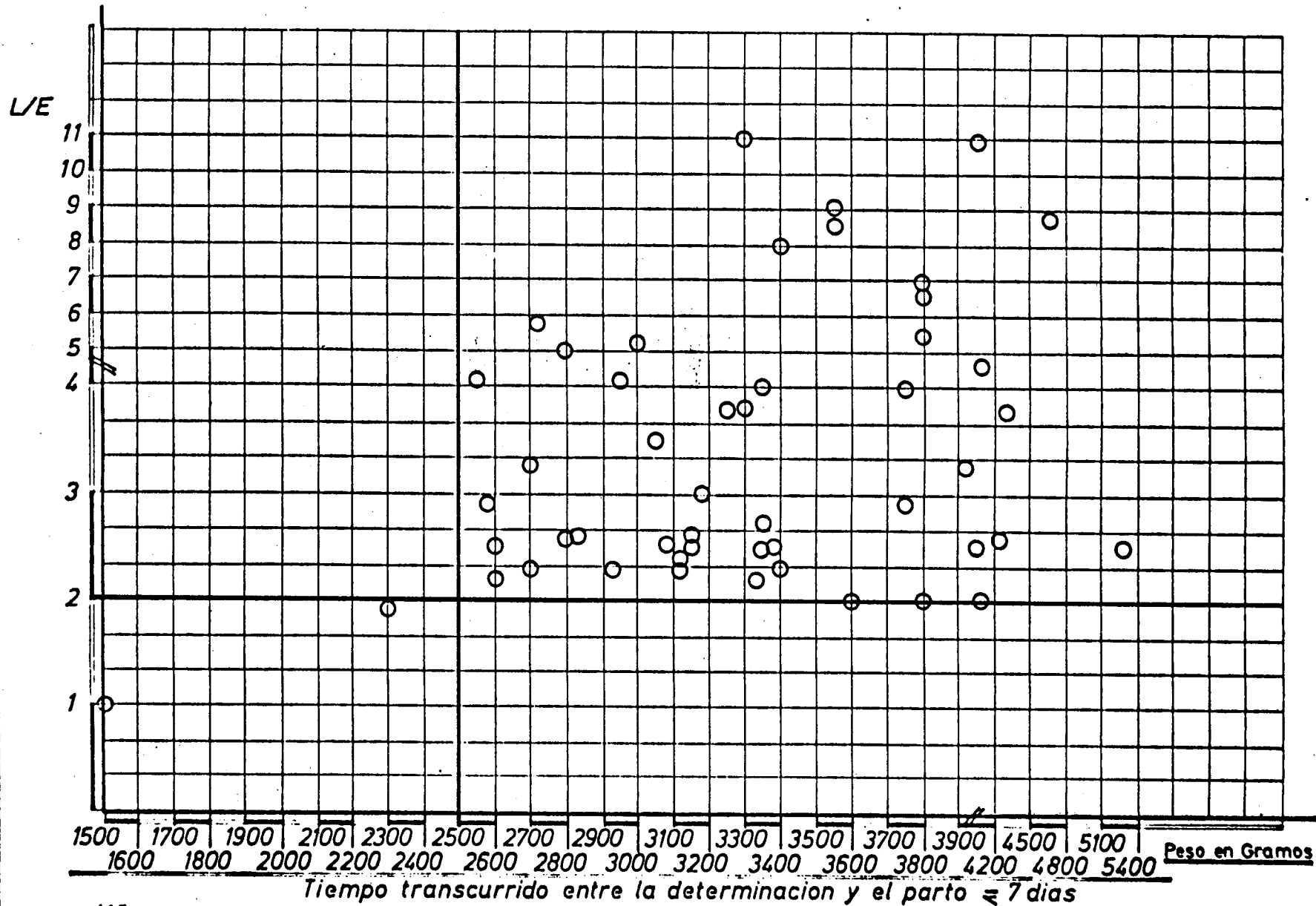
SEMANAS DE AMENORREA

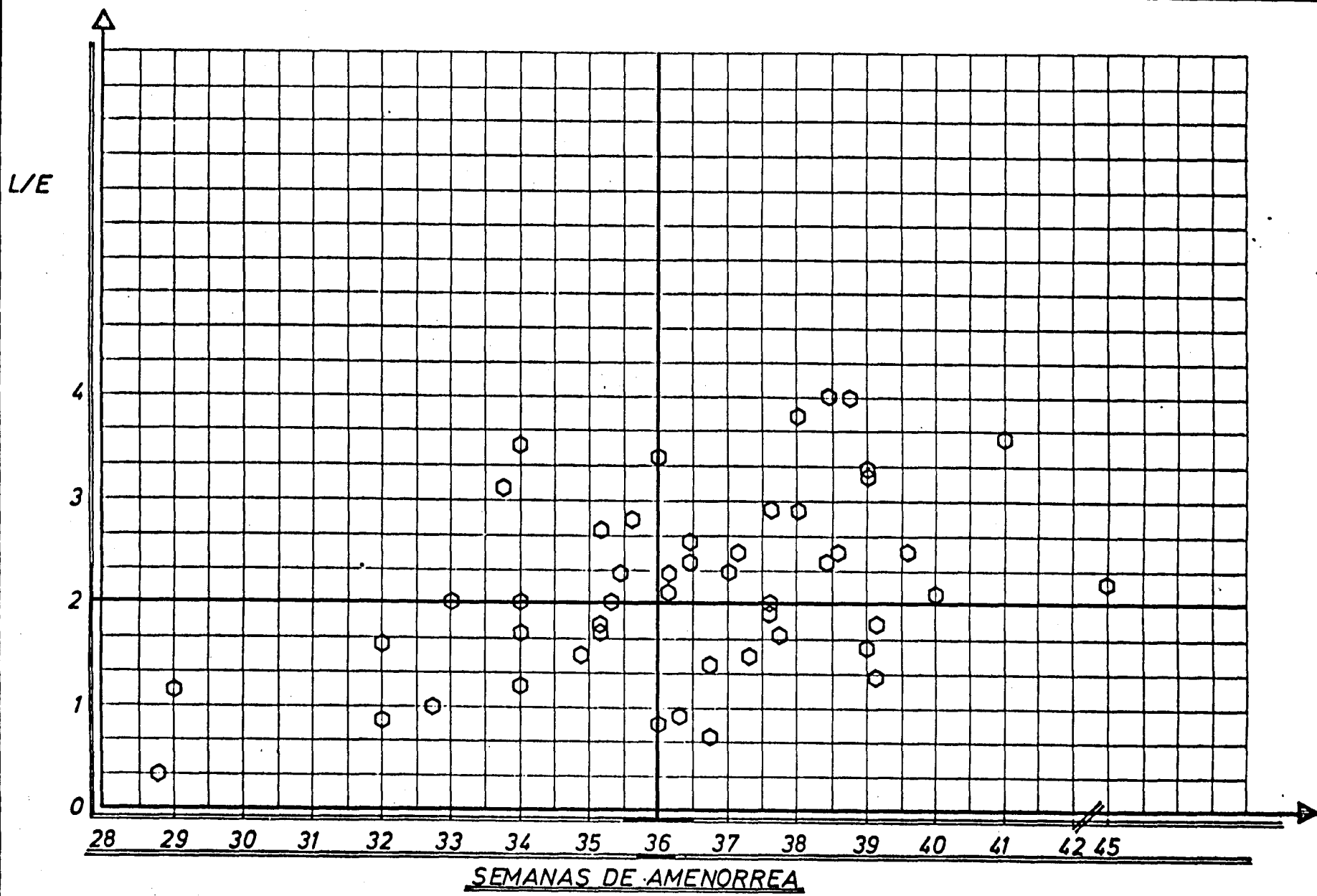


EMBARAZOS . NORMALES



○ = GESTACION NO PATOLOGICA





L/E

7

6

5

4

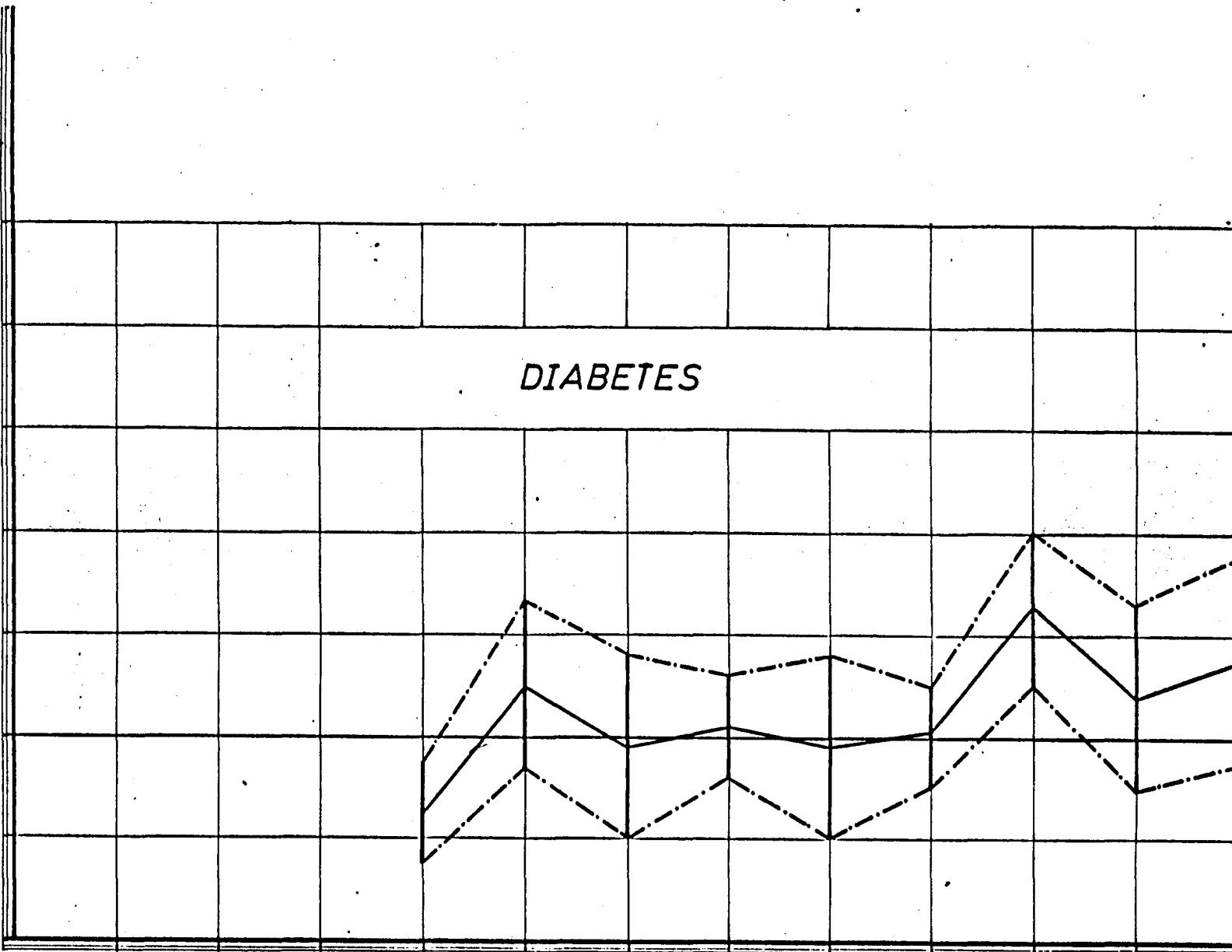
3

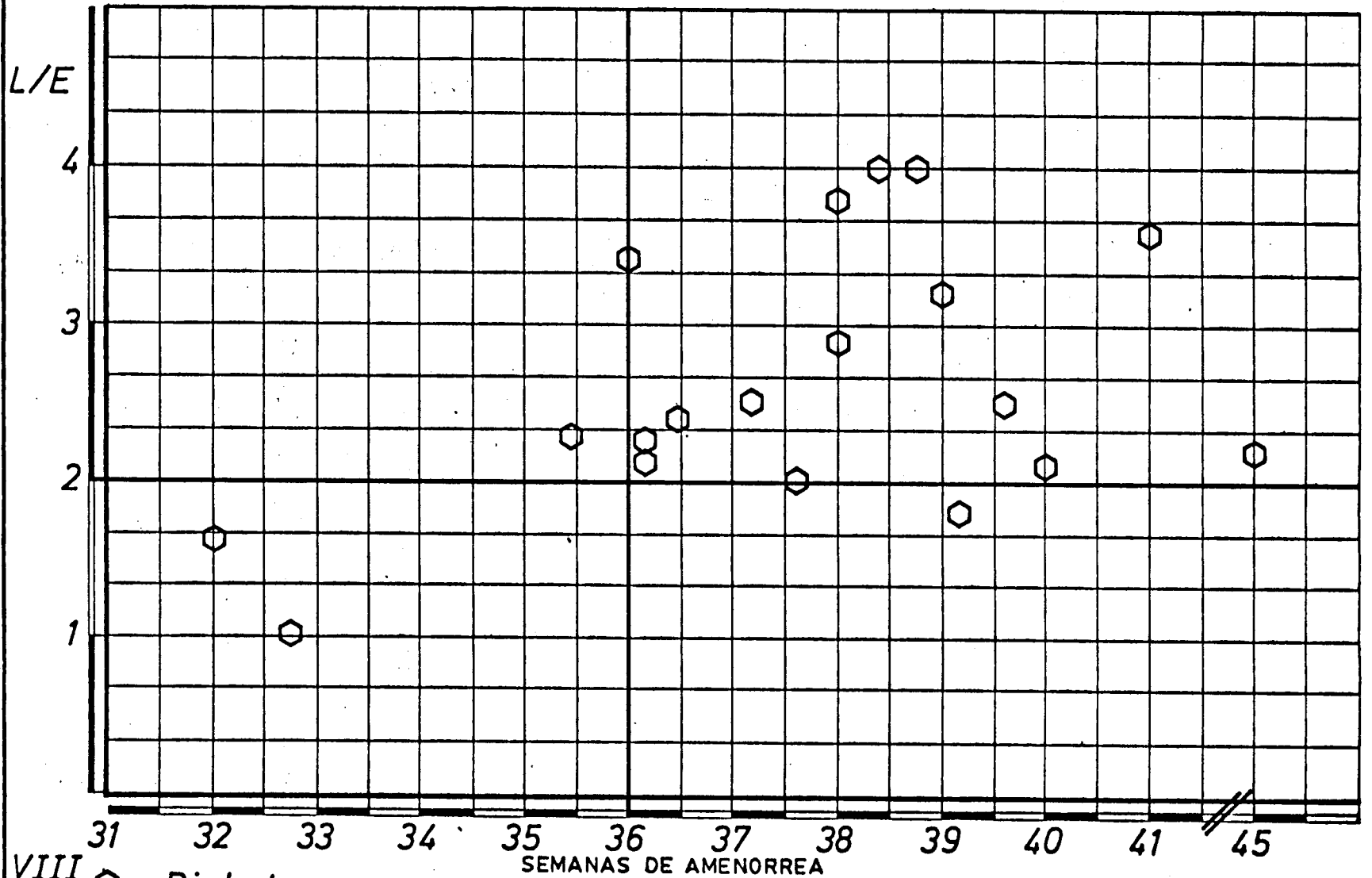
2

1

0

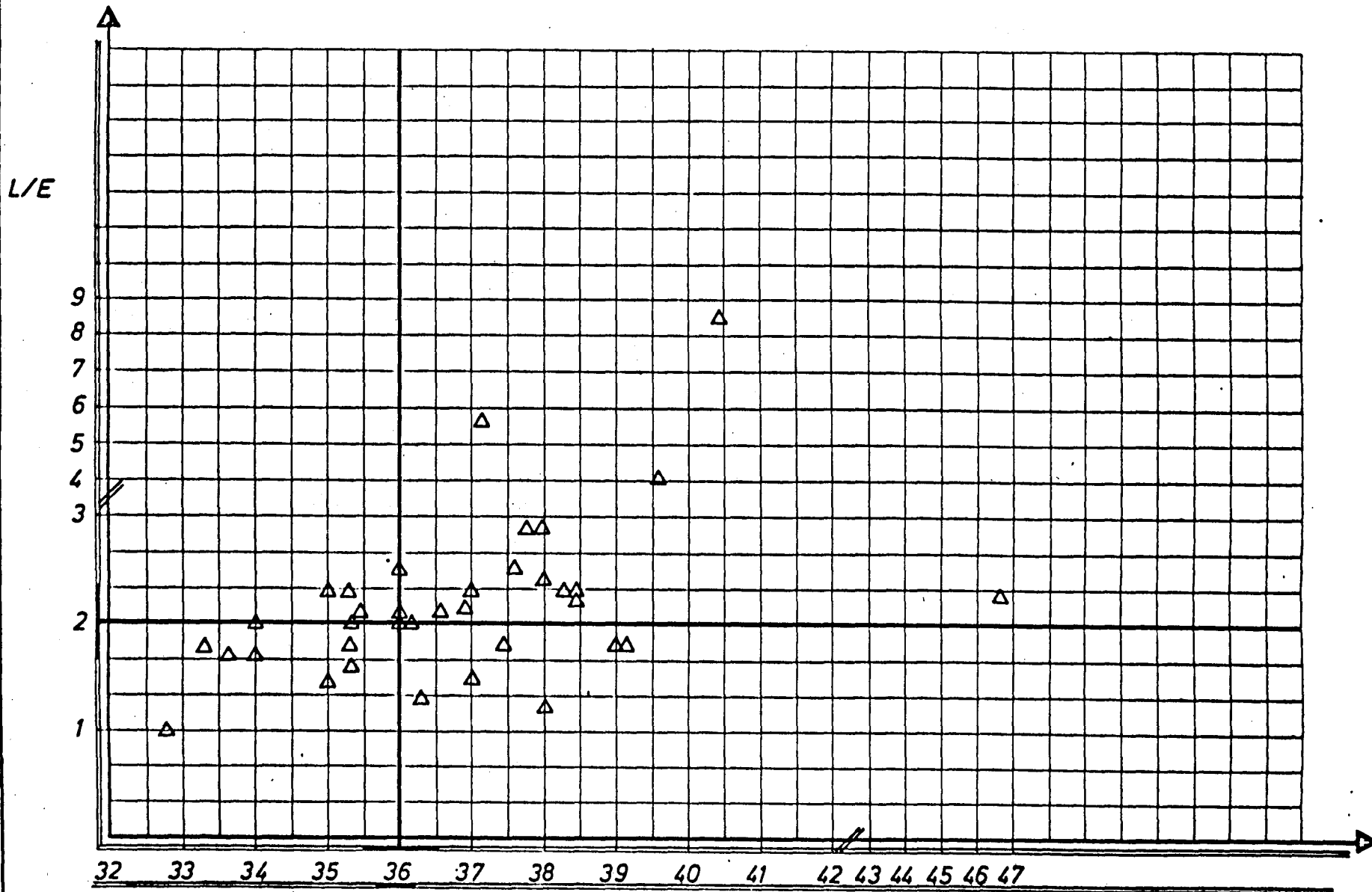
DIABETES





VIII ○ = Diabetes

Plazo comprendido entre la Amniocentesis y el Parto



SEMANAS DE AMENORREA

IX

Δ - HIPERTENSIÓN (total de tomas) Y TOXEMIAS

L/E

7

6

5

4

3

2

1

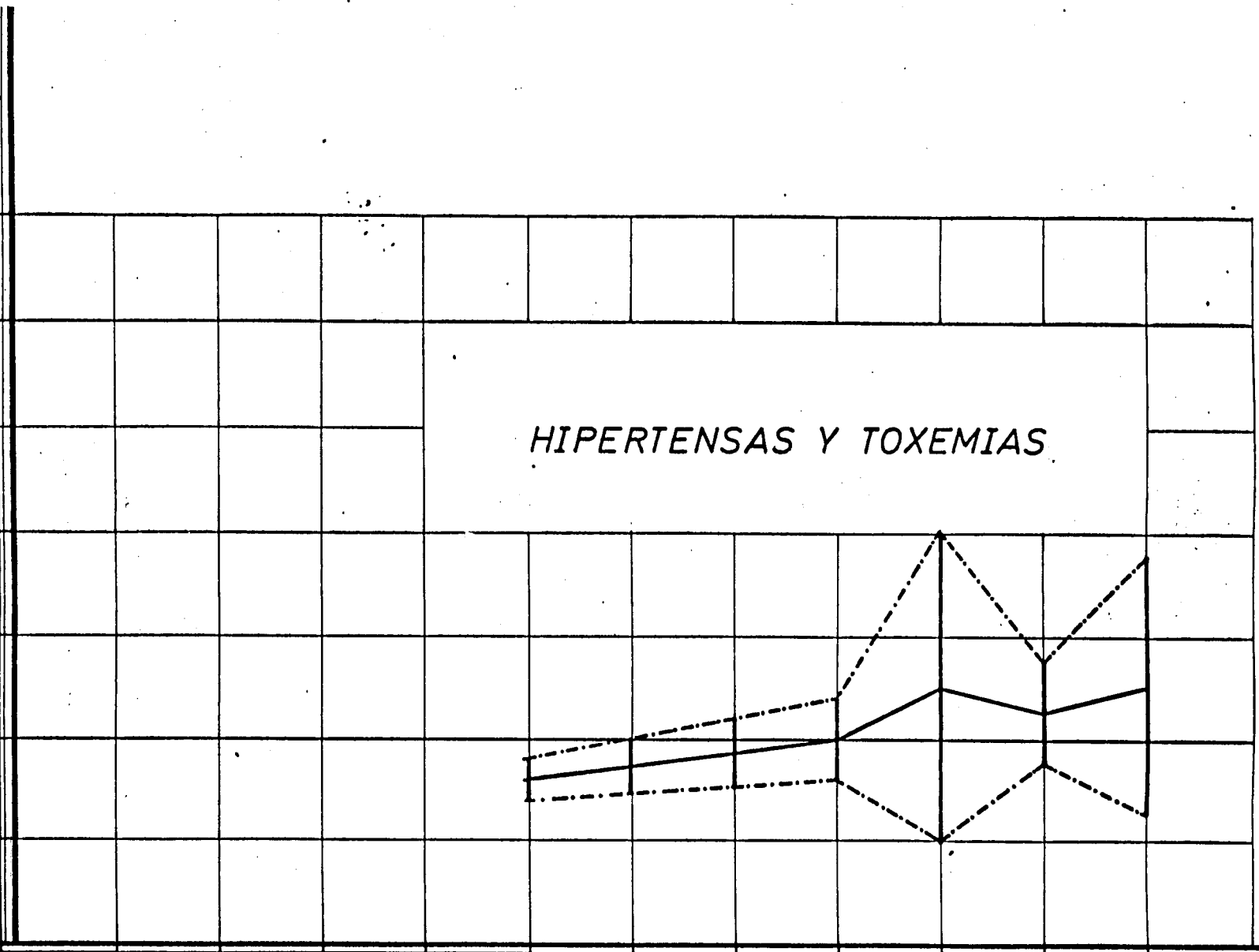
0

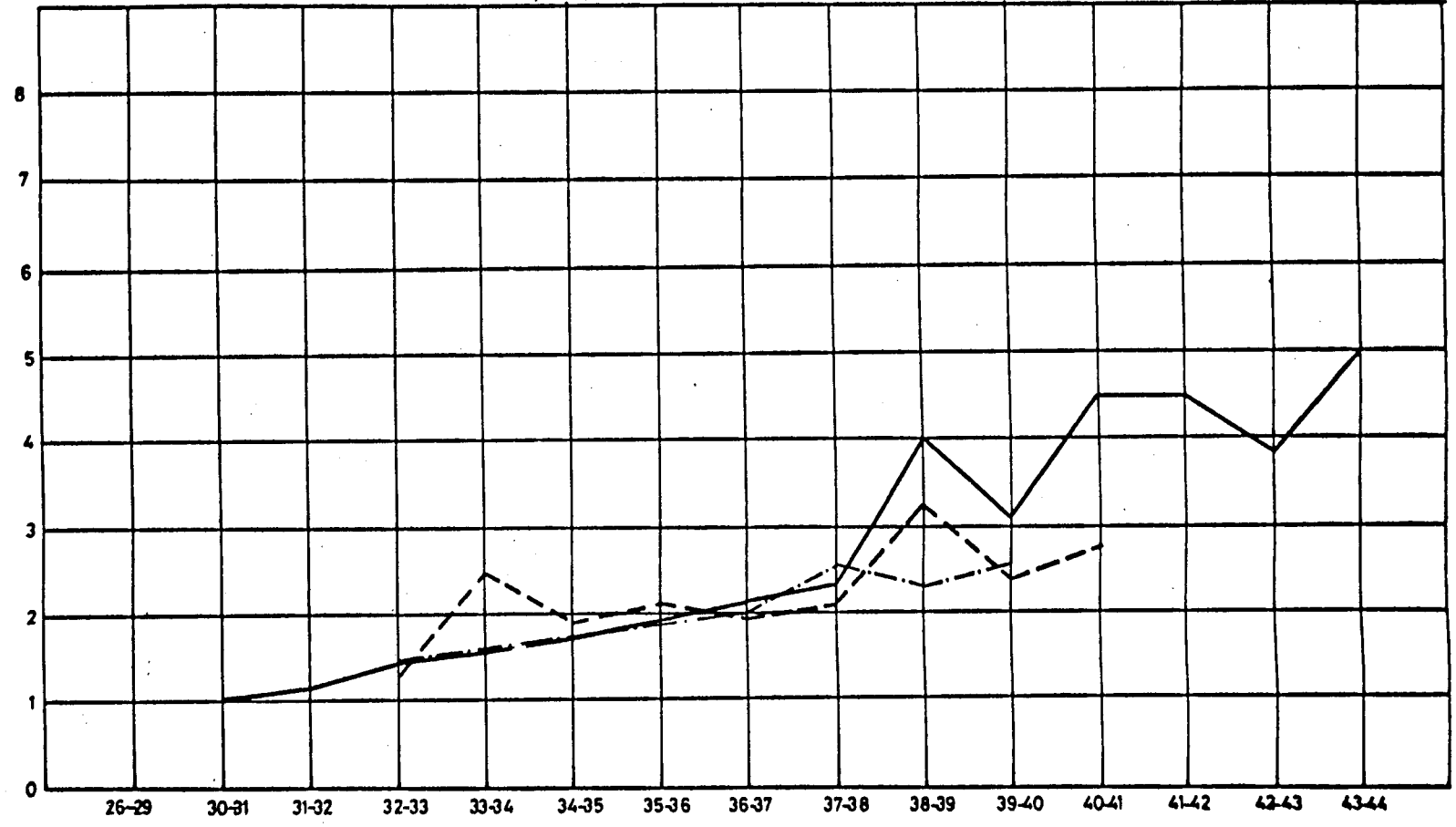
HIPERTENSAS Y TOXEMIAS

SEMANAS

22/24 24/25 25/26 26/27 27/28 28/29 29/30

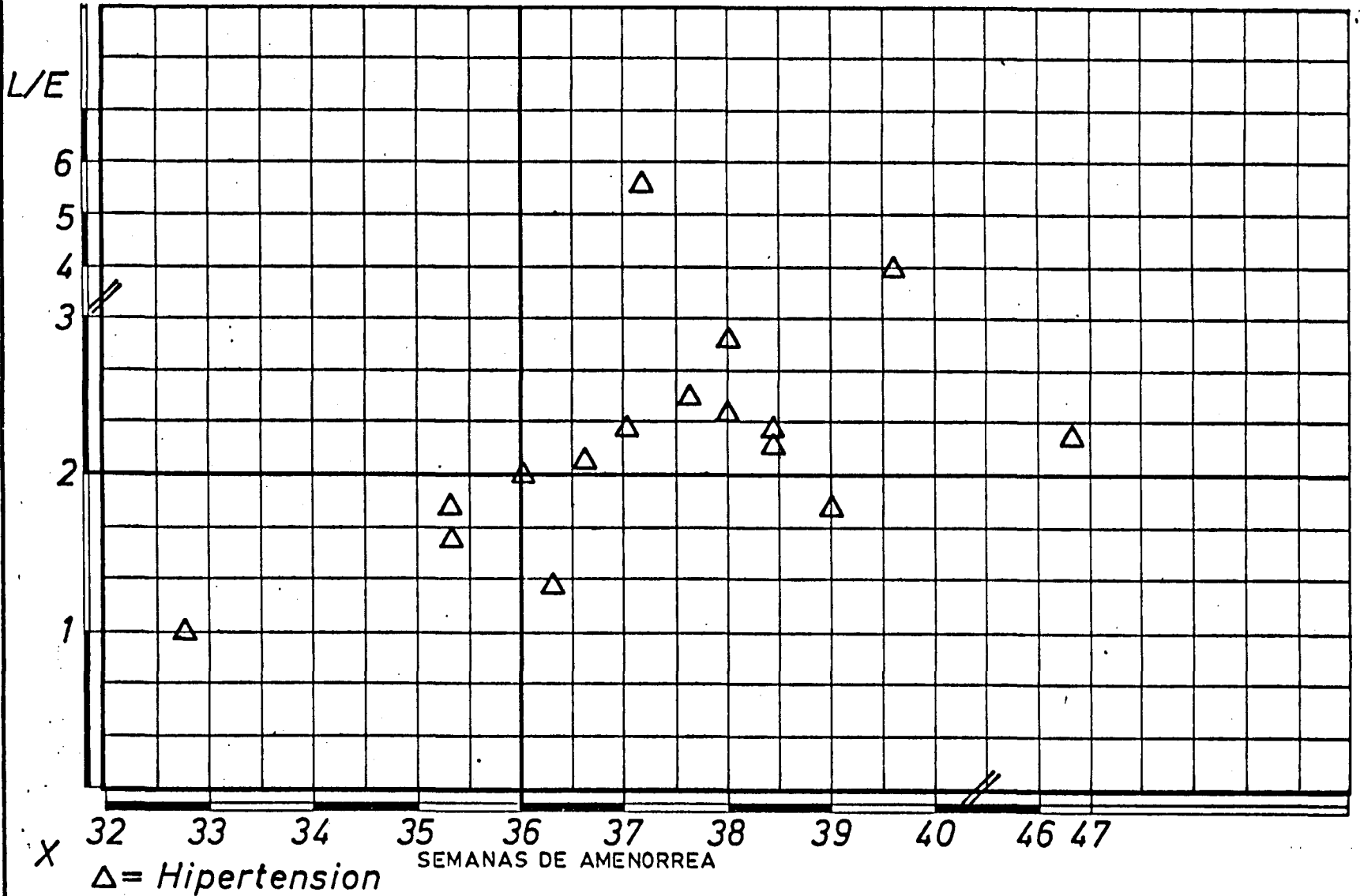
IXa

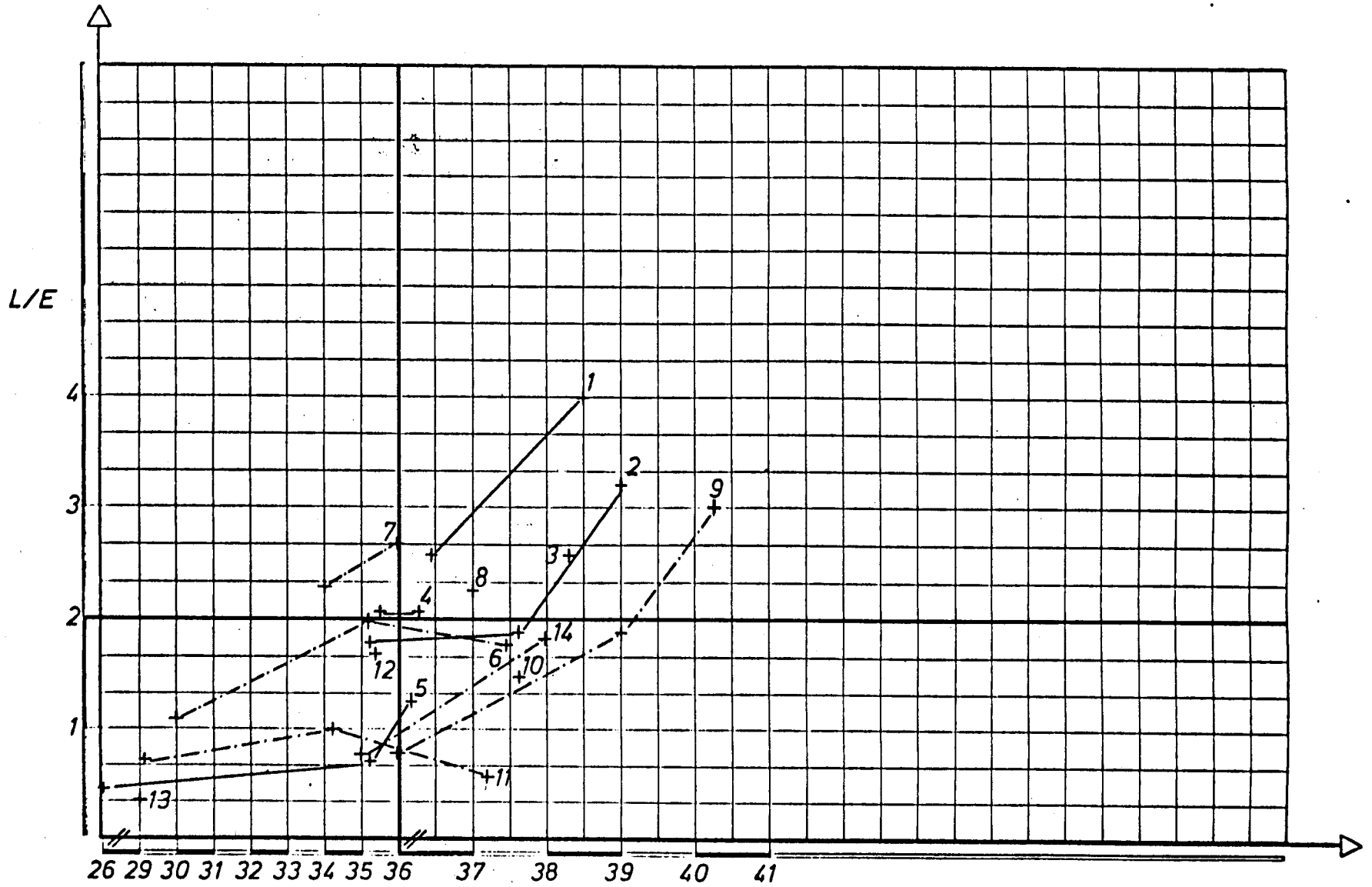




IXb

— NORMAL
- - - DIABETES
- · - · - HIPERTENSAS





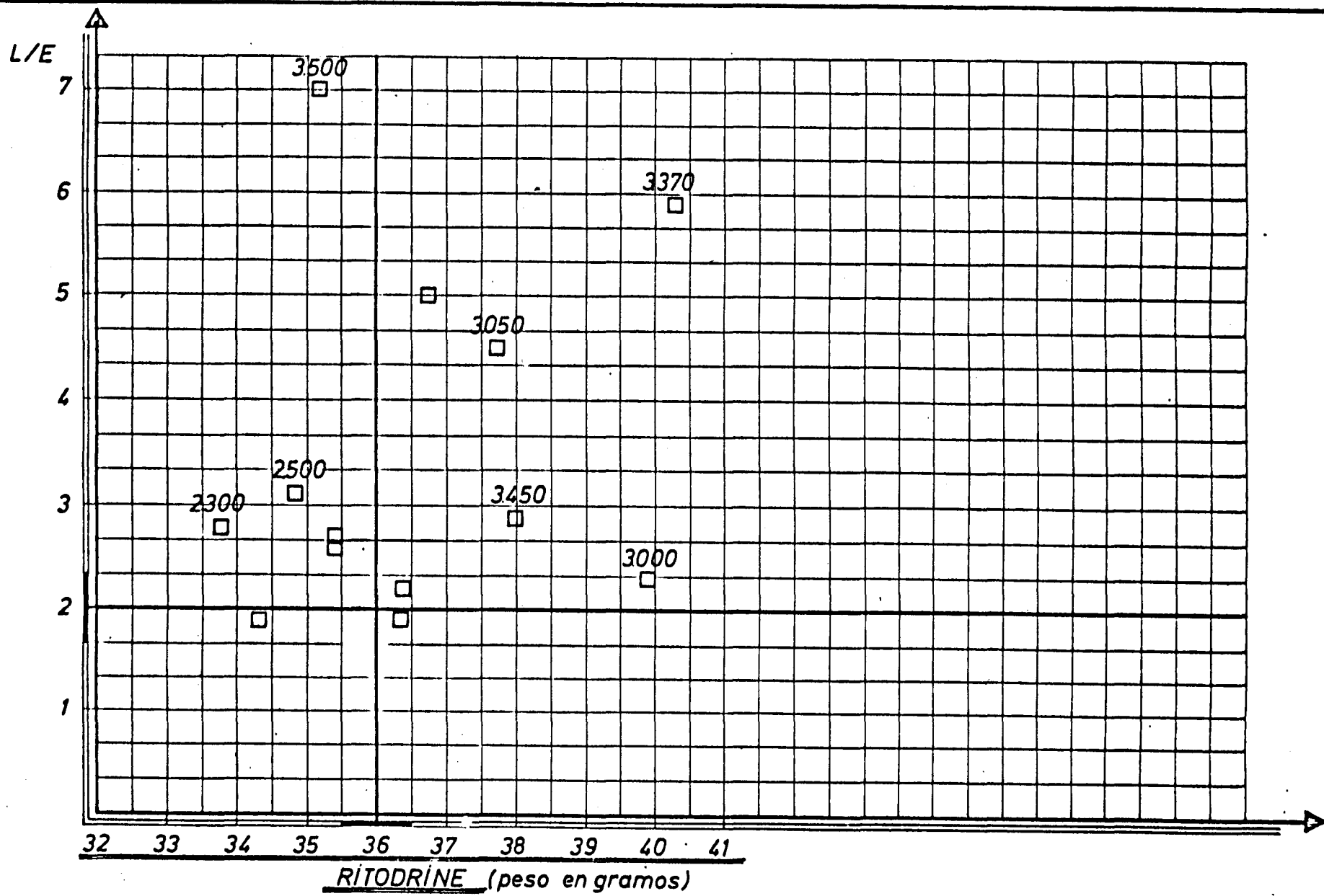
XI

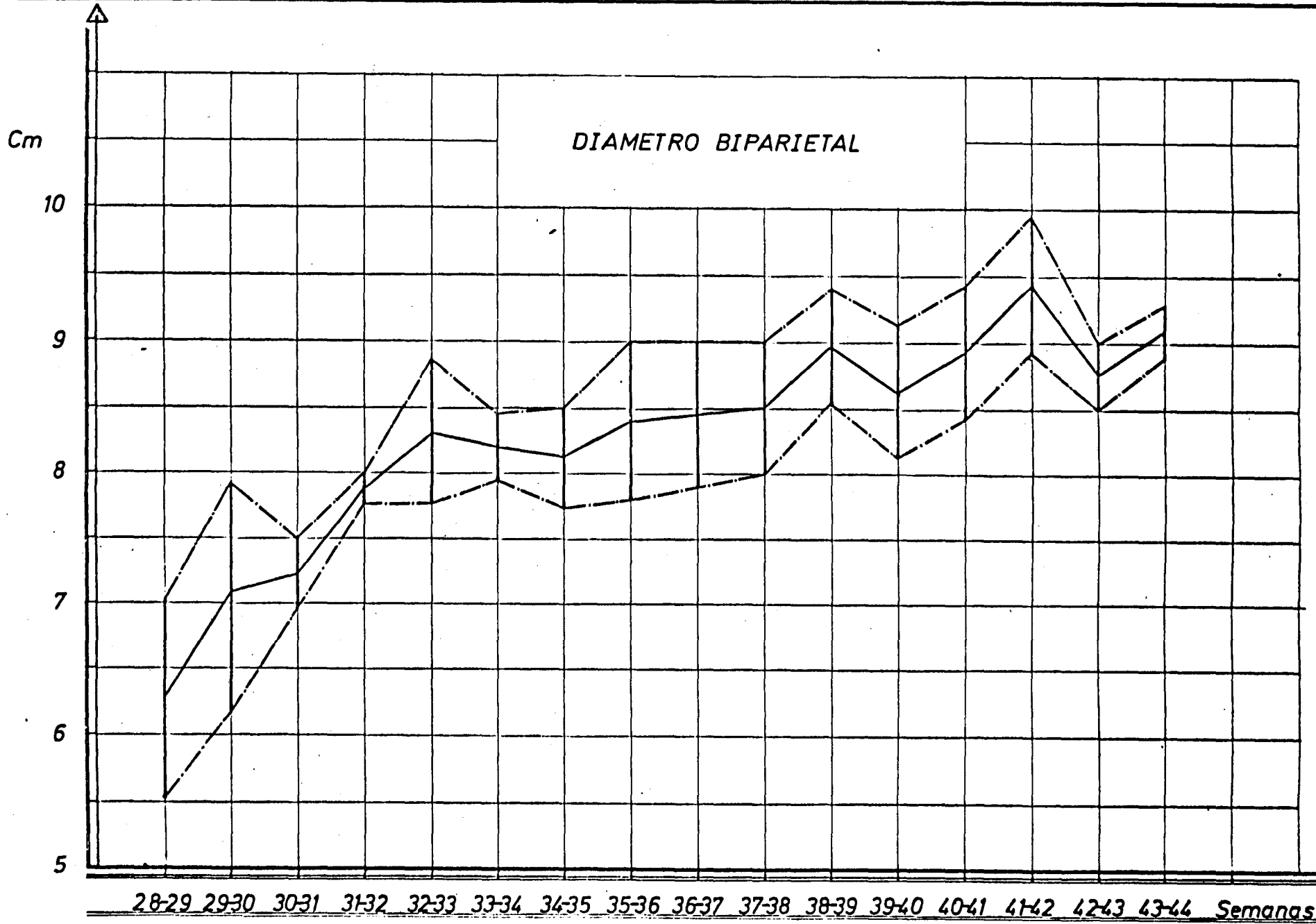
SEMANAS DE AMENORREA

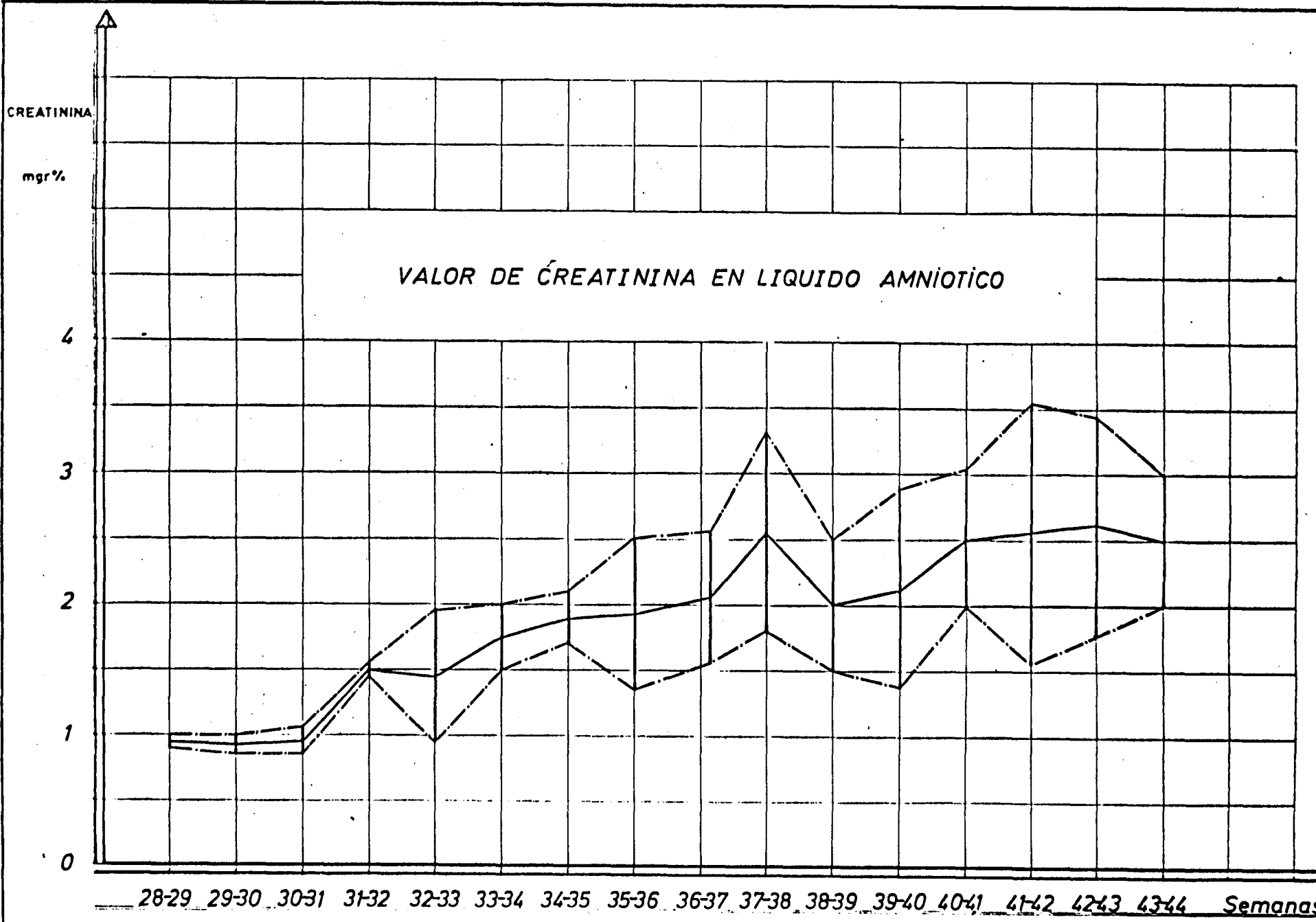
EVOLUCION DEL INDICE L/E EN CASOS DE AFECTACION FETAL POR INCOMPATIBILIDAD Rh.

C U A D R O I

| <u>HISTORIA</u> | <u>Hb. (gr)</u> | <u>Hto. (%)</u> | <u>PESO</u> | <u>EXANGUINOTRANSFUS.</u> |
|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|---------------------------|
| 1°.- 8905 | 12'5 | 38 | 4.000 | gr. tres |
| 2°.- 10286 | 14'3 | 39'9 | 3.150 | " una |
| 3°.- 8656 | 13'2 | 41 | 2.900 | " una |
| 4°.- 1660 | 8'4 | 24 | 2.000 | " una |
| 5°.- 4728 | 15'8 | 53 | 2.350 | " una |
| 6°.- 1639 | 10'3 | 42 | 3.100 | " |
| 7°.- 1510 | | | 3.550 | " |
| 8°.- 824 | | | 3.950 | " |
| 9°.- 964 | | | 4.200 | " |
| 10°.- 1505 | | | 3.130 | " (Parto a los 19 días) |
| 11°.- 12158 | | | 2.350 | " (+) |
| 12°.- 9753 | | | 2.840 | " (Parto a los 12 días) |
| 13°.- 584 | | | 1.500 | " |
| 14°.- 3587 | | | 3.670 | " |







FE DE ERRATA

Pagina 125: Donde dice en el texto, lisocefalina de be decir lecitina, y donde dice lecitina debe decir cefalina.

VII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- ABRAMOVICH, D.R., KEEPING, J.D. y THOM, H.- The origin of amniotic fluid lecithin. The journal of Obst. and Gynaecol. of the British Commonw. 280 117, 1.975.
- 2.- ABRAMS, M.E.- Isolation and quantitative estimation of pulmonary active lipoprotein. J. Appl. Physiol. 21, 718-720.
- 3.- ADAMS, F.H.- Functional development of the fetal lung The journal of pediatrics. 66,357,1.966.
- 4.- ADAMS, F.H.; FUJIWARA, T. y ROWSHAN, G. The nature and origin of the fluid in the fetal lamb lung. The journal of Pediatrics, 951,40, 1.963.
- 5.- ADAMS, F.H.; FUJIWARA, T.; EMMANONILIDES, G. SCUDDER, A.- Surface properties and Lipids from lungs of infants with hyaline membrane disease. The journal of Pediatrics, 68, 357-364, 1.965.
- 6.- ADAMSON, T.M.; BOYD, R.D.M.; PLATT, H.S.; STRANG, L.- B. Composition of alveolar liquid in the fetal-lamb. Journal of Physiology, 204, 159, 1.969.
- 7.- ANTOLAINENT, I. y RHEN, K. Prevention of respiratory-distress syndrome to premature infants by antepartum glucocorticoid treatment. En proceedings of the 4 th European Congress of Perinatal Medicine Prague (Czechoslovaquia). August 28-31 --- 1.974.
- 8.- AVERY, M.E.- Le poumon de nouveau-ne et sa pathologie Ed.Masson and Cie. Pag.15. Paris, 1.969

- 9.- BADEN, M.- Trial of cortisone therapy in respiratory -
distress. Pediatrics, 50, 526-534, 1.972.
- 10.- BALIS, J.V.; CONEN, P.E..- The role of alveolar in---
clusions bodies in the developing lung. Lab. ---
Invest. 13, 1.215, 1.964.
- 11.- BAVER, C.R.; STERN, L.; COLLE, E..- Prolonged rupture
of membranes associated with a decreased incidene
ce of respiratory distress syndrome. Pediatrics,
537, 1.974.
- 12.- BENSCH, K.; SCHAEFFER, K.; AVERY, M.E..- Granular ---
pneumocytes. Electron microscopic evidence of --
their exocrine function. Science, 145, 1.318---
1.319, 1.964.
- 13.- BEVILLACQUA, G. y Colls.- Risk to the newborn from ce
sarean section. Third European Congress of Perinat
al Medicine, Lausana 1.972
- 14.- BHAGWANANI, S.G.; FAHMY, D. y TURNBULLIA, C.- Quick -
determination of amniotic fluid lecithin, concent
ration for prediction of neonatal respiratory -
distress. The Lancet, July, 8-II-66, 1.972.
- 15.- BENIARZ, J.; IVANKOVICH, A. y SCOMMEGNA, A.- Cardiac-
out put during ritodrine treatment in premature-
labor. Amer. J. Obstet. Gynecol. 118, 910-919, --
1.974.
- 16.- BIEZENSKI, J.J.; POMERANCE, W. y GOODMAN, J. Studies-
on the origin of amniotic fluid lipids. I. Nor--
mal composition. Amer. J. Obstet. Gynec. 102, --

853-861. 1.968.

- 17.- BIGGS, J.S.G.; DUNCAN, R.O.- Production rate of sources of amniotic fluid at term. The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth. = 80, 125, 1.970.
- 18.- BIGGS, J.S.G.; GAFFNEY, J.J. y Mc Geary, H.M. Evidence that fetal lung fluid and phospholipids pass into amniotic fluid in late human pregnancy. The Journal of Obstet. and Gynaecol. of the British Commonwealth 80, 125, 1.973.
- 19.- BIGGS, J.S.G.; KEMMING, J. Mc GEARY, H.M. y GAFFNEY, T.J. Human amniotic and fetal neonatal pharyngeal fluids. The Journal of Obstet. and Gynaecology of the British Commonwealth 81, 70, 1.974.
- 20.- BOOG, G.; BENBRAHIM, M. y GANDAR, R.- Betamimetic drugs and possible prevention of respiratory distress syndrome. The Journal of Obstet. and Gynaecology of the British Commonwealth 82, 285, 1.975.
- 21.- BORER, R.C.; GLUCK, L.; FREEHAND, R.K. y KULOVICH, M. V. Prenatal prediction of the respiratory distress syndrome. Pediatric Research, 5.655, 1.971.
- 22.- BREMER, J.; FIGARD, P.H. y GREENBERG, D.M.- The biosynthesis of choline and its relationship to phospholipid metabolism. Bioch. Biophys. Acta (Amst.) 43, 477-488, 1.960.
- 23.- BREMER, J. y GREENBERG, D.M.- Methyl transferring enzyme system of microsomes in the biosynthesis of lecithin (phosphatidil choline). Biochim. -----

biophys. Acta (Amst.)46,205-216, 1.961.

- 24.- BROWN, E.S.; JHONSON, R.P. y CLEMENTS, J.A.- Pulmonary surface tension. J. Appl. Thysiol., 14,717---720, 1.959.
- 25.- BROWN, E.S.- Isolation and assay of dipalmitoyl lecithin in lung extracts. Amer. J. Physiol., 207, -402-406. 1.964.
- 26.- BRUMLEY, G.W.- Lung development and lecithin metabolism. Arch. Intern. Med. 127, 414-414, 1.971.
- 27.- BRUMLEY, G.W.; CHERNICK, V. y HODSON, W.A. -Correlations of mechanical stability, morphology pulmonary surfactant and phospholipids content in the developing lamb lung. J. Clin. Invest. 46,863--873, 1.967.
- 28.- BRYSON, M.J., GABERT, M.A. y STENCHEVER, M.A.- Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio as an ---assessment of fetal pulmonary maturity. American-Journal of Obst. and Ginecol. 209, 114-1.972.
- 29.- BUCKINGHAM, S. y AVERY, M.E.- Tiem of appearance of -lung surfactant in the foetal mouse. Nature, ---193, 688-689, 1.962.
- 30.- BUCKINGHAM, S.; HEINEMAN, H.O.; SOMMERS, S.C. y Mc.NARY, W.F.- Phospholipid synthesis in the large --pulmonary alveolar cell. Amer. J. Path. 48, 1.027 1.966.
- 31.- CABERO y Colls..- Influencia del trabajo de parto sobre los valores del ácido palmítico de la lecitii

na del líquido amniótico. Revista Española de --
Obstet. y Ginecol. 34,405,1.975.

- 32.-CABERO y Colls.- Los factores surfactantes en los emba-
razos de alto riesgo. Diagnostico Prenatal del -
Síndrome de Distress respiratório, 173, 1.976.
- 33.-CABERO, L.; QUILEZ, M; ESCRIBANO, I.; CALAF, J.; GI---
RALT, E.; DURAN-SANCHEZ, P. y ESTEBAN ALTIRRIBA,
J.- Síndrome de distres respiratorio neonatal en
casos de amenaza de parto prematuro tratados con
betamimeticos.- Clinica e investigación en Obste-
tricia y Ginecología 3,169,1.976.
- 34.- CABERO, L; ESCRIBANO, M.I.; CABERO, A; ALEMANY, J.R.;
CALAFA y ESTEBAN ALTIRRIBA, J.- Acido palmitico-
e indice P/S del liquido amniotico en diabeticas
insulino dependientes.- Clinica e Investigación-
en Ginecologia y Obstetricia, 28, 6, 1.979.
- 35.- CAMPICHE, M.; GAUTIER, A.; HERNANDES, E.I.; REYMOND, -
A.- J. Ultrasctruc. Res. 3, 302,1.960.
- 36.- CAMPICHE, M.; JACOTTET, M.; JUILLARD, E.- La pneumo--
nose a membranes hyalines. Ann. Pediat. 199, 74-
79, 1.962.
- 37.- CLEMENTS, J.A.- En "Respiratory distress syndrome". -
Academic. Press. Inc. New York, pg 77, 1.973.
- 38.- CONDORELLI, S.; COSMI, E.V. y SCARPELLI, E.M.- Extra-
pulmonary source of amniotic fluid phospholipids
American Journal of Obstr. and Gynecol. 118, 842
1.974.

- 39.- CHU, J.; CLEMENTS, J.A.; COTTON, E.; KLAUS, M.H.; --- SWEET, M.A.; THOMAS, M.A.; TOOLEY, W.H.- The pulmonary hipoperfusions syndrome. Preliminary report. Pediatrics, 35, 733-742, 1.965.
- 40.- DAHMS, B.B.; KRAUSS, A.N.; AULD, P.A.- Pulmonary function in dismature infants. The Journal of Pediatrics, 84, 434 1.974.
- 41.- DOELL, R.G.; KREYCHMER, N.- Intestinal invertase: Precocious development of activity after injection of hidrocortisone. Science. 143, 42-44 1.964.
- 42.- DONALD, I.R.; FREMAN, R.K.; GOEBELSMANN, V.; CHAN, W. H.; y NAKAMURA, R.M.- Clinical experience with the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio. American Journal of Obstetr. and Gynecology. 119 829, 1.973.
- 43.- DORAN, T.A.; BENZIE, R.J.; MARKINS, J.L.; JONES OWEN J.M.; PORTER, C.J.; THOMPSON, D.W. y LIEDGREN. S I.- Amniotic fluid test for fetal maturity. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 115, 547, 1.974.
- 44.- DUHRING, J.L. y THOMPSON, S.A.- Amniotic fluid phospholipid analysis in normal and complicated pregnancies. American Journal of Obstret. and Gynecology. 121, 218, 1.975.
- 45.- DUNN, L.J., BHATNAGAR.- Use of lecithin/sphingomyelin ratio in the management of the problem. Obstetric patient. American Journal of Obstetric and Gynecology. 119-829 1.973

- 46.- ERBLAND, J.R.; MARINETTI, G.V.- In vitro metabolism of lysolecithin. Fed. Proc. 21, 294-297 1.962.
- 47.- ERMELANDO, V. COSMI.- Effects of betaestimulants on maternal and fetal cardiovascular function and acid-base status, and of fetal breathing.- Recent advances on betamimetic drugs in obstetrics Societa Editrice Universo, Roma 211, 1.967.
- 48.- FEDRICK, J. y BUTLER, N.R.- Certain causes of neonatal death I. Hyaline membranes. Biology of Neonate, 15, 229, 1.970.
- 49.- FELTS, J.M.- Carbohydrate and lipid metabolism of lung tissue in vitro. Med. Thorac. (Basel) 22, 89-96 1.965.
- 50.- FENCL, M.M. y TULCHINSKY, D.- Total cortisol in amniotic fluid and fetal lung maturation. The New England Journal of Medicine, 133-136 1.975.
- 51.- GABERT, H.A.; BRYSON, M.J.; STENCHEVER, M.A.- The effect of cesarean section or respiratory distress in the presence of a mature lecithine/sphingomyelin ratio. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 116, 366-369, 1.973.
- 52.- GALDSTON, M.; SHAK, D.E.; SHINOWARE, G.I.- Isolation and characterization of a lung lipoprotein surfactant, J. Colloid interfase, Sci, 29, 319-334, 1.969.
- 53.- GAMISSAN, S.O.; COROMINAS, A; PASCUAL, C.; IGLESIAS, J.; CORTIT, J.; CAÑAS, C. y CUYAS, J.- Effect of-

a corticosteroid and of a b-adrenergic drug on amniotic liquor lecithin/sphingomyelin ratio in preterm human pregnancy. En:Proceeding of the 4th European Congress of Perinatal Medicine. Prague (Czechoslovakia) August 28,31,1.974.

- 54.- GARDNER, D.E.; PFITZER, E.A.; CHRISTIAN, R.T.; COFFIN D.L.- Loss of protective factor for alveolar macrophages when exposed to ozone. Arch. Intern. Med. 127, 1078, 1.971
- 55.- GLASS, L.; RAJEGOWDA, B.K.; MUKHERJEE, T.K.; ROTH, M. M.; y EVANS, H.E.- Effect of heroin on corticosteroid production in pregnant addicts and their fetuses.- American Journal of Obstetrics and Gynecology, 117, 416,1.973.
- 56.- GLUCK, L.; SRIBNEY, M.- Synthesis of phospholipids in the lungs of the developing rabbit fetus. Physiologist 8-174-179, 1.965.
- 57.- GLUCK, L.; MOTOYAMA, E.K.; SMITS, H.C.; KULOVICH, M.V. The biochemical development of surface activity in mammalian lung. I. The surface active phospholipids: The separation and distribution. Pediatric Res. 1, 237-246,1.967.
- 58.- GLUCK, L.; SRIBNEY, M.; KULOVICH, M.V.- The biochemical development of surface activity in mammalian lung:II. The biosynthesis of phospholipids in the lung of the developing rabbit fetus and newborn. Pediatric Res. 1, 247-265,1.967.
- 59.- GLUCK, L.; LANDOWNE, R.A.; KULOVICH, M.V.- The bioche

mical development of surface activity in mammalian lung. III. Structural change in lung lecithin during development of the rabbit fetus and newborn. *Pediat. Res.* 4, 352-364, 1.970.

- 60.- GLUCK, L.; KULOVICH, M.V.; EIDELMAN, A.I.; CORDERO, L KHAZIN, A.F.- The biochemical development of surface activity in mammalian lung. IV. Pulmonary lecithin synthesis during development of the rabbit fetus and the newborn and the etiology of the respiratory distress syndrome. *Pediat Res.* 6, 81-100, 1.972.
- 61.- GLUCK, L.; KULOVICH, M.V.; BORER, R.C.; BRENNER, P.H. ANDERSON, G.G. y SEPELLACY, W.N.- Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 109, 440, 1.971.
- 62.- GLUCK, L.- Desarrollo bioquímico de los pulmones: Aspectos clínicos del desarrollo del agente tensoactivo, síndrome de insuficiencia respiratoria y valoración intrauterina de la maduración pulmonar. *Clinicas Obstétricas y Ginecológicas*. Septiembre, 710, 1.971.
- 63.- GLUCK, L. y KULOVICH, M.V.- Lecithin/Sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 115, 539, 1.973.
- 64.- GLUCK, L.; KULOVICH, M.V.; BORER, R.C.; y KEIDEL, W.N The interpretation and significance of the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Ame-*

- rican Journal of Obstetrics and Gynecology, 120, 142, 1.974.
- 65.- GLUCK, L.; CHEZ, R.A.; KULOVICH, M.V.; HUTCHINSON, D. L. y NIEMAN W.H.- Comparison of phospholipid Indicators of fetal lung maturity in amniotic fluid of the monkey (*Macaca Mulata*) and Baboon (*Papio Papio*) American Journal of Obstet. and Gynecol. 120,524-530, 1.974.
- 66.- GRUENWALD, P.- Patología pulmonar en el síndrome de insuficiencia respiratoria.- Cambios anatomicos y tension superficial. *Pediat.Clin.N.Amer.*13,703 710, 1.966.
- 67.- GUSDON, J.P. y WAITE, B.M.- A colorimetric method for amniotic fluid phospholipid and their relationship to the respiratory distress syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 112,62 1.972.
- 68.- HALMAGYL, D.F. y COLEBATCH, H.J.- Citados por BENZER y Colls. (1.969), 1.963.
- 69.- HATASA, K.; NAKAMURA, T.- Electron microscopic observation of lung alveolar epithelial cells of normal young mice, with special reference to formation and secretion of osmiophilin lamellar bodies. *Z. Zelforsche*, 68,266-275, 1.965
- 70.- HEY, E.; HULL, D.- Lung function at birth in babies developing respiratory distress. *J. Obstet. Gynaecol. Brit.Cwlth*, 7,78,1137-1146, 1.971.

- 71.- HOLT, P.G.; OLIVER, I.T.- Factors affecting the pre-
mature induction of tyrosine aminotransferase in -
foetal rat liver Biochems.J.,108,333-338,1.968.
- 72.- HUBBER, G.L.; EDMUNDS, L.H.- Pulmonary artery occlu-
sion II. Morphology studies.J.Appl. Physiol.22,-
1002-1011,1.967.
- 73.- HUMANS, J.C. y McCARTY, K.S.-Inductions of invertase-
activity by hidro cortisone in chick embryo duo-
denens cultures. Proc.Soc.Exp.Biol.(N.Y.)132,633
637, 1.966.
- 74.- JANISCH, H.; LEODOLTER, S. y REINOLD, E.- Adrenergyc-
betamimetic compounds and utero-placental blood-
supply in risk-pregnancie. In B. Salvadori:Thera-
py of feto placental insufficiency. Internatio-
nal symposium. Parma, 1.973. Spri er Verlag.Ber-
lin, Heidelberg, New York, 135,1.975.
- 75.- KARIN, S.M.M. y AMY, J.J.- Prostaglandins-lipids in -
amniotic fluid. En "Amniotic Fluid.Research and-
clinical aplication". Fairweather.Excerpta Medi-
ca, Amsterdam, 1.973.
- 76.- KERO,P.; HIRVONEN, T.; VALIMAKI, I.- Prenatal and ---
postnatal isoxsuprine and respiratory distress -
syndrome. Lancet, J.198,1.973.
- 77.- KIKKAWA, Y.; MOTOYAMA, E.K. y COOK, C.D.- The ultras-
tructure of the lung of lambs. The relation of -
osmiophilic inclusions and alveolar lining layer
to fetal maturation and experimentally produced-
respiratory distress. Amer. J. Path.47,877-903,-
1.965.

- 78.- KINAST, G. y SALING, E.Z.- Rapid specific determination of amniotic fluid lecithin as a test of fetal lung maturity. The Journal of Perinatal Medicine, 1,213,1.973.
- 79.- KING, R.J.; CLEMENTS, J.A.- Isolations and characterization of surface active material from dong lung (abstracted) Fed.Proc.29,661-663,1.970.
- 80.- KLAUS, M.H.; CLEMENTS, J.A.; HAVEL, R.- Composition of surface active material isolated from belf lung- J. Proc.Nat.Acad.Sc.47,858,1.961.
- 81.- KLAUS, M.H.; REISS, O.K.; TOOLEY, W.H. y CLEMENTS J.A.- Alveolar epithelial cell mitochondria as source of the surface-active lung lining Science, 137,750-751,1.962.
- 82.- KLEIN, R.M.; MARGOLIS, S.- Lung Function at birth J.-- Appl. Physiol., 25,654-662,1.968.
- 83.- KLOOS, K.- Pulmonale hyaline membranen. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 84,78.1.959.
- 84.- KNELSON, J.M.- Enviromental influence on intrauterine lung development Arch. Intern.Med.127,421-425, - 1.971.
- 85.- LANDS, W.E.- Metabolism of glicerolipids: A comparison of lecithin and trygliceride synthesis. J. - Biol.Chem. 23,883-888, 1.958.
- 86.- LANDS, W.E.- Metabolism of glicerolipids.II,Enzimatic acylation of lysolecithin.J.Biol.Chem.235,2.233-

2.237, 1.960.

- 87.- LANDS, W.E. y MERKL, I.- Metabolism of glycerolipids. III. Reactivity of various acyl esters of coenzyme A with alfa-acyl-glycerophosphorylcholine -- and positions specificities in lecithin synthesis. The Journal of Biology and Chemistry, 238, 898-904, 1.963.
- 88.- LEMOS, R.A. de; SHERMATA, D.W.; KNELSON, J.H.; KOTAS, R.V. y AVERY, M.E.- Acceleration of appearance of pulmonary surfactant in the fetal lamb by administration of corticosteroids. Amer. Rev. Resp. Dis. 102, 459-461, 1.970.
- 89.- LIGGINS, G.C.; KENNEDY, P.C. y KOLM, L.W.- Failure of initiation of parturition after electrocoagulation of the pituitary of the foetal lamb. Amer. J. Obstet. Gynec. 98, 1080-1086, 1.967.
- 90.- LIGGINS, G.C.- Premature parturition after infusion of corticotrophin or cortisol into fetal lambs. J. Endocr. 42, 323-329, 1.968.
- 91.- LIGGINS, G.C.; R-----,----- Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. J. Endocr. 45, 515-523, 1.969.
- 92.- LIGGINS, G.C.; HOWIE, P.N.- Prevention of respiratory distress antepartum corticoids. Pediatrics, 50, 515-523, 1.972.
- 93.- MAC LLENHAM, J.R. y COLLS,.- Effect of ethanol on sur

factant or ventilated lungs. Journal of Applied.-
Physiology. 27. 90, 1.969.

- 94.- MATI, J.H.G. Induction to labour in sheep and in human by single doses of corticosteroids. Brit. Med. J. I. 149-151, 1.973.
- 95.- MEAD, J., WHITTENBERGER, J.L. y RADFORD, E.P. Surface-tension as a factor in pulmonary volume-presure - hysteresis. J. appl. Physiol. 14. 717-720.1.959.
- 96.- MEAD, J., y COLLIER, C. Relation of volume history of lung to respiratory mechanics in anesthetized --- dogs. The Journal of Applies Physiology. 14. 669. 1.959.
- 97.- MIGEON, C.J., PRYTOWSKY, H., GRUMBACH, N.M y BYRON, M. C. Placental passage of hydroxicorticosteroids. - Comparison of levels in maternal and fetal plasma and effect of ACTH and hydroxicortisone adminis--tration. J. Clin. Invest. 38. 488-500. 1.956.
- 98.- MIGEON, C.J. Physiological disposition of ¹⁴C-cortisol during late pregnancy. J. Clin. Invest. 36. 1.350 1.353. 1.957.
- 99.- MILLER, W.W., WALTHAUSEN, J.A. y RASHKIND, W.J. Use of lecithin-sphingomyelin ratio in the management of the problem obstetric patient. The New England -- Journal of Medicine. 282. 943. 1.970.
- 100.- MOOG, F. y KIRSCH, M. H. Quantitative determination of

phosphatase activity in chick embryo duodenum culture in fluid media with and without hydrocortisone. *Nature*. 175. 722-723. 1.955.

- 101.- MOOG, F. Developmental adaptation of alkaline phosphatase in the small intestine. *Fed. Proc.* 21. 51-56 1.962.
- 102.- MORGAN, T.E., FINLEY, T.N., HUBER, G.L. y FIALKOW, H. Alterations in pulmonary surface-active lipids during exposure to increased oxygen tension. *J. Clin. Invest.* 44. 1.737-1.744. 1.965.
- 103.- MORGAN, T.E. Isolation and characterization of lipid-N-methyl-transferase from dog lung *Biochim. Biophys. Acta.* (Amst.) 178. 21-34. 1.969.
- 104.- MORGAN, T.E. Synthesis of pulmonary surface-active lipid. *Arch. Intern. Med.* 127. 401-407. 1.971.
- 105.- MOSCONA, A.A. y PIDDINGTON, R. Stimulation by hydrocortisone of premature changes in the developmental pattern of glutamine synthetase in embryonic retina. *Biochim. Biophys. Acta* (Amst.) 121. 409-411. 1.966.
- 106.- MURPHY, B.E.P. Cortisol and cortisone levels in the cord blood at delivery of infants with and without the respiratory distress syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 119. 1.112. 1.974.
- 107.- NADLER, H.L. Citado por Fairweather (1.973): Techniques and safety of amniocentesis. En "amniotic fluid Research and clinical Application". Excerpt

ta Médica, Amsterdan, pag. 19. 1.970.

- 108.- NAEYE, R.L., HARCHE, M.T. y BLANC, W.A., Adrenal ---- gland structure and the development of hyaline - membrane disease. Pediatrics. 47. 650. 1.971.
- 109.- NAIMARK, A., KLASS, D. The incorporation of palmitate I C by rat lung in vivo. Canad. J. Physiol. Phar macol. 45. 597-601. 1.967.
- 110.- NEERGARD, K. VON. Neue Auffassunger über einen Grund- begriff der atemmechanik die fetraktionskraft -- der lunge, abhängig von der oberflächeuspannung- in der alveolar. 2. Ges. Exp. Med. 66. 373-380.- 1.919.
- 111.- NIDEN, A.H. Bronchiolar and largs alveolar cell in -- pulmonary phospholipid metabolism. Science 158.- 1.323. 1.967.
- 112.- NOVY, M.G., PORT MAN, O.W. y BELL, M. Respiratory dis tress syndrome. Academic press. Nueva York, 205. 1.973.
- 113.- PARDY, G., BENZY, G. and cols. Prenatal prevention of respiratory distress syndrome. Recent advances - on betamimetics drugs in obstetrics. 185. 1.977.
- 114.- PARKER, L.N. y NOBLE, E.P. Prenatal glucocorticoid ad ministration and the development of the epine--- phrine forming enzyme. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 126. 734-737. 1.967.

- 115.- PATTLE, R.E. Properties, function and origin of alveolar lining layer. Nature. 175. 1.125-1.127.1.955.
- 116.- PATTLE, R.E. A test of silicone antifoam treatment of lung aedema in rabbits. J. Path. Bact. 72. 203--209. 1.956.
- 117.- PATTLE, R.E. Properties, function and origin of alveolar lining layer. Proc. Roy Soc. (Biology). 148. 217. 1.958.
- 118.- PATTLE, R.E., THOMAS, L.C. Lipoprotein composition of the film lining the lung. Nature. 189. 844.1.961.
- 119.- PATTLE, R.E. The alveolar layer. En "The development of the lung". Ciba. Foundation Symposium V.I. -- Churchill Ltd. Boston. 1.967.
- 120.- POMERANCE, W., MOLTZ, A., BIEZENSKI, J.J. y WOLF. --- Spectrophotometric analysis of amniotic fluid in Rh negative women. Obstetrics and Gynecology. 31 390. 1.968.
- 121.- PRVITT, K.M., CHERNG, M.J., SPITZER, H.L. Physical -- and chemical characterization of ping lung surfactant lipoprotein. Arch. intern. Med. 127. --- 390-400. 1.971.
- 122.- RAHN, J. Zur Bedeutung der sektionsdebingten Lungaretracktion fur pathologisch-anatomische Beirtenlung von atelecktase. Emphyssns und normaler lunge. - Virchow Archiv fur Pathologische Anatomie. 334.- 107. 1.961.

- 123.- REDDINGS, R.A., DOUGLAS, W.H.J. y STEIN, M., Thyroid-hormone influence upon lung surfactan metabolism. Science. 175. 994. 1.967.
- 124.- REID, L."The embryology of the lung" en development - of the lung. A.V.S.Renck, R.Porter, 109-130. Ci-ba Fondation Symposium Little Brown and Co. Bos-ton 1.967.
- 125.- RENAUD, R.; CHAMBRON, J.BOLK, A. y COLLS.- Influence-de la perfusión intra-veineuse de ritodrine ou - de placebo sur le debit uterin placentaire myome-trial et cervical pendant la grossesse normale. - Recent advances on betamimetics drugs in obstet-rics, 61,1.977.
- 126.- REYNOLDS,W.A.; PITKIN, R.M.y FILER, L.J.- En "Procee-dings Medical Perinatology". Proceedings of the-third Conference on Experimental Medicine and -- Surgery in Primats, Lyon. 1.972.
- 127.- RICHARDSON, J.; POMERANCE, J.J.; CUNNINGHAM, M.D. y - GLUCK.- Acceleration of fetal lung maturation fo-llowing prolonged rupture of the membranes. Ame-rican Journal of Obstet. and Gynecol. 118,1115,-1.974.
- 128.- ROSE, M.D. y LINDBERG, R.- Effect of pulmonary patho-gens of surfactant. Dissases of the Chest, 53, - 541, 1.968.
- 129.- ROUX, I.F.; NAKAMURA, J y BROWN, E. Assessment of fe-tal maturation by the foam test. American Jour--nal of Obst. and Ginec. 280,117,1.973.

- 130.-RUFFER,y LINDBERG , R.- Das verhalten von oberflachenfilmen unter verschiedenen Spreitungsbedingungen -- Beitrage zur Klinik und erforschung der tuberculose und der lungenkran kheiten 141,1-2,1.969.
- 131.- SCARPELLI, E.M.; GABAY, K.H.y KOCHEN, J.A.- Lungs --- surfactants counterions and hysteresis. Science; 148, 1.607,1.965.
- 132.- SCARPELLI, E.M.- The lung tracheal and lipid metabo-- lism of the fetus. The Journal of Pediatrics, -- 951,40,1.967.
- 133.- SCARPELLI, E.M.; GLUTARIO, B.C. y TAYLOR, F.A.- Preliminary identification of the lung surfactant system. J. Appl. Physiol. 23,880,886, 1.967.
- 134.- SCARPELLI, E.M.- The surfactant system of the lung. - Edt. Lea and Febiger.Philadelphia. Penn. 1.968.
- 135.- SCARPELLI, E.M.- Lung Surfactant: Dynamic properties, metabolism pathways and possible significance in the pathogenesis of the respiratory distress syndrome. Bull. N.Y. Acad. Med. 44, 431-445, 1.968.
- 136.- SCARPELLI, E.M.; CHANG, J.J. y COLACICCO, G.- A search for the surface-active pulmonary lipoprotein. Am Rev. Resp. Dis. 102, 285-289, 1.970.
- 137.- SCARPELLI, E.M.- Fisiología y patologia de los surfactantes pulmonares. Triangulo (Esp.)2, 47-56, --- 1.972.
- 138.- SCHAEFER, K.E.; AVERY, M.E. y BENSCH, K.- Time course

- in surface tension and morphology of alveolar epithelial cells in CO₂ induced hyaline membrane disease. J.Clin.Invest.43,2.080,2088,1.964.
- 139.- SCHNEIDER; W.C.; BEHKI,R.M.- Phosphorus compounds in animal tissues VII. Enzymatic formation of deoxycytidine diphosphato choline and lecithin by tissue homogenatos. J. Biol. Chem. 238,3.563-3.571 1.963.
- 140.- SCHULTZ, M. The submicroscopic anatomy and pathology of the lung. Edt. Springer, 69,Berlin 1.959.
- 141.- SCKULIC, S.M.; HAMLIN, j.T.; ELLISON, R.G.y ELLISON,- R.T.- Evaluation of the five methods for the studie of pulmonary surfactants. The American Revue of Respiratory Diseases, 97, 131-1.968.
- 142.- SETNIKAR, I.; AGOSTINI, E. y TAGLIETTI, A.- The fetal lung a source of amniotic fluid. Proceedings of society experimental of Biology and Medicine (N.Y 101,842,1.959.
- 143.- SHELLEY, S.A.; TAKAGY, L.R.y BALIS, J.- Asessment of surfactant activity in amniotic fluid for evaluation of fetal lung maturity. American Journal of Obstet. and Gynecol. 116,639,1.973.
- 144.- SIMS, C.D.; COWAND, D.B.- The lecithin/sphingomyelin ratio in twin pregnancies. Britsh Journal of Obstetrics and Ginecology, 83,447-451,1.976.
- 145.- SIVASAMBO, R.- Premature labor. Preceedigns of the international symposium on the treatment of foetal risks. Baden,Austria 16-20, 1.972.

- 146.- SKOERAASEN, J.; LINDBACK, T.- Influencia de la hemo--
lisis intrauterina en la concentración de fosfolí-
pidos en líquido amniótico. Acta Obstet. Gynecol.
Scand. 54, 319-323, 1.975.
- 147.- SMITH, B.T. y TORDAY, J.J.- Factors affecting lecithin
synthesis by fetal lung cells in culture. The ---
Journal of Pediatrics Research. 8, 848, 1.974.
- 148.- SPELLACY, W.N.; BUHI, W.C.; RIGGAF, F.C. y HOLSINGER,
N.- Human amniotic fluid lecithin/sphingomyelin -
ratio changes with estrogen or glucocorticoid ---
treatment. Amer. Journal of Obstet. and Gynecol.-
115-216, 1.973.
- 149.- STEIN, T.N.- Isolation and characterization of lung -
surfactant. Biochim. Biophys. Res. Commun. 34, 434
440, 1.969.
- 150.- STEVEN, G.; GABBE and COLLS.- Lecithin/sphingomyelin-
ratio in pregnancies complicated by diabetes me--
llitus. American Journal of Obstetric and Gynecol-
ogy, 128, 757, 1.977.
- 151.- SUTNIK, A.; SOLOFF, L.A. y STHI, R.S.- Influence of -
alveolar collapse upon surface activity of lung -
extracts. Diseases of the Chest 53, 257, 1.968.
- 152.- TAEUSCH, H.W.Jr.; CARSON, S.H.; WANG, N.S. y AVERY, M
E.- Heroin induction of lung maturation and growth
retardation in fetal rabbits. The Journal of Pe--
diatrics, 82, 869, 1.973.
- 153.- THOMAS, P.A. y TREASURE, R.I.- Effect of N-acetyl-l--
apteine on pulmonary surface activity. American -

Review of Respiratory Disease, 94, 175, 1.966.

- 154.- TORRES, J.V. y BONILLA, F.-Líquido amniótico y surfactante. Revista Española de Ginecología y Obstetricia, 1.974.
- 155.- TOWERS, B.- Amniotic fluid and the fetal lung. Nature 183, 1040, 1.959.
- 156.- TROMBOPOULOS, E.G.- Fatty acid synthesis by subcellular fraction of the lung tissue. Science 146, 1180-1183, 1.964.
- 157.- TROMBOPOULOS, E.G.- Lipid synthesis by lung subcellular particles. Arch. Intern. Med. 127, 408-412, 1.971.
- 158.- USHER, R.- Respiratory distress syndrome in infants delivered by caesarean section. American Journal of Obstetric and Gynecology, 88, 806, 1.964.
- 159.- USHER, R.- Clinical and therapeutic aspects of fetal malnutrition. Pediatric Clinics of North America 17, 169, 1.970.
- 160.- VESZELOVSKZKY, I.; PATAKI, L. VESZELOVSKZKY, M. y BODIS, Z.- Preventing R.D.S. by administering dexamethason to the mother. En: Proceedings of the 4 th European Congress of Perinatal Medicine Prague (Checoslovaquia), August 31, 28, 1.974.
- 161.- WANG, N.S.; KOTAS, R.V.; AVERY, M.E.- Accelerated appearance of osmiophilic bodies in fetal lung -----

- following steroid injection. *J. Appl. Physiol.* 27, ---
1103-1105, 1.972.
- 162.- WEISS, S.B.; SMITH, S.W. y KENNEDY, E.P.- The enzymatic formation of lecithin from cytidine diphosphate choline and D 1-2-dyglyceride. *J. Biol. Chem.* ---
231, 53-59, 1.958.
- 163.- WHITFIELD, C.R.; SPROULE, W.B. y BRUDENELL, M.- The amniotic fluid lecithin/sphingomyelin area ratio (L.S.A.R.) in pregnancies complicated by diabetes. *Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Commonwealth.* 80, 918, 1.973.
- 164.- WHITFIELD, C.R.- Measurements of pulmonary surfactant in amniotic fluid in the assesement of the fetal lung development and risk of neonatal respiratory distress. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 3, 215, 1.973.
- 165.- WILLIAMS, J.V.; TIERNEY, D.F. y PARKER, H.R.- Surface forces in the lung, atelectasis and transpulmonary pressure. *J. Appl. Physiol.* 21, 819-827, 1.966.
- 166.- WOODSIDE, G.L.; DALTON, A.J.- The ultrastructure of lung tissue from newborn and embryo mice. *J. Ultrastruct. Res.* 2, 48-54, 1.958.
- 167.- WU, B.; KIKKAWA, Y.; ORZALES, M.M.; MOTOYAMA, E.D.; KAIBARA, M.; ZIGAR, C.J. y COOK, C.D.- The effect of thyroxine on the maturation of fetal rabbit lungs. *Biology of Neonate*, 22, 161, 1.973.

- 168.- WYATT, T.- Creatinina en liquido amniótico y madurez-fetal. Obstet. and Gynecol.34, 772, 1.969.
- 169.- WYSZOGRODSKI, I.; TAEUSCH, M.V. y AVERY, M.E.- Isoxsuprine induced alterations of pulmonary pressure--volume relation-ship in premature rabbits. American Journal of Obst. and Gynecol. 119, 1107, ---- 1.974.
- 170.- YOON, J.J. y HARPER, R.G.- Observation on the relationship between duration of rupture of the membranes and the development of idiopathic respiratory distress syndrome. Pediatrics, 52, 161, ---- 1.973.