

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## Evaluación de la madurez fetal en líquido amniótico

Dr. Alonso Riosco Rodríguez  
Instructor de Obstetricia y Ginecología  
Departamento de Obstetricia y Ginecología

A pesar de los grandes avances tecnológicos y del conocimiento logrado en el campo de la perinatología, la prematuridad sigue siendo la principal causa de morbilidad neonatal. Para que un feto pueda vivir normalmente fuera del útero, requiere que sus órganos hayan logrado cierto grado de madurez, lo que supone un desarrollo anatómico y funcional.

Todos los órganos y sistemas son importantes para la supervivencia neonatal, pero la madurez funcional del pulmón es el factor más determinante. De ahí que se considere la madurez pulmonar como sinónimo de madurez fetal.

La enfermedad de membrana hialina es la manifestación característica de un recién nacido prematuro con inmadurez funcional del pulmón. La madurez pulmonar fetal se alcanza a las 35-36 semanas de embarazo, y depende de la presencia del surfactante pulmonar (fosfolípidos) sintetizado por el neumocito tipo II. Al no existir surfactante, los alvéolos se colapsan, produciéndose atelectasias de diversa magnitud, responsables de la enfermedad de membrana hialina.

El crecimiento y desarrollo fetal ocurren en un ambiente líquido (líquido amniótico), que tiene una dinámica de recambio muy activa. El análisis de este líquido es de gran utilidad en la evaluación de la madurez fetal. La obtención de líquido amniótico se realiza por medio de una amniocentesis, que corresponde a una punción con aguja de la cavidad amniótica a través de la pared abdominal materna, idealmente bajo visión ultrasonográfica.

### COMPONENTES DEL LIQUIDO AMNIOTICO

El líquido amniótico es producido en el primer trimestre del embarazo por las membranas ovulares y posteriormente por los riñones y pulmones del feto. El componente principal es agua y solutos, en proporciones variables a medida que la gestación avanza. Al término del embarazo, el 98%-99% del líquido amniótico es agua y un 1% a 2% solutos.

El líquido amniótico contiene electrolitos provenientes del plasma materno y sus concentraciones se van modificando en la medida que el riñón fetal aumenta su producción de orina. A su vez, la mayoría de las proteínas presentes en el líquido amniótico provie-

nen del plasma materno. Además, contiene una proteína de origen fetal, la alfa feto proteína, que se produce en el hígado fetal y es eliminada en la orina a la cavidad amniótica. Los niveles de esta proteína en el líquido amniótico disminuyen hacia el término del embarazo, y su aumento se asocia con malformaciones del tubo neural fetal. El líquido amniótico también contiene aminoácidos cuyas concentraciones van variando a lo largo de la gestación.

Las principales hormonas aisladas del líquido amniótico son cortisol, cortisona, adrenalina, noradrenalina, lactógeno placentario, gonadotropina coriónica y estríol. Del mismo modo, también se han identificado en el líquido amniótico enzimas tales como acetilcolinesterasa, fosfatasa alcalina, aspartato-aminotransferasa y lactato-deshidrogenasa.

Para la evaluación de la madurez pulmonar en el líquido amniótico, se han utilizado el aspecto macroscópico de éste, la cuantificación de células fetales y la determinación de algunos compuestos, tales como bilirrubina y creatinina. Estas técnicas han sido reemplazadas por la determinación cuantitativa de los fosfolípidos originados en el pulmón fetal.

### MÉTODOS DE EVALUACION DE LA MADUREZ PULMONAR FETAL

#### Observación macroscópica del líquido amniótico

En la práctica clínica existen dos formas para observar el líquido amniótico: la amnioscopia, que consiste en la observación del líquido amniótico a través del canal cervical, para lo cual el cuello uterino debe estar permeable, u obtención de muestra mediante una amniocentesis.

En su aspecto macroscópico, el líquido amniótico puede clasificarse según las características de las partículas flotantes, que corresponden a vórnix y lanugo fetal.

— En embarazos con edad gestacional menor de 35 semanas, el líquido amniótico es translúcido, con un leve tinte icterico —que es mayor mientras menor es la edad gestacional— y sin elementos macroscópicos en suspensión (tipo I);

- Entre las 35 y 37 semanas aparece vérnix en grumos finos y escaso lanugo (tipo II);
- Entre las 37 y 41 semanas se observa vérnix grueso y lanugo (tipo III);
- Después de las 41 semanas, el líquido amniótico es de aspecto blanquecino, espeso y con abundante lanugo en suspensión (tipo IV). La observación del vérnix se asocia, en la mayoría de los casos, con un índice de lecitina/esfingomielina mayor o igual a 2, lo que indica madurez pulmonar presente.

#### Citología del líquido amniótico

En el líquido amniótico se pueden encontrar células descamadas de la superficie de distintos tejidos fetales, tales como mucosa oral, tráquea y árbol bronquial, vejiga y piel. Dada la importancia de la superficie cutánea en comparación con la de los otros tejidos, la mayor parte de las células que aparecen en la segunda mitad de la gestación son células cutáneas descamadas. Dichas células, por su contenido de grasas neutras, se tiñen con azul de Nilo, presentando una coloración anaranjada. Estas células tienen su origen en las glándulas sebáceas de la piel fetal y su presencia se relaciona con la madurez funcional de esta glándula. La presencia de 10% o más de células anaranjadas por campo microscópico tiene una buena correlación con 36 o más semanas de gestación, lo que supone indirectamente madurez pulmonar fetal presente.

#### Bilirrubina en el líquido amniótico

La concentración de bilirrubina en el líquido amniótico a lo largo de la gestación depende principalmente de la madurez hepática del feto y de su capacidad para metabolizarla. Entre las 24 y 28 semanas de embarazo alcanza su máxima concentración, disminuyendo paulatinamente hasta desaparecer alrededor de las 36 semanas de gestación. La bilirrubina en el líquido amniótico se mide mediante espectrofotometría, a 450 nm, y su ausencia es sugerente de madurez pulmonar fetal. Los niveles de bilirrubina en el líquido amniótico aumentan en los procesos hemolíticos fetales y en enfermedades que producen hiperbilirrubinemia en la madre.

#### Creatinina en el líquido amniótico

El aumento de la creatinina en el líquido amniótico es un reflejo de la madurez funcional del riñón fetal y del aumento de la masa muscular del feto. Valores superiores a 2,0 mg/dl se correlacionan con 38 o más semanas de embarazo. Enfermedades maternas con aumento de la creatinina alteran los niveles en el líquido amniótico, pudiendo dar valores falsamente elevados.

#### Fosfolípidos pulmonares

El surfactante pulmonar es una sustancia producida en el pulmón fetal por el neumocito tipo II, la cual proporciona estabilidad al alvéolo, disminuyendo la tensión superficial que se genera en la interfase aire/líquido alveolar, evitando su colapso y la atelectasia pulmonar. Está compuesto aproximadamente en un 88% por lípidos, 10% por proteínas y 1% a 2% por carbohidratos. De los lípidos, el 90% son fosfolípidos, siendo el más abundante la fosfatidilcolina (lecitina, 70%), seguido por el fosfatidilglicerol, el fosfatidilinositol y, en menor proporción, por la fosfatidiletanolamina y la fosfatidiserina.

La esfingomielina, aunque en propiedad es un esfingofosfolípido, habitualmente es agrupada dentro de los fosfolípidos y posee una importante función tensioactiva.

La síntesis de surfactante comienza entre las 24 y las 26 semanas de gestación. La esfingomielina se encuentra en mayor concentración que la lecitina hasta las 30-32 semanas de embarazo. Hacia la semana 32, la relación lecitina/esfingomielina tiene un valor aproximado a 1. Posteriormente, la lecitina comienza a aumentar en forma progresiva, excediendo en cantidad a la esfingomielina, la cual se mantiene más o menos constante. Entre las 34 y 36 semanas de gestación se produce su mayor ascenso, alcanzándose una relación lecitina/esfingomielina mayor o igual a 2.

Los métodos más usados para determinar fosfolípidos pulmonares en líquido amniótico se dividen básicamente en los que miden función del surfactante, para lo cual se utilizan el Test de Clements y los métodos que cuantifican los constituyentes del surfactante, como son la determinación del índice lecitina/esfingomielina y la presencia de fosfatidilglicerol y de fosfatidilinositol.

**Test de Clements.** En 1972, Clements *et al.* describieron la prueba de estabilidad de la espuma o prueba de la agitación (*foam test, shake test*), la cual evalúa la capacidad del surfactante pulmonar para producir espuma estable en la interfase aire/líquido, al mezclar líquido amniótico con etanol. Es un examen que mide la función del surfactante y que tiene la ventaja de ser fácil, rápido y de bajo costo.

El etanol se utiliza para eliminar las proteínas, sales biliares y ácidos grasos que se encuentran en el líquido amniótico y que pueden dar resultados equívocos. Las muestras contaminadas con meconio o sangre también alteran el resultado de la prueba. Este examen tiene un excelente valor predictivo positivo (Test de Clements positivo = pulmón fetal maduro), pero un bajo valor predictivo negativo (Test de Clements negativo = pulmón fetal inmaduro).

**Técnica del Test de Clements:** El líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis, se distribuye en tres tubos de 14 x 100 mm, a los cuales se agrega solución fisiológica y etanol de 95° según las cantidades indicadas en la Tabla 1. Una vez efectuadas las diluciones, los tubos se agitan durante 15 segundos y se dejan en completo reposo sobre una gradilla durante 15 minutos, para proceder luego a su interpretación (Figura 1).

TABLA 1

#### TEST DE CLEMENTS PREPARACION DE LAS DILUCIONES

	TUBO 1	TUBO 2	TUBO 3
Líquido amniótico	1,00 ml	0,75 ml	0,50 ml
Solución fisiológica	-	0,25 ml	0,50 ml
Etanol 95°	1,00 ml	1,00 ml	1,00 ml

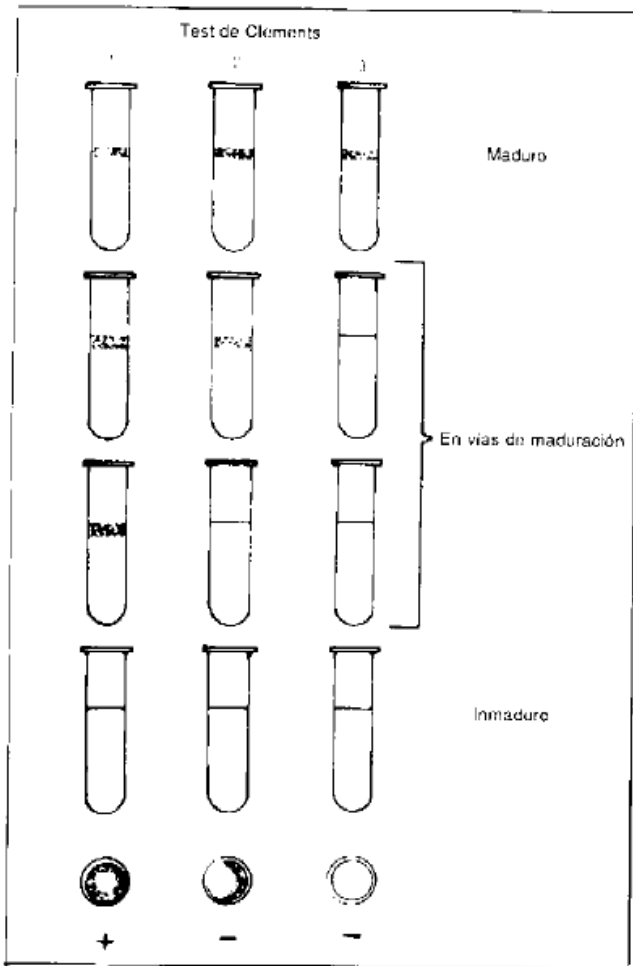


Figura 1. Interpretación del Test de Clements.

- Pulmón fetal maduro: aquel que presenta en las tres diluciones un halo completo de burbujas.
- Pulmón fetal en vías de maduración: aquel que tiene un halo de burbujas en la primera o en la segunda dilución.
- Pulmón fetal inmaduro: aquel que no forma burbujas en ninguna dilución o forma un halo incompleto de burbujas en todas las diluciones.

En un estudio realizado en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Católica, se observó que cuando el Test de Clements informó madurez pulmonar (tres tubos positivos), no hubo casos de síndrome de dificultad respiratoria en los recién nacidos. Cuando el examen reveló pulmón fetal en vías de maduración (uno o dos tubos positivos y la tercera dilución negativa), un 8% de los recién nacidos presentaron síndrome de dificultad respiratoria. Cuando la prueba indicó pulmón fetal inmaduro (tres tubos negativos), un 27% presentó síndrome de dificultad respiratoria.

#### Cuantificación de los constituyentes del surfactante pulmonar

El índice de lecitina/esfingomielina descrito por Gluck en 1974, es una forma de cuantificar fosfolípidos en el líquido amniótico.

Valores mayores a 2 se asocian con una muy baja incidencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del recién nacido (1%). Valores entre 1,5 y 1,9 se asocian con un 50% de SDR y valores menores a 1,5 se asocian hasta en un 70% con SDR. Este método tiene un índice muy bajo de falsos negativos (SDR en presencia de  $L/E \geq 2$ ), pero un valor significativo de falsos positivos (ausencia de SDR en presencia de  $L/E < 2$ ).

Entre los problemas técnicos que tiene este método, destacan la variación de hasta 0,7 puntos en el resultado, dependiendo de la proximidad a la boca fetal de la muestra de líquido amniótico obtenida con la amniocentesis, la inestabilidad de los fosfolípidos a la temperatura ambiente y la inexactitud del resultado ante la presencia de meconio o sangre en el líquido amniótico. La sangre tiende a disminuir el índice de lecitina/esfingomielina; el meconio puede producir falsos positivos para madurez pulmonar.

La determinación del índice de lecitina/esfingomielina, al igual que la determinación del fosfatidilglicerol, se efectúa mediante cromatografía en placa fina de sílica gel. Esta es una técnica de alto costo, que debe ser realizada por personal especializado y requiere de un tiempo de procesamiento de al menos tres horas. Considerando lo anterior, y dada la alta correlación entre el Test de Clements positivo y el índice de lecitina/esfingomielina igual o mayor a 2 y fosfatidilglicerol presente, se aconseja realizar estas últimas determinaciones en aquellas patologías que retrasan la madurez pulmonar (diabetes mellitus insulinodependiente) o cuando el Test de Clements es negativo o intermedio, o en embarazos con edad gestacional menor de 37 semanas.

#### Determinación de fosfatidilglicerol

El fosfatidilglicerol aparece en el líquido amniótico desde las 36 semanas en adelante, y su presencia asegura madurez pulmonar fetal. Su determinación se realiza en conjunto con la del índice lecitina/esfingomielina. Una ventaja del fosfatidilglicerol es que la contaminación del líquido amniótico con meconio o sangre no altera el resultado.

Igualmente, y dado que es un fosfolípido producido exclusivamente en el pulmón fetal, a diferencia de la lecitina y la esfingomielina, que también son sintetizadas por otras células del organismo, puede ser analizado de líquido amniótico obtenido desde la vagina, en casos de rotura prematura de membranas.

#### OTROS METODOS DE MEDICION DE FOSFOLIPIDOS PULMONARES

##### Densidad óptica del líquido amniótico

La turbidez del líquido amniótico es dependiente de la concentración total de fosfolípidos, lo cual se puede objetivar mediante la determinación de la densidad óptica del líquido amniótico a una longitud de onda de 650 nm. Un valor de 0,15 se correlaciona significativamente con un índice de lecitina/esfingomielina igual o mayor a 2 y con ausencia de síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido. Los resultados falsos inmaduros son de hasta un 30% y el valor puede estar alterado en caso de oligoamnios o polihidroamnios. Tampoco se puede realizar si el líquido amniótico está contaminado con meconio o con sangre. Esta técnica es de utilidad como pesquisa rápida, pero no reemplaza a la cromatografía en placa fina.

##### Detección inmunológica de fosfatidilglicerol

Garite *et al.* en 1983 describieron una prueba de detección rápida para fosfatidilglicerol, la cual fue desarrollada posteriormente por

Halvorsen y Gross en 1985. Mediante un test de aglutinación que utiliza anticuerpos contra fosfatidilglicerol, se pueden detectar concentraciones superiores a 2 mg/ml en el líquido amniótico. Al comparar este test con la cromatografía en placa fina, se encuentra una concordancia de 90% a 95%. En los casos en que la detección

de fosfatidilglicerol mediante esta técnica sea negativa, se debe realizar la cromatografía en placa fina.

La Tabla 2 muestra un resumen de los indicadores de madurez fetal comentados en este artículo.

TABLA 2	
INDICADORES DE MADUREZ FETAL EN LIQUIDO AMNIOTICO	
Observación macroscópica	Tipo III o IV
Citología	10% o más de células anaranjadas
Bilirrubina	Ausente
Creatinina	Mayor de 2,0 mg/dl
Fosfolípidos	Test de Clements, 3 tubos + Indice L/E $\geq$ 2,0 Fosfatidilglicerol presente Fosfatidilinositol presente
Densidad óptica a 650 nm	> 0,15

#### REFERENCIAS ESCOGIDAS

- Hastwell G: Amniotic fluid: Visual assessment of fetal maturity. *Lancet* 1975; 1:349.
- Mandelbaum B, La Croix GC, Robinson AR. Determination of fetal maturity by spectrophotometric analysis of amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1967; 29:471-474.
- Wyatt TH, Halbert DR, Crenshaw C. Estimation of fetal maturity by cytologic examination and creatinine determination of amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1969;34:772-778.
- Clements JA, Platzker AC, Tierney DF et al. Assessment of the risk of the respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. *N Engl J Med* 1972; 286:1077-1081.
- Donoso E. Interrupción del embarazo antes del término. II Simposio Panamericano de Medicina Perinatal. Viña del Mar, Chile, abril 1987.
- Gluck L, Kulovich MV, Borer RC, Keidel WN. The interpretation and significance of the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:142-155.
- Garite T, Yabusaki K, Moberg L. A new rapid slide agglutination test for amniotic fluid phosphatidylglycerol. Laboratory and clinical correlation. *Am J Obstet Gynecol* 1983, 147:681-686.