

Tesi doctoral presentada per En/Na

Sergio CABRÉ GILI

amb el títol

**"Doppler de las arterias pulmonares
periféricas fetales y su correlación
con el índice bioquímico
de madurez pulmonar"**

per a l'obtenció del títol de Doctor/a en

MEDICINA I CIRURGIA

Barcelona, 2 de febrer del 2001.

Facultat de Medicina
Departament de Obstetrícia i Ginecologia,
Pediatría, Radiología i Medicina Física



UNIVERSITAT DE BARCELONA



*A la Mercè, a la Judith i
la meva vida...*

Índice

AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN.....	8
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVOS	10
<i>Objetivos generales</i>	10
<i>Objetivos concretos</i>	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
<i>Forma de actuación y reproducibilidad</i>	11
RESULTADOS.....	12
<i>Análisis descriptivo de los datos</i>	12
<i>Descripción de las ondas</i>	12
<i>Ondas tipo 1</i>	13
<i>Ondas tipo 2</i>	13
<i>Índices de pulsatilidad, índices de madurez</i>	13
<i>Índices de madurez, semanas gestacionales</i>	13
<i>Índices de pulsatilidad, semanas gestacionales</i>	14
<i>Pico sistólico, semanas gestacionales</i>	14
<i>Influencia del retraso de crecimiento en el estudio</i>	14
<i>Influencia de la administración de corticoides en el estudio</i>	14
<i>Confección de modelos predictivos mediante técnicas estadísticas</i>	15
DISCUSIÓN	15
INTRODUCCIÓN.....	16
EMBRIOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PULMÓN EN EL FETO.....	16
MADURACIÓN ANATÓMICA DEL PULMÓN FETAL	16
<i>A. PERÍODO EMBRIONARIO</i>	16
<i>B. PERÍODO GLANDULAR</i>	17
<i>C. PERÍODO CANALICULAR</i>	18
<i>D. PERÍODO SACULAR</i>	18
<i>E. PERÍODO ALVEOLAR</i>	19
VASCULARIZACIÓN PULMONAR.....	20
<i>Estudios animales</i>	22
<i>En necropsias</i>	22
FISIOLOGÍA DEL DESARROLLO PULMONAR	24
LÍQUIDO PULMONAR	26
SURFACTANTE	26
SÍNDROME DEL DISTRESS RESPIRATORIO	27
TÉCNICAS DE ESTUDIO FETAL	29
ECOGRAFÍA.....	29
BASES HEMODINÁMICAS DE LA EXPLORACIÓN FETAL	32
PROCESAMIENTO DE LA SEÑAL DOPPLER	34

<i>CARACTERÍSTICAS DE LAS ONDAS DE VELOCIDAD DE FLUJO</i>	34
ESTUDIO BIOQUÍMICO DE LA MADUREZ PULMONAR	36
RELACIÓN LECITINA ESFINGOMIELINA (L/E).....	36
FOSFATIDILGLICEROL (FG).....	37
PRUEBA DE ESTABILIDAD DE LA ESPUMA	37
RECUENTO DE CUERPOS LAMINARES.....	38
RELACIÓN SURFACTANTE-ALBÚMINA (TDx).....	38
COMPLICACIONES DE LA AMNIOCENTESIS.....	39
ESTUDIOS DOPPLER EN FETOS HUMANOS	40
HIPÓTESIS DE TRABAJO	45
HIPÓTESIS PRINCIPAL.....	45
HIPÓTESIS SECUNDARIAS	45
OBJETIVOS	47
OBJETIVOS GENERALES	47
OBJETIVOS CONCRETOS	48
MATERIAL Y MÉTODOS	49
DISEÑO.....	49
POBLACIÓN DE ESTUDIO	49
<i>Ámbito de desarrollo del estudio</i>	49
<i>Periodo de duración</i>	49
<i>Periodo de adaptación</i>	50
<i>Pacientes</i>	50
FORMA DE ACTUACIÓN Y REPRODUCTIBILIDAD.....	52
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	55
<i>VARIABLE DEPENDIENTE</i>	56
<i>VARIABLE INDEPENDIENTE PRINCIPAL</i>	56
ÍNDICE DE PULSATILIDAD	56
<i>VARIABLES INDEPENDIENTES SECUNDARIAS</i>	57
ÍNDICE DE RESISTENCIA.....	57
EDAD GESTACIONAL.....	57
PESO ESTIMADO POR ECOGRAFÍA.....	57
PICO SISTÓLICO	57
PICO DIASTÓLICO.....	58
FRECUENCIA CARDÍACA FETAL.....	58
INDICACIÓN DE LA DETERMINACIÓN BIOQUÍMICA DE LA MADUREZ PULMONAR	58
PESO AL NACER	59
ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES EN TRES GRUPOS.....	59
MATERIAL UTILIZADO	60
<i>ECÓGRAFO ACUSON ASPEN. Mountain View. Calif.</i>	60
<i>KIT DE LABORATORIO. TDx FLX instrument. Abbot Laboratories, Chicago</i>	60
<i>PERSONAL COMPUTER</i>	60
<i>PROGRAMAS ESTADÍSTICOS. SPSS-Pc</i>	60
ASPECTOS TÉCNICOS	60
<i>Técnicas ecográficas</i>	60
<i>Estudio doppler</i>	61

PROCESO DE DATOS. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	65
RESULTADOS.....	69
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS	70
DEFINICIÓN Y TIPOS DE ONDAS PULSDAS	71
Ondas tipo 1	72
Ondas tipo 2	73
REGRESIONES LINEALES.....	75
Índices de pulsatilidad, índices de madurez.....	75
Índices de madurez, semanas gestacionales	77
Índices de pulsatilidad, semanas gestacionales	79
Pico sistólico, semanas gestacionales.....	81
INFLUENCIA DEL RETRASO DE CRECIMIENTO EN EL ESTUDIO	82
INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES EN EL ESTUDIO	85
MODELO TRIVARIABLE (IP, IR, SEMANAS).....	86
MODELO MULTIVARIABLE COMPLETO	88
DISCUSIÓN	90
1. TÉCNICA.....	90
2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS.....	92
3. RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA TÉCNICA	95
4. CORRELACIONES LINEALES	96
4.1. CORRELACION INDICE DE PULSATILIDAD, MADUREZ PULMONAR (Tdx).....	96
4.2. CORRELACION INDICE DE PULSATILIDAD/SEMANAS GESTACIONALES	99
4.3. CORRELACION INDICE DE MADUREZ EN LÍQUIDO AMNIÓTICO/SEMANAS GESTACIONALES.....	100
4.4. PICO SISTÓLICO / PICO DIASTOLICO.....	101
4.5. ESTUDIO DE LAS ONDAS DE VELOCIDAD DE FLUJO.....	102
4.6. INFLUENCIA DE LA VARIABLE RETRASO DE CRECIMIENTO	103
4.7. INFLUENCIA DEL EMPLEO DE CORTICOIDES EN EL ESTUDIO.....	104
4.8. CONCLUSIONES A LA APLICACIÓN DE REGRESIONES SIMPLES.....	105
4.9. RESULTADOS MULTIVARIABLES	107
Aplicación de las tres variables	107
Modelo multivariable completo	108
CONCLUSIONES.....	109
ANEXOS	110
BASE DE DATOS	110
CORRELACIÓN DEL ESTUDIO BÁSICO CON GESTACIONES NORMALES	110
VALORES DE CORTE DE LAS CURVAS ROC.....	110
BIBLIOGRAFÍA.....	111

AGRADECIMIENTOS

A la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, a sus profesores y a l'Hospital Clínic i Provincial, donde inicié mis conocimientos de la medicina clínica y científica.

Al Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, donde realicé mis estudios de postgrado como Médico interno residente (MIR) de Ginecología y Obstetricia y dónde se me concedió una beca para poder desarrollar este estudio en las mejores circunstancias técnicas y personales.

Al Jefe de Servicio Prof. Josep Maria Laila, por su soporte en la realización de esta tesis, por su amistad y por ser uno de los máximos responsables del desarrollo científico que ha experimentado el Servei de Ginecologia i Obstetrícia del Hospital Sant Joan de Déu, y que permite que aparezcan trabajos como este y tantos otros que de su impulso se generan.

A mis colegas y amigos del Servei de Ginecologia i Obstetrícia del Hospital Sant Joan de Déu, que han facilitado y animado mi trabajo. Al Dr. Antonio Vela, por enseñarme a mirar parte de nuestra profesión a través de la vista, pero también a través del corazón. A la Dra Elisabeth Miró y al Dr. Miquel Borrás por ayudarme en el aspecto técnico y apoyarme en el aspecto personal a

mi y a mi familia en momentos difíciles. A todos los demás integrantes del Servicio, adjuntos y residentes por que como todos ellos saben esto no se hace solo. Al Dr. Justo Callejo por algunos sabios consejos acerca de la vida. A la Dra. Edda Marimon y al Dr. LLuis Gilabert que me enseñaron y guiaron durante mis primeros pasos en ecografía. A Asun que siempre tiene una sonrisa y a todo el personal de Urgencias de Maternidad, comadronas, personal de enfermería, auxiliar y camilleros que permitían el tránsito necesario de la paciente hacia nuestra unidad de ecografía

Al Servicio de Ginecología del Hospital Comarcal de Sant Boi. El trabajar con ellos me enseñó la medicina diaria y muchas de las hojas que conforman este trabajo se escribieron durante mi estancia allí.

A la Sociedad Española de Perinatología y a su presidente el Dr. Carreras que tuvieron a bien galardonar este trabajo con el Premio Loli Martínez de Carrera.

Al Dr. Pere Rebas y a la Dra Elena Vallverdú excelentes cirujanos, sabios estadísticos y mejores amigos. Sin ellos parte de este trabajo no existiría.

Al Dr Ernest Bragulat y su familia, compañero de facultad y en la vida por su apoyo y amistad.

A Eduard Cabré y Sonia Sendra por sus consejos en el mundo de las letras. Sin ellos habríamos perdido capacidad de transmisión escrita.

A todas las futuras madres, pacientes incluidas en este estudio y a sus hijos, sin ellos no hubiese sido posible este trabajo; pero lo que es más importante, sin ellas no tendría sentido investigar. Deseo que este y otros trabajos que pueda realizar tengan el objetivo final de mejorar la calidad de vida de las embarazadas y de sus futuros hijos.

A mis Padres Ernest y Roser mi tío Lluís y mis hermanos Ernest, Eduard y Alex, por mantener mi espíritu científico y una constante necesidad de debatir como base del aprendizaje.

A mi familia Mercè y Judith por su cariño y paciencia. Hemos perdido tras este trabajo horas en común que espero poder devolver a lo largo de nuestra vida. Hoy por diversas circunstancias mi familia comprende y apoya aun más mi trabajo y se suma a mi deseo de investigar para proporcionar esperanza y soluciones a futuras pacientes que lo necesiten. A mi hijo el cual no estuvo entre nosotros el tiempo necesario para poder conocerlo, para que lo que aprendamos ayude en el futuro a otros fetos y a sus familias.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Uno de los procesos más complejos que desarrolla el feto en su vida intrauterina, es el de la formación y maduración del sistema respiratorio, con la finalidad de asegurar una función respiratoria normal en el recién nacido.

Este desarrollo presenta una evolución secuencial, paralela en general a la edad gestacional, pero puede variar de un feto a otro y puede ser modificado mediante actuaciones exteriores¹.

El periodo más importante de este desarrollo se inicia según estudios histológicos en la semana 24 intrauterina² y finaliza a los dos años de vida del niño.

El proceso se inicia por un adelgazamiento de la superficie destinada a realizar el intercambio gas –sangre. La diferenciación de sáculos y alvéolos y la aparición de los neumocitos tipo II³ que liberan el surfactante⁴, momento crítico para la correcta adaptación a la vida extrauterina.

La falta de este correcto desarrollo lleva al síndrome del distress respiratorio del recién nacido, causa de gran parte de la morbi-mortalidad del

prematureo⁵. En la actualidad, el conocimiento del estado de madurez del pulmón del feto representa un elemento clave para tomar muchas decisiones clínicas.

El método de elección actual, consiste en la determinación en líquido amniótico, de los fosfolípidos que componen el surfactante pulmonar del feto. La obtención de la muestra de líquido amniótico se realiza por amniocentesis transabdominal⁶, y a pesar de ser el método más estudiado y el que representa un mejor balance de especificidad y sensibilidad, no deja de ser una técnica invasiva no exenta de riesgo⁷. Es por ello que se han intentado desarrollar nuevos métodos no invasivos para el diagnóstico de la madurez fetal, que puedan aplicarse de forma inocua, y permitan un seguimiento continuado del estado del feto sin asumir riesgos innecesarios.^{8, 9, 10, 11}.

Desde la introducción de la tecnología doppler en medicina¹² y su posterior aplicación en obstetricia¹³, son numerosos los estudios desarrollados en el feto, a fin de establecer patrones de hemodinamia materno-fetal. El pulmón y su circulación no se hallan ajenos a estos nuevos avances técnicos¹⁴ como resume Wladimiroff en un editorial del 1998 en *Ultrasound Obstet Gynecol*.

Los estudios de la circulación pulmonar se han desarrollado en animales¹⁵, principalmente en casos de hernias diafragmáticas inducidas¹⁶ para comprobar el comportamiento de la vascularización en hipoplasias pulmonares. En el feto humano y a partir de estos trabajos se ha logrado establecer el patrón doppler para el desarrollo normal y para las hipoplasias pulmonares¹⁷. Asimismo se han establecido los patrones de los diferentes tipos de ondas de la circulación intrapulmonar y los distintos procedimientos técnicos para su medición.

Apoyados en estos conocimientos, en el presente trabajo se pretende estudiar la relación entre los cambios de las resistencias vasculares de las arterias pulmonares periféricas y su correlación con la edad gestacional y la posibilidad de utilizar dichos índices para valorar la madurez pulmonar, comparándose con los índices bioquímicos ya establecidos^{18, 19, 20, 21}.

OBJETIVOS

Objetivos generales

Conocer las posibilidades de estudio de territorio vascular pulmonar periférico. Mediante el empleo de doppler color y pulsado se pretende conocer la aplicabilidad de la técnica descrita por otros autores.

Buscar marcadores doppler que nos sirvan para correlacionar ondas de velocidad de flujo con estándares empleados de madurez pulmonar.

Establecer patrones de onda de velocidad de flujo diferenciales para distinguir estados de madurez con otros de inmadurez pulmonar.

Generar estudios predictivos de cara a realizar aplicaciones teóricas de la técnica descrita en este trabajo.

Objetivos concretos

Conocer las posibilidades del Índice de pulsatilidad (IP) como predictor de madurez.

Determinar el descenso postulado de las resistencias pulmonares periféricas a lo largo de la gestación.

Comprobar la influencia directa del empleo de corticoides en la vascularización pulmonar.

Valorar el retraso de crecimiento y su influencia sobre la circulación intrapulmonar.

Generar variables complejas predictivas dentro del estudio de las ondas de velocidad de flujo del territorio pulmonar periférico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio Longitudinal prospectivo. Se realiza durante un año el trabajo de campo en el Hospital Universitari Sant Joan de Déu de Barcelona (Universitat de Barcelona). Se han estudiado un total de 63 gestaciones, con feto único, a las que, por diferentes indicaciones se ha sometido a una amniocentesis del tercer trimestre, destinada a conocer su madurez pulmonar. Todas las amniocentesis se realizaron por estricta indicación médica

Forma de actuación y reproducibilidad

La técnica consiste en una punción transabdominal bajo estricto control ecográfico y la obtención de 4 ml de líquido que se remiten al laboratorio de bioquímica para la determinación del índice Tdx (surfactante / albúmina), además de 2 ml para determinación de glucosa en los casos que se indicó. En todas ellas se recogían 2 ml más para microbiología para realización de gram y cultivo. Ninguno de los casos seleccionados presentó cultivo positivo o valores de glucemia considerados anormales.

En las siguientes dos horas posteriores a la amniocentesis a todas las pacientes se les practicó una ecografía en nuestra unidad. En todas se determinaron biometrías y medición de flujos umbilical y cerebral. Una vez realizado este paso se inicia el estudio de la circulación pulmonar, mediante

un programa prefijado introducido en nuestro ecógrafo Aspen y definido como *pulmón*. Se tomaron al menos tres determinaciones de diferentes zonas de la circulación pulmonar²².

La técnica empleada consiste en: localizar la circulación intrapulmonar durante ausencia de movimientos respiratorios fetales. Se identifica una arteria mediante doppler color ²¹y se resigue en sentido periférico hasta conseguir perder la señal del doppler pulsado. En ese momento se congela la imagen y se toman las imágenes anteriores a la pérdida de la señal, zona en la que se considera se halla la circulación más periférica estudiada con la sensibilidad del método. Estas imágenes quedan almacenadas en el soporte magnético del ecógrafo, para ser estudiadas posteriormente.

RESULTADOS

Análisis descriptivo de los datos

Se han analizado un total de 62 gestaciones que cumplían los criterios de inclusión, de ellas hemos podido conseguir 54 determinaciones de doppler que se adecuaban a los criterios estrictos del protocolo. De esto se deduce que la rentabilidad diagnóstica de nuestra prueba es del 87,6%.

Descripción de las ondas

Las ondas de velocidad en arteria pulmonar periférica se caracterizan por una rápida aceleración del flujo con una fase inicial de desaceleración precoz, que continua con una muesca de recuperación sistólica (no siempre visible) para culminar con una diástole en meseta que comporta un descenso sostenido hasta el pico diastólico final de cada ciclo.

Ondas tipo 1

Sería aquella onda en la que domina la segunda fase, la que se refiere al descenso precoz desde el pico sistólico del flujo. Es una onda cuyo índice de pulsatilidad subsiguiente es alto y es en la mayoría de los casos la onda que ha coincidido con fetos más inmaduros.

Ondas tipo 2

Es una onda en la que predomina la tercera fase del ciclo, la meseta sistólica. En ésta el descenso brusco tras el pico sistólico es muy corto o bien desaparece, por este motivo el índice de pulsatilidad es menor y suele estar asociado a fetos de mayor edad gestacional.

Índices de pulsatilidad, índices de madurez

El desarrollo de la madurez pulmonar fetal estudiada mediante determinaciones bioquímicas en líquido amniótico, guarda correlación con la disminución de resistencias vasculares de la circulación periférica del pulmón fetal estudiada mediante ultrasonografía doppler. En este estudio encontramos una correlación de $-0,645$ entre el índice de madurez y el índice de pulsatilidad, con una $p < 0,001$.

Índices de madurez, semanas gestacionales

Existe correlación entre el grado de madurez y la edad gestacional, encontramos una correlación de $0,232$ lo que implica una $p = 0,141$ que no es significativa.

Índices de pulsatilidad, semanas gestacionales

Existe correlación entre la disminución de resistencias pulmonares periféricas y la edad gestacional. Encontramos una correlación entre el índice de pulsatilidad y las semanas gestacionales con una $r = -0,3711$ ($p < 0,001$) que lo convierte en estadísticamente significativo.

Pico sistólico, semanas gestacionales

El pico sistólico de las arterias periféricas pulmonares en nuestro estudio no aumenta a lo largo de la gestación, se observa una $r = -0,0806$ (NS).

Influencia del retraso de crecimiento en el estudio

Los fetos con retraso de crecimiento, en este estudio presentan resistencias vasculares pulmonares comparables a la de los fetos normotróficos, aunque la correlación de este grupo es menor que en el caso de normotróficos:

$$r^2 = 0,436 \text{ vs. } r^2 = 0,526$$

Influencia de la administración de corticoides en el estudio

El uso de corticoides acelera la madurez pulmonar, pero no influye de forma independiente sobre las resistencias pulmonares periféricas. Entre los tres grupos generados en este caso no encontramos diferencias en cuanto a su correlación con el índice de pulsatilidad.

Confección de modelos predictivos mediante técnicas estadísticas

Se realizan modelos matemáticos complejos mediante técnicas estadísticas de prospección conseguimos en este estudio la confección de curvas ROC multivariantes que alcanzan el 85% de valores predictivos positivos para las diferentes variables a estudio.

DISCUSIÓN

El comportamiento de la circulación pulmonar fetal parece relacionado con el grado de madurez si tenemos en cuenta los resultados hallados en este estudio. Hemos correlacionado el índice de madurez valorado por estudio bioquímico de líquido amniótico y el índice de pulsatilidad medido por doppler ecográfico. Esta correlación es estadísticamente significativa. Acompaña a este hallazgo el hecho que la correlación del índice de madurez y el índice de pulsatilidad con las semanas gestacionales también se muestra significativo.

En nuestro trabajo las variables retraso de crecimiento y empleo de corticoides no muestran diferencias importantes (como se plantea en otros estudios).

El trabajo nos ha permitido confeccionar interesantes modelos predictivos para conseguir el objetivo real que sería la búsqueda de la aplicabilidad clínica de los hallazgos realizados.

INTRODUCCIÓN. EMBRIOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PULMÓN EN EL FETO

MADURACIÓN ANATÓMICA DEL PULMÓN FETAL

<u>ESTADO EMBRIONARIO</u>	
24 días	brote traqueal
26-28 días	tallos bronquiales
35 días	formas lobares bronquiales
<u>ESTADO GLANDULAR</u>	
5-12 semanas	arborización bronquial
12-16 semanas	desarrollo glandular
16-25 semanas	formación de bronquiolos terminales
<u>ESTADO CANALICULAR</u>	
16-24 semanas	bronquiolos respiratorios
<u>ESTADO SACULAR</u>	
24-35 semanas	formas saculares
<u>ESTADO ALVEOLAR</u>	
35semanas-2 años	formación y desarrollo de alvéolos

A. PERIODO EMBRIONARIO

El esbozo pulmonar aparece a los 26 días de la concepción derivado de una protuberancia del seno endodérmico. En este

periodo aparecen las primeras divisiones del árbol bronquial junto con los primeros esbozos circulatorios pulmonares²³.

El mesoblasto esplecno pleural, que se encuentra después de los últimos arcos viscerales, se diferencia en cartílagos traquéales y bronquiales que se presentan claramente como una prolongación del esqueleto visceral. El esbozo laríngeo traqueal que aparece en la cara ventral del extremo caudal del intestino faríngeo y que, impar al principio, se bifurca luego para construir los esbozos de los bronquios primitivos, más tarde se ramifica y forma todo el árbol respiratorio²⁴.

B. PERÍODO GLANDULAR

Se inicia la formación de las vías aéreas mayores, que se hallan constituidas por un epitelio tubular que presenta un mesénquima ancho. Destaca de este periodo el epitelio cuboideo rico en glucógeno que reviste el bronquio. Al alcanzar las 16 semanas se han conseguido un total de 24 generaciones de bronquios, lo que completa su desarrollo, pues a partir de este momento no se formarán más generaciones de bronquios²⁵. El nuevo desarrollo del árbol se destinará a la formación de nuevos bronquiolos. Es en este periodo donde se desarrollan el cartílago, los vasos linfáticos y sanguíneos y los tejidos conectivos de los órganos hasta aquí desarrollados.

El esbozo conjuntivo (mesoblasto) da lugar a fibras elásticas pulmonares, la capa media de los bronquios, los músculos de Reisseisen y los cartílagos de los bronquios intrapulmonares²⁶.

C. PERÍODO CANALICULAR

Esta etapa se caracteriza por un alargamiento del calibre de las vías aéreas y el adelgazamiento progresivo del epitelio lo que empieza a conferir el aspecto tubular que caracteriza la vía aérea. A su vez, los vasos sanguíneos se acercan a los espacios aéreos. Este hecho y la pérdida de tejido mesenquimatoso establecen el primer paso hacia la creación de una zona de intercambio gas-aire.

Es en este momento cuando se forman los bronquiolos respiratorios².

D. PERIODO SACULAR

Se desarrolla la porción respiratoria propiamente dicha del pulmón, pues empiezan a aparecer los bronquiolos respiratorios que confieren este aspecto sacular que define este periodo.

Es el momento de la diferenciación del epitelio primitivo en células específicas, los pneumocitos tipo I y II²⁷, que liberan el surfactante y confieren al pulmón la función respiratoria propia de los prematuros.

E. PERIODO ALVEOLAR

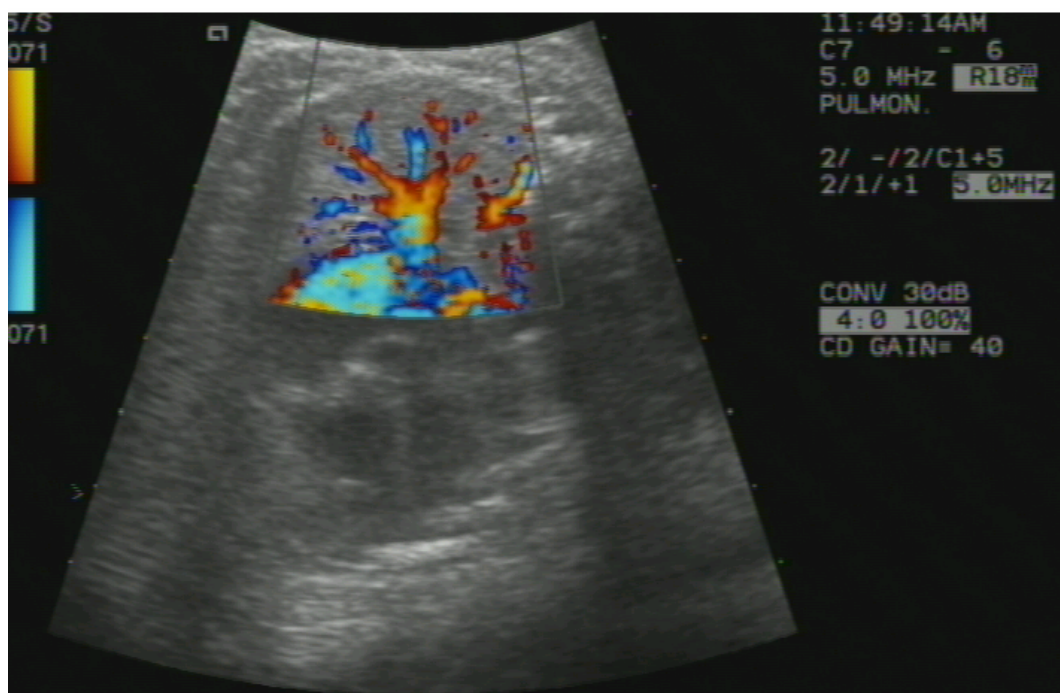
Recientes estudios demuestran la presencia de los alvéolos alrededor de las 32 semanas de gestación, y a las 36 semanas se podría establecer la presencia de los mismos en todo el pulmón, pero solo se halla alrededor de un 25% de los alvéolos visibles en el adulto^{28, 29} y que el periodo se completa alrededor de los dos años de vida³⁰.

VASCULARIZACIÓN PULMONAR

El desarrollo de la circulación pulmonar es paralelo al desarrollo de las vías aéreas. La arteria pulmonar se origina del sexto arco aórtico y alrededor de las siete semanas de gestación las ramas iniciales de la arteria pulmonar primitiva están completadas. A las dieciséis semanas de gestación todas las ramas arteriales preacinares están formadas, éstas posteriormente aumentan de longitud y diámetro, pero no aparecen nuevas arterias preacinares después de este tiempo³¹. Cuando se desarrollan los acinos en la fase canalicular y de saco terminal y después maduran postnatalmente (alvéolos), aparecen arterias intraacinares, particularmente durante los primeros dieciocho meses de vida, periodo en que tiene lugar el mayor índice de formación de alvéolos³².

Hay dos tipos de ramas de la arteria pulmonar en el pulmón: las arterias convencionales que discurren junto con las vías aéreas de conducción y las arterias supernumerarias, que suministran sangre directamente al alvéolo. Las arterias supernumerarias son más pequeñas y más numerosas y pueden actuar como circulación colateral. El desarrollo de las venas preacinares es posterior al de las arterias, pero a las veinte semanas de gestación todas las venas preacinares están formadas. Las venas intraacinares se desarrollan

principalmente en la vida postnatal junto con las arterias intraacinares y los alvéolos³³.



El estudio de la vascularización pulmonar se sustenta en dos grandes pilares; estudios en animales y necropsias en fetos humanos.

Estudios animales

A partir del estudio de Levin ¹⁵ se empieza a establecer una definición más clara de la vascularización pulmonar. Es a partir de este trabajo cuando se dividen los vasos pulmonares en 6 generaciones en los fetos oveja. Este estudio concluye con el supuesto de que el aumento del número de pequeñas arterias es la llave para entender la paradoja de un aumento de reactividad vascular que representa un mayor número de vasos de elevada resistencia y a la vez un aumento de los flujos pulmonares hacia el territorio pulmonar.

En necropsias

En fetos humanos se conoce que en los primeros estadios del desarrollo los vasos sanguíneos se mantienen en el mesénquima a una considerable distancia de los túbulos aéreos. Gradualmente, los capilares crecen a partir de estos vasos para acabar creando una simple línea celular. Es en la semana 20 cuando el feto alcanza los 400 gramos de peso el momento crucial de esta relación aire-sangre, pues es cuando los capilares alcanzan la zona en que este

intercambio tendrá lugar; este crecimiento capilar viene asociado a una proliferación de tejido conectivo y fibras elásticas que forman el armazón sobre el que se sustentará el crecimiento posterior del pulmón.

El crecimiento de los capilares marca la diferenciación gradual de los alvéolos y al final de la semana 28, cuando alcanza los 1000 gramos, el desarrollo vascular del pulmón sería capaz de permitir al feto convertirse de un ente dependiente de la circulación materno-fetal a un ser autónomo. Aun así, el lecho vascular sigue creciendo y madurando a lo largo de la vida intrauterina, lo que aumenta la eficacia del mismo para el momento en que deba oxigenarse a través de sus pulmones.

FISIOLOGÍA DEL DESARROLLO PULMONAR

Hasta hace poco tiempo la mayoría de investigadores señalaban la importancia de la formación de material tensoactivo en la superficie del pulmón fetal como indicador de madurez pulmonar fetal. En 1994 Liggins³⁴ destaca que igual de importante es el desarrollo anatómico como el funcional y que es el equilibrio de ambos el éxito del exclaustarmineto prematuro.

Los estudios en animales han demostrado que a niveles absolutos el flujo sanguíneo pulmonar en los fetos de oveja aumenta significativamente mientras avanza la gestación³⁵. Más controvertido es el tema de las resistencias pulmonares en los vasos pulmonares. En un estudio con animales, desarrollado en la década de los 80³⁶, se demuestra un descenso significativo de las resistencias vasculares pulmonares a lo largo del desarrollo gestacional. El mismo autor, 4 años más tarde³⁷, matiza sus resultados y se refiere a que si se corrigen por peso fetal, las resistencias absolutas aumentan. Esto sería probablemente debido a un aumento general de la presión sistémica en el feto y al aumento de los vasos de elevada resistencia que surgen con el desarrollo fetal en el pulmón. Este mismo autor dice que sería un mecanismo

para mantener el gasto cardíaco bajo al excluir un territorio que tiene unos requerimientos de oxígeno bajos.

Los estudios en fetos oveja inician una correlación del desarrollo vascular pulmonar con las enfermedades pulmonares que conllevan hipoplasia pulmonar, especialmente la hernia diafragmática (CDH). Adzick³⁸ encuentra en las CDH una disminución del lecho vascular pulmonar y una disminución del número de vasos por unidad de superficie, con vasos de elevada muscularización lo que conlleva un aumento de las resistencias pulmonares. Estas alteraciones parecen no tener relación con nuestro trabajo, pero es a partir de este estudio cuando surgen las estrategias para corregir estas hernias y lograr revertir las alteraciones estructurales. Así, O'Toole³⁹ comprueba que el surfactante disminuye las resistencias pulmonares en estos modelos de CDH. Es decir, se acerca a nuestra hipótesis principal, en la que el desarrollo del surfactante condiciona una disminución de las resistencias vasculares pulmonares. Más allá va Sylvestre⁴⁰ que encuentra que el índice de pulsatilidad de la circulación pulmonar proximal disminuye con la hiperoxigenación en fetos control, en los CDH con estenosis quirúrgica de tráquea, mientras que aumenta en los fetos CDH, así que el pulmón es capaz de responder con una tendencia a disminuir sus resistencias cuando el desarrollo del feto es el normal.

LÍQUIDO PULMONAR

La presencia de líquido en los pulmones de fetos animales fue observada por primera vez por Preyer en 1885⁴¹. Posteriores trabajos⁴² evidenciaron que este líquido en los pulmones contribuía a modelar la forma y el tamaño de los mismos y evitaba el colapso de las vías aéreas.

En principio, se creyó que este líquido entraba desde el líquido amniótico, pero dos hechos confirman que no es así.

Primero; por el diferente componente entre ambos fluidos⁴³. Segundo; existen casos en que la obstrucción traqueal, tanto congénita como provocada, produce liberación de líquido intrapulmonar. Esto ha sido usado como opción terapéutica en las hernias diafragmáticas⁴⁴.

SURFACTANTE

Representa la maduración bioquímica del pulmón. Hasta ahora hemos conocido la evolución anatómica del pulmón; esta progresión orgánica se acompaña indefectiblemente de un avance en los mecanismos fisiológicos, cuyo principal representante es el surfactante. Las bases de actuación del mismo se hallan descritas en un interesante trabajo de Cabero⁴⁵, escrito en 1976, que superan los objetivos de este trabajo.

Debemos no obstante mencionar diversos aspectos del mismo, en lo que se refiere a la variable dependiente y manejo clínico que utilizamos con los determinantes bioquímicos en líquido amniótico.

Se debe a trabajos de los años 50⁴⁶ los primeros indicios acerca de la relación del síndrome del distress respiratorio neonatal y el déficit de surfactante en los pulmones del neonato. Posteriormente se demostró que el aumento de síntesis de esta sustancia tiene lugar en un punto cronológico del desarrollo.

SÍNDROME DEL DISTRESS RESPIRATORIO

Entidad clínica definida en 1975^{47 48} cuya primera descripción se remonta a principios de siglo. Esta entidad fue reconocida por su anatomía patológica hasta que en 1957 Clements⁴⁹ describe la presencia de una sustancia que actúa disminuyendo la tensión superficial y se encuentra en extractos salinos de lavado pulmonar: El surfactante.

La descripción de este nuevo elemento llevó consigo el descubrimiento de sus orígenes, su composición y su fisiopatología. Se demostró que la síntesis de este material tiene lugar por lo común en un punto concreto del desarrollo cronológico fetal, alrededor de las 34 semanas de gestación.

Junto a la síntesis del surfactante se inicia el estudio citogenético que desemboca en la descripción de las células llamadas neumocitos tipo II⁵⁰, donde se producen los cuerpos lamelares que contienen los lípidos que, secretados a la luz alveolar, servirán para mantener abiertas las vías aéreas. Durante la vida fetal avanzada, en la que los alvéolos se caracterizan por la presencia de una interfase agua-tejido, los cuerpos laminares intactos son barridos hacia el líquido amniótico durante los movimientos respiratorios. Este hecho es un factor crucial en la perinatología, pues la aparición el líquido amniótico de estas sustancias anuncia el inicio de la madurez del pulmón fetal. En otras especies, las secreciones fetales pulmonares no pasan al líquido amniótico, como sucede en el carnero. En cambio es en esta especie animal donde se han desarrollado la mayoría de estudios referenciados en este trabajo acerca de anatomofisiología pulmonar in vivo.

TÉCNICAS DE ESTUDIO FETAL

ECOGRAFÍA

Los ultrasonidos (US) constituyen ondas de naturaleza mecánica, de frecuencia superior a la audibilidad humana, comprendidas entre 16 y 20 KHz.

En 1794 Spallanzani, intuyó la existencia de los US al observar el vuelo de los murciélagos.

Son Pierre y Jacques Curie quienes en 1880 descubren el efecto piezoeléctrico, base de la producción de ultrasonidos, y su forma inversa que permitía la transformación de señales ultrasónicas en corrientes eléctricas y su conversión en puntos luminosos.

Los conflictos bélicos de la primera mitad de nuestro siglo representan un gran auge en los avances científicos en el campo de los US, que concluyeron con el desarrollo del S.O.N.A.R. (Sound navigation and Ranging) para detectar submarinos.

En medicina la primera aplicación conocida de los US se encuentra en el terreno de la terapéutica, con fines antiinflamatorios y oncológicos.

Es a finales de los años 40 cuando se empieza su aplicación en el terreno del diagnóstico, es Dussik en 1942 quien lo aplica en el estudio del cerebro humano.

En 1947 Howry⁵¹ construye las bases para el primer ecógrafo bidimensional para uso médico.

En posteriores años la ecografía se expandió a una velocidad inusitada con la aportación de materiales cada vez más sofisticados y con resoluciones de la imagen más evolucionadas. En principio se iniciaron los estudios biométricos; con la ecografía se medía todo el feto. Uno de estos parámetros es la circunferencia torácica de la que se han publicado diferentes curvas⁵². Estas tablas se aplicaron posteriormente para el diagnóstico ecográfico de las hipoplasias pulmonares⁵³, es decir no se trata de un método de estimación indirecta sobre la madurez, sino de la eventual presencia de hipoplasia pulmonar.

En la dirección de predecir la eventual madurez pulmonar se sitúan los estudios de Vela⁸, Torres¹⁰, Tolino⁵⁴ y posteriormente Loret de Mola⁵⁵. Todos ellos tratan de buscar nuevos métodos para predecir la madurez pulmonar de forma indirecta mediante ecografía.

En este mismo campo de la ultrasonografía aparecen en los últimos años la aplicación de las tres dimensiones a la exploración

fetal, y a partir del 96⁵⁶ se sientan las bases de nuevos campos de investigación con su eventual aplicación clínica en el campo de la relación pulmón-madurez, con aplicaciones 3-D⁵⁷.

En estos dos últimos años⁵⁸, la aplicación de la Resonancia Magnética (RMN) al estudio fetal, ha mejorado sustancialmente al haber conseguido estudiar fetos sin necesidad de curarizarlos. Por ello se inicia un nuevo campo de estudios no invasivos para detectar o predecir la madurez pulmonar fetal⁵⁹.

BASES HEMODINÁMICAS DE LA EXPLORACIÓN FETAL

Hasta hace pocos años el conocimiento de la dinámica vascular fetal se debía principalmente a los estudios clásicos anatómicos, cuyos primeros aspectos se remonta al siglo II a.C. con estudios de Galeno y continuaron a lo largo de los siglos. No es hasta los siglos 17 a 19 cuando aparecen las primeras descripciones anatómicas con Harvey, Wolf y Killian entre otros. Pero es en nuestro siglo con los trabajos de Barclay ⁶⁰ y Barcroft⁶¹ que emplean cineangiografía donde se inician los estudios dinámicos. Los primeros estudios en feto humano se deben a Lind ⁶².

A partir de los estudios de Christian Doppler en el siglo XIX y sus posteriores aplicaciones prácticas, permitieron en 1956 la publicación de la primera experiencia clínica en aplicación del mismo sobre movimientos cardíacos. Son Fitzgerald y Drumm⁶³ quienes presentan el primer estudio doppler sobre la circulación en la arteria umbilical.

La técnica no invasiva de efecto doppler es utilizada en medicina para confirmar el bienestar fetal y se asume desde hace años que los índices doppler (por ejemplo el índice de pulsatilidad) son el reflejo de las variaciones de impedancia de los flujos intrafetales. Todo

ello lo refuerza recientes estudios con animales en los que se revela que los índices doppler correlacionan bien con los hallazgos directos intrauterinos cuando el ritmo cardíaco es estable⁶⁴. En este apartado debe aparecer las hipótesis presentadas en el trabajo de Rizzo²¹, según presenta, el índice de pulsatilidad se halla influenciado por tres variables; la sección del vaso estudiado, las características de la pared y la presión de la sangre. Dentro del útero no se puede estimar directamente estas variables, por lo que se mide el índice de pulsatilidad, y las variaciones del mismo lo serán por la influencia de una de estas tres variables. El territorio vascular aumenta a lo largo de la gestación y viene medido genéticamente, por ello entre fetos normotróficos y crecimientos retrasados no hallaremos diferencias en este parámetro. Lo que si que cambia entre fetos normales y los afectos de retraso de crecimiento es la mayor tendencia de estos a desarrollar hipertensión pulmonar, llegada ésta a los casos extremos en las hipoplasias pulmonares, en estos dos grupos el índice de pulsatilidad en todos los estudios es significativamente mayor. El índice de pulsatilidad también se ve influido por el aporte de sangre. Se conoce que el gasto cardíaco derecho aumenta a lo largo de la gestación⁶⁵ y para mantener las presiones el índice de pulsatilidad debe descender.

PROCESAMIENTO DE LA SEÑAL DOPPLER

CARACTERÍSTICAS DE LAS ONDAS DE VELOCIDAD DE FLUJO

Con la introducción del doppler en vasos fetales⁶⁶, se creyó que podían medirse cantidad de flujo⁶⁷, dentro de los vasos fetales, posteriormente se demostró que no era posible⁶⁸.

Desde entonces se inició el estudio de las ondas de velocidad de flujo (OVF), y se comprobó que no era necesario medir el vaso, estimar el peso fetal o medir el ángulo exacto (siempre que fuese inferior a 20°).

En la actualidad empleamos en clínica el Índice de Pulsatilidad (IP)⁶⁹ que es considerado el más fiable de los disponibles. Es este el sitio para recordar que en 1987 se indicó⁷⁰ “ Las ondas no corresponden a ninguna entidad física real que pueda determinarse con un método independiente de comparación.” Por ello es básico comprender que no podemos interpretar los cambios en las OVF en términos de física de flujos o fisiología hemodinámica.

Conociendo lo arriba expuesto es interesante mencionar los intentos de realizar esta extrapolación en estudios animales⁷¹ o bien

modelos electrónicos⁷² para saber que podíamos inferir del feto con los resultados obtenidos.

Según los estudios más actuales⁷³, Marsöl afirma que la impedancia en sentido descendente es el principal factor determinante de las OVF principalmente en su parte diastólica y en su IP, siempre que las variables hemodinámicas centrales no cambien. Es decir fetos en reposo y hemodinámicamente estables.

El IP se halla influenciado por la impedancia en sentido ascendente⁷⁴ y la contractibilidad miocárdica. Conocemos que cuanto más cerca del corazón se determine una IP mayor es el efecto de éste sobre los índices de OVF.

En este estudio trabajamos con circulación pulmonar periférica y por ello inferimos que las variaciones en el IP se deben más a cambios en la impedancia que a la acción miocárdica.

ESTUDIO BIOQUÍMICO DE LA MADUREZ PULMONAR

La amniocentesis es la técnica utilizada para la obtención de líquido amniótico, introducida por primera vez por Menees en 1930. Consiste en punción de saco amniótico para obtener líquido amniótico o instilar sustancias en el mismo. Las formas de abordaje pueden ser transvaginales o abdominales.

La introducción de la determinación bioquímica de la madurez pulmonar en la práctica clínica posibilitó el estudio de los componentes del líquido amniótico, y muchos de ellos han sido aplicados para el estudio de la madurez o el bienestar de algunos órganos fetales.

Relación lecitina esfingomielina (L/E)

Hasta la semana 34 ambos fosfolípidos se hallan en el líquido amniótico a concentraciones iguales. Alrededor de las 34 semanas la concentración de lecitina empieza a aumentar en relación con la esfingomielina. Durante muchos años esta determinación ha servido como patrón de actuación clínica⁷⁵, pero también ciertos grupos⁷⁶ encuentran diferencias raciales, provocan la dificultad en la estandarización del método. Existen también serias dudas del valor de este ratio en diferentes patologías asociadas al embarazo

principalmente la diabetes gestacional, dónde se considera este método menos fiable⁷⁷. Cabe también mencionar las interacciones entre acidosis o sepsis fetales y este índice de madurez⁷⁸, que pueden distorsionar los resultados.

Fosfatidilglicerol (FG)

La acción surfactante para prevenir el distress respiratorio aun cuando la relación L/E sea < 2 , a menudo se debe en parte a la ausencia de fosfatidilglicerol y de sus propiedades aumentativas de la tensoactividad. La determinación de FG en líquido amniótico proporciona una considerable seguridad, pero no necesariamente una garantía absoluta, de que no se desarrollará dificultad respiratoria⁷⁹. No se ha encontrado FG en sangre meconio o secreciones vaginales; en consecuencia estos contaminantes no alteran la interpretación de los resultados. Es importante destacar que la ausencia de FG no constituye necesariamente una indicación de la presencia de dificultad respiratoria después del parto.

Prueba de estabilidad de la espuma

Fue introducida por Clements⁸⁰ para disminuir la complejidad del determinante L/E. En un amplio estudio⁸¹ apareció un esperanzador test, pero sus resultados presentan excesivos falsos negativos, pues para obtener una prueba positiva es necesaria una alta relación L/E. Por ello algunos centros lo usan como test discriminante.

Recuento de cuerpos laminares

Considerado un método sencillo rápido y preciso según estudios de estos últimos años. Es tomado por algunas escuelas como método diagnóstico de entrada⁸². Y es valorado actualmente como el primer escalón de la cascada diagnóstica de madurez pulmonar mediante amniocentesis⁸³.

Relación surfactante-albúmina (TDx)

En 1989 la casa Abbot presentó por primera vez un nuevo test de determinación de madurez pulmonar mediante análisis de líquido amniótico⁸⁴. En 1992 se presentó la primera evaluación de este nuevo método diagnóstico⁸⁵. Este test mide la relación entre surfactante y albúmina en el líquido amniótico sin centrifugar. Este test presenta dos grandes ventajas; se trata de una prueba automatizada cuyos resultados se obtienen en 30 minutos. Son diversos los estudios que han demostrado su eficacia frente a los demás test existentes en laboratorio^{86, 87}.

Desde el año 1998 utilizamos en la práctica clínica diaria este test en nuestro Hospital. Presenta las ventajas de su rapidez y automatización. A ellas se añade la expresión del resultado en una variable continua con un rango amplísimo (entre 2 y 174, son los

extremos encontrados en nuestro centro (estos tres años), ello nos permite lograr correlaciones más precisas con otras variables numéricas.

Complicaciones de la amniocentesis

Es una técnica invasiva en la que se han descrito riesgos, tanto maternos⁸⁸ como fetales, en diferentes formas; todas ellas se han reducido con el tiempo y lo que sí aparece hoy son artículos que recogen la necesidad de cesárea urgente tras amniocentesis⁸⁹, en muy pocos casos.

Otro determinante sería la posibilidad de transmisión vertical de enfermedades infecciosas al feto⁹⁰, pero este hecho se halla en discusión.

ESTUDIOS DOPPLER EN FETOS HUMANOS

La aparición de los primeros intentos de trasladar al hombre todos los estudios presentados hasta ahora en animales se debe a Emerson¹⁹ y Rasanen¹⁷, en estos trabajos se sientan las bases de la aplicación de la tecnología doppler en circulación pulmonar. Emerson encuentra un ligero y no significativo aumento del índice de pulsatilidad en arteria pulmonar proximal desde la semana 15. Aunque estos estudios presentan sesgos metodológicos, son el primer referente para todos los demás. Rasanen con un excelente estudio sienta las bases del conocimiento de la circulación pulmonar, él analiza tanto arteria pulmonar proximal como distal, consiguiendo una fiabilidad del método del 94%. Sus resultados expresan un descenso del índice de pulsatilidad en la segunda fase del embarazo tanto en arterias proximales como distales. Este descenso encuentra una meseta en la semana 35 en los vasos proximales y alrededor de la semana 31 en las arterias periféricas. Encuentra que el índice de pulsatilidad es mayor en las arterias proximales que en las distales, no halla diferencias entre las determinaciones entre ambos pulmones. Define la morfología de las ondas y las compara con las halladas en estudios invasivos en animales⁹¹. Justifica la presencia de un estancamiento en el descenso y el establecimiento de una meseta, en el tercer trimestre

del índice de pulsatilidad por la vasoconstricción de la circulación pulmonar ya que el número de vasos de alta resistencia aumenta. También recuerda los estudios de Morin ²⁹ en animales en los cuales detecta que en fetos oveja cerca del término se aprecia una importante relación del estado de los vasos intrapulmonares con los niveles de oxígeno. Halla también un aumento significativo del pico sistólico lo que justificaría el aumento de flujo hacia territorio derecho sin que aumente la presión en él, reflejado en un estancamiento del índice de pulsatilidad.

No se comenta en este estudio, pero posteriormente Mitchell ¹⁸ se fija en el pico diastólico y encuentra que aumenta significativamente a lo largo de la gestación. Sabemos que el índice de pulsatilidad es el producto matemático en el que intervienen los picos sistólico y diastólico y por eso ambos resultados son congruentes con la hipótesis extraída de estudios animales en que el territorio pulmonar intraútero sufre una evolución paralela al desarrollo de su madurez. Este investigador en 1996 ⁹² llega a la conclusión que la circulación pulmonar a término tiene un importante papel en la redistribución del gasto cardíaco. Pero solamente en casos patológicos pues como Macklon ⁹³ estudia, en fetos normales sus flujos arteriales pulmonares proximales no cambian en función del estado de vigilia del feto. Esta hipótesis la toma Rizzo ²¹ para desarrollar su estudio de circulación pulmonar en que se analizan gestaciones normales y retrasos de crecimiento.

En este estudio encuentra una relación entre el descenso del índice de pulsatilidad y la edad gestacional en fetos normales, este descenso no es tan marcado en los fetos afectos de un retraso de crecimiento y en ellos el índice de pulsatilidad del territorio pulmonar es significativamente más elevado. Con estos resultados se confirma la teoría de que el territorio pulmonar va disminuyendo sus resistencias a lo largo de la gestación y la aparición tardía de los vasos de elevada resistencia se convierten en un mecanismo de compensación de flujos en caso de necesidad.

Debería mencionarse por derecho propio en esta introducción el trabajo de Laudy⁹⁴, del grupo de Wladdimiroff. Describe un aumento de los flujos diastólicos con una caída en la ratio sístole/diástole (S/D) pero, por el contrario el IP se mantiene constante a partir de la semana 35. Por estas conclusiones este grupo cree que el estudio de la ratio S/D sería más demostrativo de los cambios que aparecen en territorio pulmonar al final del embarazo que el IP.

Chaoui²⁰ extrapola los flujos doppler hallados en fetos humanos con parámetros de tensión arterial y en esta misma línea encuentra en territorio pulmonar periférico un descenso significativo del IP en relación con la edad gestacional. De este trabajo destaca una nueva aportación, la utilización de dos nuevas variables numéricas a aplicar sobre el trazado de la onda pulmonar pulsada, define el tiempo de aceleración (AT) y el tiempo de eyección (ET), cuya

ratio es de uso frecuente en cardiología. Este producto correlaciona inversamente con la presión arterial dentro del vaso estudiado. Así un $AT/ET < 0,4$ se puede relacionar con una alta presión arterial elevada en diferentes vasos estudiados⁹⁵. Esta cuantificación de las ondas tiene su importancia pues, como más adelante definiremos, nos permite crear diferentes formas de ondas pulsadas y correlacionarlas con la madurez pulmonar.

Desde 1997 con la aparición del trabajo del neozelandés Mitchell¹⁸ se inicia un nuevo camino en el estudio de la circulación pulmonar. Hasta entonces los estudios en fetos humanos que hemos ido viendo se referían principalmente al estudio de la fisiología de los flujos pulmonares; es en la segunda mitad de la década de los noventa cuando se inician las aplicaciones clínicas de estos hallazgos. Los objetivos de estos trabajos se deberían encaminar en dos principales direcciones como predice Wladimiroff¹⁴:

- Buscar la relación de la circulación con la madurez
- Encontrar marcadores de hipoplasia pulmonar.

En esta segunda vertiente encontramos el trabajo de Mitchell, quien consigue un extenso grupo de fetos que desarrollaran diferente grado de hipoplasia pulmonar. En este grupo el autor demuestra un incremento de las resistencias vasculares en circulación periférica en relación a un grupo de gestaciones normales. Es de destacar en este trabajo el estudio de las gestaciones normales. En ellas demuestra un descenso de las resistencias en los territorios más

periféricos y que este descenso se mantiene a lo largo del desarrollo gestacional. También encuentra un aumento mantenido de los flujos diastólicos conforme avanza el embarazo.

Achiron⁹⁶ investiga en las arterias periféricas en fetos sanos y en fetos con riesgo de hipoplasia pulmonar, concluye con resultados preliminares que el IP no puede ser usado como indicador de hipoplasia pulmonar. Este mismo año Roth⁹⁷ con grupos parecidos sostiene que solamente con el empleo de doppler energy y la visualización del árbol vascular pulmonar bastaría para predecir la ausencia de hipoplasia pulmonar. En esta línea se encuentra el trabajo experimental de Sylvestre¹⁴ en fetos oveja con CDH, a los que se practica ligadura traqueal en las que encontramos una disminución muy significativa del IP pulmonar.

En definitiva el desarrollo morfológico del pulmón le lleva irremediablemente al desarrollo de su madurez. El crecimiento anatómico debe venir acompañado de un desarrollo vascular que comporta un mayor territorio irrigable, y todo ello debe ser estudiado mediante métodos indirectos en humanos y directos en experimentos animales.

En un reciente trabajo de Rizzo⁹⁸, la aplicación del IP en circulación pulmonar puede ayudar a establecer el riesgo de desarrollo de hipoplasia pulmonar en embarazos complicados con rotura prematura de membranas.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis principal

El desarrollo de la madurez pulmonar fetal estudiada mediante determinaciones bioquímicas en líquido amniótico, guarda correlación con la disminución de resistencias vasculares de la circulación periférica del pulmón fetal estudiada mediante ultrasonografía doppler.

Hipótesis secundarias

Existe correlación entre el grado de madurez y la edad gestacional.

Existe correlación entre la disminución de resistencias pulmonares periféricas valorada mediante el índice de pulsatilidad y la edad gestacional.

El pico sistólico de las arterias periféricas pulmonares aumenta a lo largo de la gestación y este aumento se refleja con el grado de madurez establecido mediante la determinación bioquímica de la madurez pulmonar.

Los fetos con retraso de crecimiento presentan resistencias vasculares pulmonares más elevadas por redistribución de flujos.

El uso de corticoides acelera la madurez pulmonar, pero no influye de forma independiente sobre las resistencias pulmonares periféricas.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

Conocer las posibilidades de estudio de territorio vascular pulmonar periférico. Mediante el empleo de doppler color y pulsado se pretende conocer la aplicabilidad de la técnica descrita por otros autores.

Buscar marcadores doppler que nos sirvan para correlacionar ondas de velocidad de flujo con estándares empleados de madurez pulmonar.

Establecer patrones de onda de velocidad de flujo diferenciales para distinguir estados de madurez con otros de inmadurez pulmonar.

Generar estudios predictivos de cara a realizar aplicaciones teóricas de la técnica descrita en este trabajo.

OBJETIVOS CONCRETOS

- Conocer las posibilidades del IP como predictor de madurez.
- Determinar el descenso postulado de las resistencias pulmonares periféricas a lo largo de la gestación.
- Comprobar la influencia directa del empleo de corticoides en la vascularización pulmonar.
- Valorar el retraso de crecimiento y su influencia sobre la circulación intrapulmonar.
- Generar variables complejas predictivas dentro del estudio de las ondas de velocidad de flujo del territorio pulmonar periférico.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Estudio de investigación longitudinal. Estudio realizado a lo largo de un periodo de 14 meses.

El estudio consta de dos tiempos realizados en el margen de dos horas. Se trata de un estudio descriptivo longitudinal prospectivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Ámbito de desarrollo del estudio

Hospital Materno-Infantil de tercer nivel, Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona siendo centro de referencia, para una población estimada de 350.000 habitantes. En nuestro Hospital se atienden alrededor de 3000 partos anuales (2948 en 1998) y la media de amniocentesis par diagnóstico de madurez pulmonar en los últimos dos años ha sido de 80 - 90 anuales.

Periodo de duración

Estudio longitudinal realizado entre noviembre de 1997 y diciembre de 1998.

Periodo de adaptación

Entre Septiembre de 1997 y julio de 1998 realizamos un total de 100 determinaciones de circulación pulmonar en gestaciones a las que se practicaba un control rutinario del tercer trimestre. Este periodo de aprendizaje permitió estandarizar la técnica empleada así como hacer estudios paralelos con el fin de confirmar la viabilidad de las pruebas y conocer la ausencia de diferencias entre las mediciones de ambos pulmones, como se postula en la literatura. Este periodo de adaptación sirvió para realizar el programa estándar que mejor se adaptase al estudio de la circulación pulmonar. Todas estas determinaciones no forman parte del estudio base de este trabajo, pues carecen de la estandarización y el rigor necesarios para extraer conclusiones, pero los resultados se presentan en un anexo (ANEXO 1) y sirven para disminuir al máximo, factores de confusión atribuibles a la técnica y el diseño del estudio base.

Pacientes

Se han estudiado un total de 63 gestaciones, con feto único, a las que, por diferentes indicaciones se ha sometido a una amniocentesis del tercer trimestre, destinada a conocer su madurez pulmonar.

Todas las amniocentesis se realizaron por estricta indicación médica.

Se trata de gestaciones simples, de las que se conoce su edad gestacional por ecografía del primer trimestre, mediante la valoración del CRL o del DBP. Se excluyeron del estudio las malformaciones fetales, los oligoamnios severos, diagnosticados antes de las 26 semanas, las gestaciones gemelares y aquellos embarazos que no podíamos tener certeza de la edad gestacional.

Todas las pacientes fueron sometidas al menos a una amniocentesis transabdominal del tercer trimestre con el fin de estudiar el índice de madurez pulmonar, solo se emplea para el estudio una determinación por paciente.

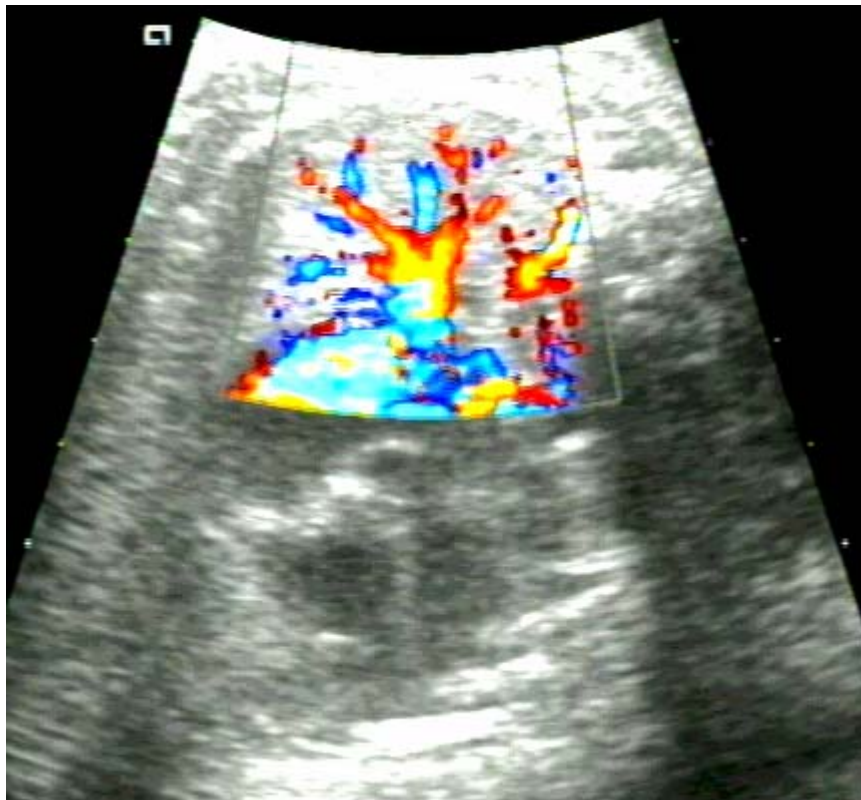
FORMA DE ACTUACIÓN Y REPRODUCTIBILIDAD

La técnica consiste en una punción transabdominal bajo estricto control ecográfico y la obtención de 4 ml de líquido que se remiten al laboratorio de bioquímica para la determinación del índice Tdx (surfactante/albúmina), además de 2 ml para determinación de glucosa en los casos que se indicó. En todas ellas se recogían 2 ml más para microbiología para realización de gram y cultivo. Ninguno de los casos seleccionados presentó cultivo positivo o valores de glucemia considerados anormales.

En las siguientes dos horas posteriores a la amniocentesis a todas las pacientes se les practicó una ecografía en nuestra unidad. En todas se determinaron biometrías y medición de flujos umbilical y cerebral. Una vez realizado este paso se inicia el estudio de la circulación pulmonar, mediante un programa prefijado introducido en nuestro ecógrafo Aspen y definido como *pulmón*. Se tomaron al menos tres determinaciones de diferentes zonas de la circulación pulmonar⁹⁹.

La técnica empleada consiste en: localizar la circulación intrapulmonar durante ausencia de movimientos respiratorios fetales. Se identifica una arteria mediante doppler color ²¹y se resigue en sentido periférico hasta conseguir perder la señal del

doppler pulsado. En ese momento se congela la imagen y se toman las imágenes anteriores a la pérdida de la señal, zona en la que se considera se halla la circulación más periférica estudiable con la sensibilidad del método. Estas imágenes quedan almacenadas en el soporte magnético del ecógrafo, para ser estudiadas posteriormente.



Sin conocer el resultado de la determinación bioquímica de la madurez pulmonar se realizan las mediciones de los índices de pulsatilidad, resistencia, pico sistólico y diastólico y frecuencia cardíaca y se introducen en la base de datos creada para este estudio

en formato ACCESS (programa pulm.mdb). Solo se considera aceptable para el estudio si las tres determinaciones de IP presentan una diferencia menor al 10% entre ellas y se toma una media de las tres. En caso de que una determinación sea superior a este porcentaje el caso queda automáticamente excluido del estudio.

En la misma hoja de cálculo se introducen los datos que completan el estudio. Hemos calibrado el peso estimado por ecografía mediante el programa introducido en nuestro ecógrafo, el peso al nacer, medido en sala de partos, el test de Apgar, el ingreso en la Unidad de Neonatología, y la evolución postnatal.

Todas las determinaciones ecográficas han sido realizadas por un mismo investigador, todas las determinación bioquímica de la madurez pulmonar se han valorado mediante una técnica de laboratorio estándar y con la misma tecnología a lo largo de este periodo de estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Gestantes a las que se realizaba una amniocentesis de madurez por estricta indicación médica para determinar el índice surfactante/albúmina.

- Gestaciones únicas
- Edad gestacional conocida por ecografía primer trimestre
- Ausencia de malformaciones fetales
- Ausencia de diabetes gestacional
- Amniocentesis conseguida
- Posibilidad de seguimiento de la paciente
- Determinaciones doppler con al menos tres ciclos completos en los que el índice de pulsatilidad no presentase diferencias entre sí de más del 10%
- Frecuencia cardíaca fetal > 120 y < 180 latidos minuto
- Flujo umbilical IP arteria umbilical dentro de la normalidad

COMO VARIABLES PARA EL ESTUDIO SE HAN GENERADO:

VARIABLE DEPENDIENTE

Índice de madurez pulmonar expresado en miligramos/mililitro, mide en líquido amniótico la relación entre surfactante y albúmina, se trata de un método estandarizado con amplia aceptación en la bibliografía ¹⁰⁰. Es por tanto una variable numérica continua con cero como valor absoluto.

VARIABLE INDEPENDIENTE PRINCIPAL

ÍNDICE DE PULSATILIDAD

Arteria pulmonar periférica, medido mediante el método manual introducido en el software del Ecógrafo Acuson Aspen. Se trata de una variable cuantitativa continua con valor cero como absoluto, no presenta unidades pues es la división de factores de velocidad de onda, es el producto de dos unidades medidas como metros/segundo

VARIABLES INDEPENDIENTES SECUNDARIAS

ÍNDICE DE RESISTENCIA

De la arteria pulmonar periférica medido como variable cuantitativa continua que tabula el producto de velocidad máxima partido por velocidad mínima del flujo intraarterial.

EDAD GESTACIONAL

Medida en semanas completas, confirmadas por ecografía del primer trimestre, se trata de una variable numérica continua con un rango de 24 a 42 semanas de gestación.

PESO ESTIMADO POR ECOGRAFÍA

Valorado por el programa del ecógrafo, que computa tres variables, diámetro biparietal, área abdominal, y longitud del fémur.

PICO SISTÓLICO

Medido en metros por segundo, se trata de un variable numérica continua y expresa la velocidad máxima del flujo circulatorio arterial medido en arteria pulmonar periférica.

PICO DIASTÓLICO

Medido en metros por segundo, se trata de una variable numérica continua, expresa la velocidad mínima que alcanza el flujo sanguíneo en su paso por las arterias pulmonares periféricas, puede en algún caso tomar valores negativos.

FRECUENCIA CARDÍACA FETAL

Medida en latidos por minuto, se trata de una variable numérica continua, se mide automáticamente mediante el software del ecógrafo.

INDICACIÓN DE LA DETERMINACIÓN BIOQUÍMICA DE LA MADUREZ PULMONAR

Se trata de una variable cualitativa. Recoge la indicación médica de la práctica del test invasivo.

PESO AL NACER

Medido en gramos. Variable continua. Se ha confeccionado dos grupos teniendo en cuenta el peso al nacimiento:

- Normotróficos

Fetos con un peso al nacer dentro de las dos desviaciones estándar de normalidad presentadas en el estudio¹⁰¹

- Hipotróficos

Fetos con peso < 2SD.

ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES EN TRES GRUPOS

- Grupo 1: dentro de las 24 horas previas a la ecografía
- Grupo 2: más de 24 horas antes de la ecografía
- Grupo 3: no-administración de corticoides a lo largo de la gestación.

MATERIAL UTILIZADO

ECÓGRAFO ACUSON ASPEN. Mountain View. Calif.

KIT DE LABORATORIO. TDx FLX instrument. Abbot
Laboratories, Chicago

PERSONAL COMPUTER

PROGRAMAS ESTADÍSTICOS. SPSS-Pc

ASPECTOS TÉCNICOS

Técnicas ecográficas

Se ha utilizado siempre el mismo equipo ecográfico. Acuson Aspen. Este equipo consta de sonda abdominal convexa "C3". Multifrecuencia. Esta sonda incorpora ultrasonidos en tiempo real, sistema doppler pulsado con ángulo de ionización y profundidad variables, y la codificación de doppler color. Todas las exploraciones se han registrado en discos magnéticos de 5 1/2 pulgadas para su posterior estudio.

El programa de características técnicas empleadas en el ecógrafo y el de aplicación doppler siempre es el mismo, se ha generado para realizar este estudio con las características propias de los vasos a

estudiar, ello permite evitar sesgos de observador y diferencias entre pacientes, pues los datos usados no pueden manipularse a conveniencia.

Estudio doppler

Los estudios fluxométricos se han realizado utilizando la modalidad de doppler pulsado con ecografía en tiempo real y función color, según las normas de manejo habituales. Se ha valorado la frecuencia cardiaca fetal, así como la onda de velocidad de flujo del vaso establecido.

Tras la valoración biométrica fetal y después de un detallado estudio morfológico a fin de descartar malformaciones, hemos realizado el estudio hemodinámico. La exploración ecográfica en modo-B nos ha permitido localizar la zona a explorar, ayudándonos, sobretodo a nivel de circulación pulmonar periférica. La identificación del vaso y su estudio ha sido anteriormente detallado.

Para las distintas mediciones se ha seleccionado el máximo número posible de ciclos consecutivos y uniformes, siempre un mínimo de tres.

El análisis espectral de la OVF nos permite determinar los valores de la velocidad sistólica máxima o pico sistólico, la velocidad

diastólica mínima o pico diastólico, la velocidad integrada en el tiempo que permite el cálculo numérico de los índices de resistencia (IR) y pulsatilidad (IP) de una manera automática, gracias al sistema informático integrado en el equipo.

El tiempo de análisis no se estableció como fijo pero la mayoría de los casos se precisó un mínimo de 10 minutos para la obtención de tres ciclos iguales y un máximo de treinta minutos aproximadamente en que si no se conseguían las ondas deseadas se abandonaba el estudio. El tiempo dependía principalmente de una posición favorable y de la necesidad de ausencia total de movimientos fetales durante la eventual adquisición de las OVF.

La frecuencia de repetición de pulsos en el programa prefijado es de 4 Khz. que nos permite detectar velocidades de flujo diastólico superiores a 2 m /seg. Dato básico en los vasos estudiados presupuesto su pequeño calibre.

Se ha empleado la escala de color habitual, en la que el color rojo codifica el flujo que se dirige hacia el transductor y el azul el que se aleja. El tamaño del volumen de muestra del doppler pulsado debe ajustarse al diámetro y a la profundidad del vaso, adaptando la frecuencia de repeticiones de flujo al vaso estudiado, hecho que conseguimos con la generación del programa preestablecido.

La energía por superficie o SPTA (spatial peak temporal average) utilizada viene dada por el equipo, siendo siempre inferior a 100 mW/cm², ajustándose a las recomendaciones por la Food and Drug Administration de Estados Unidos, de modo que la exploración se considera inocua.

Esta prueba se realiza previa autorización de la paciente reflejada en la confección de un consentimiento informado (aceptado por la Segó).

PROCESO DE DATOS. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos del estudio se introdujeron en una base de datos en formato protegido para evitar entradas anómalas o fuera de rango (**Access 2.0**). Se transfirieron a SPSS 7.5.1 “ Statics Process for Social Sciencies” en la versión **SPSS-Pc +**, dentro de un procesador del tipo IBM-PC para su análisis estadístico. El primer paso en SPSS fue su depuración, analizando los datos perdidos si los había y recuperando todos los posibles.

Los resultados se presentan como media e intervalo de confianza del 95% para las variables continuas y como proporción e intervalo de confianza del 95% en las discretas.

Se excluyen automáticamente los sujetos que presente algún valor desconocido (missing), condicionado para alcanzar la máxima rigurosidad.

Para el contraste de hipótesis, en la inferencia poblacional, se postula una significación estadística para una **confianza del 95%** ($p < 0,05$). Los resultados que no cumplan esta significación se referencian como **no significativos (NS)**.

Se ha empleado para analítica descriptiva con la confección de **medias y desviaciones estándar**.

Considerando el carácter **cuantitativo continuo** de la mayoría de las variables se ha empleado un **análisis de correlación lineal univariable**. Y la ausencia de asimilación de normalidad y homogeneidad, condiciona la aplicación de una prueba no paramétrica: **test de Correlación Ordinal de Spearman**.

Dado que pretendemos obtener una ecuación con un propósito predictivo, se trata de obtener un modelo de regresión múltiple que permita predecir la respuesta de nuevos sujetos con el mínimo error posible. Por tanto, el uso de este modelo comporta seleccionar el subconjunto de variables que minimiza la varianza residual.

Para escoger el modelo máximo a partir del cual trabajar, en la fase previa se hallaron los valores máximo y mínimo de cada variable, para detectar posibles errores en la matriz de datos que hubieran pasado los filtros anteriores, así como la presencia o ausencia de valores excepcionales. Se utilizó el procedimiento de boxplot que incluye el paquete estadístico de SPSS con este objeto. Se calculó la matriz de correlaciones entre la variable dependiente (tdx) y las variables independientes. Se representó la variable dependiente en función de cada variable independiente; estas nubes de puntos junto con los coeficientes de correlación hallados en el paso anterior

permitieron investigar la existencia de relación y si no era lineal, sugerir posibles transformaciones de las variables. Se representaron también las diferentes variables independientes entre sí, de esta manera y junto con los coeficientes de correlación ya calculados, nos permitió detectar problemas de colinealidad, situación que si se presenta, produce problemas de estimaciones inestables de los coeficientes de regresión y errores estándar muy grandes con el método de mínimos cuadrados que hemos usado para la regresión múltiple.

El modelo máximo se construyó teniendo presente la norma jerárquica¹⁰². El criterio de selección escogido para un modelo predictivo como el que pretendemos obtener fue la Cp de Mallows¹⁰³ que permite modelos más parsimoniosos.

El modelado se realizó según la técnica descrita por Domènech¹⁰⁴. A partir del modelo máximo, mediante inclusión secuencial, exclusión secuencial y regresión paso a paso, se obtienen diversos modelos más parsimoniosos que serán escogidos según el criterio ya descrito de la Cp de Mallows.

Una vez obtenido el modelo definitivo, se analizan las condiciones de aplicación del mismo, especialmente el supuesto de linealidad, pero también los supuestos de homocedasticidad, independencia de las observaciones y normalidad de las distribuciones de los valores

Y para cada posible combinación de valores de la variable de X. En la práctica, se analizan a partir de los residuales, según metodología descrita por Domènech.

Para predecir variables binarias se ha usado la regresión logística, con una metodología idéntica a la descrita para la regresión múltiple. Se ha utilizado siempre la prueba de razón de verosimilitud en lugar de la prueba de Wald, ya que es más potente cuando el valor del parámetro B se aleja de cero. Queremos remarcar que SPSS permite controlar criterios de convergencia de los parámetros. Por ello, en todos los análisis con regresión logística se ha desactivado el criterio de parapor cambio de LL indicando LCON (0), según aconseja Domènech.

Por último para valorar la discriminación del modelo, se ha utilizado la curva ROC (Receiver Operating Characteristics)¹⁰⁵. El punto de corte óptimo para cada curva se calcula en función de la sensibilidad, especificidad y prevalencia. Se puede obtener una valoración cuantitativa de la precisión diagnóstica del modelo midiendo el área bajo la curva mediante cálculo trapezoidal. Se pueden comparar índices de precisión y sus errores estándar usando un método estadístico desarrollado por Hanley y McNeil.^{106 107}

RESULTADOS

1. Análisis descriptivo de los datos
2. Definición y tipos de ondas pulsadas
3. Regresiones lineales
 - Índices de pulsatilidad, índices de madurez
 - Índices de pulsatilidad, semanas gestacionales
 - Indices de madurez, semanas gestacionales
 - Pico sistólico, semanas gestacionales
4. Influencia del retraso de crecimiento en el estudio
5. Influencia de la administración de corticoides en el estudio
6. Modelo trivariable (IP, IR, semanas)
7. Modelo multivariable completo

Análisis descriptivo de los datos

Se han analizado un total de 62 gestaciones que cumplían los criterios de inclusión, de ellas hemos podido conseguir 54 determinaciones de doppler que se adecuaban a los criterios estrictos del protocolo. De esto se deduce que la rentabilidad diagnóstica de nuestra prueba es del 87,6% comparable con los datos de la literatura ^{19,22} (Rizzo 90%, Mitchell 90-70%...). Cada una de las indicaciones de la práctica de la determinación bioquímica de la madurez pulmonar se encuentran en la siguiente tabla, en la cual se encuentran las causas que indicaron la amniocentesis y el tiempo de administración o no, de la última dosis de 12 mg de betametasona.

CORTICOIDES < 24 H	CORTICOIDES > 24 H	NO CORTICOIDES
APP 4	APP 23	APP 4
CIR 3	CIR 4	CIR 5
EHE 2	EHE 1	EHE 1
ISO 0	ISO 1	ISO 2
PP 0	PP 2	PP 2

Definición y tipos de ondas pulsadas

Resulta poco frecuente mencionar en este apartado la morfología de las ondas halladas, pero creemos que se trata de una cuestión importante, puesto que la forma de la onda define el resultado numérico del índice de pulsatilidad y la hipótesis principal.

Debemos referenciarlos a la literatura para conocer las especiales características de la onda de flujo de los vasos pulmonares intrapulmonares.

Las ondas de velocidad en arteria pulmonar periférica se caracterizan por una rápida aceleración del flujo con una fase inicial de desaceleración precoz, que continua con una muesca de recuperación sistólica (no siempre visible) para culminar con una diástole en meseta que comporta un descenso sostenido hasta el pico diastólico final de cada ciclo.

Esta es la definición general, pero las propias variaciones dentro de la misma son las que condicionan el hallazgo de diferencias en los índices numéricos estudiados.

Hemos definido así dos tipos de ondas:

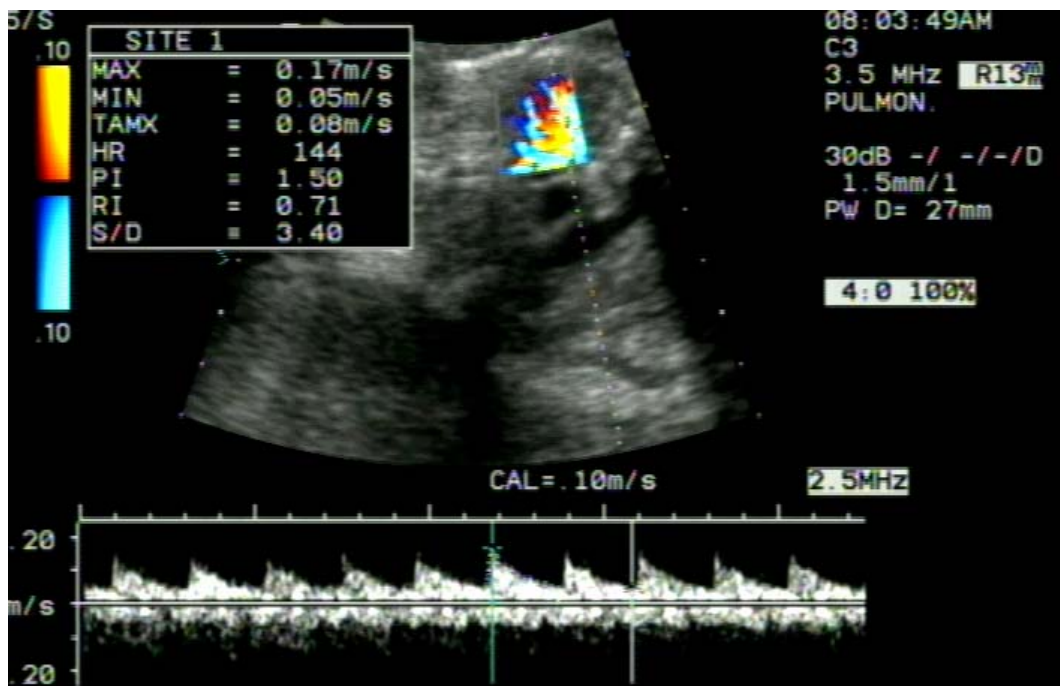
Ondas tipo 1

Sería aquella onda en la que domina la segunda fase, la que se refiere al descenso precoz desde el pico sistólico del flujo. Es una onda cuyo índice de pulsatilidad subsiguiente es alto y es en la mayoría de los casos la onda que ha coincidido con fetos más inmaduros (fotografía 1).



Ondas tipo 2

Es una onda en la que predomina la tercera fase del ciclo, la meseta sistólica. En ésta el descenso brusco tras el pico sistólico es muy corto o bien desaparece, por este motivo el índice de pulsatilidad es menor y suele estar asociado a fetos de mayor edad gestacional (fotografía 2).



Esta división creada, de forma absolutamente personal y definida como complemento explicativo a este trabajo, se ha confeccionado con la finalidad de hacer más comprensibles los parámetros numéricos empleados. El comportamiento de esta onda refleja los cambios que se cree tienen lugar en el territorio vascular pulmonar y que, en definitiva, expresan una caída de las resistencias a medida que avanza la gestación, produciéndose la madurez del pulmón fetal.

Regresiones lineales

Índices de pulsatilidad, índices de madurez

Hipótesis principal:

El desarrollo de la madurez pulmonar fetal estudiada mediante determinaciones bioquímicas en líquido amniótico, guarda correlación con la disminución de resistencias vasculares de la circulación periférica del pulmón fetal estudiada mediante ultrasonografía doppler.

En este estudio encontramos una correlación de $-0,645$ entre el índice de madurez y el índice de pulsatilidad, con una $p < 0,001$ (Gráfico 1).

Scatterplot

Dependent Variable: Indice TDX

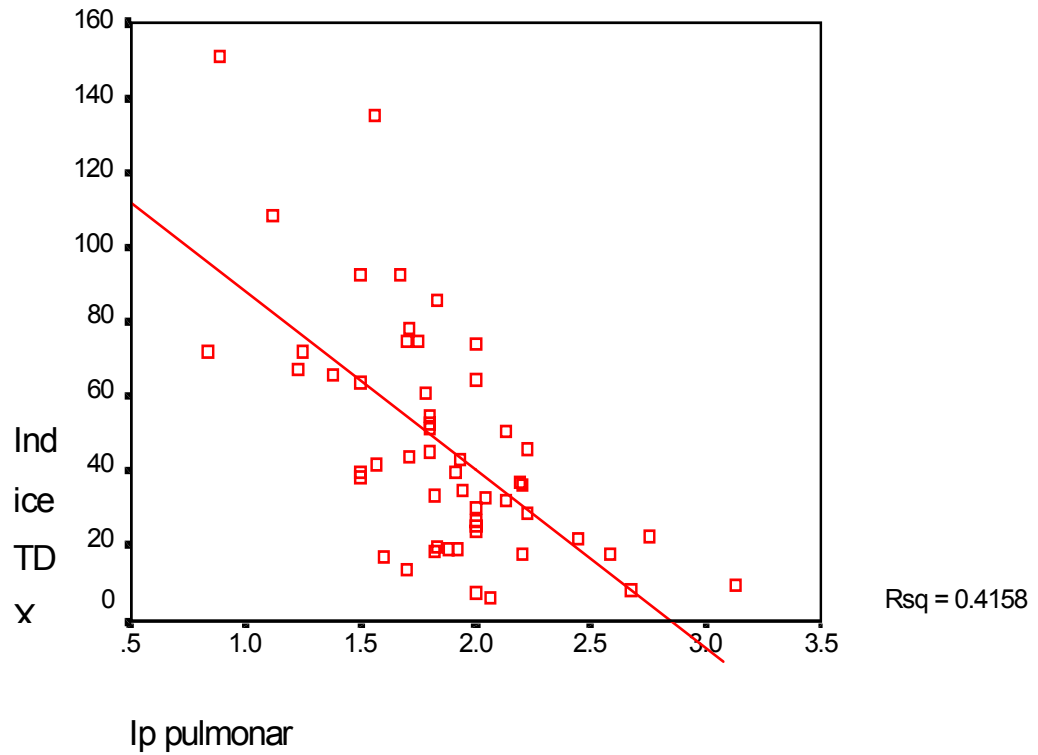


Gráfico 1

Con esta correlación explicamos el 41% de la varianza del índice de madurez que explica la variable IP.

Indices de madurez, semanas gestacionales

Hipótesis secundarias:

Existe correlación entre el grado de madurez y la edad gestacional, encontramos una correlación de 0,232 lo que implica una $p= 0,141$ que no es significativa.

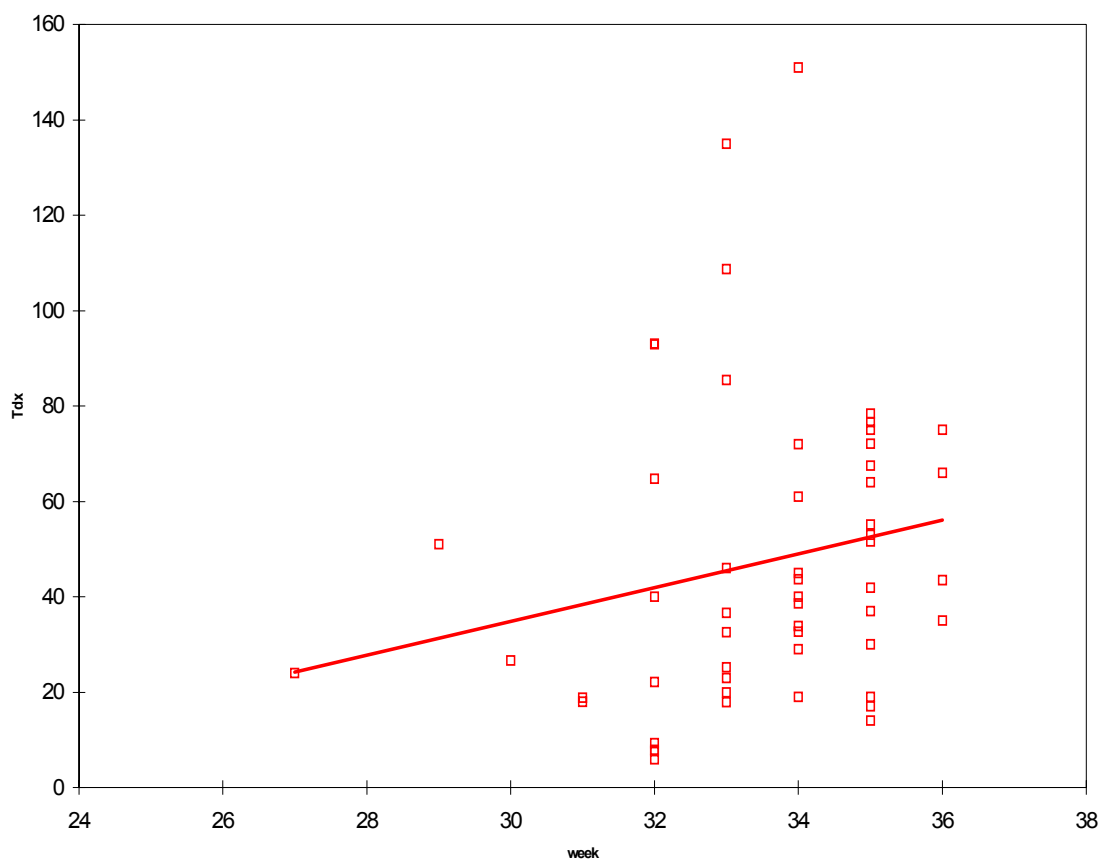


Gráfico 2

Existe una tendencia positiva de aumento de la madurez pulmonar medida mediante líquido amniótico pero que con los datos que se tiene no puede ser considerada como estadísticamente significativa.

Indices de pulsatilidad, semanas gestacionales

Existe correlación entre la disminución de resistencias pulmonares periféricas y la edad gestacional. Encontramos una correlación entre el índice de pulsatilidad y las semanas gestacionales de $r = -0,3711$; $p < 0,001$ que lo convierte en estadísticamente significativo (ver Gráfico 3).

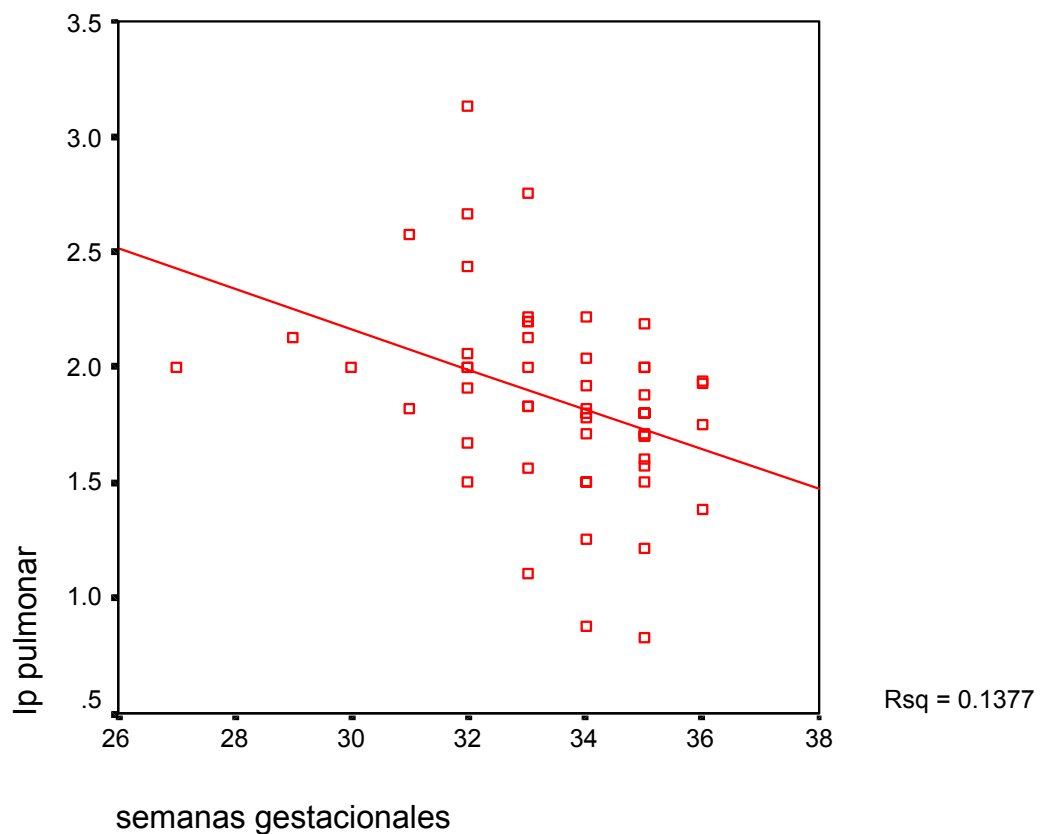


Gráfico 3

Observamos que con esta aplicación explicamos el 14% de la varianza de las semanas de gestación explicadas por la variable índice de pulsatilidad. Existe un descenso significativo de los valores de IP hallados a lo largo de la edad estacional.

Pico sistólico, semanas gestacionales

El pico sistólico de las arterias periféricas pulmonares en nuestro estudio no aumenta a lo largo de la gestación, se observa una $r = -0.0806$ (NS).

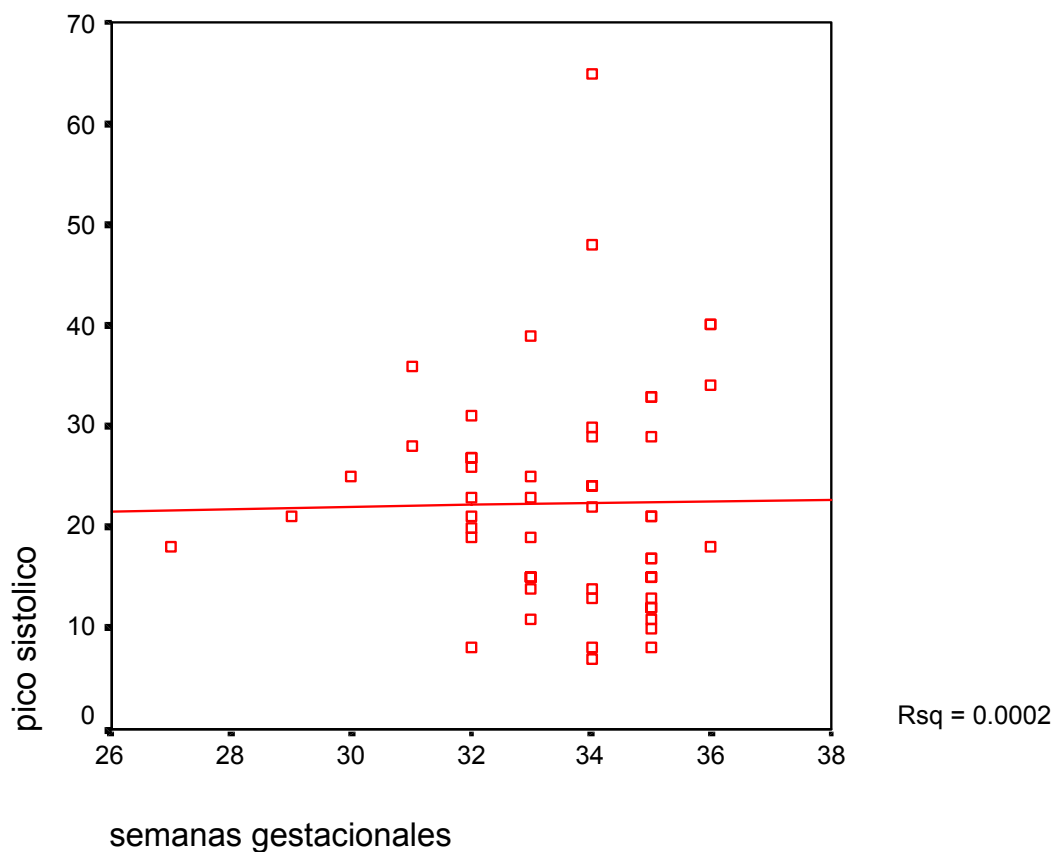


Gráfico 4

Acudimos a una estabilización de las velocidades máximas de la onda de flujo representadas por el pico sistólico.

Influencia del retraso de crecimiento en el estudio

Los fetos con retraso de crecimiento, en este estudio presentan resistencias vasculares pulmonares comparables a la de los fetos normotróficos, aunque la correlación de este grupo es menor que en el caso de normotróficos: $r^2 = 0,436$ vs. $r^2 = 0,526$.

Cálculo de la variable retraso de crecimiento. Comprobación de interacción o confusión.

ANOVA^e

Model			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	R Square Change
1	Subset	Ip pulmonar	21490.578	1	21490.578	37.005	.000 ^a	.416
	Tests							
	Regression							
	Residual							
	Total		51689.353	53				
2	Subset	Retraso crecimiento	540.278	1	540.278	.929	.340 ^a	.010
	Tests							
	Regression							
	Residual							
	Total		51689.353	53				
3	Subset	IPPPES	582.937	1	582.937	1.002	.322 ^a	.011
	Tests							
	Regression							
	Residual							
	Total		51689.353	53				

a. Tested against the full model.

b. Predictors in the Full Model: (Constant), Ip pulmonar.

c. Predictors in the Full Model: (Constant), Ip pulmonar, Retraso crecimiento.

d. Predictors in the Full Model: (Constant), Ip pulmonar, Retraso crecimiento, IPPPES.

e. Dependent Variable: inice tdx

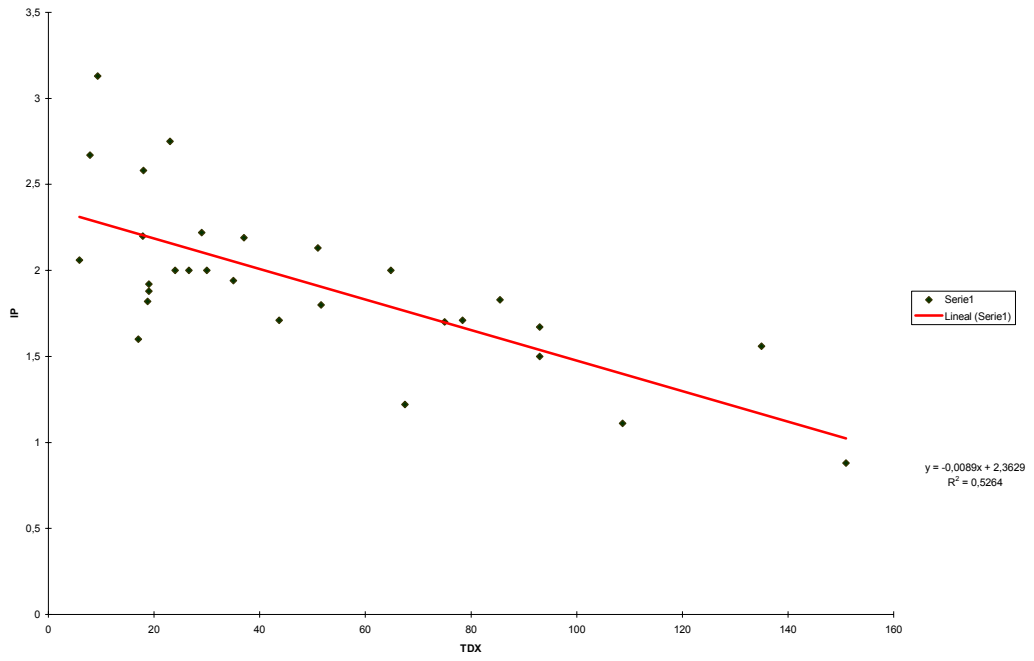
La variable de interacción IPP*Peso no es significativa; $p=0.322$.

Coefficients^a

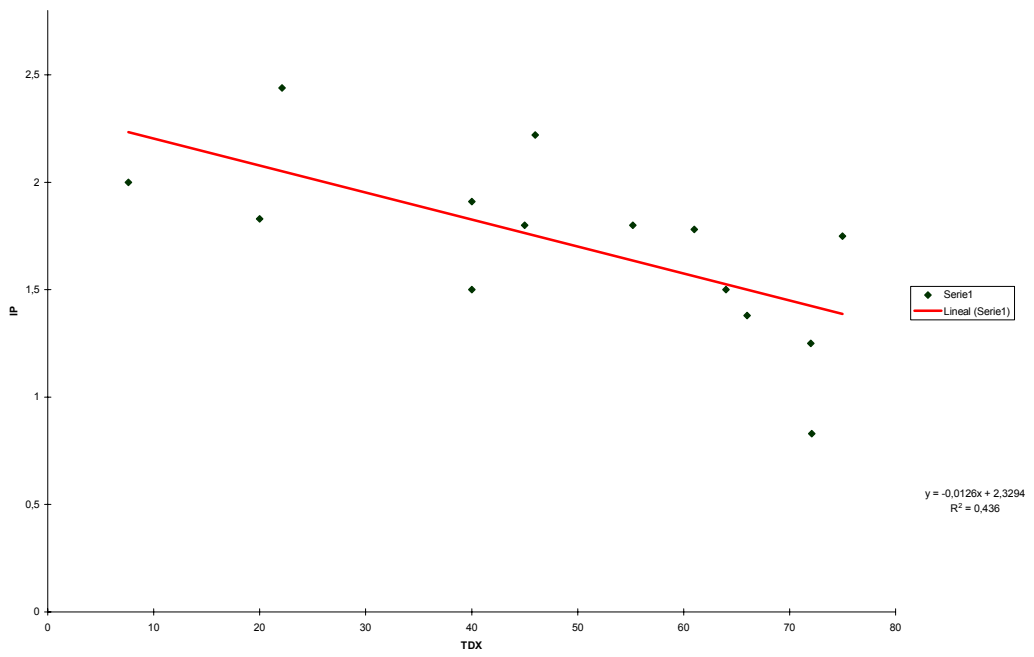
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	136.062	14.975		9.086	.000	106.012	166.111
	Ip pulmonar	-47.777	7.854	-.645	-6.083	.000	-63.538	-32.017
2	(Constant)	139.768	15.471		9.034	.000	108.709	170.826
	Ip pulmonar	-48.756	7.925	-.658	-6.152	.000	-64.665	-32.846
	Retraso crecimiento	-7.278	7.551	-.103	-.964	.340	-22.436	7.881
3	(Constant)	147.607	17.339		8.513	.000	112.781	182.433
	Ip pulmonar	-52.899	8.940	-.714	-5.917	.000	-70.855	-34.943
	Retraso crecimiento	-42.009	35.501	-.595	-1.183	.242	-113.315	29.297
	IPPES	19.337	19.313	.499	1.001	.322	-19.455	58.128

a. Dependent Variable: inice tdx

NORMOTROPICOS

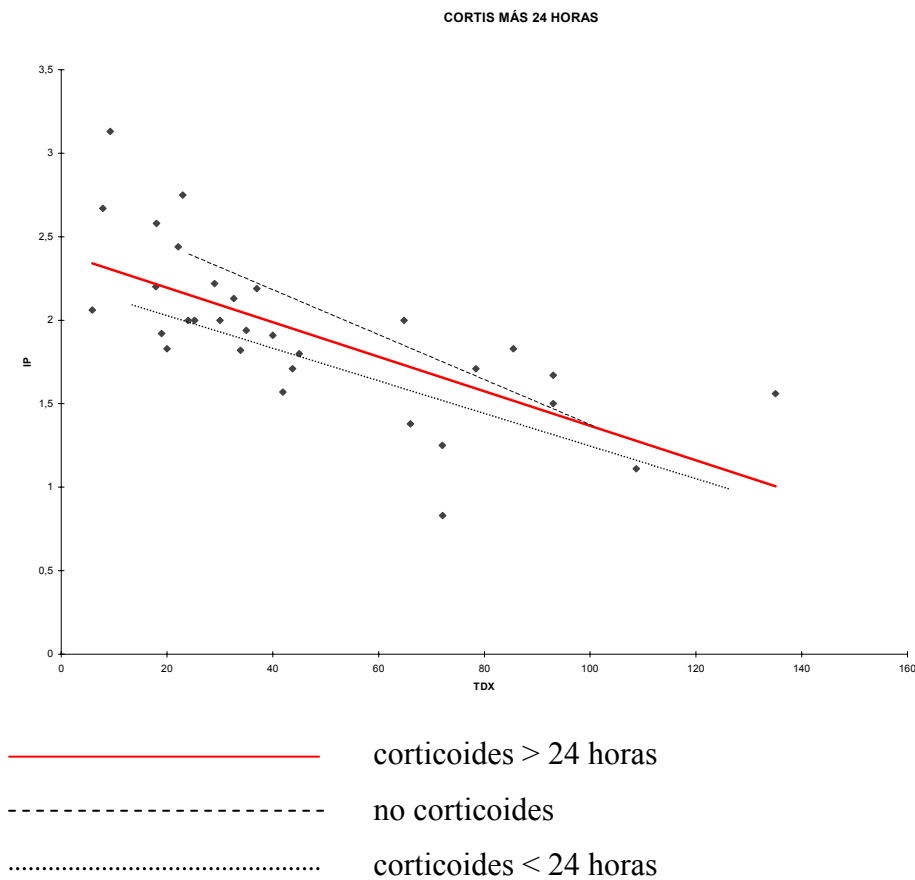


CIR



Influencia de la administración de corticoides en el estudio

El uso de corticoides acelera la madurez pulmonar, pero no influye de forma independiente sobre las resistencias pulmonares periféricas. Entre los tres grupos generados en este caso no encontramos diferencias en cuanto a su correlación con el índice de pulsatilidad.



Modelo trivariable (IP, IR, semanas)

Creación de un modelo matemático multivariable que incluya las tres variables principales de este estudio, es decir IP, IR y semanas gestacionales.

Se han empleado estas variables pues se trata de las tres de más fácil reproductibilidad y de mayor rendimiento diagnóstico.

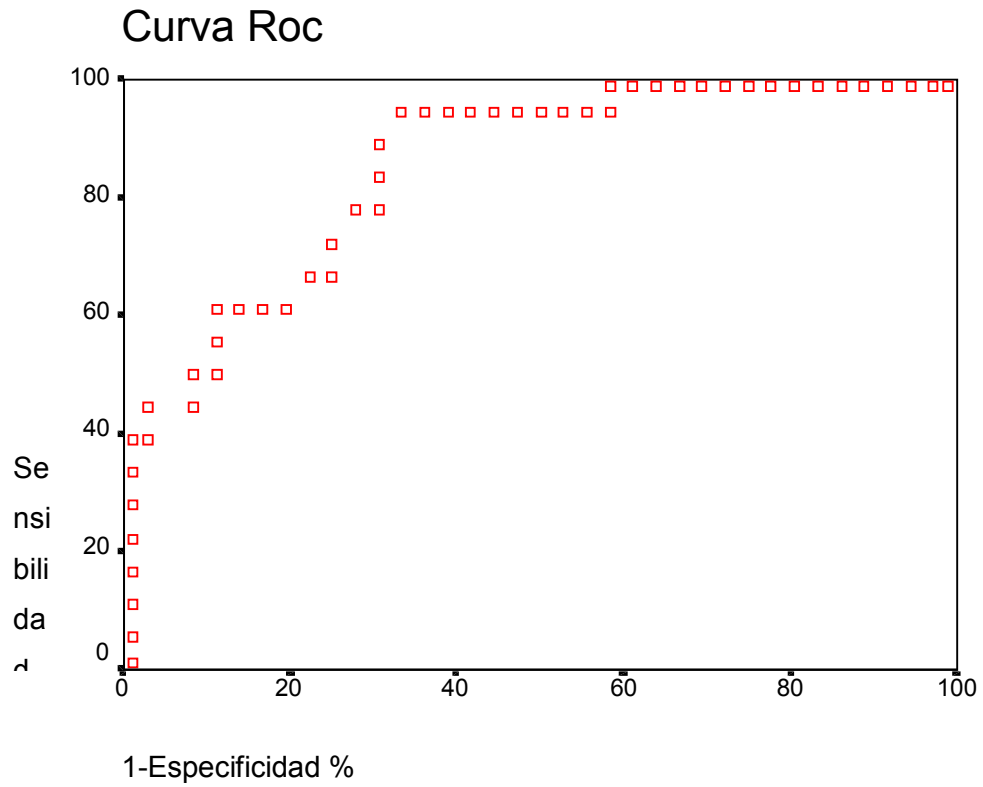
Modelización de las variables:

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	182.002	75.204		2.420	.019
	semanas gestacionales	-6.85E-03	2.053	.000	-.003	.997
	Ip pulmonar	-36.413	12.572	-.491	-2.896	.006
	Ir pulmonar	-86.656	64.380	-.213	-1.346	.184

a. Dependent Variable: Indice TDX

Curva Roc del modelo junto con las tres variables a estudio:



Área bajo la curva ROC = .85725 (EE=.0476037)

IC 95% exacto: .73522 a .93749

Modelo multivariable completo

Curvas ROC para el modelo completo. El modelo matemático que encuentra mayor significación estadística y que incluye los predictores descritos en la fórmula matemática.

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.704 ^a	.495	.442	23.3192

a. Predictors: (Constant), Interacción SETxIR, semanas gestacionales, Ip pulmonar, Interacción IR*IP, Ir pulmonar

b. Dependent Variable: Indice TDX

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	25587.770	5	5117.554	9.411	.000 ^a
	Residual	26101.583	48	543.783		
	Total	51689.353	53			

a. Predictors: (Constant), Interacción SETxIR, semanas gestacionales, Ip pulmonar, Interacción IR*IP, Ir pulmonar

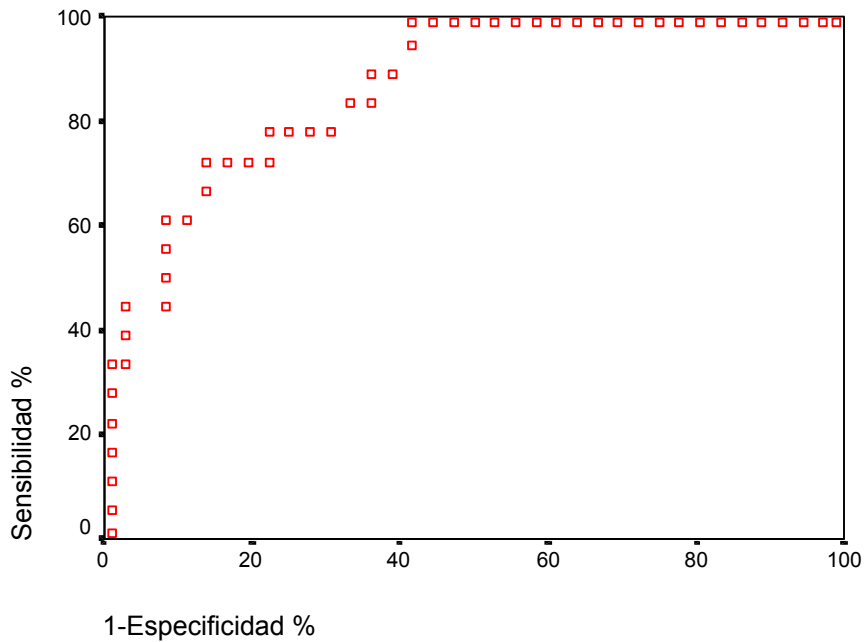
b. Dependent Variable: Indice TDX

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2890.712	1213.874		2.381	.021
	semanas gestacionales	-74.290	34.001	-4.279	-2.185	.034
	Ip pulmonar	-170.910	69.483	-2.307	-2.460	.018
	Ir pulmonar	-3549.370	1552.396	-8.730	-2.286	.027
	Interacción IR*IP	171.249	86.022	2.337	1.991	.052
	Interacción SETxIR	94.913	43.418	8.598	2.186	.034

a. Dependent Variable: Indice TDX

Curva Roc



Área bajo la curva ROC =.87269 (EE=.0453598)

IC 95% exacto: .75380 a .94777

DISCUSIÓN

No suele ser habitual abordar en la discusión aspectos de la técnica utilizada, pero creemos que dada la escasa información que existe en el terreno de la circulación pulmonar intrapulmonar debería realizar unas matizaciones escuetas sobre la misma.

Posteriormente se desarrolla la discusión de los resultados obtenidos en este estudio, mantendremos el orden establecido en los resultados definidos como hipótesis.

Obviaremos en la medida que esto sea posible la repetición de tests empleados y las significaciones que se derivan de su aplicación, ya que quedan perfectamente reflejados en el apartado de resultados y en sus correspondientes gráficas.

1. TÉCNICA

El desarrollo por parte de la industria médica dedicada al diagnóstico por la imagen, y más concretamente a equipos de ecografía, permite acceder a zonas del feto hasta ahora insospechadas. En este trabajo concretamente hemos accedido al estudio de la circulación intrapulmonar. Hasta el año 1994²², los únicos datos de que se disponía en este terreno eran de estudios necrópsicos en fetos humanos y de estudios experimentales en animales, principalmente en fetos de oveja.

Hemos empleado indistintamente territorio pulmonar derecho e izquierdo en función de zonas de mejor accesibilidad. Estudios previos al nuestro¹⁹ no hallan diferencias entre ambos lados pulmonares.

Como elemento clave en el desarrollo de la técnica debemos insistir en la ausencia de movimientos fetales, tanto motores como respiratorios, en el momento de realizar las mediciones. La técnica no permitiría gravar una onda de velocidad de flujo durante un movimiento. Además el trabajo de Van Eykes¹⁰⁸ muestra los cambios de flujo en el ductus según el estado conductual fetal. Si aumenta el paso de sangre a través del ductus en consecuencia disminuye el aporte hacia territorio pulmonar.

Es por ello que creemos que el periodo de adaptación descrito en el apartado de material y métodos ha aportado los pilares para la confección de la metodología del estudio. La rigurosidad que se aplica en la determinación de las ondas, en su posterior medida y sobretodo en los estrictos criterios de validación, hacen que la técnica que describimos sea reproducible. Dos ecografistas más de nuestra Unidad han probado la técnica y hemos comprobado que los resultados parciales que ellos han conseguido son comparables a los que este investigador principal ha desarrollado en este estudio.

2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS

2.1. La población estudiada representa un grupo especial de pacientes, con patología asociada al embarazo de la que se requiere conocer el estado fetal de cara a una eventual actuación clínica. El grupo más frecuente es el de las **amenazas de parto prematuro (APP)** con un total de 31 casos, estas pacientes presentan fetos normotrópicos en todos los casos, se trata de gestaciones únicas y la cantidad de líquido amniótico en la mayoría de los casos era normal, todas ellas están con un índice de líquido amniótico entre normal y oligoamnios leve. En ninguna de estas pacientes se demostró infección en líquido amniótico, y la glucemia en el mismo estaba dentro de los límites de la normalidad. En todas ellas la frecuencia cardíaca fetal se encuentra entre 130 y 170 latidos por minuto. La gran mayoría habían llevado corticoides más de 24 horas antes de la amniocentesis²³, el protocolo de tratamiento de APP de Nuestro Servicio implica administración de corticoides según pauta de Liggins al ingreso. La tocolisis se realiza con ritodrine¹⁰⁹ endovenoso a dosis uterohinibidoras. En este caso nos ha servido el estudio de la frecuencia cardíaca para comprobar que no nos encontrábamos ante fetos taquicárdicos, hecho que podría modificar los resultados.

2.2. El segundo grupo en importancia en este estudio lo conforman los **retrasos de crecimiento (RCIU)**. Se realiza determinación bioquímica de la madurez pulmonar de diagnóstico de madurez en los casos de retraso de crecimiento severo (peso estimado por ecografía < 90 percentil) o detención del crecimiento en dos ecografías seriadas en 15 días. En estos fetos el control de doppler se ha asociado a la ecografía, también en este caso se ha valorado el IP de la arteria umbilical. En todos los casos del estudio las resistencias de arteria umbilical se encontraban dentro de la normalidad en relación con las gráficas¹¹⁰ que empleamos en nuestro centro, ello implica que no asistamos en estos fetos a fenómenos de redistribución del gasto cardiaco. Este hecho es lo que diferencia en parte este estudio con algunos de los hallados en la literatura, nos interesa apreciar que Rizzo²¹ trabaja con fetos con RCIU más comprometidos pues según él postula el descenso que halla en las resistencias intrapulmonares estarían más en consonancia con los fenómenos de redistribución que en inmadurez pulmonar. No encontramos ningún caso durante el periodo de estudio que mostrase oligoamnios severo. Dentro de la administración de corticoides encontramos en los tres grupos.

2.3. Las pacientes con **enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE)** que han cumplido criterios de inclusión son cuatro, pues solo hemos estudiado aquellas que no llevaban medicación hipotensora en el momento de la prueba. De estas pacientes destaca

que 2 de ellas presentaron fetos hipotróficos en el momento del nacimiento, y que se han estudiado conjuntamente con los retrasos de crecimiento en el apartado de la segunda hipótesis. El uso de corticoides en estas pacientes también nos hallamos en los tres grupos descritos.

2.4. La **placenta previa (PP)** sintomática que requiere ingreso hospitalario por protocolo del Servicio se somete a determinación bioquímica de la madurez pulmonar entre las semanas 34 y 35 para tomar actitud clínica de extracción fetal en caso de confirmarse la madurez. Estas pacientes no llevaban medicación durante el desarrollo de la prueba.

2.5. La **isoimmunización (iso)**. Se han estudiado 3 casos de isoimmunización materna anti-c, ninguno de ellos demostró hemólisis en las gráficas de Liley¹¹¹ y los recién nacidos tampoco presentaron hemólisis ni sintomatología, estos son tres fetos que podrían ser considerados como población normal, aunque a uno de ellos se había administrado corticoides para la maduración pulmonar, al detectarse un test de Coombs indirecto, positivo.

3. RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA TÉCNICA

De 63 pacientes que cumplían criterios de inclusión se consiguió realizar la prueba doppler en 54 casos que quedaron incluidos en el estudio. Las causas que implicaron la no-inclusión fueron por hallar los tres ciclos de ondas de doppler de arterias pulmonares con un índice de pulsatilidad diferente en ellas tres y que estas diferencias alcanzaban un valor superior al 10%. De estos 9 casos que se excluyen destaca que en cuatro de ellos ni tan siquiera se consiguió el registro de ondas de pulmón periféricas válidas para el estudio. Esto implica una rentabilidad de la prueba del 89% comparable con otros datos de la literatura.^{19 22}

4. CORRELACIONES LINEALES

4.1. CORRELACION INDICE DE PULSATILIDAD, MADUREZ PULMONAR (Tdx)

HIPÓTESIS PRINCIPAL

“El desarrollo de la madurez pulmonar fetal estudiada mediante determinaciones bioquímicas en líquido amniótico, guarda correlación con la disminución de resistencias vasculares de la circulación periférica del pulmón fetal estudiada mediante ultrasonografía doppler”.

Los primeros estudios en que se adivina una disminución de resistencias vasculares pulmonares, se realizan en ovejas². En ellos técnicas ingeniosas permiten demostrar este descenso a medida que aumenta la edad gestacional. No debemos por ello olvidar que a lo largo de las gestaciones se postula este descenso, pero que nos encontramos ante una bajada leve de estas resistencias, pues para mantener la homeostasis fetal es vital que el territorio derecho tenga unas resistencias vasculares elevadas, y su brusca caída se produce en el momento del nacimiento y la posterior inspiración de aire. Actualmente se postula¹¹² que un progresivo aumento de flujo hacia territorios pulmonares colaboraría con la adaptación del pulmón a la vida extrauterina. Los casos más extremos de hipoplasia pulmonar intrauterino estudiados por Mitchell¹⁸ demuestran que los pulmones hipoplásicos presentan unas resistencias más elevadas que los fetos

control para su edad gestacional, hecho que se confirma con posteriores estudios necrópsicos. Juntando estas dos hipótesis de trabajo surge nuestra primera hipótesis que queda contestada con los resultados obtenidos. Observamos una caída del IP que guarda una estrecha relación con los índices de madurez obtenidos mediante estudio bioquímico del LA. Esta caída es estadísticamente significativa.

Interesa juntar a esta hipótesis el resultado de la correlación efectuada entre semanas gestacionales y Tdx así como la correlación entre semanas gestacionales e IP. En ambos casos se comprueba correlación, entre las SG y el Tdx es una regresión directa (signo positivo) y entre Sg y Ip es una relación inversa. Si realizamos una comparación entre estas tres regresiones lineales, la que presenta mejor significación es la hipótesis principal la que correlaciona el IP y el Tdx.

El aflujo de más cantidad de sangre al territorio pulmonar no puede relacionarse con cambios específicos en su función, en el momento del nacimiento es cuando se produce la gran crisis en este territorio y es el momento en que la cantidad de flujo a través del territorio pulmonar es igual a la circulación sistémica, entonces la siguiente cuestión sería ¿Qué significan estas disminuciones de resistencias pulmonares halladas en concordancia con el grado de madurez pulmonar? Pensamos al igual que otros autores¹¹³ que la

disminución de las resistencias permite un mayor aporte de sangre a la circulación pulmonar ya que se producirá menos cortocircuito derecha izquierda. En definitiva el pulmón empieza a ser un órgano con entidad propia y que necesita de oxígeno y nutrientes para iniciar su camino de adaptación al enclaustramiento.

Como nueva controversia podría surgir el hecho de si se trata de la misma arteria, es decir, debemos recordar que los estudios sobre animales hablan de diferentes tipos de arterias pulmonares, en función del tamaño de las mismas y su momento temporal de aparición en el feto¹⁵. Pensamos que en todos los casos se halla una arteria de las definidas como grupo 3 y 4 basándonos en que las arterias aun más periféricas no son detectables por la sensibilidad del doppler, por ser vasos de un calibre mínimo; que en todas las determinaciones los picos sistólicos se encuentran dentro de unos rangos uniformes, excepto un caso que se encuentra un pico de 65 m/s, y que son arterias de espectro doppler muy parecido. Los actuales estudios han demostrado diferencias en las resistencias pulmonares periféricas y no lo han hecho en vasos pulmonares principales¹⁴. Por esto anteriormente comentado creemos que nos hallamos ante una arteria periférica que a medida que se acelera el proceso de madurez pulmonar, adapta sus paredes de tal manera que permite un mayor flujo de sangre hacia los territorios más periféricos del pulmón y esta adaptación se refleja en el tipo de

onda que anteriormente he definido y se expresa numéricamente mediante el índice de pulsatilidad.

4.2. CORRELACION INDICE DE PULSATILIDAD/SEMANAS GESTACIONALES

Los estudios más recientes de flujos pulmonares mediante doppler^{18,56} confirman la tendencia que aventuraba¹⁹ que a partir de cierto momento la caída de los índices de pulsatilidad en circulación pulmonar que se desarrollaba a lo largo del segundo tercio de la gestación, se detenía y asistíamos a un periodo de meseta de los mismos.

Nosotros encontramos datos parecidos. Analizando el gráfico (2) se aprecia que a las 33-35 semanas los fetos presentan unos resultados muy homogéneos, mientras que en anteriores y posteriores edades gestacionales el resultado presenta más dispersión.

Una eventual explicación a este hecho debería buscarse en la histología. Debemos recordar que se conoce desde hace años⁴ que el periodo alveolar se inicia a las 35 semanas y continua hasta los dos años de vida del niño.

El territorio vascular alcanza en ese momento el nivel de mayor desarrollo y completa el número de vasos. Desde este momento

aparecen nuevos alvéolos, pero la relación aire-sangre ya es posible y solo resta mejorarla y ampliarla.

4.3. CORRELACION INDICE DE MADUREZ EN LÍQUIDO AMNIÓTICO/SEMANAS GESTACIONALES

Nuestro trabajo nos sirve de control de calidad hacia el uso del test Abbot Tdx FLM surfactante-albúmina. Desde un año antes del inicio de este trabajo se decidió su empleo sistemático en la práctica clínica, dados los beneficios que ello implicaba: rapidez en diagnóstico, fiabilidad en el resultado y objetividad.

Durante todo este tiempo no hemos tenido problemas en su aplicabilidad y gracias a este trabajo disponemos de una muestra representativa que abarca diferentes edades gestacionales y la mayoría de situaciones patológicas en las que empleamos el test.

En nuestra población apreciamos un sostenido incremento del resultado a medida que avanza la gestación. Observamos que por encima de las 35 semanas de gestación ningún resultado se halla en la zona inferior a 35 mg/dl de surfactante albúmina que debería ser considerado inmaduro.

Los resultados más dispares se hallan a partir de las 32 semanas de gestación. Posiblemente se deba a que a partir de las 28 semanas y hasta las 35 el proceso de maduración pulmonar se halla en fase

activa, y es en este momento en el que podemos hallar fetos que aun no hayan iniciado este proceso de maduración con otros que en el momento de realizar la extracción de líquido amniótico se encuentren en el máximo de este proceso activo.

Este periodo de estudio es el que mejor correlaciona el proceso de maduración fisiológica, y en el que menos influye la evolución histológica. La madurez debe ser un equilibrio entre ambos procesos.

4.4. PICO SISTÓLICO / PICO DIASTOLICO

Donde hallamos menos concordancia con la literatura²⁰ es en el aumento de la velocidad sistólica a lo largo de la gestación, si bien encontramos un ligero aumento este no es significativo. Pensamos que dado el pequeño calibre de los vasos con que trabajamos y el escaso rango que hallamos en nuestros resultados, no nos permiten hallar estas diferencias.

Dentro del rango en que encontramos nuestros resultados, los mismos deben ser considerados homogéneos a lo largo del estudio. Nosotros no encontramos aumentos significativos del pico sistólico a lo largo de la gestación como hallan otros estudios^{113,20}. Pensemos que trabajamos con circulación periférica y los vasos son pequeños, posiblemente la sensibilidad de las determinaciones no diferencie entre pequeñas variaciones de la velocidad máxima o

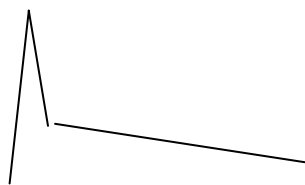
mínima dentro de los vasos. Por ello seguimos sosteniendo que las diferencias se hallarán en el estudio de la onda (representado por el índice de pulsatilidad) más que en el ratio sístole – diástole que representa el índice de resistencia.

Si solo tenemos en cuenta la ratio pico diastólico/ pico sistólico expresado por el índice de resistencia encontramos un descenso del mismo con relación al índice de madurez, descenso que es menor que el encontrado en la correlación entre el índice de pulsatilidad y el índice de madurez valorado por amniocentesis, por ello el tipo de onda no solo puede venir definido por picos sistólico y diastólico sino además por la forma de la onda que numéricamente se expresa por el índice de pulsatilidad.

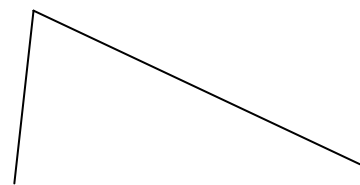
4.5. ESTUDIO DE LAS ONDAS DE VELOCIDAD DE FLUJO

Tomando en cuenta estudios de física de flujos en grandes vasos ²⁰ vemos que un pulso arterial recogido en espectometría doppler puede ser medido totalmente como lo hace el Ip o sectorialmente. Podemos desglosar la onda de flujo en distancias eyectivas, aquella medida del valor inicial de la sístole hasta su pico máximo y distancias diastólicas, aquellas que van desde la velocidad máxima del flujo hasta el final del ciclo cardíaco. Por ello si dos vasos se encuentran ante un flujo eyectivo constante por parte del corazón con un diámetro igual (ejemplo de dos fetos a la misma edad

gestacional sin elementos externos concurrentes), mostrarán la misma onda de flujo. En nuestros fetos con gastos cardíacos por parte del corazón derecho homogéneos y volúmenes comparables, nos hallamos ante ondas diferentes. ¿Cuál sería la posible explicación? La física nos ayuda a la misma, pues si contenido y frecuencia cardíaca son comparables, solo puede cambiar el continente, es decir el vaso tiene un calibre mayor, posiblemente adaptativo a las circunstancias fetales que convierte la onda de flujo en una onda de descenso diastólico más sostenido (las definidas como ondas tipo 2).



Vasoconstricción



Vasodilatación

4.6. INFLUENCIA DE LA VARIABLE RETRASO DE CRECIMIENTO

En cuanto a los retrasos de crecimiento algunos autores describen flujos intrapulmonares menores a los hallados en gestaciones normotrópicas ^{115,21} nosotros no lo encontramos. Esta eventual discrepancia con nuestros datos creemos se explicaría en el hecho que nuestros fetos con retraso de crecimiento no presentaron

durante el momento del estudio signos indirectos de hipoxia, como sería patrones de doppler umbilical patológicos o test no estresantes patológicos. La variable retraso de crecimiento no actúa como confusora de IPP ya que no varía el coeficiente B de IPP (que pasa de -47.777 a -48.756) ni vale la pena introducirla en el modelo porque no disminuye el error estándar (al revés, lo aumenta incluso: de 7.854 a 7.925).

4.7. INFLUENCIA DEL EMPLEO DE CORTICOIDES EN EL ESTUDIO

La confección de tres grupos en cuanto a la administración materna de corticoides con finalidad madurativa fetal, se hacía imprescindible después del trabajo de Cynober¹¹⁵ en el que se describe en un mismo feto un descenso en el IP pulmonar tras inyección de corticoides a la gestante. Es conocido que la administración de corticoides no modifica sustancialmente el estado hemodinámico del feto de una forma sustancial¹¹⁶.

En nuestro estudio se confeccionan tres grupos en cuanto a la ausencia de administración o no y en caso afirmativo, el tiempo de latencia de la última dosis inferior o superior a 24 horas. Nosotros no hallamos diferencias entre los tres grupos, ni en cuanto a índices de pulsatilidad ni la relación de estos con la variable Tdx.

Pensamos que el índice de pulsatilidad puede modificarse tras la administración de corticoides maternos, probablemente no por un efecto hemodinámico puro, sino como un signo indirecto de maduración pulmonar. Por ello los cambios hallados serían más sostenidos y estarían más en función del estado fetal en el momento de la amniocentesis y la ecografía que del efecto directo de la medicación sobre hemodinamia pulmonar.

4.8. CONCLUSIONES A LA APLICACIÓN DE REGRESIONES SIMPLES

Pensamos que este estudio se acerca más hacia el desarrollo fetal estructural, que al desarrollo fisiológico. Es importante considerar la afirmación aparecida en la edición de 1998 del libro Williams Obstetricia¹¹⁷ dónde se postula que la madurez pulmonar previa al nacimiento depende de la capacidad pulmonar fetal en producir surfactante y no en la presencia de este material en los pulmones intrauterinos. Es decir si bien el surfactante se muestra como imprescindible para desarrollar una correcta adaptación a la vida extrauterina, lo es tanto o más (a nuestro modo de entender más) un correcto desarrollo anatómico, y en consecuencia una correcta vascularización y para que estos hechos sucedan deben acontecer diferentes sucesos. Un tiempo mínimo de gestación, un correcto desarrollo anatómico y un congruente soporte vascular. Por esto tras seguir la evolución de los neonatos de este estudio que fueron

exclaustrados a pesar de presentar determinación bioquímica de la madurez pulmonar inmaduras o dudosas (según los valores antes descritos) tan solo dos presentaron enfermedad de la membrana hialina ¹¹⁸, y ninguno entre los considerados maduros. Es por ello que el score utilizado en nuestro estudio, la amniocentesis de madurez representa un dato más en este entramado de desarrollo pulmonar, que necesita indefectiblemente ir acompañado de un progreso anatómico, medido por semanas gestacionales y fármacos inductores de la madurez, correcto desarrollo del árbol vascular y sostenido aporte de sangre y por ello de nutrientes y elementos formes. Por esto creo que este estudio va más en la dirección fisiológica del desarrollo de la madurez que en un determinante clínico de utilidad indiscutible.

Conclusión: pensamos que el descenso que hasta ahora se conocía de las resistencias intrapulmonares a lo largo de la gestación se confirma con este trabajo. Además nos encontramos ante una técnica que podría ser empleada en aquellos casos en que la determinación bioquímica de la madurez pulmonar de madurez presentase alguna contraindicación absoluta.

4.9. RESULTADOS MULTIVARIABLES

Aplicación de las tres variables

La necesidad de emplear más de una variable obedece a nuestro entender a dos hechos:

- a) aprovechar las posibilidades del estudio.
- b) generar un estudio predictivo fácilmente reproducibles por otros investigadores.

Hemos utilizado semanas gestacionales, índice de resistencia e índice de pulsatilidad, para correlacionarlos con nuestra variable principal, el índice Tdx. Se trata de tres variables técnicamente reproducibles y sencillas para generar un modelo predictivo.

Las técnicas estadísticas actualmente en uso en medicina nos permiten elaborar modelos predictivos en forma de curvas ROC, en nuestro caso alcanzamos un área bajo la curva de 0,857, es decir, si aplicamos los resultados obtenidos en nuestro estudio y con ellos intentamos clasificar los pacientes en maduros o inmaduros, lograríamos un 85% de éxito solo con el empleo de estas tres variables referidas.

Creemos que este estudio se presta a la aplicación de técnicas prospectivas y siendo los resultados obtenidos los aquí presentados nos debería plantear, con ciertas reservas, el estudio doppler

presentado como una técnica a ser valorada como aplicable en un futuro.

Modelo multivariable completo

En este caso la ecuación presentada introduce 7 variables. Se han configurado diversos modelos matemáticos a fin de conseguir el mejor modelo predictivo. La fórmula presentada presenta dos importantes avances:

Incluye las variables más rentables y el producto de las que se hallan relacionadas. Este hecho pensamos es un valor añadido al estudio, puesto que la entrada de nuevas variables que contengan producto de las simples implica que la manipulación externa de una de ellas, iría en detrimento del resultado y nos permite y obliga a la vez ceñirnos estrictamente a los resultados obtenidos.

Alcanza una $R = 0,704$, es decir, conocemos con la aplicación de este modelo el 50% de la variancia explicada por las variables de nuestro estudio. Usando este modelo conseguimos mejorar el área bajo la curva, alcanzando un 87% de predicción acertada aplicando el mismo. Alcanzamos valores predictivos positivo y negativo elevados con sensibilidad y especificidad aceptables.

CONCLUSIONES

1. Encontramos correlación entre el índice de madurez pulmonar determinado mediante determinaciones bioquímicas y el índice de pulsatilidad pulmonar fetal medido por doppler.
2. Encontramos correlación entre el índice de madurez pulmonar fetal medido por determinaciones bioquímicas y la edad gestacional.
3. Encontramos correlación entre los niveles del índice de pulsatilidad pulmonar fetal medido por doppler y la edad gestacional.
4. No encontramos aumentos significativos del pico sistólico a lo largo del avance de la edad gestacional.
5. El retraso de crecimiento en los fetos estudiados no implica diferencias en cuanto a los índices doppler pulmonares en relación con los fetos de desarrollo ponderal adecuado.
6. El empleo de corticoides no muestra modificaciones en los índices pulmonares durante este estudio.

ANEXOS

Base de datos

Correlación del estudio básico con gestaciones normales

Valores de corte de las curvas ROC

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ikegami M; Polk D; Jobe A Minimum interval from foetal betamethasone treatment to postnatal lung responses in preterm lambs. Am J Obstet Gynecol. May. 1996. 174(5). P 1408-13.
- ² Enid Gilbert-Barness : Respiratory System;in Potters Pathology of the foetus and infant De Mosby (Florida) Cap 19 pag.712-68 1996
- ³ Hislop AA. Wigglesworth J. Desai R. Alveolar development in human fetus and infant. Early Hum. Dev. 1986.13:1-12
- ⁴ Askin F. Khun C. The cellular origin of pulmonary surfactant. Lab. Invest.1971 25:260-268 surfactante
- ⁵ Abman S. Groothuis J.: Pathophisiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia: current issues, Ped Clin North Am 1994 41:514,
- ⁶ Gluck L. Kulovich M. Borer R. Brenner PH. Anderson G. Spellacy W. Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. Am. J. Obstet. Gynecol 1971;109:440-5
- ⁷ Report by M.R.C. Working party on Amniocentesis: An assessment of the hazards of amniocentesis. Br J. Obstet. Gynecol. 1978 2:1-41
- ⁸ Vela A.: Caracterización tisular ecográfica de la placenta. Correlación con la edad gestacional, la madurez pulmonar fetal y la clasificación de Grannum. Estudio de textura. Tesis Doctoral. Universitat de Barcelona 1993
- ⁹ Roberts AB; Mitchell JM Direct ultrasonographic measurement of foetal lung length in normal pregnancies and pregnancies complicated by prolonged rupture of membranes.Am J Obstet Gynecol. 1990 Nov. 163(5 Pt 1). P 1560-6.
- ¹⁰ Adler RS; Rubin JM; Bland PH; Carson PL Quantitative tissue motion analysis of digitized M-mode images: gestational differences of fetal lung. Ultrasound Med Biol. 1990. 16(6). P 561-9.

-
- ¹¹ Torres A. :Estudio de la madurez pulmonar fetal mediante caracterización tisular por ecografía. Análisis de textura. Tesis Doctoral. Universitat de Barcelona 1991
- ¹² Baker F., Baker D., Nayion A. : Ultrasonic duplex echo doppler scanner IEEE. Trans. Biomed. Eng BME 1974;21:2-109,
- ¹³ Fitzgerald D.E. y Drumn J.: Non invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound a new method. Br. Med. J. ;1450,
- ¹⁴ Wladimiroff J. Predicting pulmonary hipoplasia: assessment of lung volume or lung function or both? Comment on ultrasound Obstet Gynecol 1998;11(3):164-6
- ¹⁵ Levin D. Rudolph A. Heymann M. Phibbs R. Morphologic development of the pulmonary vascular bed in fetal lambs. Circulation 1976; 53:144-151
- ¹⁶ Difiore J. Fauza D. Slavin R. Wilson J. Experimental fetal tracheal ligation and congenital diaphragmatic hernia: a pulmonary vascular morphometric analysis. J. Ped. Surv. 1995;7:917-924
- ¹⁷ Emerson D. Cartier M. De Vore G. Altieri L. Felker R. Smith W. Distal pulmonary artery branches in the human fetus: new observation with color flow and pulsed doppler. J. Ultras. Med. 1991 10:19
- ¹⁸ Mitchell J. Roberts B. Lee A. Doppler waveforms from the pulmonary arterial system in normal fetuses and those with pulmonary hipoplasia. Ultrasound Obstet Gynecol: 1998;11 ; 167-72
- ¹⁹ Rasanen J. Hutha J. Weiner S. Wood D. Ludomirski A. Fetal branch pulmonary arterial vascular impedance during the second half of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1441-9
- ²⁰ Chaoui R. Taddei F. Rizzo G. Lenz F. Bollmann R. Doppler echocardiography of the main stems of the pulmonary arteries in the normal human fetus. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998;11:173-9

-
- ²¹ Rizzo G. Capponi A. Chaoui R. Taddei T. Arduini D. Romanini C. Blood flow velocity waveforms from peripheral pulmonary arteries in normally grown and growth retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8:87-92
- ²² Gosling G. Dunbar G. King D. Newman D. Side C. Woodcock J. Fitzgerald DE. Kates J. MacMillan D. The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by noninvasive ultrasound technique. *Angiology* 1971;22;52-5
- ²³ Rudolph M. Fetal and neonatal pulmonary circulation. *Annu Rev physiol* 1979;41;383-95
- ²⁴ Witschi E. Development of vertebrals 1;588 Philadelphia Ed Saunders 1956
- ²⁵ Cudmore R. Emery JL. Mithol A. Postnatal growth of the bronchi and bronchiols *Arch Dis Child* 1962;37;481
- ²⁶ Dollander A Ferrot R. Elementos de Embriología. Embriología general ;336 Ed. Limusa México 1986
- ²⁷ Smith B. Post M. Fibroblast pneumocyte factor *Am J Physiol* 1989;257;1174-8
- ²⁸ Hislop AA. Wigglesworth JS. Desai R.. Alveolar development in the human fetus and infant. *Early Hum. Dev.* 1986;13:1-12,
- ²⁹ Langston C. Kida K. Reed M. Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am. Rev. respir. Dis*1984;129:607-13
- ³⁰ Emery J. The anatomy of the developing lung. Hemmener London 1969
- ³¹ Hislop AA. Reid L. Formation of the pulmonary vasculature. Hodson WA ed. *Development of the lung.* Marcel Dekker NY 1977
- ³² Reid L. The pulmonary circulation: remodelling in growth and disease. *Am Rev Resp Dis* ;119;531:1979
- ³³ Jeffrey PK. Ultrastructure of airway epithelium and submucosal gland during development. Hodson W ed. *Development of the lung* NY 1977
- ³⁴ Iiggins GC. Fetal lung maturation. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 34;247. 1994
- ³⁵ Rudolph AM. Heymann MA. Circulatory changes during growth in the fetal lamb. *Cir Res* 1970;26:289-99

-
- ³⁶ Morin FC III. Egan E. Ferguson W. Lundgren E. Development of pulmonary vascular response to oxygen. *Am J Physiol* 1988;23:542-6
- ³⁷ Morin FC III. Egan EA. Pulmonary hemodynamics in fetal lambs during development at normal and increased oxygen tension. *J Appl Physiol* 1992;73:213-18
- ³⁸ Adzick S. Outwater K. Harrison M. Davies P. Glick P. DeLorimier A. Reid L. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IV. An early gestational fetal lamb model morphometric analysis. *J Ped Surg* 1985;20:673-80
- ³⁹ O'toole S. Karamanoukian H. Morin III FC. Holm B. Egan E. Azizkhan R. Glick P. surfactant decrease pulmonary vascular resistance and increases pulmonary blood flow in fetal lamb model of congenital diaphragmatic hernia
- ⁴⁰ Sylvester K. Rasanen J. Kitano Y. Flake A. Combreholme T. Adzick S. Tracheal occlusion reverses the high impedance to flow in the fetal pulmonary circulation and normalizes its physiological response to oxygen at full term. *J Ped Surg* 1998;33:1071-75
- ⁴¹ Humphreys PW, Normand I, Reynolds E. Satrang LB. Pulmonary lymph flow and the uptake of liquid from the lungs of the lamb at the start of breathing. *J Physiol* 2:193:1967
- ⁴² Winglesworth J. Desai R. Is fetal respiratory major determinant of perinatal survival? *Lancet* 264-67:1982
- ⁴³ Mandelbaum B. Evans T Life in the amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 104;365:1969
- ⁴⁴ Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. Harrison M. Mychaliska G. Albanese C. Jennings R. Farrell J. Hawgood S. Sandberg P. Levine A. Lobo E. Filly R. *J Pediatr Surg* 33;101-22;1998

-
- ⁴⁵ Cabero L. En diagnóstico prenatal del síndrome del distress respiratorio. Ed. Salvat Barcelona 1976:39-81
- ⁴⁶ Avery M. Mead J. Surface properties in relation to atelectasia and hyaline membrane disease. *Am j Dis Child* 97;517:1959
- ⁴⁷ Keidel W. Gluck L. Lipid biochemestr and biochemical development of the lung. In Scarpelli E. : *Pulmonary Physiology of the foetus Newborn and child.* Philadelphia, Lea and Feibeger :96;1975
- ⁴⁸ Farrell P. Avery M. Hyaline membrane disease. *Am Rev resp Dis* 111;657:1975
- ⁴⁹ Clements J. Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* 95;170:1957
- ⁵⁰ Campiche M. Gautier A. Hernández E. Reymond A. An Electromicroscope study of fetal development of the human lung. *Pediatrics* 32;976:1963
- ⁵¹ Houry AH. Bliss WR. Ultrasonic visualisation of soft tissue structures of the body.j. *Lab. Clin. Med.* 1952;40:579.
- ⁵² Gonçalves L. Jenty P. Pipper J. The accuracy of prenatal ultrasonography in detecting congenital anomalies. *An J Obstet Gynecol* 171;1606-10:1994
- ⁵³ Yosimura S. Masuzaki H. Gotoh H. Fukuda h. Ishimura T.. Ultrasonograpjic prediciton of luteal pulmonary hypoplasia:comparison of eight different ultrasonographic parameters. 175;477-83:1996
- ⁵⁴ Tolino A. Granata P. Chiacchi G. Graziano E. Ultrasound placental study and lung maturity. *Clin Exp Obstet Gynecol* 10;208-9:1983
- ⁵⁵ Loret de Mola J. Judge N. Entsminger C. De Viney M. Muise K. Duchon M. Indirect prediction of fetal lung maturity. Value of ultrasonographic colonic and placental grading. *J Reprod Med* 43;898-902:1998
- ⁵⁶ D'Arcy T. Hughes SW. Chui W. Clark T. Milner AD. SaundersJ. Maxwell D. Estimation of fetal lung volume using enhaced 3-dimensional ultrasound: a new method and first result. *Br J Obstet Gynaecol* 103;1015-20:1996

-
- ⁵⁷ Laudy J. Janssen M. Struyk P. Stijnen T. Wladimiroff J. Three dimensional ultrasonography of normal fetal lung volume a preliminary study. *Ultrasound ObstetGynecol* 11;13-6:1998
- ⁵⁸ Fenton B. Lin CS. Seydel F. Macedonia C. Lecithin can be detected by volume-selected proton MR spectroscopy using a 1.5 T whole body scanner: a potentially non invasive method for the prenatal assessment of fetal lung maturity. *Prenat Diagn* 18;1263-6:1998
- ⁵⁹ Duncan K. Gowland P. Freeman A. Moore R. Baker P. Johnson IR. The changes in magnetic resonance properties of the fetal lungs: a first result and potential tool for the non invasive in utero demonstration of fetal lung maturation. *Br J Obstet Gynaecol* 106;122-5:1999
- ⁶⁰ Barclay A., Barcroft, J.; Barron, D. y Kranklin, J.: A radiographic demonstration of the circulation through the heart in the adult and in the fetus, and the identification of the ductus arteriosus. *Br.J.Radiol* 1939; 12:505-9
- ⁶¹ Barcroft J.: Foetal circulation and respiration. *Physiol.Rev.* 1936;16:103-28,
- ⁶² Lind J. Stern I. Wagelius K. human foetal and neonatal circulation. Charles c. thomas, Springfield 1964
- ⁶³ Fitzgerald D. Drumm J. Non invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound a new method. *Br Med J* 1977;1450
- ⁶⁴ Downing G. Yarlagadda AP. Maulik D. Comparison of pulsatility index and input impedance parameters in a model of altered hemodynamics. *J Ultrasound Med* 1991;10:317-21
- ⁶⁵ St John Sutton. M Groves A. McNeil A. Sharland G. Allan L. Assessment of changes in blood flows through the lungs and foramen ovale in the human fetus with gestational age: a prospective doppler echocardiographic study. *Br Heart J* :1994;232-7
- ⁶⁶ FitzGerald D, Drumm J. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br. Med. J* 2;1450-1:1977

-
- ⁶⁷ Gill R. Kossoff G. Pulsed doppler combined with b- mode imaging for blood flow measurement. *C. Obstet Gynecol* 6:131-9:1979
- ⁶⁸ Eik-Nes S. Marsal K. Kristoffersen K. Methodology and basic problems related to blood flow studies in human fetus. *Ultra med Biol*;10, 329-37:1984
- ⁶⁹ Gosling R. King D. Ultrasonic angiology. En Arcus Adamson.(ed). Edinburgh 1975
- ⁷⁰ Gill R. Doppler ultrasound : physical aspects. *Semin Perinatol* 292-9:1987
- ⁷¹ Nathaniels P. Maulik D. Yarlagada P. Figueroa J. Animals model for the study of maternal-fetal physiology and patophysiology. En *Doppler Ultrasound measurement of maternal-fetal Hemodynamics*. 283-300:NY 1987
- ⁷² Mo L. Bascom P. Ritchie K. McCowan L. Atransmission line modeling approach to the interpretation of uterine doppler waveforms. *Ultras med Biol* 14;365-76:1988
- ⁷³ Marsöl C. Citado en *Doppler en obstetricie*. Carreras et al. Salvat Ed. Barcelon p. 73 :1993
- ⁷⁴ Baker A. Evans D. Pryterch D. Morton D. Bentley S. Asher M. Bell P. Some failing in pulsatility index and damping factor. *Ultra Med Biol*;12:875-81:1986
- ⁷⁵ Harper M. Lorenz WB. Inmature lecithin/esphingomyelin ratios and respiratory course. *Am J Obstet Gynecol* 168;808:193
- ⁷⁶ Husley T. Alexander G. Robillard P. Annibale D. Keenan A. Hyaline membrane disease: the role of ethnicity and maternal risk characteristics. *Am J obstet Gynecol* 168;572-6:1993
- ⁷⁷ Ojomo E. Coustan D. Absence of evidence of pulmonary maturity at amniocentesis in term infants of diabetic mothers. *Am J obste Gynecol* 163;954-8:1990
- ⁷⁸ Low J. Panagiotopoulos C. Derrick. E. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 170;1081:1994

-
- ⁷⁹ Whittle M. Wilson A. Whitfield C. Paton R. Logan R. Amniotic fluid phosphatidylglycerol and the lecithin sphingomyelin ratio in the assessment of fetal lung maturity. *Br J Obstet Gynaecol* 169;951-4:1993
- ⁸⁰ Clements J. Platzker AC. Tierney D. Hobel CI. Creasy R. Margolis A. Thibeault D. Tooley W. Oh W. Assessment of the risk of respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid *N Engl J Med* 286;1077:1972
- ⁸¹ Schlueter M. Phibbs R. Creasy R. Clements J. Tooley W. Antenatal prediction of graduated risk of hyaline membrane disease by amniotic fluid foam test of surfactant. *Am J Obstet Gynecol* 134;761-8:1979
- ⁸² Welch R. Woods J. Yancey M. Sarno A. The efficacy of a rapid lamellar body count assay in predicting fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 174;335-7:1996
- ⁸³ Beinlich A. Fischass C. Kaufmann M. Schlosser R. Dericks-Tan J. Lamellar body counts in amniotic fluid for prediction of fetal lung maturity
- ⁸⁴ Rusell JC. Cooper CM. Ketchum C. Torday J. Richardson D. Holt J. Kaplan L. Swanson JR. Ivie W. Multicentric evaluation of TDx test for assessing fetal lung maturity. *Clin Chem* 35;1005-10:1989
- ⁸⁵ Steinfeld J. Samuels P. Bulley M. Cohen A. Goodman D. Senior MB. The utility of the TDx test in assessment of fetal lung maturity
- ⁸⁶ Yapar E. Gokmen O. Comparison of two test to assessing fetal lung maturation. *J Reprod Med* 40;423-6:1995
- ⁸⁷ Rohls E. Chaing S. Chapman JF. Analytical and clinical evaluation of refraction index on fetal amniotic fluid in fetal lung maturity. *Clin Chem* 42;1841-8:1996
- ⁸⁸ Nadler 1970 citado por Cabero en Diagnóstico prenatal del síndrome del distress respiratorio. Ed Salvat Barcelona 1974
- ⁸⁹ Strack CM. Smith RS Lagraunder M. Batton DG. Lorenz R. Need for urgent delivery after third-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 95;48-50:2000

-
- ⁹⁰ Alexander J. Ramus R. Jackson G. Serceley B. Wendel G. Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers. *Infect Dis Obstet Gynecol* 7;283-6:1999
- ⁹¹ Lewis AB. Heymann M. Rudolph AM. Gestational changes in pulmonary vascular responses in fetal lambs in utero. *Circ Res* 1976;39:536-41
- ⁹² Rasanen J. Wood D. Weiner S. Ludomirski A. Hutha J. Role of the pulmonary circulation in distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation* 1996;94:1068-73
- ⁹³ Macklon N. Laudy J. Mulder P. Wladimiroff J. Behavior-state-Dependent changes in human fetal pulmonary blood flow velocity waveforms 1999;93:184-8
- ⁹⁴ Laudy J. Ridder M. Wladimiroff J. Doppler velocimetry in branch pulmonary arteries of normal human fetuses during the second half of gestation *Pediatr Res* 1997;41:897-901
- ⁹⁵ Angelini A. Allan LD. Anderson RH. Crawford DC. Chita S. Ho SY: Measurement of the dimensions of aortic and pulmonary pathways in the human fetus: a correlative echocardiographic and morphometric study *BR Heart J* 1988;60:221-6
- ⁹⁶ Achiron R. Heggesh J. Mashiach S. Lipitz S. Rotstein Z. Peripheral right artery blood flow velocimetry: doppler sonographic study of normal and abnormal fetuses. *J Ultrasound Med* 1998;17:687-92
- ⁹⁷ Roth P. Agnani G. Arbez-Gindre F. Pauchard J. Burguet A. Schaal JP. Maillet R. Use of energy color doppler in visualizing fetal pulmonary vascularization to predict absence of severe pulmonary hypoplasia. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:153-7
- ⁹⁸ Rizzo G. Capponi A. Angellini E. Mazzoleni A. Romanini C. Blood flow velocity waveforms from fetal peripheral pulmonary arteries in pregnancies with preterm premature rupture of the membrane: relationship with pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:98-103

-
- ⁹⁹ Gosling G. Dunbar G. King D. Newman D. Side C. Woodcock J. Fitzgerald DE. Kates J. MacMillan D. The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by noninvasive ultrasound technique. *Angiology* 1971;22;52-5
- 100 Dilella BA. Ku F. Doyle I. Whitting J. Six alternative methods to the lecithin / sphingomyelin ratio in amniotic fluid for assessing fetal lung mat. *Ann. Clin. Biochem* 1997;34:106-8
- ¹⁰¹ Santamaría R. Verdú J. Martín García G. Tablas españolas de pesos neonatales según la edad gestacional En Menarini S.A. 1998. Barcelona
- ¹⁰² Bishop Y. Fienberg S. Holland P. *Discrete multivariate analysis: theory and practice*. Cambridge, MA MIT Press 1975
- ¹⁰³ Mallows CL. Some comments on Cp Technometrics 1973; 15 :661-75
- ¹⁰⁴ Domènech JM. *Análisis multivariante en Ciencias de la Salud. Modelos de Regresión*. Barcelona 1999 Signo SA
- ¹⁰⁵ *Manual estadística para postgraduados*. Ed Salvat Barcelona 1997
- ¹⁰⁶ Hanley JA. McNeil BJ. The meaning and use of the area under Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36
- ¹⁰⁷ Hanley JA. McNeil BJ. A method of comparing the areas under Receiver Operating Characteristics curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:29-36
- ¹⁰⁸ Van Eyck. Van der Mooren K. Wladimiroff J. Ductus arteriosus flow velocity modulation by fetal breathing movements as a measure of fetal lung development. *Am J Obstet Gynecol* 163;558-66:1990
- ¹⁰⁹ Canadian preterm labour investigation group. Treatment of preterm labour with a beta adrenergic agonist ritodrine. *N Eng J Med* 1992;327;308-12
- ¹¹⁰ Flescher A. Schulman H. Famokides G. Umbilical artery velocity waveforms and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1985;15;502-7
- ¹¹¹ Liley A. Liquor amnii analysis in the management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;6;1359-70

-
- ¹¹² Laudy JA; Gaillard JL; v.d. Anker JN; Tibboel D; Wladimiroff JW Doppler ultrasound imaging: a new technique to detect lung hypoplasia before birth? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 ;3:189-92.
- ¹¹³ Macklon N. Laudy J. Muldr P. Wladimiroff J. Behavior-state-dependent changes in human fetal pulmonary blood flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol* 1999;93:184-8
- ¹¹⁴ Dubiel M. Gudmundsson S. Pirhonen J. Breborowicz G. Marsal K. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1977;10;272-6
- ¹¹⁵ Cynober E. Cabrol D. Haddad B. Gabriel C. Moretti J. Gamghui S. Jeny R. Fetal pulmonary artery doppler waveform: a preliminary report. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:226-31
- ¹¹⁶ Saady R. Benett PR. Recent advances in therapeutic management of preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 11;131-9:1999
- ¹¹⁷ Williams *Obstetricia* cap 7 Desarrollo morfológico y funcional del feto p.158 Ed Panamericana. Buenos Aires 1998
- ¹¹⁸ Padin M. Cabré S. Lailla JM. Membrana hialina en Rn prematuros. Abstract XIV Congreso Nacional de Perinatología Madrid Setiembre 1999