

Diagnóstico de la maduración pulmonar fetal *

Dr. Paul Estol

Palabras clave:
Mortalidad perinatal
Enfermedad de la membrana hialina
Fosfatidilglicerol.
Madurez de los órganos fetales.

Se describen los métodos y procedimientos más difundidos para la detección o la cuantificación de los componentes del surfactante en el líquido amniótico, en el diagnóstico del grado de madurez pulmonar fetal. La capacidad diagnóstica de estos métodos ha sido revisada a través de la determinación de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los resultados de las casuísticas publicadas en los últimos años. A partir de este análisis, se propone un esquema de decisiones escalonadas, en el que se combinan los distintos métodos con el fin de mejorar los resultados en la estimación del grado de maduración pulmonar fetal.

Dr. Paul Estol
Asistente de Neonatología.
Facultad de Medicina.
Investigador del CLAP.

INTRODUCCION

La mortalidad neonatal en los recién nacidos de bajo peso se relaciona en forma inversa con la edad gestacional al nacimiento. En América Latina, la mortalidad neonatal de los recién nacidos de bajo peso, a las 37 semanas de gestación es de 2.5%, ascendiendo a valores de 41% a las 30 semanas y de 88% a las 25 semanas. Esta relación inversa entre la edad gestacional al nacimiento y la mortalidad neonatal se conoce desde hace mucho y ha jerarquizado a la primera como uno de los mejores predictores de la posibilidad de sobrevivir en dicho período. Por ello, es que gran parte de los esquemas terapéuticos clínicos, han desarrollado como uno de sus objetivos, la prolongación de la gestación con el fin de aba-

tir así la mortalidad en el período neonatal.

Estudiando los factores asociados con la mortalidad neonatal, se hace evidente que el más estrechamente asociado es la Enfermedad de Membrana Hialina (EMH), hallándose presente en más de 70% de los recién nacidos fallecidos con un peso, al nacer, menor de los 2.500 g. (cuadro I) (1). A su vez, la incidencia de la EMH tiene, también, una relación inversa con la edad gestacional.

Ello permite plantear por lo tanto, la hipótesis de que la mortalidad en el período neonatal se asocia con la edad gestacional, a través de la ocurrencia o no de la EMH, la cual sería determinada por la edad gestacional del feto al momento de nacer.

CUADRO I

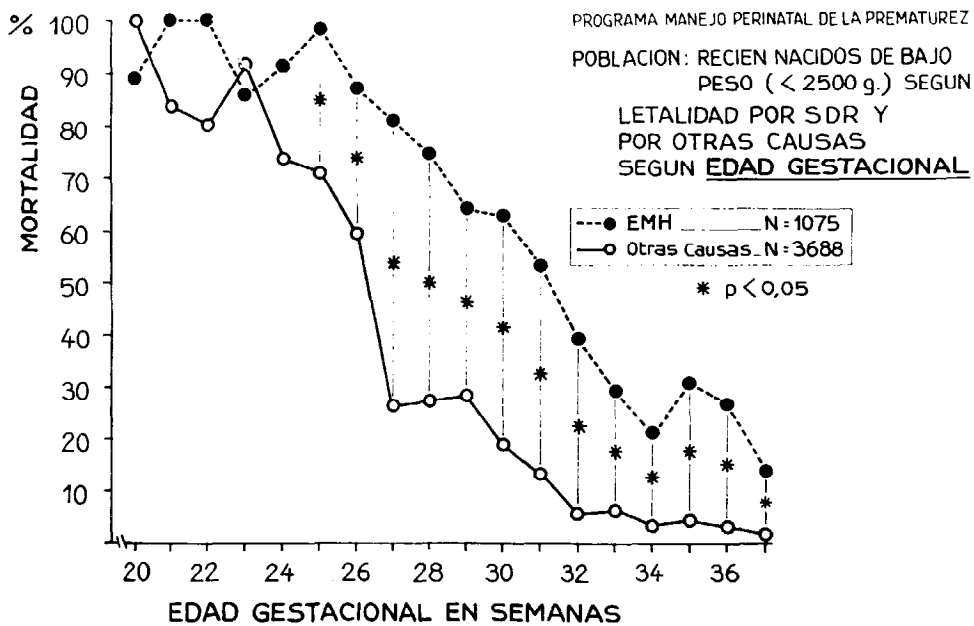
Contribución a la mortalidad neonatal de Enfermedad de Membrana Hialina en recién nacidos de bajo peso al nacer. Procedente del Programa Colaborativo "Manejo Perinatal de la Prematurez"

	TOTAL	MUERTES	CONTRIBUCION A LA MORTALIDAD
EMH	1075	539	70.6%
NO EMH	3688	224	29.3%
TOTAL	4763	763	100.0%

* Trabajo realizado en el Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano.

Correspondencia: Dr. Paul Estol C.L.A.P.
Casilla de correo 627. Montevideo-Uruguay

Observando las curvas de mortalidad neonatal en función de la edad gestacional en neonatos de bajo peso al nacer, con y sin EMH (figura 1), la mortalidad en los neonatos sin EMH es significativamente menor que en los que sí presentan EMH.



Mortalidad neonatal en función de la edad gestacional en neonatos con bajo peso al nacer, con y sin EMH. Tomado del Programa Colaborativo "Manejo Perinatal de la Prematurez" (1).

Esta diferencia significativa persiste hasta el término de la gestación. En función de estos hechos, es posible cambiar el objetivo en el enfoque terapéutico de algunas patologías gestacionales buscando ya no prolongar la gestación, sino evitar la ocurrencia de la EMH, cualquiera sea la edad gestacional considerada, a fin de obtener en esta forma, un descenso en la mortalidad neonatal precoz. Este enfoque ha tenido una gran aceptación en el curso del último decenio, apoyándose mayormente en el diagnóstico prenatal de la probabilidad de desarrollar una EMH (estudios de maduración pulmonar fetal), y en la inducción farmacológica de la maduración pulmonar en los casos catalogados de inmaduros.

DIAGNOSTICO PRENATAL DE MADURACION PULMONAR FETAL

Durante la vida intrauterina, el pulmón fetal segrega líquido en forma continua hacia la vía aérea superior. Este líquido, al llegar a la orofaringe fetal es deglutido en su mayoría, pasando una fracción hacia el líquido amniótico. Es de esta manera que en el líquido amniótico aparecen elementos componentes del complejo surfactante del pulmón fetal, posibilitando su detección y así estimar el grado de maduración pulmonar fetal.

Se han desarrollado numerosos procedimientos para detectar o cuantificar los diferentes componentes del surfactante en el líquido amniótico. Estas pruebas pueden cuantificar directamente un componente determinado, o pueden estimar su presencia mediante la determinación de propiedades físicas conferidas al líquido amniótico por el surfactante pulmonar fetal. Tan numerosos

son los métodos empleados actualmente en el diagnóstico prenatal del grado de maduración pulmonar fetal, que muchas veces el observador queda totalmente desorientado acerca de cual es el método que brinda los mejores resultados.

Intentaremos enumerar los métodos que tienen actualmente mayor difusión en nuestro medio, explicando sus principios básicos y revisando su capacidad diagnóstica en la experiencia de la literatura mundial. Para evaluar la capacidad diagnóstica de los diferentes métodos, se determinó la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de los resultados maduros e inmaduros en las casuísticas publicadas que posean una metodología adecuada.

Prueba de la agitación

Descrita inicialmente en 1972 por J. Clements (2), ha adquirido una gran difusión debido, sobre todo, a la sencillez de su realización y por no requerir equipos especiales ni personal altamente adiestrado. Estima indirectamente la presencia de sustancias con acción tensoactiva en el líquido amniótico, a través de la capacidad de éste para formar burbujas estables por agitación en diferentes soluciones, en presencia de etanol al 95% (volumen a volumen).

Se considera que un resultado es positivo cuando el líquido amniótico diluido a la mitad en suero fisiológico, al ser agitado en un tubo forma un anillo continuo de espuma, por más de 15 minutos. Este resultado se asocia a pulmón fetal maduro. Cuando la cantidad y/o calidad de

surfactante no son adecuadas, no se logra un anillo continuo de espuma estable por 15 minutos, aun utilizando líquido amniótico sin diluir. En este caso, el resultado es considerado negativo, interpretándose como pertene-

ciente a un pulmón fetal inmaduro. Cuando dicho anillo está presente exclusivamente en el tubo con líquido amniótico sin diluir y ausente en el otro, se considera el resultado como dudoso (figura 2).

PRUEBA DE LA AGITACION

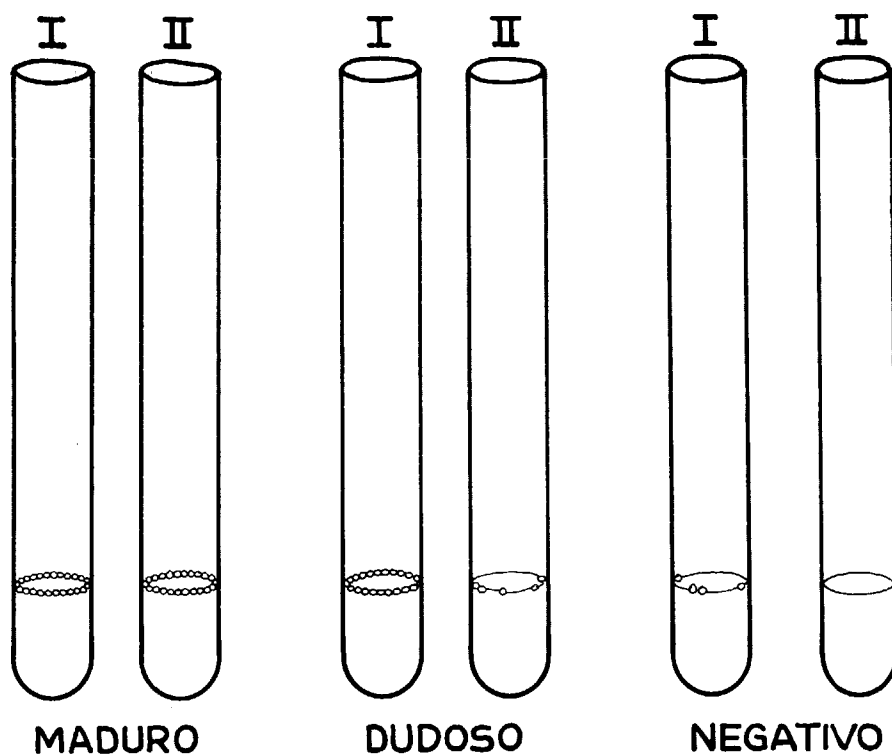


FIGURA 2

Prueba de agitación. Interpretación de los resultados

El valor predictivo de un resultado positivo (pulmón fetal maduro) es muy elevado (cuadro II) (2-7), estando situado entre 99 y 100%. Ello significa que un resultado positivo de la prueba de agitación, es altamente indicativo que, de interrumpirse la gestación, el neonato no sufrirá una EMH en más de 99% de los casos. El valor predictivo de un resultado negativo (pulmón fetal inmaduro), es ya más variable (cuadro II), hallándose entre 10 y 92%, según los diferentes autores.

Ello significa que un resultado inmaduro indica un riesgo elevado de desarrollar una EMH, si bien es variable, llegando a ser muy bajo en manos de algunos autores. El valor predictivo de un resultado dudoso es muy discutido y hay autores que no consignan su valor predictivo.

La sensibilidad para diagnosticar la EMH es elevada (mayor de 90%), mientras que su especificidad es algo menor. Dada su simplicidad y bajo costo, así como la inmediata obtención de los resultados, esta prueba se utiliza como método de rastreo inicial en la evaluación de la maduración pulmonar fetal.

La contaminación del líquido amniótico con sangre o meconio altera los resultados de la prueba de la agitación. Debido a ello es que se recomienda no utilizarla en caso de obtener líquido amniótico en que se sospeche o confirme la contaminación con sustancias de ese tipo.

La capacidad diagnóstica de la prueba de la agitación parece no modificarse en casos de gestaciones con patología sobreagregada, por lo cual su utilización no reconoce más limitaciones que las contaminaciones antes señaladas.

Índice Lecitina/Esfingomielina

La lecitina precipitada por acetona a 0 grado centígrado, es uno de los principales fosfolípidos componentes del complejo surfactante pulmonar. Su concentración comienza a aumentar en el líquido amniótico a partir de las 26-28 semanas de gestación en el humano. La esfingomielina, a su vez, es un fosfolípido sin acción tensoactiva, aparentemente no relacionado con el complejo sur-

CUADRO II

Prueba de la agitación: capacidad de diagnóstico de la enfermedad de membrana hialina

Autor/Año	Sensib. %	Especif. %	VP % maduro	VP% inmaduro	Preval. %	N
Clements(2) (1972)	100	92	100	80	21.0	93
Whitfield(3) (1973)	100	55	100	10	4.6	65
Caspi(4) (1975)	100	74	100	48	16.0	91
Keniston(5) (1975)	93	80	99	32	9.0	151
Schleuter(6) (1979)	98	90	99	66	16.0	410
Bent (7) (1981)	90	85	99	37	9.0	235

factante. Esta mantiene su concentración estable en el líquido amniótico a medida que progresa la gestación. L. Gluck en 1971 (8), relacionó las concentraciones de lecitina a las de esfingomielina, utilizando a ésta como una constante interna, evitando así errores originados en la dilución o concentración del líquido amniótico. El cociente lecitina/esfingomielina (índice L/E) determinado por cromatografía en capa fina, uni o bidimensional y medido por planimetría o por densitometría, rápidamente se popularizó, convirtiéndose en la actualidad en uno de los métodos diagnósticos de maduración pulmonar fetal más utilizados. Desde su publicación original, Gluck afirmó que un valor del índice L/E mayor de 2.0 era indicador de un pulmón fetal maduro. Este valor límite del método se ha mantenido hasta el día de hoy sin mayores cuestionamientos.

El valor predictivo de un resultado maduro (L/E igual o mayor de 2.0) se encuentra entre 94 y 100%, de acuerdo a las diferentes publicaciones (cuadro III) (3-5,7,9-18). Ello significa que frente a un resultado del índice L/E igual o mayor de 2.0, entre 94 y 100% de los casos no desarrollarán una EMH.

El valor predictivo de un resultado inmaduro (L/E menor de 2.0), se encuentra entre 11 y 89% (cuadro III). La sensibilidad del método para identificar a los niños que van a desarrollar una EMH es menor que con la prueba de la agitación, debido a la ocurrencia de EMH con valores del índice L/E iguales o mayores de 2.0. Ello ha sido atribuido a gestaciones con diferentes patologías: diabéticas, eritroblastosis fetal por conflicto Rh y sufrimiento fetal agudo.

Cuadro III

Índice Lecitina/Esfingomielina capacidad diagnóstica de la enfermedad de membrana hialina

Autor/Año	Sensib. %	Especif. %	VP% Maduro	VP% Inmaduro	Preval. %	N.
Donald (1973)(9)	70	95	96	63	12.0	365
Whitfield (1973)(3)	80	92	98	46	7.7	1049
Caspi (1975)(4)	100	97	100	85	16.0	105
Keniston (1975)(5)	100	62	100	21	9.9	143
Aubry (1976)(10)	71	71	94	27	13.0	245
Elrad (1978)(11)	100	68	00	17	6.0	99
Doran (1979)(12)	50	83	98	11	4.0	50
Golde (1980)(13)	50	93	97	29	5.4	74
McKenna (1981)(14)	76	91	96	57	10.0	258
Bent (1981)(7)	86	70	95	42	9.4	103
Garite (1983)(15)	100	98	100	89	10.7	74
Hamilton (1984)(16)	90	97	100	26	7.6	131
Tsai (1984)(17)	60	94	98	32	4.3	455
Hobson (1986)(18)	88	95	99	68	9.7	175

El aumento de la incidencia de falsos diagnósticos de madurez con este método en gestaciones de diabéticas, ha llevado a algunos autores a aconsejar, para estos casos, un valor crítico más elevado (L/E igual o mayor de 3.0), en un intento de mejorar la capacidad diagnóstica del método.

Otros autores consideran que en este tipo de pacientes, debe sustituirse el índice L/E por otros métodos de mejor valor predictivo. La presencia de sangre, meconio, secreciones vaginales u orina materna, alteran el valor del índice L/E, y por tanto su valor predictivo, no debiendo utilizarse el método en caso de tener un líquido amniótico contaminado con dichas sustancias.

La especificidad del índice L/E para detectar una EMH, varía según los autores entre 62 y 98% (cuadro III).

Fosfatidilglicerol

Este es un fosfolípido de aparición tardía en la cronología del proceso de maduración pulmonar fetal. En gestaciones normales, se le detecta en el líquido amniótico a partir de las 34-35 semanas de gestación, pudiendo ser detectado más precozmente en gestaciones con patología. Su función en la fisiología del complejo surfactante no es del todo clara, pero se piensa que complementa la acción de la lecitina, estabilizando las superficies bronquiolo-alveolares y mejorando así la acción tensoactiva de la lecitina. Se le ha utilizado como indicador de maduración pulmonar fetal desde el año 1976, adquiriendo en los últimos años una gran popularidad (19). Su detección se realiza utilizando la cromatografía en capa fina, uni o bidimensional, pudiendo ser realizada junto con la determinación del índice L/E. En los últimos años se han desarrollado métodos inmunológicos para su identificación más rápida (Amniostat FLM Test) (R).

CUADRO IV
Fosfatidilglicerol: Eficacia en el diagnóstico de la enfermedad de membrana hialina

Autor	Vía	Sensib.	Especif. %	Valor pred.		Preval. %	N %
				Maduro %	Inmaduro %		
Golde (1980) (13)	A	100	58	100	12	5.3	112
McKenna (1981) (14)	A	100	92	100	57	10.0	358
Bent (1981) (7)	A	82	98	98	73	9.4	244
Yambao (1981) (20)	A	100	80	100	32	8.0	71
Garite (1983) (15)	A	100	79	100	36	10.8	74
Tsai (1984) (17)	A	100	66	100	12	4.3	455
Kogon (1986) (21)	A	78	95	98	56	6.9	666
Plauche (1982) (22)	A	90	71	99	17	6.4	311
Feijen (23) (1982)	31A 69V	100	64	100	7	2.7	110
Hamilton (24) (1984)	139A 11V	91	73	99	23	8.0	150
Benoit (1986) (25)	A+V	96	54	98	35	20.6	131
Whittle (1981) (26)	V	87	100	99	100	10.5	75
Stedman (1981) (27)	V	100	65	100	21	9.0	47
Brame (1983) (28)	V	100	30	100	37	22.9	167
Estol (1990) (29)	V	88	82	99	33	9.1	351

A= amniocentesis

V= vía vaginal

El valor predictivo de la presencia de fosfatidilglicerol como indicador de no ocurrencia de EMH es de 98 a 100% (cuadro IV). Ello significa que de 98 a 100% de los casos con fosfatidilglicerol presente antes del parto, no desarrollarán una EMH luego del nacimiento. El valor predictivo de la ausencia de fosfatidilglicerol como indicador de la ocurrencia de EMH es variable, situándose entre 7 y 100% (cuadro IV) (7,13-15, 17, 20-29).

La sensibilidad del fosfatidilglicerol ausente para identificar a los fetos que posteriormente desarrollarán una EMH es variable, con valores que oscilan entre 78 y 100%. La especificidad es algo menor, con valores de 30 a 100% (cuadro IV).

Es importante destacar que la capacidad diagnóstica de la presencia de fosfatidilglicerol no se altera en gestación de madres diabéticas, por lo cual se le considera como un método diagnóstico de elección en estos casos.

Se ha utilizado, asimismo, como método de elección en el diagnóstico de maduración pulmonar fetal en gestaciones con rotura prematura de membranas ovulares, con obtención del líquido amniótico por vía vaginal. Ello se fundamentaría en el hecho que el resultado del método no se modificaría frente a contaminaciones con sangre, meconio o semen. La experiencia en estas gestantes es buena (cuadro IV). Sin embargo, en 1985 Schumacher (30), describe la ocurrencia de un falso

diagnóstico de pulmón fetal maduro a causa de contaminación del líquido amniótico con fosfatidilglicerol procedente de una bacteria Gram negativa (*Escherichia coli*). Investigando este punto en el Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano, se ha demostrado que hay otras bacterias que poseen fosfatidilglicerol (cuadro V) (31), el cual es separable mediante centrifugación a 2000 x g. durante 15 minutos. Ello ha creado la inquietud de que la obtención de líquido amniótico por vía transvaginal para la detección de la presencia de fosfatidilglicerol, pudiera ser origen de falsos diagnósticos positivos debido a contaminación bacteriana por la flora genital.

de la muestra es capaz de separar el fosfatidilglicerol de origen bacteriano del fosfatidilglicerol originado en el pulmón fetal. Estudiando un caldo de cultivo puro de *Escherichia coli*, centrifugado a diferentes velocidades, se constató que todo el fosfatidilglicerol de origen bacteriano desaparecería del sobrenadante, cuando las fuerzas centrifugadas eran mayores de 1000 x g durante 15 minutos (cuadro VI).

Ello indicaría que el fosfatidilglicerol de origen bacteriano, posiblemente se halla adherido a la estructura bacteriana. La realización cuidadosa de este procedimiento, posiblemente prevendría la ocurrencia de falsos positivos por contaminación bacteriana en muestras obtenidas por vía vaginal.

Hemos observado, sin embargo, que la centrifugación

CUADRO V

Presencia de fosfatidilglicerol en cultivos puros de bacterias (Centrifugado a 2000 x g x 15 min.)

GERMEN	SOBRENADANTE	SEDIMENTO
<i>Enterobacter cloacae</i>	Ausente	Presente
<i>Citrobacter Freundi</i>	Ausente	Ausente
<i>Proteus Mirabilis</i>	Ausente	Presente
<i>Pseudomonas Aureuginosa</i>	Ausente	Ausente
<i>Klebsiella</i>	Ausente	Presente
<i>Escherichia Coli</i>	Ausente	Presente
<i>Streptococo</i>	Ausente	Ausente
<i>Estafilococo Coagulasa +</i>	Ausente	Ausente

CUADRO VI

Eficacia de la centrifugación para separar fosfatidilglicerol de origen bacteriano en un caldo puro de *Escherichia coli*.

CENTRIFUGACION	SOBRENADANTE	SEDIMENTO
150 x g x 15 min.	FG Presente	FG Presente
500 x g x 15 min.	FG Presente	FG Presente
1000 x g x 15 min.	FG Ausente	FG Presente
2000 x g x 15 min.	FG Ausente	FG Presente

En el Centro Latinoamericano de Perinatología, se han estudiado desde febrero de 1982 hasta diciembre de 1987, 351 gestantes con membranas ovulares rotas, en las que se practicó el diagnóstico de maduración pulmonar fetal mediante la detección de fosfatidilglicerol en el líquido amniótico recogido con un apósito vulvar. Este líquido se centrifugó a 2000 x g por 10 minutos, y se extrajeron los lípidos. Estos, luego de precipitados con acetona a 0 grado centígrado, fueron sembrados en una placa de sílica gel. Se practicó cromatografía unidimensional en capa fina y se identificó la presencia de fosfatidilglicerol mediante un testigo puro.

El último resultado en las 72 horas previas al parto fue correlacionado con el diagnóstico de EMH en el recién nacido, efectuado en base a criterios clínicos, radiológicos y anatomopatológicos en los casos fallecidos.

La población estudiada, así como la capacidad diagnóstica de la ausencia del fosfatidilglicerol en el último apósito vulvar, para predecir la ocurrencia de la EMH en la población estudiada, se muestra en el cuadro VII.

En 32 de los 351 recién nacidos se realizó un diagnóstico de EMH (Incidencia 32/351 = 9.1%). Veintiocho de estos casos fueron identificados correctamente como inmaduros, por presentar fosfatidilglicerol ausente en el apósito vulvar (Sensibilidad 28/32 = 87.5%).

En 263 casos de los 319 sin EMH, se realizó un diagnóstico correcto de pulmón fetal maduro por hallar fosfatidilglicerol en el apósito vulvar (Especificidad 263/319 = 82.4%).

De los 267 casos con diagnóstico prenatal de pulmón

CUADRO VII
Maduración pulmonar fetal en casos con membranas ovulares rotas.

Edad gestacional	Casos	Peso al Nacer	Casos
menor de 28 sem.	13	menor de 1000g	14
28-32 sem.	108	1000-1499g	52
33-34 sem.	92	1500-1999g	83
35-36 sem.	37	2000-2499g	114
37 sem.	51	mayor de 2500 g	88
TOTAL	351	TOTAL	351

CAPACIDAD DIAGNOSTICA

ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA

FOSFATIDIL GLICEROL		SI	NO	TOTAL
	AUSENTE	28	56	84
	PRESENTE	4	263	267
		32	319	351

INCIDENCIA EMH= 9.1% VALOR PREDICTIVO POSITIVO= 98.5%

SENSIBILIDAD= 87.5% VALOR PREDICTIVO NEGATIVO= 33.3%

ESPECIFICIDAD= 82.4% EXACTITUD= 82.9%

maduro, por encontrarse la presencia de fosfatidilglicerol en el apósito vulvar, 263 no desarrollaron una EMH (Valor predictivo maduro $263/267 = 98.5\%$). De los 84 casos con diagnóstico prenatal de pulmón inmaduro, por no encontrarse fosfatidilglicerol en el apósito vulvar, 28 desarrollaron una EMH (Valor predictivo inmaduro $28/84 = 33.3\%$).

La sensibilidad, especificidad y valores predictivos son similares a los publicados por otros autores para fosfatidilglicerol en líquido amniótico obtenido por amniocentesis o por vía transvaginal con otras técnicas de recolección (cuadro IV). La posibilidad de existir casos de error en el diagnóstico de pulmón maduro (fosfatidilglicerol presente con EMH al nacer), son inquietantes, aunque tengan una baja frecuencia en esta serie (4 en 267), al igual que en las series de otros autores (cuadro IV). Dos de los casos erróneamente diagnosticados en nuestra serie correspondieron a sepsis congénitas confirmadas por bacteriología, mientras que en los otros dos casos se sospechó la infección neonatal precoz, aunque los hemocultivos fueron negativos. En los cuatro casos se produjo la muerte neonatal y el diagnóstico anatomopatológico fue de EMH sin focos de infección. Sin embargo, hay que considerar las dificultades que presenta el diagnóstico diferencial de EMH y sepsis neonatal precoz, así como la posible influencia de las contaminaciones bacterianas en los resultados del estudio.

En suma, es un método diagnóstico que emplea la recolección de líquido amniótico mediante un apósito vulvar en gestantes con membranas ovulares rotas. Esta forma no invasiva de recolección es inocua para la madre y el feto, y puede emplearse de manera rutinaria por personal de enfermería. La capacidad diagnóstica que tiene el procedimiento de identificar el fosfatidilglicerol en el apósito vulvar es comparable a la que emplea líquido amniótico obtenido por amniocentesis, confirmando su utilidad y ventajas en el manejo de gestaciones de pretérmino con membranas ovulares rotas.

**PROCEDIMIENTO RECOMENDADO PARA
EL DIAGNOSTICO DE LA MADURACION
PULMONAR FETAL**

La elección del procedimiento a utilizar en cada caso, así como la secuencia de estudios va a depender de la capacidad diagnóstica, los costos, y la experiencia en cada lugar con cada método (figura 3). El aspecto de los costos es de suma importancia, pues de él depende en último término la puesta en marcha de las diferentes técnicas diagnósticas. Todas las técnicas de diagnóstico de maduración pulmonar fetal son más o menos costosas (cuadro VIII), si bien los costos reportados en Estados Unidos, son en mucho superiores a los nuestros (32).

Nosotros recomendamos, en base a un análisis de los costos, trabajar en primer lugar con la prueba de la agi-

tación (Clements) pues junto con una buena capacidad diagnóstica, posee uno de los más bajos costos. Los costos en nuestro medio pensamos que sean mucho más bajos aún, que los reportados en este estudio.

En segundo lugar recomendamos utilizar en forma conjunta la determinación del índice L/E junto con la identificación de la presencia de fosfatidilglicerol mediante cromatografía unidimensional en capa fina, procedimiento algo más rápido que el descrito en el cuadro VIII

(1.5 a 2 h). Asimismo, si las placas cromatográficas son preparadas en el propio laboratorio, los costos de reactivos son mucho menores a los reportados por estos autores, y no superan seguramente los U\$S 4. El costo real de todas las técnicas cromatográficas es la del trabajo del técnico que las realiza, y no el de los reactivos. Si se evita utilizar los kits preparados donde la manipulación es mínima, se pueden abaratar los costos en forma notoria, tornando estas técnicas en accesibles a casi todos los centros.

CUADRO VIII

Tiempo de realización, disponibilidad y costos de los métodos de estudio de maduración pulmonar fetal en la Universidad de Carolina del Norte. Modificado de Herberty. (32).

METODO	TIEMPO	DISPONIBILIDAD	COSTO POR ESTUDIO (U\$1986)			
			trabajo	reactivo	total	tarifa
Indice L/E (cromatografía unidimensional)	1.5-3 hs	limitada	8	24	32	45
Indice L/E+FG cromatografía bidimensional	3-4 hs	limitada	12	25	37	52
Clements	1 h	permanente	5	3	8	11
LUMADEx (FSI R)	0.5 hs	permanente	2	24	26	36
AMNIOSTAT (FLM R)	1 h	permanente	3	25	28	39

El líquido amniótico para el estudio de la maduración pulmonar fetal puede ser obtenido por punción transabdominal o por vía transvaginal en los casos con membranas ovulares rotas.

En todas aquellas muestras obtenidas por vía transvaginal, así como en aquellas obtenidas por punción transabdominal, pero contaminadas con sangre o meconio, debe utilizarse como único método de diagnóstico la presencia de fosfatidilglicerol. Ello obedece a la ya mencionada alteración de los resultados de los demás métodos diagnósticos frente a contaminaciones con sangre, meconio o secreciones genitales. La presencia de fosfatidilglicerol en estos casos asegura la no ocurrencia de EMH en más de 98% de los casos. La ausencia de fosfatidilglicerol en la muestra estudiada asegura la ocurrencia de EMH en un porcentaje bajo pero variable de casos.

Cuando el líquido amniótico es obtenido por vía transabdominal y no presenta una contaminación evidenciable a simple vista, con sangre o meconio, se debe realizar la prueba de la agitación, si es posible inmediatamente de obtenida la muestra y por parte del mismo personal técnico que realiza la amniocentesis. La obtención de un re-

sultado positivo con la prueba de la agitación en una muestra no contaminada, asegura la no ocurrencia de EMH en más de 99% de los casos, y no se requiere realizar otros estudios de mayor costo y que a la vez, insuermen más tiempo. Ello posibilita, en estos casos, la obtención de un diagnóstico de maduración pulmonar de gran rapidez, bajo costo y gran confiabilidad en su resultado positivo. En el caso de obtener un resultado negativo o dudoso, se deberá proceder a realizar otros métodos de diagnóstico, ahora ya en un laboratorio especializado. Proponemos realizar la determinación del índice L/E junto con la presencia de fosfatidilglicerol.

La razón por la cual proponemos determinar los dos parámetros en forma conjunta obedece a que ello es técnicamente posible. La cromatografía en capa fina uni o bidimensional permite realizar la determinación del índice L/E y de la presencia de fosfatidilglicerol en una misma operación, y no requiere maniobras o costos adicionales. La obtención de un valor del índice L/E igual o mayor de 2.0, o la detección de la presencia de fosfatidilglicerol en la muestra, nos asegura la no ocurrencia de EMH en más de 98% de los casos.

En el caso de madres diabéticas, el valor predictivo del

índice L/E es mucho menor, siendo necesario en estos casos tomar en cuenta solamente la presencia de fosfatidilglicerol, como predictivo de la no ocurrencia de EMH.

La obtención de un índice L/E menor de 2.0 con fosfatidilglicerol ausente es predictivo de ocurrencia de EMH en un número variable de casos según los diferentes autores.

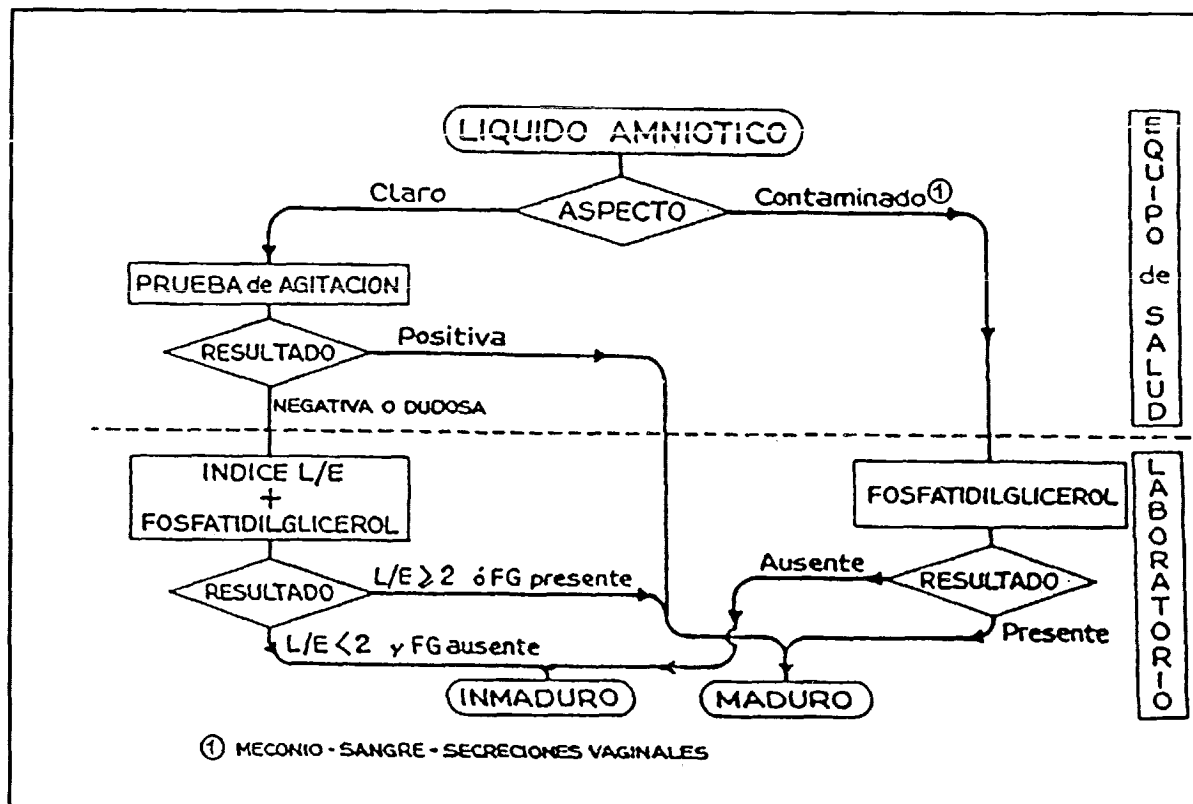


FIGURA 3

Esquema escalonado de decisiones para el estudio de la maduración pulmonar fetal.

Résumé

On décrit les procédés les plus utilisés pour le dépistage ou la quantification des composants du surfactif au liquide amniotique, au diagnostic du degré de maturité pulmonaire foetale. A travers l'analyse de la sensibilité, la spécificité et les valeurs de prédiction des casuistiques publiées dernièrement, on fit une révision de la capacité diagnostique de ces méthodes.

On propose un schéma de décisions échelonnées où l'on combine les différentes méthodes afin d'améliorer les résultats pour la maturité pulmonaire foetale.

Summary

A description is submitted of the most widespread methods and procedures for the detection and quantification of the components of the surfactant in the amniotic fluid, in the diagnosis of the degree of fetal pulmonary maturation. The diagnostic capability of these methods has been surveyed through the determination of the sensitivity, specificity and predictive values derived from the results

of cases reports published over the last few years. On the basis of this analysis it is proposed to develop a scheme of graded decisions which combine the various methods designed to improve the results of the estimation of the degree of fetal pulmonary maturation.

Bibliografía

1. MOLINA F, DIAZ ROSELLO J L, SCHWARCZ R, TENZER S, ESTOL P, DIAZ AG. Síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de bajo peso (<2500 g). Aspectos epidemiológicos. Estudio Colaborativo Latinoamericano. Rev Latinoam Perinatol.
2. CLEMENTS J A, PLATZKER A, TIERNEY D et al. Assessment of the risk of the RDS by a rapid test of surfactant in amniotic fluid. N Engl J Med 1972; 286: 1077.
3. WHITFIELD C R. Measurement of pulmonary surfactant in amniotic fluid in the assessment of fetal lung development and of risk of RDS. Eur J Gynec Reprod Biol. 1973; 3: 215.
4. CASPI E, SCHEREYER P, TAMIR I. The amniotic fluid foam test, L/S ratio and total phospholipids in the evaluation of fetal lung maturity. Am J Obstet Gynecol 1975; 122: 323.
5. KENISTON R, PERNOLL M, BUIST N, LYON M, SWANSON J. A prospective evaluation of the L/S ratio and the rapid surfactant test in relation to fetal pulmonary maturity. Am

J Obstet Gynecol 1975; 121: 324.

6. **SCHLEUTER M.** Antenatal prediction of graduated risk of hyaline membrane disease: amniotic fluid foam test for surfactant. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 134: 761.

7. **BENT A, GRAY J, LUTHER L, OULTON H, PEDDLE J.** Phosphatidylglycerol determination on amniotic fluid 10.000 g pellet in the prediction of fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 139: 259.

8. **GLUCK L, KULOVICH M, BORER R, BRENNER P.** Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1973; 109: 440.

9. **DONALD I, FREEMAN R, GOEBELSMAN U, CHAN W, NAKAMURA R.** Clinical experience with the amniotic fluid lecithin sphingomyelin ratio. *Am J Obstet Gynecol.* 1973; 115: 547.

10. **AUBRY R, ROURKE J, ALMANZA R, CANTOR R, VAN DOREN J.** The lecithin sphingomyelin ratio in a high risk obstetric population. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 21.

11. **ELRAD H, BEYDOUN S, HAGEN J, CABALUM M, AUBRY R.** Fetal pulmonary maturity as determined by fluorescent polarization of amniotic fluid *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 132: 681.

12. **DORAN T, FORD J, ALLEN L, WONG P, BENZIE R.** Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio, palmitic acid/stearic ratio, total cortisol, creatinine and percentage of lipid positive cells in assessment of fetal maturity and fetal pulmonary maturity; a comparison. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 133: 302.

13. **GOLDE F, MOSLEY G.** Upline comparison study of the phospholipid profile, fluorescence microviscosimetry and the L/S ratio. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 136: 222.

14. **MCKENNA I, HODSON C, BRAME R.** Clinical utility of fetal lung maturity profile. *Obstet Gynecol.* 1980; 57: 493.

15. **GARITE T, YABUSAKI K, MOBERG L et al.** A new rapid slide agglutination test for amniotic fluid phosphatidylglycerol: a laboratory and clinical correlation. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 147: 681.

16. **HAMILTON P, HAUSCHILD D, BROEKHUIZEN F, BECK R.** Comparison of lecithin/sphingomyelin ratio, fluorescence polarization and phosphatidylglycerol in the amniotic fluid in the prediction of respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 52.

17. **TSAI M, SHULTZ E, NELSON J.** Amniotic fluid phosphatidylglycerol in diabetic and control pregnant patients at different gestational lengths. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 149: 338-44.

18. **HOBSON D, SPILLMAN T, COTTON D.** Effect of acetone precipitation on the clinical prediction of respiratory distress syndrome when utilizing amniotic fluid lecithin sphingomyelin

rations. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154: 1023.

19. **BUSTOS R, KULOVICH M, GLUCK L.** Valor del fosfatidilglicerol como indicador de maduración pulmonar fetal. *Arch Argent Pediatr.* 1976; 74: 105.

20. **YAMBAO T, CLARK D, SMITH C, AUBRY R.** Amniotic fluid phosphatidylglycerol in stressed pregnancies. *AM J Obstet Gynecol.* 1981; 141: 191.

21. **KOGON D, OULTON M, GRAY J, et al.** Amniotic fluid phosphatidylglycerol and phosphatidylcholine as predictors of fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154: 226.

22. **PLAUCHE W, FARO S, LETELIER R.** Phosphatidylglycerol and fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 144: 167.

23. **FEIJENEN H, DI PENZO G, NEDERSTIGT J, HOUX P, ESDER T.** Evaluation of the total lung profile, including the two dimensional L/S ratio, for the establishment of fetal lung maturation. *Gynecol Obstet Invest* 1982; 14: 142.

24. **HAMILTON P, HAUSCHILD D, BROEKHUIZEN F, BECK R.** Comparison of lecithin: sphingomyelin ratio, fluorescence polarization, and phosphatidylglycerol in the amniotic fluid in the prediction of respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* 1982; 63: 52.

25. **BENOIT J, MERRILL S, RUNDELL C, MEEKER C.** Amniotat FLM: an initial clinical trial with both vaginal pool and amniocentesis samples. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154: 65.

26. **WHITTLE M, WILSON A, WHITFIELD C, PATTON R, LOGAN R.** Amniotic fluid phospholipid determined by two dimensional thin layer chromatography as index of fetal lung maturation. *Br Med J.* 1981; 282: 428.

27. **STEDMAN C, CRAWFORD S, STATEN E, CHERNY W.** Management of preterm premature rupture of membranes: assessing amniotic fluid in the vagina for phosphatidylglycerol. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140: 34.

28. **BRAME R, MCKENNA J.** Vaginal pool phospholipids in the management of premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 145: 992.

29. **ESTOL P, POSEIRO J, SCHWARCZ R.** Phosphatidylglycerol in the vulvar pad: A method for diagnosis of fetal lung maturity in cases of premature rupture of membranes. Montevideo: CLAP, 1989; (Publicación Científica CLAP OPS/OMS N° 1195).

30. **SCHUMACHER R, PARISI V, STEADY H, TSAO F.** Bacteria causing false positive test for phosphatidylglycerol in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 151: 1067.

31. **ESTOL P, POSEIRO J.** Producción de fosfatidilglicerol por bacterias del aparato genital femenino. *Obstet Gynec Latinoam* (en prensa).

32. **HERBERTY T.** *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 156: 820.