



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**Unidad Médica de Alta Especialidad**

**Hospital de Gineco-Obstetricia Número 3**

**Centro Médico Nacional "La Raza"**

**CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DOPPLER TIEMPO DE ACELERACIÓN /  
TIEMPO DE EYECCIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR FETAL Y EL SÍNDROME DE  
DISTRÉS RESPIRATORIO EN HIJOS DE MADRE DIABÉTICA.**

**T E S I S**

**Que para obtener el Diploma de Subespecialidad en  
MEDICINA MATERNO FETAL**

**PRESENTA**

**DRA. CITLALI FIGUEROA GARCÍA**

**ASESOR**

**DR. EDGAR MENDOZA REYES**

**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL**

**R-2015-3504-33**

**MÉXICO, D.F.**

**2015**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOBSTETRICIA NÚMERO 3  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

---

**DR JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ  
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**

---

**DRA GUADALUPE VELOZ MARTINEZ  
JEFA DE LA DIVISION DE INVESTIGACION EN SALUD**

---

**DRA VERÓNICA QUINTANA ROMERO  
JEFA DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN**

---

**DR. GILBERTO TENA ALAVEZ  
PROFESOR TITULAR DEL  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNO FETAL**

---

**DR. EDGAR MENDOZA REYES  
ASESOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL**

*Gracias Dios padre por permitirme ser tu instrumento.*

*El Señor es mi pastor nada me faltará (Sal-23)*

*Mi fortaleza, mi orgullo, mi todo.*

*Son grandes a pesar de ser tan pequeños, mis angelitos: Fer y Kikin.*

*Gracias por su madurez y apoyo...los quiero mucho!!!*

*Gracias infinitas a mis padres Manuel y Ana, todo lo logrado es éxito suyo.*

*A mis hermanos Luz María y Emmanuel y a mi sobrino Emmanuel,  
a mis abuelos Luz y Federico (q.e.p.d) agradezco su apoyo y su cariño.*

*A mis compañeros por sus enseñanzas, apoyo y amistad:*

*Agni, Tania, Bere, Yoshio, Edwin, Vale, Wendy y Fernando.*

*Dr. David Ramírez Sosa, lejos o cerca, siempre conmigo...Gracias, lo logramos!!!*

*Dr. Edgar Mendoza Reyes, sinceramente gracias por ser nuestro maestro.*

# Índice

Antecedentes .....	1
Desarrollo pulmonar fetal .....	1
Síndrome de Distrés Respiratorio .....	1
Valoración de la madurez pulmonar fetal.....	2
Aceleración / Eyección de la Arteria Pulmonar (TA / TE) .....	3
Hijos de madre diabética.....	6
Planteamiento del problema.....	8
Justificación .....	9
Objetivo General .....	10
Objetivos Específicos.....	10
Hipótesis de trabajo .....	11
Hipótesis nula .....	11
Hipótesis alterna .....	11
Material y Métodos.....	12
Diseño.....	12
Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo y analítico.....	12
Universo de trabajo.....	12
Tamaño de la muestra.....	12
Forma de selección de los sujetos de estudio.....	12
Criterios de selección .....	12
Definición de variables .....	14
Descripción General del Estudio .....	20
Principios Éticos.....	22
Recursos, financiamiento y factibilidad .....	22
Bioseguridad.....	23
Resultados .....	24

Análisis descriptivo.....	24
Análisis inferencial.....	27
Discusión .....	30
Conclusiones.....	33
Bibliografía.....	34
Anexos .....	37
Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos.....	37
Anexo 2. Hoja de Consentimiento Informado.....	38

## Resumen

**Introducción:** En la Diabetes Mellitus materna, la exposición del feto a concentraciones elevadas de glucosa y al hiperinsulinismo durante el segundo y tercer trimestre se relaciona a una mayor morbilidad y mortalidad en el Recién Nacido. Una de las complicaciones es el Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR), el cual es producido por una inhibición en la producción del factor surfactante y retraso en la maduración pulmonar. En la actualidad es posible determinar la madurez pulmonar fetal mediante el uso de diversos índices bioquímicos en el líquido amniótico y más recientemente a través de diversos índices obtenidos mediante ultrasonido Doppler de la arteria pulmonar, lo que se considera un método menos invasivo y sin efectos adversos en la gestación. En particular, el índice tiempo aceleración/ eyección de la arteria pulmonar (TA/TE-AP) se ha validado en diversos estudios mediante su correlación con los índices bioquímicos y además ha mostrado ser un predictor del desarrollo de SDR. Hasta el momento no existen reportes en México que hagan referencia a la utilidad del índice TA/TE-AP de la arteria pulmonar para valorar la madurez pulmonar y la presentación de SDR en recién nacidos de madre diabética con el propósito de que este método no invasivo pueda integrarse al protocolo de manejo de pacientes diabéticas gestantes.

**Objetivos:** Establecer la correlación entre el índice TA/TE-AP fetal y la presencia de SDR en recién nacidos de madre diabética.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, analítico y comparativo en pacientes de 18 a 45 años de edad con embarazo mayor de 37 semanas de edad gestacional y Diabetes Mellitus ( $n=42$ ). Se efectuó la medición del índice TA/TE-AP fetal por ultrasonografía Doppler con un solo observador y utilizando un equipo Toshiba Xario XG® con sonda convexa PVT 375BT de 3.5 MHz. En caso de resolverse el embarazo en tiempo mayor a una semana se realizaría nuevamente una medición del índice TA/TE-AP y se eliminaría el registro previo, sin embargo a todas las pacientes fue suficiente una sola medición. Se dio seguimiento a las pacientes hasta la conclusión del embarazo y se midió la presencia de SDR y complicaciones en los recién nacidos. Se realizó la estadística descriptiva y analítica mediante prueba t de Student, ANOVA de un factor, r de Pearson y chi cuadrada según sea el caso, considerando un nivel de significancia  $\alpha$  de 0.05 y un intervalo de confianza del 95%.

**Resultados:** En nuestro estudio se observó que hasta un 35.7% de los fetos en embarazadas diabéticas entre las 37 y 41 semanas de edad gestacional presentan mediante ecografía Doppler, un índice TA/TE de la Arteria Pulmonar menor de 0.3149 y sugestivo de Inmadurez Pulmonar. Aunque la presentación de Síndrome de Distrés Respiratorio fue de 0%, se observaron casos de recién nacidos con Taquipnea Transitoria del Recién Nacido, necesidad de soporte ventilatorio fase I, o bien, con dificultad respiratoria leve en la valoración inicial a los 5 minutos mediante la escala de Silverman Andersen. El TA/TE-AP mostró diferencias estadísticamente significativas en sus medias en los recién nacidos con y sin patología respiratoria. También observamos en forma significativa una mayor proporción de casos de patología respiratoria en los grupos de pacientes conformados según el resultado del índice TA/TE-AP y el punto de corte de 0.3149.

**Conclusiones:** Proponemos que el TA/TE-AP es útil y puede recomendarse e incluirse de manera rutinaria en el seguimiento y valoración prenatal de pacientes embarazadas con diabetes mellitus para predecir la presencia de patología respiratoria y no sólo SDR. Sugerimos la realización de estudios prospectivos más grandes, con controles sanos y con nacimientos a través de parto que permitan controlar las variables de confusión y confirmar nuestros hallazgos.

**Palabras clave:** índice tiempo de aceleración y tiempo de eyección de la arteria pulmonar, diabetes mellitus gestacional, diabetes mellitus pregestacional, síndrome de distrés respiratorio, taquipnea transitoria del recién nacido.

## Antecedentes

### Desarrollo pulmonar fetal

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 la vida extrauterina. Este desarrollo presenta una evolución secuencial, paralela a la edad gestacional, pero puede variar de un feto a otro y puede ser modificado mediante diversas intervenciones <sup>1</sup>.

El desarrollo pulmonar inicia aproximadamente 3 semanas después de la fecundación y continúa hasta la infancia. De las semanas 16 a 24 de gestación, los bronquiolos tempranos se desarrollan y el epitelio se vasculariza y diferencia. Es en la fase alveolar del desarrollo pulmonar, que comienza aproximadamente en la semana 22 a 23 de gestación, ocurre la división de los bronquiolos así como la formación de los alveolos. La proliferación concomitante de los capilares alrededor de estos alveolos hace posible el intercambio de gas después del nacimiento. Los alveolos contienen neumocitos tipo II los cuales producen fosfolípidos que son “empaquetados” en los cuerpos lamelares. El surfactante es el nombre dado a un grupo de compuestos fosfolípidos que son liberados desde los cuerpos lamelares y reducen la tensión superficial dentro de los espacios alveolares <sup>2</sup>.

Una tensión superficial baja es necesaria para que los sacos alveolares permanezcan expandidos permitiendo el intercambio continuo y efectivo de gases. Durante la última parte del embarazo, la actividad fetal respiratoria permite el paso de surfactante al líquido amniótico donde puede evaluarse su cantidad y características. El componente más importante de estos compuestos es la lecitina, la cual generalmente aparece mucho antes que otro de sus componentes, el fosfatidilglicerol <sup>2</sup>.

### Síndrome de Distrés Respiratorio

La falta de este correcto desarrollo lleva al síndrome del distrés respiratorio del recién nacido, causa de gran parte de la morbi-mortalidad en el periodo neonatal. En la actualidad, el conocimiento del estado de madurez del pulmón del feto representa un elemento clave para tomar muchas decisiones clínicas <sup>3</sup>.

La deficiencia en la cantidad del surfactante en los recién nacidos prematuros conduce a una mayor tensión superficial dentro de los alveolos lo que produce colapso alveolar y dificulta el intercambio gaseoso. El resultado es la presencia de hipoxia neonatal y deterioro de la función pulmonar manifestada por acidosis e incremento del corto-circuito intrapulmonar en un cuadro denominado Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR). Los signos de SDR incluyen la presencia de taquipnea,

quejido, tiraje intercostal y cianosis, los cuales ocurren dentro de las siguientes horas al nacimiento<sup>2</sup>.

Otras complicaciones asociadas con SDR incluyen la enterocolitis necrosante, la persistencia del conducto arterioso, la hemorragia intraventricular así como la infección. Algunos sobrevivientes experimentarán displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica<sup>2</sup>.

### Valoración de la madurez pulmonar fetal

A lo largo del tiempo se han propuesto diversas técnicas para determinar el grado de desarrollo del pulmón fetal. Las pruebas de laboratorio miden tanto la concentración de componentes específicos del surfactante pulmonar (pruebas bioquímicas) como los efectos en la tensión superficial (pruebas biofísicas). Las pruebas bioquímicas incluyen la medición de la relación lecitina/esfingomielina y la determinación de la presencia de fosfatidilglicerol. Las pruebas biofísicas incluyen la polarización por fluorescencia, la cuenta de cuerpos lamelares y otros más frecuentes como el índice de estabilidad de la espuma y la densidad óptica del líquido amniótico a 650 nm. Hasta la fecha ninguna de estas pruebas ha mostrado superioridad y cada una requiere su propio estándar para determinar el riesgo de SDR neonatal. Todas ellas se consideran invasivas pues requieren de una amniocentesis para obtener una muestra de líquido amniótico<sup>2</sup>.

Así, existe en la actualidad una tendencia general a evitar el uso de los métodos invasivos para la determinación de la madurez pulmonar fetal, debido a las complicaciones de la amniocentesis<sup>4</sup>, aunque aún no se cuenta con una prueba no invasiva que se convierta en el estándar de oro para la determinación de la madurez pulmonar fetal<sup>5</sup>.

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 estable<sup>6</sup>.

Rasanen con un excelente estudio sentó las bases de la aplicación del Doppler en la evaluación de la circulación pulmonar fetal, él analiza tanto arteria pulmonar proximal como distal, consiguiendo una fiabilidad del método del 94%. Sus resultados expresaron 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. Reportó que el índice de pulsatilidad es mayor en las arterias proximales que en las distales y no hay diferencias entre las determinaciones entre ambos pulmones. Definió la morfología de las ondas y las comparó con las encontradas en estudios invasivos en animales. Justificó 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 <sup>7,8</sup>.

En 1996 se llega a la conclusión que la circulación pulmonar a término tiene un importante papel en la redistribución del gasto cardíaco <sup>8</sup>. Pero solamente en casos patológicos pues como Macklon estudió, en fetos normales sus flujos arteriales pulmonares proximales no cambian en función del estado de vigilia del feto <sup>9</sup>. Esta hipótesis la tomó Rizzo para desarrollar su estudio de circulación pulmonar en que analizó gestaciones normales y retrasos de crecimiento. En este estudio encontró 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 confirmó 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 <sup>10</sup>.

En definitiva el desarrollo morfológico del pulmón le lleva irremediamente al desarrollo de su madurez. El crecimiento anatómico debe venir acompañado de un desarrollo vascular que comporta un mayor territorio irrigable, y todo ello puede ser estudiado mediante métodos indirectos en humanos y directos en experimentos animales <sup>11</sup>.

### **Aceleración / Eyección de la Arteria Pulmonar (TA / TE)**

Una prueba no invasiva para establecer la madurez pulmonar fetal sería una opción más aceptable para las pacientes embarazadas. La madurez pulmonar fetal ha sido valorada indirectamente a través de las mediciones por ultrasonido de la anatomía pulmonar <sup>12</sup> y también a través del análisis de las ondas de velocidad de flujo (OVF) mediante Doppler <sup>13</sup>.

La medición del volumen pulmonar fetal (VPF) y de la presión de la arteria pulmonar pueden usarse potencialmente para predecir la presencia de SDR neonatal. El progreso del desarrollo funcional y estructural del pulmón fetal con el incremento de la edad gestacional se correlaciona con un cambio en el patrón de la ecogenicidad sonográfica de este órgano <sup>14</sup>.

Más aún, las ondas de velocidad de flujo de la arteria pulmonar (OVF) cambian también con la edad gestacional <sup>15</sup>. Ya en los trabajos iniciales se estudiaron las ondas de velocidad del flujo a través de la arteria pulmonar fetal apoyan la hipótesis de que este análisis puede ser un método útil para evaluar la hemodinamia pulmonar fetal con el propósito para detectar los cambios en el lecho vascular pulmonar asociados con hipoplasia pulmonar <sup>16</sup>. También se ha reportado que la presión de la arteria pulmonar disminuye en los recién nacidos con SDR después de la administración de surfactante <sup>17</sup>.

En la OVF del tronco de la arteria pulmonar se evalúa el tiempo de aceleración (TA) -que se inicia con la sístole y que concluye en el pico máximo de la misma- y el tiempo de desaceleración (TD) -

que lo consideramos desde el pico sistólico hasta el final de la sístole-, tiempo medido automáticamente en milisegundos (ms) <sup>5</sup>.

De esta manera el estudio Doppler del corazón hace posible la determinación de la función cardiocirculatoria, especialmente a través de la medición del índice mitral (E/A) y del índice tiempo de aceleración / tiempo de eyección de la arteria pulmonar (TA/TE-AP). El índice E/A determina la madurez miocárdica y el índice TA/TE-AP la resistencia vascular pulmonar <sup>13,14,18</sup>.

Desde 1983, existen publicaciones que describen la evaluación de estos tiempos en diferentes patologías. Kitabake y colaboradores describieron un acortamiento en la medida del tiempo de aceleración de la arteria pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar crónica<sup>19</sup>. Sosa y Díaz describieron el uso del índice relativo de impedancia Doppler entre el tiempo de aceleración y eyección del ductus arterioso y la arteria pulmonar fetal, como parámetro para determinar madurez pulmonar <sup>20</sup>.

Cabré, en su tesis doctoral, en el 2001, demostró la disminución progresiva de la resistencia de la arteria pulmonar conforme avanza la edad gestacional, mediante la medición del índice de pulsatilidad; describiendo las características de las ondas, comparó estos resultados con parámetros bioquímicos de madurez pulmonar encontrando correlación con ellos <sup>4</sup>. Fuke y colaboradores estudiaron la relación entre el tiempo de aceleración y eyección de las ramas de las arterias pulmonares fetales como predictor de hipoplasia pulmonar <sup>21</sup>.

En 2009 Huamán et al con el fin de determinar los valores del TA/TE-AP por ultrasonografía Doppler, en relación a la edad gestacional, y si habría un valor de corte de dicho índice que indique madurez pulmonar con valores predictivos aceptables estudiaron 79 pacientes con gestaciones únicas y sin patología, entre las 26 y 39 semanas. El grupo encontró que los valores del índice TA/TE-AP tuvieron incremento progresivo lineal con la edad gestacional (EG). Hubo diferencia significativa entre los valores de TA/TE-AP de fetos con menos de 37 semanas y aquellos con más de 37 semanas de gestación por lo que consideraron que valores iguales o mayores a 0.57 serían un indicador protector y valores menores a 0.57 serían un indicador de riesgo para mayor frecuencia de inmadurez pulmonar fetal <sup>5</sup>.

En 2010 Azpurua et al estudiaron 29 mujeres con embarazo único en las que midieron el TA/TE-AP y el índice lecitina/esfingomielina (L/E), encontraron una correlación inversamente proporcional ( $r = -0.76$ ;  $p < 0.001$ ). En su estudio ninguna otra medición de la OVF pulmonar se correlacionó con el índice L/E <sup>22</sup>.

En 2014 Caloone et al analizaron la correlación entre el índice mitral (E/A) y el TA/TE-AP con el índice L/E medido en el líquido amniótico en pacientes entre las 24 y las 39 semanas de edad gestacional. Incluyeron a 30 pacientes con una edad gestacional promedio de 37 semanas y un peso promedio de 2600 g al nacer. La correlación entre el índice E/A y L/E del líquido amniótico fue positiva ( $r =$

0.56,  $p < 0.01$ ) mientras que la correlación entre el índice TA/TE-AP y el índice L/E fue negativo significativamente ( $r = -0.44$ ,  $p < 0.01$ ). La mediana del índice E/A en grupo de pacientes con enfermedad de membrana hialina fue menor que en el grupo sin esta patología, mientras que la mediana del índice TA/TE-AP fue mayor en el grupo con enfermedad de membrana hialina que en el grupo sin esta patología <sup>23</sup>.

En el mismo año Schenone et al realizaron un estudio para determinar si el índice TA/TE-AP puede predecir con precisión los resultados de las pruebas bioquímicas de maduración pulmonar en líquido amniótico. Compararon ambos índices y mediante la metodología de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para establecer el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad para predecir los resultados del índice surfactante / albúmina. El índice TA/TE-AP se correlacionó positivamente al índice S/A ( $r = 0.56$ ,  $p < 0.0001$ ). Mediante la curva ROC correspondiente se encontró un punto de corte del índice TA/TE-AP de 0.3149 para predecir los resultados de inmadurez del índice S/A con una especificidad del 93%, sensibilidad del 73%, valor predictivo negativo de 87% y valor predictivo positivo de 85% <sup>24</sup>.

Por otra parte, Guan et al describieron los cambios en el tiempo de aceleración (TA), el tiempo de eyección (TE), la velocidad sistólica pico, la velocidad tele-diastólica, la velocidad media, el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia de la arteria pulmonar en 288 fetos sanos para establecer la capacidad de predecir la presencia de síndrome de distrés respiratorio (SDR). En un grupo de 52 embarazadas se observaron correlaciones lineales positivas significativas entre la edad gestacional y el TA, índice TA/TE-AP, velocidad pico sistólica y velocidad media. Las correlaciones de mayor fortaleza fueron con el TA y el índice TA/TE-AP. En su estudio observaron presencia de SDR en 14 pacientes (32.6%) y utilizando un punto de corte en el percentil 5 de acuerdo a la edad gestacional, encontraron que tanto el TA como el TA/TE-AP solo puede predecir la presencia de SDR con una alta sensibilidad y especificidad <sup>25</sup>.

Puma et al evaluaron el efecto del uso de corticoides prenatales sobre la medida del índice TA/TE-AP fetal en el embarazo pretérmino y su correlación con la inducción de madurez pulmonar fetal y con la morbilidad y mortalidad en el recién nacido. Reportaron que un incremento del índice TA/TE-AP en relación al basal menor al 20% (0.062) se asoció con la necesidad de intubación del neonato, masaje cardiaco, admisión en UCI y ventilación mecánica, así como con la mortalidad de los neonatos. El índice TA/TE-AP fue 0.26 antes de recibir corticoides y 0.29 luego de recibir un ciclo de corticoides. Todos los neonatos que necesitaron intubación, realización de masaje cardiaco, que ingresaron a UCIN, que necesitaron ventilación mecánica o que murieron, tuvieron luego de un ciclo de tratamiento con corticoides una variación del índice TA/TE-AP por debajo del 20%, es decir, de 0.062 <sup>26</sup>.

## Hijos de madre diabética

Se acepta que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa ocurren en 3 al 10 % de los embarazos, de hecho, la prevalencia de diabetes gestacional a nivel mundial se ha estimado en 7%<sup>27</sup>. En México, dependiendo de la prueba, los criterios diagnósticos utilizados y de la población estudiada se ha reportado entre 3% a 19.6%<sup>28-30</sup>; la Diabetes Mellitus Gestacional, definida como una intolerancia a la glucosa de grado variable y que se establece o se reconoce por primera vez durante el embarazo, representa cerca del 90% de los casos de Diabetes Mellitus en el embarazo<sup>31</sup>. Sin embargo la creciente prevalencia de Diabetes Mellitus en la población general, particularmente la tipo 2, hace que este diagnóstico se establezca en las mujeres en edades más tempranas. En la actualidad se calcula que la Diabetes Mellitus tipo 2 es responsable del 8% de los casos de Diabetes Mellitus en el embarazo y se calcula que esta enfermedad afecta a cerca del 1% de todos los embarazos<sup>31,32</sup>.

La exposición del feto a concentraciones elevadas de glucosa plasmática de la madre, durante el segundo y tercer trimestres, resulta en crecimiento fetal excesivo, hipoglucemia, ictericia, hipocalcemia, policitemia y enfermedad por deficiencia de surfactante pulmonar en el neonato y posteriormente, en niños y adultos en obesidad y diabetes<sup>33</sup>. Observaciones recientes también han señalado que los productos de tales embarazos tienen mayor riesgo de obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular<sup>34</sup>.

La diabetes pregestacional expone al feto a concentraciones elevadas de glucosa, durante el primer trimestre del embarazo, incrementando el riesgo de malformaciones congénitas (especialmente a nivel de sistema nervioso central, cardiovascular, renal y músculo-esqueléticas ) y aborto espontáneo; un estudio reciente reportó que los hijos de madres con diabetes pregestacional, comparados con hijos de embarazos no complicados, tienen un riesgo 4 a 10 veces mayor de presentar malformaciones congénitas, abortos espontáneos, óbitos y muerte neonatal<sup>35</sup>. Otros han establecido que la probabilidad de malformaciones y aborto, tiene una relación lineal con la concentración de glucosa plasmática de la madre, expresada en la concentración de Hemoglobina glucosilada (HbA1c) y este riesgo excesivo, se puede reducir, cuando la madre mantiene un excelente control glucémico en el primer trimestre del embarazo<sup>36</sup>.

Así, se reconoce que la diabetes mellitus en el embarazo se asocia frecuentemente con un incremento en la morbilidad y mortalidad neonatal<sup>37</sup>. En años recientes, la mejoría en el control prenatal de los embarazos en mujeres con diabetes ha resultado en una disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad para la madre y el recién nacido, aun así, hasta 25% de los hijos de madres diabéticas tienen alguna complicación neonatal<sup>38</sup>.

La deficiencia del factor surfactante se presenta en los recién nacidos hijos de madre diabética con una frecuencia cinco a seis veces mayor que en los neonatos de la misma edad gestacional de

madres sanas; sin embargo, mediante un estricto control metabólico durante el embarazo de mujeres diabéticas es posible eliminar tal diferencia <sup>39</sup>.

Junto con las malformaciones congénitas, son las dos principales causas de mortalidad en estos niños. El hiperinsulinismo fetal inhibe la producción del factor surfactante y retrasa la maduración pulmonar, al bloquear o disminuir los receptores pulmonares de glucocorticoides o bien por inhibir a las enzimas que actúan en la síntesis de los fosfolípidos, afectando así la producción de fosfatidilcolina y de fosfatidilglicerol. La insulina disminuye también la disponibilidad de glucosa, al estimular la síntesis del glucógeno o al inhibir la glucogenólisis en la síntesis de fosfolípidos <sup>39</sup>.

Es por eso que la evaluación prenatal de la madurez pulmonar es esencial en la prevención del síndrome de dificultad respiratoria en el hijo de madre diabética. El índice de lecitina/esfingomielina de dos o más, lo que traduce madurez pulmonar en el neonato normal; en los hijos de madre diabética este índice de madurez falla en 20% de los casos (falsos positivos) por lo que es importante tomar en cuenta una concentración de fosfatidilglicerol mayor al 3%, con lo que mejora la exactitud en la predicción de madurez pulmonar <sup>40</sup>.

La cuenta de cuerpos lamelares se ha correlacionado adecuadamente con el cociente lecitina/esfingomielina ( $r = 0.51$ ,  $p < .001$ ) y fosfatidilglicerol ( $r = 0.57$ ,  $p < .001$ ) en pacientes embarazadas diabéticas según los hallazgos de DeRoche et al. En su estudio una cuenta de cuerpos lamelares de  $37.000/\mu\text{L}$  tuvo una sensibilidad de 80% y una especificidad del 100% en la predicción de madurez pulmonar fetal por métodos normalizados de análisis de fosfolípidos. Sin embargo no hubieron casos de síndrome de dificultad respiratoria neonatal en esta población de estudio <sup>41</sup>.

Más recientemente Bahaa-Eldin et al estudiaron los índices Doppler de la arteria pulmonar fetal (IP, IR, TA/TE) y su papel en la predicción del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en recién nacidos de madres diabéticas. Encontraron una correlación directa entre el índice TA/TE-AP y el desarrollo de SDR neonatal. Con un punto de corte de 0.31 encontraron que un índice TA/TE-AP mayor se asocia al desarrollo de SDR con una sensibilidad de 76.4%, especificidad de 82.5%, valor predictivo positivo de 76.2% y negativo de 79.3%) <sup>42</sup>.

## Planteamiento del problema

De acuerdo a lo anterior se planteó la siguiente pregunta de investigación:

*¿Existe correlación entre el índice Doppler TA/TE-AP fetal con la presencia de SDR en recién nacidos de madre diabética?*

## Justificación

En la Diabetes Mellitus materna, la exposición del feto a concentraciones elevadas de glucosa y al hiperinsulinismo durante el segundo y tercer trimestre se relaciona a una mayor morbilidad y mortalidad en el Recién Nacido. Una de las complicaciones es el Síndrome de Distrés Respiratorio, el cual es producido por una inhibición en la producción del factor surfactante y retraso en la maduración pulmonar. En la actualidad es posible determinar la madurez pulmonar fetal mediante el uso de diversos índices bioquímicos en el líquido amniótico y más recientemente a través de diversos índices obtenidos mediante ultrasonido Doppler de la arteria pulmonar, lo que se considera un método menos invasivo y sin efectos adversos en la gestación. En particular, el índice TA/TE-AP se ha validado en diversos estudios mediante su correlación con los índices bioquímicos y además ha mostrado ser un predictor del desarrollo de SDR.

Hasta el momento no existen reportes en México que hagan referencia a la utilidad del índice TA/TE-AP de la arteria pulmonar para valorar la madurez pulmonar y la presentación de SDR en recién nacidos de madre diabética con el propósito de que este método no invasivo pueda integrarse al protocolo de manejo de pacientes diabéticas gestantes.

## Objetivo General

Establecer la correlación entre el índice TA/TE-AP fetal y la presencia de SDR en recién nacidos de madre diabética.

## Objetivos Específicos

1. Conocer la frecuencia de presentación de alteraciones en el índice TA/TE-AP fetal en embarazos en madres diabéticas.
2. Determinar si existe correlación entre el índice TA/TE-AP fetal y la presencia de SDR en los recién nacidos de madre diabética.
3. Evaluar la correlación entre el índice TA/TE-AP fetal y las complicaciones del SDR en los recién nacidos de madre diabética.

### **Hipótesis de trabajo**

El índice TA/TE-AP fetal se correlaciona a la presencia de SDR y sus complicaciones en recién nacidos de madre diabética.

### **Hipótesis nula**

El índice TA/TE-AP fetal no se correlaciona a la presencia de SDR y sus complicaciones en recién nacidos de madre diabética.

### **Hipótesis alterna**

El índice TA/TE-AP fetal se correlaciona solo a algunos casos de SDR en recién nacidos de madre diabética.

## Material y Métodos

### Diseño

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo y analítico.

### Universo de trabajo

Pacientes embarazadas de 18 a 45 años de edad entre las 37 y las 41 semanas de edad gestacional con diagnóstico de Diabetes Mellitus gestacional y pregestacional, que se encontraban en el Servicio de Medicina Fetal de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3 del Centro Médico Nacional "La Raza" del I.M.S.S. a partir del mes de Junio de 2015.

### Tamaño de la muestra

De acuerdo a la fórmula:

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$$

Donde Z es el valor estadístico para el nivel de confianza, en este caso 95% (alfa = 0.05) Z = 1.64, P es la prevalencia esperada o proporción, en este caso la proporción de SDR en recién nacidos de madre diabética que se reportó en un estudio reciente del 15%<sup>42</sup>, por lo que P = 0.15; d, o precisión, en este caso considerada de 10%, d = 0.10, es decir un poder del 90%. Sustituyendo en la fórmula se obtiene n = 41.82 por lo que es necesaria una muestra de 42 pacientes en este estudio.

### Forma de selección de los sujetos de estudio

Secuencial simple entre los meses de Junio y Julio de 2015.

### Criterios de selección

#### Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio a pacientes:

1. De 18 a 45 años de edad cumplidos a la fecha del reclutamiento.
2. Con diagnóstico de Diabetes Mellitus.
3. Con embarazo único mayor a las 37 semanas de edad gestacional determinada por fecha de última menstruación (FUM) o bien por transposición de algún ultrasonido obstétrico del primer trimestre en caso de FUM dudosa.
4. Cuya resolución del embarazo ya sea por parto o cesárea ocurran en nuestro hospital

### **Criterios de exclusión.**

Se excluyeron del estudio las siguientes pacientes:

1. Con enfermedad hipertensiva del embarazo, hipertensión arterial sistémica previa, o cualquier otra enfermedad crónica degenerativa conocida como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia renal crónica, etcétera.
2. Que hayan recibido esquema de inductores de maduración pulmonar.
3. Cuyo feto o recién nacido presente malformaciones estructurales o alteraciones funcionales atribuibles a cromosopatías, síndromes genéticos, errores innatos del metabolismo o enfermedades infecciosas prenatales (trisomía 18, trisomía 21, enfermedades lisosomales, rubéola congénita, etcétera), incluyendo defectos estructurales cardiacos mayores.

### **Criterios de eliminación**

Se eliminaron del estudio a las pacientes que una vez incluidas:

1. Rechacen el seguimiento médico o la realización de los estudios ultrasonográficos.
2. No continúen el control prenatal en nuestro servicio o cuya resolución del embarazo ocurra en cualquier otra unidad médica dentro o fuera de nuestra institución, independientemente de la causa.
3. No exista información adecuada en el expediente clínico físico o electrónico tanto de la madre como del recién nacido.
4. No se haya logrado determinar el índice TA/TE-AP sin importar la causa (variedades anatómicas, defectos o fallas en la imagen ultrasonográfica, etc.).

## Definición de variables

### VARIABLES UNIVERSALES

1. Edad de la Madre.
  - a. Definición conceptual: es el término que se utiliza para señalar el tiempo que ha vivido o perdura un organismo.
  - b. Definición operacional: es la edad materna al momento de reclutarse en el grupo de estudio.
  - c. Tipo de variable: Cuantitativa.
  - d. Escala de medición: Numérica discreta.
  - e. Unidad de medición: *n* años.
2. Tipo de Diabetes Mellitus.
  - a. Definición conceptual: La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos que afecta a diferentes órganos y tejidos, dura toda la vida y se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre: hiperglucemia. La Asociación Americana de Diabetes, clasifica la diabetes mellitus en 4 tipos: la diabetes mellitus tipo 1, en la que existe una destrucción total de las células  $\beta$ , lo que conlleva una deficiencia absoluta de insulina; la diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente, generada como consecuencia de un defecto progresivo en la secreción de insulina, así como el antecedente de resistencia periférica a la misma; la diabetes gestacional, la cual es diagnosticada durante el embarazo; y otros tipos de diabetes ocasionados por causas diferentes.
  - b. Definición operacional: es el tipo de diabetes que presenta la paciente, o sea, pregestacional tipo 1, pregestacional tipo 2 y gestacional, diagnosticada de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.
  - c. Tipo de variable: Cualitativa.
  - d. Escala de medición: Categórica.
  - e. Unidades de medición: Pregestacional Tipo 1, Pregestacional Tipo 2 y Gestacional.
3. Vía de resolución del embarazo
  - a. Definición conceptual: Es la forma en la que ocurrió el nacimiento.
  - b. Definición operacional: Es la forma en la que se obtuvo al recién nacido, pudiendo ser parto o cesárea.
  - c. Tipo de variable: Cualitativa.
  - d. Escala de medición: Dicotómica.
  - e. Unidades de medición: Parto, Cesarea

#### 4. Género del Recién Nacido

- a. Definición conceptual: es la propiedad o cualidad por la cual los organismos son clasificados como mujer u hombre, macho o hembra, en base a sus órganos reproductivos y funciones.
- b. Definición operacional: es el género del paciente.
- c. Tipo: Cualitativa.
- d. escala: Dicotómica.
- e. Unidades: Femenino, Masculino.

#### 5. Edad gestacional al nacer.

- a. Definición conceptual: La edad gestacional se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el inicio del embarazo, se mide en semanas.
- b. Definición operacional: Es la edad gestacional del recién nacido que se determina por una valoración integrada por diversos aspectos físicos y neurológicos de su madurez (Valoración por Capurro).
- c. Tipo de variable: Cualitativa.
- d. Escala de medición: Categórica.
- e. Unidades de medición: Pretérmino Inmaduro (21 a 27/6 SDG), Pretérmino Prematuro (28 a 36/9 SDG), Término (37 a 41/6 SDG), Postérmino (>42 SDG).

#### 6. Peso al nacer.

- a. Definición conceptual: es la fuerza de atracción gravitacional a la que está sometida un cuerpo, esta fuerza depende de la cantidad de masa de dicho cuerpo.
- b. Definición operacional: es el peso que presenta el recién nacido en relación a su edad gestacional de acuerdo a las gráficas correspondientes (Battaglia y Lubchenco).
- c. Tipo de variable: Cualitativa
- d. Escala de medición: Categórica.
- e. Unidades de medición: Peso bajo para edad gestacional, peso adecuado para edad gestacional, peso elevado para edad gestacional

### Variables independientes

#### 1. Índice TA/TE-AP

- a. Definición conceptual: Mediante Doppler, en la onda de velocidad de flujo del tronco de la arteria pulmonar se evalúa el tiempo de aceleración (TA), que se inicia con la sístole y que concluye en el pico máximo de la misma, y el tiempo de

eyección (TE), que lo consideramos desde el inicio de la sístole hasta el final de la sístole. Con estos valores se determina el valor del cociente TA/TE o índice TA/TE.

- b. Definición operacional: Es el índice TA/TE-AP medido mediante Doppler de la Arteria Pulmonar de acuerdo al método y recomendaciones propuestas por Gratacós <sup>43</sup>.
- c. Tipo de variable: Cuantitativa.
- d. Escala de medición: Numérica.
- e. Unidades de medición: milisegundos.

## 2. Madurez Pulmonar por Índice TA/TE-AP

- a. Definición conceptual: Mediante Doppler, en la onda de velocidad de flujo del tronco de la arteria pulmonar se evalúa el tiempo de aceleración (TA), que se inicia con la sístole y que concluye en el pico máximo de la misma, y el tiempo de eyección (TE), que lo consideramos desde el inicio de la sístole hasta el final de la sístole. Con estos valores se determina el valor del cociente TA/TE o índice TA/TE.
- b. Definición operacional: Es la presencia de anormalidad o no en el índice TA/TE-AP considerando que según Schenone et al, un punto de corte del índice TA/TE-AP de 0.3149 predice los resultados de inmadurez del índice bioquímico surfactante – albúmina (S/A) con una adecuada especificidad y sensibilidad <sup>24</sup>.
- c. Tipo de variable: Cualitativa.
- d. Escala de medición: Dicotómica.
- e. Unidades de medición: Inmaduro (TA/TE-AP <0.3149), Maduro (TA/TE-AP >0.3149).

## Variables dependientes

### 1. Síndrome de Distrés Respiratorio.

- a. Definición conceptual: La deficiencia en la cantidad del surfactante en los recién nacidos prematuros conduce a una mayor tensión superficial dentro de los alveolos lo que produce colapso alveolar y dificulta el intercambio gaseoso. El resultado es la presencia de hipoxia neonatal y deterioro de la función pulmonar manifestada por acidosis e incremento del corto-circuito intrapulmonar en un cuadro denominado Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR). Sus sinónimos son Síndrome de Dificultad Respiratoria tipo 1 y Enfermedad de Membrana Hialina.
- b. Definición operacional: diagnóstico consignado en expediente por servicio de Pediatría. Es la presencia de síndrome de distrés respiratorio que ocurre en el seguimiento de los recién nacidos de la cohorte de estudio.
- c. Tipo de variable: Cualitativa
- d. Escala de medición: Dicotómica

- e. Unidades de medición: Sí, No.
2. Grado Radiológico de Síndrome de Distrés Respiratorio.
- a. Definición conceptual: La radiografía de tórax muestra un patrón característico con pulmones poco aireados y bajo Volumen pulmonar (atelectasia difusa), al que se añaden datos que se correlacionan bien con la gravedad distinguiéndose 4 grados <sup>44</sup>.
  - b. Definición operacional: Es el grado de SDR que presenta el recién nacido de acuerdo a la clasificación radiológica.
  - c. Tipo de variable: Cualitativa
  - d. Escala de medición: Categórica
  - e. Unidades de medición: I, II, III, IV.
3. Uso de surfactante exógeno
- a. Definición conceptual: El surfactante pulmonar exógeno es un fármaco fundamental en el tratamiento de neonatos con SDR. De manera general, los surfactantes se pueden dividir en naturales y sintéticos. El tratamiento de reemplazo con surfactante puede ser profiláctico (antes de la aparición del SDR especialmente en los neonatos de alto riesgo) y tratamiento de rescate (se administra en las primeras 12 horas de vida extrauterina, cuando los signos y síntomas del SDR son ya evidentes).
  - b. Definición operacional: Es la administración de surfactante pulmonar en el recién nacido.
  - c. Tipo de variable: Cualitativa
  - d. Escala de medición: Categórica
  - e. Unidades de medición: Profiláctico, Rescate, No
4. Necesidad de soporte ventilatorio
- a. Definición conceptual: La respiración se lleva a cabo a través de 3 fases que son la ventilación, perfusión y difusión. La ventilación es el mecanismo por el cual el oxígeno llega de la atmósfera al alveolo y se elimina bióxido de carbono del alveolo a la atmósfera, durante los movimientos de inspiración y espiración. El soporte ventilatorio es aquella medida terapéutica cuyo objetivo es la mejoría de la ventilación, ya sea incrementando la concentración de oxígeno (fase I), proporcionando una presión continua a la vía aérea durante la inspiración y la espiración (fase II) o bien, a través de la ventilación mecánica (fase III).
  - b. Definición operacional: Es el requerimiento de alguna de las formas de soporte ventilatorio en el recién nacido.
  - c. Tipo de variable: Cualitativa

- d. Escala de medición: Categórica
  - e. Unidades de medición: Ventilación Mecánica, CPAP, Oxígeno suplementario, Ninguno.
5. Puntuación de Silverman y Andersen a los 5 minutos.
- a. Definición conceptual: la prueba de Silverman y Andersen es un examen que valora la dificultad respiratoria de un recién nacido, basado en cinco criterios. Cada parámetro es cuantificable y la suma total se interpreta en función de dificultad respiratoria <sup>45</sup>.
  - b. Definición operacional: Es la puntuación que recibe el recién nacido de acuerdo a la severidad de la dificultad respiratoria en base a la valoración descrita por Silverman y Andersen y que se da al minuto y a los 5 minutos.
  - c. Tipo de variable: Cuantitativa
  - d. Escala de medición: Numérica
  - e. Unidades de medición: 0 a 10
6. Neumotórax
- a. Definición conceptual: El neumotórax es la presencia de aire en el espacio (virtual en el sano) pleural. Origina un mayor o menor colapso del pulmón, con su correspondiente repercusión en la mecánica respiratoria. Es una complicación del SDR y de la ventilación mecánica.
  - b. Definición operacional: Es la presencia de neumotórax que ocurre en el seguimiento de los recién nacidos de la cohorte de estudio.
  - c. Tipo de variable: Cualitativa
  - d. Escala de medición: Dicotómica
  - e. Unidades de medición: Sí, No
7. Ingreso a UCIN.
- a. Definición conceptual: Es la Unidad Médica destinada a atender a todo recién nacido (0 a 28 días de vida) con cualquier proceso mórbido o enfermedad que ponga en peligro su vida (estado crítico), y que tiene la posibilidad de resolverse mediante la intervención de un equipo humano y tecnológico diseñado específicamente para este propósito.
  - b. Definición operacional: Es el ingreso del recién nacido a esta unidad.
  - c. Tipo de variable: Cualitativa.
  - d. Escala de medición: Dicotómica.
  - e. Unidades de medición: Sí, No.

8. Muerte neonatal.

- a. Definición conceptual: Muerte neonatal, a la pérdida de vida del recién nacido, en el periodo comprendido desde su nacimiento hasta los 28 días completos.
- b. Definición operacional: Es la muerte neonatal que ocurre en el seguimiento de los recién nacidos de la cohorte de estudio.
- c. Tipo de variable: Cualitativa
- d. Escala de medición: Dicotómica
- e. Unidades de medición: Sí, No.

## Descripción General del Estudio

En el periodo de junio a agosto del 2015 se conformó el grupo de estudio integrando a las pacientes mediante la aplicación de los criterios de inclusión y de exclusión al universo de trabajo, previo consentimiento bajo información.

Se registraron en las hojas de captura el número de seguridad social, el nombre de la paciente y los datos demográficos. Se realizó la medición del índice TA/TE-AP fetal mediante ultrasonido Doppler realizado con el equipo Toshiba Xario XG® y con sonda convexa PVT 375BT de 3.5 MHz, por un solo observador con la paciente colocada en decúbito supino con una ligera inclinación (<45°), en la onda de velocidad de flujo del tronco de la arteria pulmonar se evaluará el tiempo de aceleración (TA), que se inicia con la sístole y que concluye en el pico máximo de la misma, y el tiempo de eyección (TE), que lo consideramos desde el inicio de la sístole hasta el final de la sístole; posteriormente se calculó el cociente TA/TE. Se realizó una sola medición, puesto que la resolución del embarazo se realizó en un lapso no mayor a una semana. Se registró el índice y se realizó el seguimiento prospectivo de las pacientes hasta la resolución del embarazo y el egreso del recién nacido para determinar la presencia o ausencia de SDR y de las diversas complicaciones consideradas en las variables dependientes del estudio. Se registró la medición de las variables en la hoja de captura de datos. Se codificaron las variables registradas y se capturaron en una hoja de cálculo, para posteriormente realizar el análisis estadístico en el programa IBM SPSS® 21.

Se describieron las variables independientes y dependientes mediante medidas de tendencia central para las cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas, se resumieron los datos en tablas y gráficas.

Para analizar las diferencias del índice TA/TE-AP como variable independiente cuantitativa en las variables dependientes del estudio se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes en el caso de variables dicotómicas (p. ej. Índice TA/TE-AP vs Ingreso a UCIN) y ANOVA de un factor en el caso de variables ordinales y categóricas (p. ej. Índice TA/TE-AP vs Grado de SDR).

Para determinar si el índice TA/TE-AP categorizado en variable dicotómica como Maduro e Inmaduro de acuerdo al punto de corte descrito por Schenone et al<sup>24</sup>, puede predecir la presentación de las diversas variables dependientes consideradas en nuestro estudio, dado que se trata de variables cualitativas en ambos casos, se construyeron las tablas de 2 x 2 correspondientes y se utilizó la prueba de chi cuadrada para establecer la presencia de diferencias significativas entre las proporciones observadas en las diferentes casillas (p. ej. Madurez del índice TA/TE-AP vs Muerte neonatal).

Por último, se midió la correlación entre las variables cuantitativas del estudio mediante el coeficiente de correlación de Pearson (p. ej. Índice TA/TE-AP vs edad gestacional). Todas las

fórmulas y cálculos estadísticos se obtuvieron con un intervalo de confianza (IC) de 95% y un nivel de significancia  $\alpha$  de 0.05.

## Principios Éticos

Los procedimientos se realizarán de acuerdo a los estatutos internos del Comité de Ética del Hospital y a las recomendaciones de las guías propuestas en la Declaración de Helsinki, donde se involucren seres humanos en la investigación biomédica. Anteponiendo sobre todo las garantías del paciente, de su confidencialidad del padecimiento y decisión del manejo y tratamiento.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

De acuerdo al Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, Investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

Con apego a los lineamientos según el Título Segundo, Capítulo IV De la investigación en Mujeres en Edad Fértil, Embarazadas, durante el Trabajo de Parto, Puerperio, Lactancia y Recién Nacidos; de la utilización de Embriones, Óbitos y Fetos y de la Fertilización Asistida, Artículos 40-56.

Se presentó al Comité Local de Investigación en Salud del Hospital siendo aceptado con el número R-2015-3504-33

## Recursos, financiamiento y factibilidad

Se requirieron los siguientes recursos:

- Médicos Especialistas en Ginecología y Obstetricia.
- Residente de Medicina Fetal.
- Registros diversos del servicio de Medicina Fetal y expedientes clínicos del Archivo Clínico.
- Una Computadora Personal con Windows 7®, Plataforma Office 2010®, SPSS 21.0® y además de conexión a Internet.
- Calculadora de bolsillo.
- Aparato de Ultrasonido Toshiba® Modelo Xario XG con Sonda Convexa PVT 375 BT de 3.5 MHz.
- Gel para ultrasonografía.
- Hojas para registro de datos.

El estudio fue factible de realizar ya que se contaba con todas las herramientas y recursos necesarios, financiados por el Instituto Mexicano del Seguro Social en el proceso inherente a la atención habitual de los derechohabientes, en este caso en particular, en el control prenatal de las pacientes con Diabetes Mellitus.

El médico que realizó el Doppler de las Arterias Pulmonares fue el residente del sexto año de la subespecialidad de Medicina Materno-Fetal. Los estudios fueron supervisados por los médicos adscritos de dicho servicio.

Todos los estudios se llevaron a cabo en el cuarto piso de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 de La Raza, donde se ubica el servicio de Medicina Materno-Fetal.

La información fue recolectada por el investigador a través de las bitácoras de ultrasonido y por el archivo físico y/o electrónico.

### **Bioseguridad**

En ninguno de los procedimientos que se realizaron en el estudio (obtención de datos por interrogatorio, exploración física, revisión de expedientes físicos y electrónicos, ultrasonografía Doppler) existió riesgo alguno de daño a la salud de los investigadores o de los pacientes incluidos en la investigación.

## Resultados

### Análisis descriptivo

Se incluyeron en el estudio 42 mujeres con una edad de 16 a 43 años, un promedio de 30.31 años y una mediana de 31 años ( $\bar{x}$  30.31, Me 31, s 6,53 años) (ver Figura 1). Del total la mayor parte fueron pacientes con diabetes mellitus gestacional (78.6%, n = 33), 8 pacientes tenían diabetes mellitus pregestacional tipo 2 (19.0%) y 1 paciente con diabetes mellitus pregestacional tipo 1 (2.4%) (Ver Figura 2).

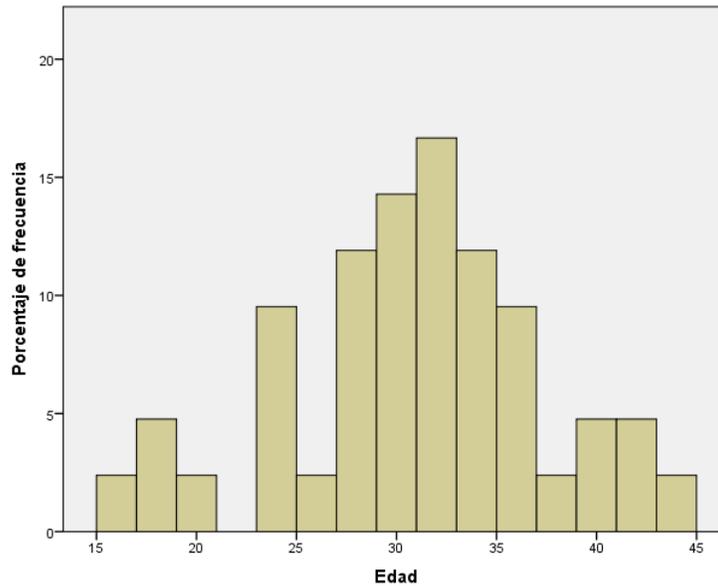


Figura 1. Distribución de pacientes embarazadas según la edad.

Respecto al diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, éste se efectuó en el primer trimestre en 4 pacientes, en el segundo trimestre en 8 pacientes y en 21 pacientes en el tercer trimestre. Respecto a la diabetes mellitus tipo 1 la paciente se diagnosticó a los 16 años y respecto a la diabetes mellitus tipo 2 se diagnosticó entre los 18 y 38 años con un promedio de 28.3 años ( $\bar{x}$  28.3, Me 27, s 6.8 años).

La medición del TA/TE-AP se efectuó entre las 37 y las 40 semanas de edad gestacional con un promedio de 38  $\frac{2}{7}$  semanas ( $\bar{x}$  38.33, s 0.95 semanas). No se efectuaron más mediciones subsecuentes.

La medición del TA/TE-AP fue exitosa en todos los estudios efectuados con una tasa de falla de 0%. El TA de la AP fue de 0.013 a 0.510 con una media de 0.078 ( $\bar{x}$  0.078, Me 0.043, s 0.1029). El TE de la AP fue de 0.017 a 0.940 con una media de 0.173 ( $\bar{x}$  0.173, Me 0.133, s 0.1758).

El TA/TE-AP fue mayor de 0.3149 (Madurez Pulmonar) en 27 pacientes (64.3%) y menor de 0.3149 (Inmadurez Pulmonar) en 15 (35.7%). La distribución del TA/TE-AP fue normal con una media de

0.4512 ( $\bar{x}$  0.4512, Me 0.3682, rango de 0.1297 a 1.7059, s 0.2740) mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov para una muestra ( $Z = 1.592$ ,  $p=0.001$ ) (ver Figura 3).

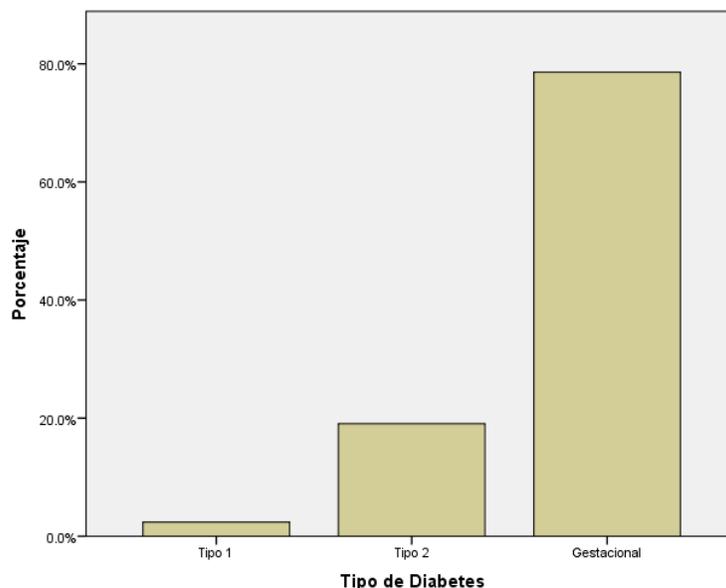


Figura 2. Distribución de las pacientes según el diagnóstico de DM.

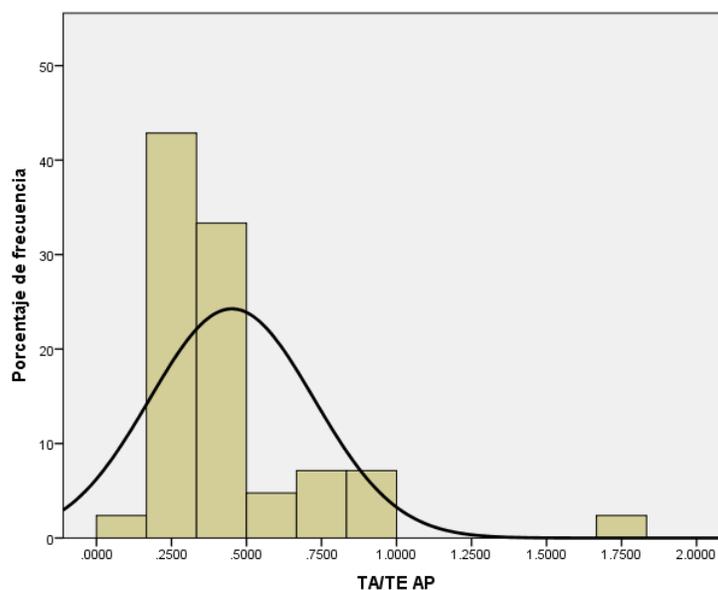


Figura 3. Histograma de la distribución del TA/TE-AP y curva normal.

En el grupo de estudio la mayor parte de los embarazos fueron interrumpidos por vía cesárea ( $n=40$ , 95.2%) observándose sólo 2 partos (4.8%). La edad gestacional de los recién nacidos fue de 37 a 40 semanas con un promedio de 38  $\frac{5}{7}$  semanas ( $\bar{x}$  38.6, Me 38.5, s 1.11 semanas); el peso de los recién nacidos fue de 2500 a 4050 g con un promedio de 3355.2 gramos ( $\bar{x}$  3355.2, Me 3360.0, s

403.7 gramos); según su clasificación la mayoría presentaron un peso adecuado para la edad gestacional (n = 29, 69.0%), 11 presentaron peso elevado para la edad gestacional (26.2%) y sólo 2 presentaron peso bajo para la edad gestacional (4.8%).

Al nacer poco más de la mitad de los pacientes (n = 23, 54.8%) no mostraron datos de dificultad respiratoria (Puntaje de 0 en la valoración de Silverman Andersen), observándose dificultad respiratoria leve en los 19 pacientes restantes (45.2%) de los cuales 15 pacientes presentaron un puntaje de 1 (35.7%) y 4 pacientes un puntaje de 2 (9.5%). Ninguno de los pacientes requirieron estancia en UCIN (0%) y durante el seguimiento no se observaron muertes neonatales (0%). En 11 de los pacientes se presentó Taquipnea Transitoria del Recién Nacido (26.2%), todos ellos requirieron únicamente de fase I de ventilación en forma de flujo libre de oxígeno sin observarse pacientes que requirieran mayor soporte ventilatorio (CPAP o Ventilación Mecánica). En ninguno de los recién nacidos se usó surfactante. No se observaron recién nacidos con Enfermedad de Membrana Hialina, otras clases de Síndrome de Dificultad Respiratoria o complicaciones como Neumotórax.

## Análisis inferencial

Debido a que no se presentaron casos de recién nacidos con Enfermedad de Membrana Hialina, Uso de Surfactante, otras formas de SDR, Neumotórax, necesidad de soporte ventilatorio fase II o III, o bien, casos de muertes neonatales, no fue posible estimar la posibilidad de que las alteraciones del TA/TE-AP predijeran estos resultados.

Para analizar las diferencias del índice TA/TE-AP como variable independiente cuantitativa en las variables dependientes del estudio se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes en el caso de variables dicotómicas y ANOVA de un factor en el caso de variables con más de dos categorías.

La media del TA/TE AP en el grupo de pacientes con TTRN fue de 0.2715 y en el grupo de pacientes sin TTRN fue de 0.5149 con una diferencia de medias 0.2434 (0.1305 – 0.3563 IC95%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa mediante la prueba t de Student ( $t = 4.37$ ,  $p = 0.0003$ ). La media del TA/TE AP en el grupo de pacientes con dificultad respiratoria a los 5 minutos (puntaje de Silverman Anderson de mayor de 0) fue de 0.3451 mientras que en el grupo de pacientes sin dificultad respiratoria fue de 0.5388 con una diferencia de medias de 0.1937 (0.0388 – 0.3486 IC95%) observándose significancia estadística mediante la prueba t de Student ( $t = -2.54$ ,  $p = 0.016$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medias del TA/TE-AP en los pacientes agrupados de acuerdo a la vía de nacimiento del recién nacido, el tipo de Diabetes Mellitus o el peso al nacer mediante la prueba t de Student en el primer caso, y la prueba ANOVA de un factor en los casos restantes.

Según el punto de corte del TA/TE-AP de 0.3149, de los 15 pacientes que presentaron un TA/TE-AP indicativo de inmadurez pulmonar (TA/TE-AP menor de 0.3149), 10 pacientes cursaron con TTRN (66.7%) mientras que 5 de ellos no la presentaron (33.3%); en los 27 pacientes que presentaron un TA/TE-AP indicativo de madurez pulmonar (TA/TE-AP mayor de 0.3149) sólo 1 paciente cursó con TTRN (3.7%) mientras que los 26 restantes no la presentaron (96.3%), estas diferencias entre las diversas proporciones fueron estadísticamente significativas en el análisis de tablas de 2 x 2 mediante chi cuadrada ( $\chi^2 = 19.78$ ,  $p=0.001$ ).

De forma similar, en el grupo de pacientes que presentaron un TA/TE-AP indicativo de inmadurez pulmonar, 12 pacientes presentaron dificultad respiratoria a los 5 minutos de acuerdo a la valoración de Silverman Anderson (80%), mientras que en los restantes 3 pacientes (20%) no se observó dificultad respiratoria; por el contrario, de los 27 pacientes con un TA/TE-AP indicativo de madurez pulmonar, en sólo 7 de ellos se observó dificultad respiratoria (25.9%) mientras que en los 20 restantes no se observó dificultad respiratoria (74.1%); estas diferencias entre las diversas proporciones fueron estadísticamente significativas en el análisis de tablas de 2 x 2 mediante chi cuadrada ( $\chi^2 = 11.69$ ,  $p=0.003$ ).

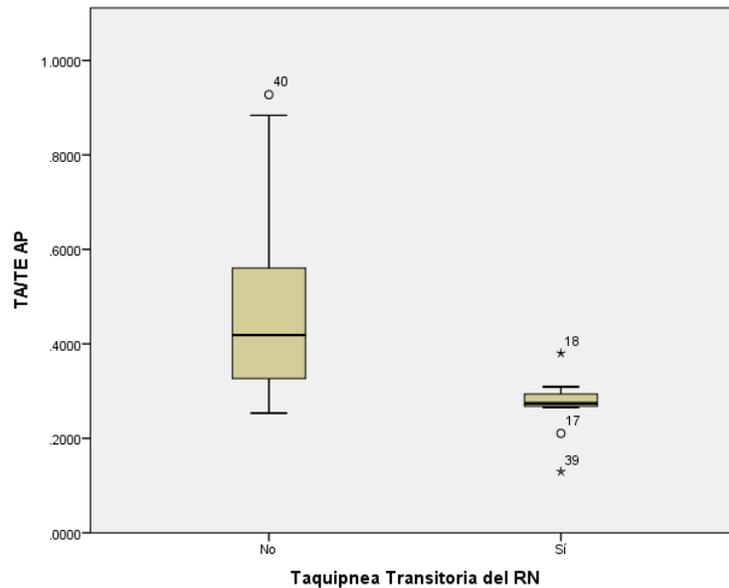


Figura 4. Diagrama de caja TA/TE-AP vs Taquipnea Transitoria del RN.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de pacientes según el tipo de Diabetes Mellitus, la vía del nacimiento o el peso al nacer entre las categorías según el resultado del TA/TE-AP (Madurez o Inmadurez pulmonar) en el análisis en tablas de 2 x 2 mediante la prueba de chi cuadrada.

Por último, se midió la correlación entre las variables cuantitativas del estudio mediante el coeficiente de correlación de Pearson. El TA-AP y el TE-AP se correlacionaron en forma estadísticamente significativa ( $R = 0.948$ ,  $p = 0.001$ ).

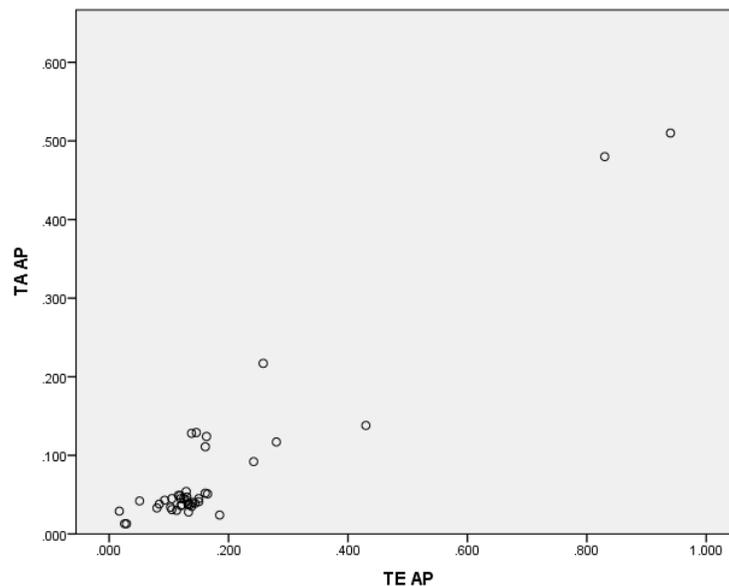


Figura 5. Gráfico de dispersión TA-AP vs TE-AP

No se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre la edad de las pacientes embarazadas y el TA/TE-AP, entre la edad gestacional al momento de la medición y el TA/TE-AP, entre la edad gestacional de los recién nacidos y el TA/TE-AP ni entre el peso de los recién nacidos y el TA/TE-AP ( $p \geq 0.05$ ). Sin embargo, al considerar la variable Edad Gestacional como una variable ordinal y no una variable numérica continua, se observó una correlación estadísticamente significativa con el TA/TE-AP mediante el coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho = 0.320$   $p = 0.039$ ).

## Discusión

La diabetes mellitus en el embarazo se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad neonatal<sup>37</sup>. En años recientes, la mejoría en el control prenatal de los embarazos en mujeres con diabetes ha resultado en una disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad para la madre y el recién nacido, aun así, hasta 25% de los hijos de madres diabéticas tienen alguna complicación neonatal<sup>38</sup>. La exposición del feto a concentraciones elevadas de glucosa durante el segundo y tercer trimestre puede producir alteración en la producción de surfactante provocando Síndrome de Distrés Respiratorio del Recién Nacido (SDR) o también llamado Enfermedad de Membrana Hialina.

Resulta de enorme importancia determinar si se ha logrado o no la madurez pulmonar fetal en las pacientes embarazadas que cursan con diabetes mellitus pre gestacional o gestacional para lo cual existen diversos métodos de los cuales la amniocentesis resulta ser la más validada aunque no se realiza en forma sistemática por tratarse de un método invasivo y riesgoso. Algunos estudios han demostrado que la valoración Doppler de la arteria pulmonar por medio de diversos índices como IP, IR, TA/TD es un método útil en la evaluación funcional de la edad de gestación, la madurez pulmonar y como parámetro complementario en la evaluación integral del feto. Estos estudios se basan fundamentalmente en el cambio progresivo de la impedancia y/o resistencia del sistema vascular pulmonar según avanza la edad gestacional.

En nuestra población de estudio la mayor parte de las pacientes presentaban diabetes mellitus gestacional (78.6%), una proporción menor eran pacientes con diabetes mellitus pregestacional tipo 1 y tipo 2, aunque podría considerarse una fuente de sesgo, las complicaciones fetales, primordialmente las pulmonares son similares debido a la fisiopatología común, es por ello que se decidió mantenerlas en el grupo de estudio.

En las 42 pacientes que conformaron el grupo de estudio fue posible realizar la medición del TA/TE de la AP por lo que la tasa de falla de la prueba fue de 0%. Mediante el punto de corte reportado por Schenone<sup>24</sup> para establecer la presencia o ausencia de madurez pulmonar, fue posible catalogar a las pacientes observando Madurez Pulmonar en 27 pacientes (64.3%) e Inmadurez Pulmonar en 15 (35.7%).

Se decidió efectuar la medición del TA/TE-AP en embarazos de término edad gestacional considerando que en un embarazo normal la incidencia de Síndrome de Distrés Respiratorio o también llamada Enfermedad de Membrana Hialina (debida a la inmadurez pulmonar y falta de producción de surfactante) es prácticamente nula dado que la madurez pulmonar está presente, sin embargo, el planteamiento de esta investigación era demostrar que las alteraciones en este índice Doppler de la AP podría correlacionarse a la presentación de este síndrome en hijos de madres diabéticas, debido a las alteraciones que presentan en el desarrollo y en la madurez pulmonar. Sin embargo, a pesar de que se presentaron alteraciones en el TA/TE-AP no se observaron casos de

Síndrome de Distrés Respiratorio lo que atribuimos a los límites de edad gestacional que se decidieron establecer para la inclusión de las pacientes.

A pesar de la ausencia de pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio o Enfermedad de Membrana Hialina, en la muestra si se presentaron recién nacidos con signos de dificultad respiratoria medidos mediante la escala de Silverman Andersen a los 5 minutos (45.2%) así como pacientes con Taquipnea Transitoria del Recién Nacido quienes también requirieron de soporte ventilatorio fase I (26.2%). No se observaron ingresos a UCIN ni muertes neonatales lo que puede sugerir una posible baja morbimortalidad en nuestra población de pacientes aunque se requieren estudios de mayor duración para validar esta consideración.

Fue posible establecer diferencias estadísticamente significativas en las medias del TA/TE-AP de los grupos con signos de dificultad respiratoria en la evaluación inicial del recién nacido (Silverman Andersen a los 5 minutos) así como en la media de los grupos que desarrollaron TTRN o que necesitaron de soporte ventilatorio. Además, mediante el punto de corte sugerido por Schenone<sup>24</sup> la proporción de casos de pacientes con signos de dificultad respiratoria a los 5 minutos, con TTRN o con necesidad de soporte ventilatorio fue significativamente mayor en el grupo con TA/TE-AP sugestivo de inmadurez pulmonar que en el grupo con TA/TE-AP sugestivo de madurez pulmonar. Aunque otros autores como Huamán<sup>5</sup>, Caloone<sup>23</sup>, Schenone<sup>24</sup>, Guan<sup>25</sup>, Puma<sup>26</sup> y Bahaa-Eldin<sup>42</sup> han validado el índice TA/TE-AP como predictor de la madurez fetal mediante estudios en poblaciones con embarazos en un amplio rango de edad gestacional y primordialmente como predictor del desarrollo de Síndrome de Distrés Respiratorio, hasta la fecha no se ha propuesto como indicador en embarazos con diabetes mellitus. La importancia de nuestro estudio radica en que a pesar de que no fue posible observar casos de recién nacidos con SDR, los hallazgos sugieren que el índice TA/TE-AP es también un buen predictor de la presencia de morbilidad respiratoria en recién nacidos.

Sabemos hasta el momento que la fisiopatología del Taquipnea Transitoria del Recién Nacido es muy diferente a la de la Enfermedad de Membrana Hialina<sup>40</sup>. Se considera que la TTRN es la persistencia del edema pulmonar del feto después del nacimiento, por lo que se denomina también retención de líquido pulmonar fetal. Los pulmones del feto producen un líquido especial que contiene agua y algunos electrolitos como el sodio y el cloro, que los llena y ayuda a su desarrollo. En los recién nacidos a término, el volumen en los alvéolos comienza a disminuir pocos días antes del nacimiento y el mismo trabajo del parto estimula a los pulmones a vaciar el líquido remanente o reabsorberlo sustituyéndolos de aire con las primeras respiraciones del nacimiento. Es posible que ciertas hormonas contribuyan con este proceso horas antes del nacimiento. En esta patología no interviene la madurez pulmonar ni la deficiencia en la producción de surfactante<sup>2,40,46</sup> sino más bien alteraciones hemodinámicas, mismos que pueden verse acentuados en los recién nacidos hijos de madre diabética<sup>46</sup> y que al ocurrir durante el desarrollo fetal, pueden también evaluarse mediante los diversos índices Doppler de la arteria pulmonar, incluido el TA/TE-AP. El riesgo de presentación

de la TTRN es mayor en neonatos de término y algunos prematuros tardíos, en aquellos que nacen por cesárea sin trabajo de parto y quienes nacen de madres diabéticas o que hayan recibido grandes cantidades de analgésicos durante el parto<sup>40</sup>.

Aun así desconocemos la forma en que interviene la variable de confusión Cesárea ya que, debido al tipo de pacientes y al tratarse de embarazos de alto riesgo casi la totalidad de los nacimientos ocurrieron por esta vía, por lo que esto podría explicar un cierto número de casos de recién nacidos con TTRN lo que haría disminuir el valor del TA/TE-AP y su utilidad como predictor de TTRN.

Por ello sugerimos la realización de estudios con una muestra mayor de pacientes, en la que se incluyan controles sanos (embarazos normales), con un rango más amplio de edad gestacional, así como estudios en los que se presente un mayor número de nacimientos por Parto y que permitan controlar esta variable de confusión y limitar la contribución de la Cesárea en la causalidad de la TTRN. De este modo será posible conocer con mayor precisión la utilidad de la medición del TA/te-AP en el seguimiento y control prenatal de pacientes embarazadas diabéticas.

## Conclusiones

En nuestro estudio se observó que hasta un 35.7% de los fetos en embarazadas diabéticas entre las 37 y 41 semanas de edad gestacional presentan mediante ecografía Doppler, un índice TA/TE de la Arteria Pulmonar menor de 0.3149 y sugestivo de Inmadurez Pulmonar. Aunque la presentación de Síndrome de Distrés Respiratorio fue de 0%, se observaron casos de recién nacidos con Taquipnea Transitoria del Recién Nacido, necesidad de soporte ventilatorio fase I, o bien, con dificultad respiratoria leve en la valoración inicial a los 5 minutos mediante la escala de Silverman Andersen. El TA/TE-AP mostró diferencias estadísticamente significativas en sus medias en los recién nacidos con y sin patología respiratoria. También observamos en forma significativa una mayor proporción de casos de patología respiratoria en los grupos de pacientes conformados según el resultado del índice TA/TE-AP y el punto de corte de 0.3149. De esta forma proponemos que el TA/TE-AP es útil y puede recomendarse e incluirse de manera rutinaria en el seguimiento y valoración prenatal de pacientes embarazadas con diabetes mellitus para predecir la presencia de patología respiratoria y no sólo SDR. Sugerimos la realización de estudios prospectivos más grandes, con controles sanos y con nacimientos a través de parto que permitan controlar las variables de confusión y confirmar nuestros hallazgos.

## Bibliografía

1. Pacheco J. *Ginecología obstetricia y reproducción*. 2a. ed: REP; 2007.
2. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 97: Fetal lung maturity. *Obstet Gynecol*. Sep 2008;112(3):717-726.
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom S, Gilstrap III LC, Hauth JH, Wenstrom KD. *Obstetricia de Williams*. 23 ed: McGraw-Hill/Interamericana; 2011.
4. Cabré S. *Doppler de las arterias pulmonares periféricas fetales y su correlación con el índice bioquímico de madurez pulmonar* [Tesis]. Barcelona: Departament de Obstetricia i Ginecologi, Universitat de Barcelona; 2001.
5. Huamán M, Campodónico L, Huamán JM, García N, Pacheco J. Doppler del tronco de la arteria pulmonar en la predicción de la madurez pulmonar fetal. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2009;55:120-125.
6. Downing GJ, Yarlagadda AP, Maulik D. Comparison of the pulsatility index and input impedance parameters in a model of altered hemodynamics. *J Ultrasound Med*. Jun 1991;10(6):317-321.
7. Lewis AB, Heymann MA, Rudolph AM. Gestational changes in pulmonary vascular responses in fetal lambs in utero. *Circ Res*. Oct 1976;39(4):536-541.
8. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation*. Sep 1 1996;94(5):1068-1073.
9. Macklon NS, Laudy JA, Mulder PG, Wladimiroff JW. Behavior-state-dependent changes in human fetal pulmonary blood flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol*. Feb 1999;93(2):184-188.
10. Rizzo G, Capponi A, Chaoui R, Taddei F, Arduini D, Romanini C. Blood flow velocity waveforms from peripheral pulmonary arteries in normally grown and growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Aug 1996;8(2):87-92.
11. Rizzo G, Capponi A, Angelini E, Mazzoleni A, Romanini C. Blood flow velocity waveforms from fetal peripheral pulmonary arteries in pregnancies with preterm premature rupture of the membranes: relationship with pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Feb 2000;15(2):98-103.
12. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. Oct 1972;50(4):515-525.
13. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Doppler echocardiographic assessment of fetal cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1992;2(6):434-445.
14. Chaoui R, Taddei F, Rizzo G, Bast C, Lenz F, Bollmann R. Doppler echocardiography of the main stems of the pulmonary arteries in the normal human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Mar 1998;11(3):173-179.
15. Kustermann A, Zorzoli A, Spagnolo D, Nicolini U. Transvaginal sonography for fetal measurement in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. Jan 1992;99(1):38-42.
16. Fittschen M, Reinhard I, Wellek S, Friedrichs S, Bahlmann F. Advanced dynamic Doppler flow of the pulmonary artery in a normal population: reference values from 18 to 41 weeks of gestation calculated by automatic Doppler waveform analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289:973-980.
17. Gluck L, Kulovich MV, Borer RC, Jr., Keidel WN. The interpretation and significance of the lecithin-sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 1974;120(1):142-155.
18. Carceller-Blanchard AM, Fouron JC. Determinants of the Doppler flow velocity profile through the mitral valve of the human fetus. *Br Heart J*. Nov 1993;70(5):457-460.

19. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*. 1983;68(2):302-309.
20. Sosa Olavarría A, Díaz Guerrero L. Índice relativo de impedancia doppler entre el ductus arterioso y la arteria pulmonar en el embarazo normal, pretérmino y postérmino. *Rev Obstet Ginecol Ven*. 2000;60(2):97-101.
21. Fuke S, Kanzaki T, Mu J, et al. Antenatal prediction of pulmonary hypoplasia by acceleration time/ejection time ratio of fetal pulmonary arteries by Doppler blood flow velocimetry. *Am J Obstet Gynecol*. Jan 2003;188(1):228-233.
22. Azpurua H, Norwitz ER, Campbell KH, et al. Acceleration/ejection time ratio in the fetal pulmonary artery predicts fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 2010;203(1):40.e41-48.
23. Caloone J, Cortet M, Boisson-Gaudin C, Chicaud B, Chambon V. Pulmonary (At/Et) Ratios in Doppler Mode and the Biological Marker of Fetal Lung Maturity (Lecithin/Sphingomyelin Ratio). *Gynecol Obstet (Sunnyvale)*. 2014;4(219):2161-0932.1000219.
24. Schenone MH, Samson JE, Jenkins L, Suhag A, Mari G. Predicting fetal lung maturity using the fetal pulmonary artery Doppler wave acceleration/ejection time ratio. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(3):208-214.
25. Guan Y, Li S, Luo G, et al. The role of doppler waveforms in the fetal main pulmonary artery in the prediction of neonatal respiratory distress syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2014:n/a-n/a.
26. Puma S, Apaza J, Zúñiga R, Cáceres L, Chávez G. Variación del índice tiempo de aceleración/tiempo de eyección sistólico (TA/TE) del tronco de arteria pulmonar por efecto de los corticoides en fetos prematuros. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2013;59(1):15-20.
27. Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes*. January 1, 2005 2005;23(1):17-24.
28. Forsbach G, Contreras JJ, Fong G, Flores G, Moreno O. Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a Mexican population. *Diabetes Care*. Mar 1988;11(3):235-238.
29. Lopez XA, Cajero JJ, De Leon LF. Prevalence of gestational diabetes in a group of women receiving treatment at the Mexican Institute of Social Security in Aguascalientes, Mexico. *Arch Med Res*. Summer 1997;28(2):281-284.
30. Ramírez MA. Diabetes mellitus gestacional. Experiencia en una institución de tercer nivel de atención. *Ginecol Obstet Mex*. 2005(73):484-491.
31. Boinpally T, Jovanovic L. Management of type 2 diabetes and gestational diabetes in pregnancy. *Mt Sinai J Med*. Jun 2009;76(3):269-280.
32. Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, et al. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med*. Mar 2009;122(3):207-214 e204.
33. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care*. Aug 1998;21 Suppl 2:B142-149.
34. Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care*. Jul 2003;26(7):2005-2009.
35. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. May 2008;31(5):1060-1079.
36. Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care*. Aug 1998;21 Suppl 2:B138-141.

37. Nelson SR, Lindsay RS. Type 1 diabetes in pregnancy; influences on mother and fetus. *Fetal Maternal Med Rev.* 2009 2009(20):17-47.
38. Hod M, Rabinerson D, Kaplan B, et al. Perinatal complications following gestational diabetes mellitus how 'sweet' is ill? *Acta Obstet Gynecol Scand.* Oct 1996;75(9):809-815.
39. Danglot C, Gómez M. Los hijos de madres diabéticas. *Rev Mex Pediatr* 2004;71(5):248-257.
40. Avery GB, MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD. *Avery's Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn.* Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
41. DeRoche ME, Ingardia CJ, Guerette PJ, Wu AH, LaSala CA, Mandavilli SR. The use of lamellar body counts to predict fetal lung maturity in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):908-912.
42. Bahaa Eldin MA, Ahmed HM, Naguib A, Mostafa H, Mohamed S. Acceleration/Ejection Time Ratio in the Fetal Pulmonary Artery Predicts Fetal Lung Maturity in Diabetic Pregnancies. *Int J Obstet Gynecol Res.* 2015;2(1):122-132.
43. Gratacós E, Retuerta FF, Andrade EH. *Doppler en medicina fetal: Técnica y aplicación clínica.* 1a. ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2010.
44. Arthur R. The neonatal chest X-ray. *Paediatr Respir Rev.* Dec 2001;2(4):311-323.
45. Silverman WA, Andersen DH. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics.* Jan 1956;17(1):1-10.
46. Vela-Huerta M, Aguilera-Lopez A, Alarcon-Santos S, Amador N, Aldana-Valenzuela C, Heredia A. Cardiopulmonary adaptation in large for gestational age infants of diabetic and nondiabetic mothers. *Acta Paediatr.* Sep 2007;96(9):1303-1307.

# Anexos

## Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ID							
<b>DATOS GENERALES</b>							
NOMBRE:							
EDAD:							
NSS:							
TELÉFONO:							
FUM:							
FPP:							
DM TIPO	1	2	DMG	FECHA DE DIAGNÓSTICO:			
<b>MEDICIÓN DEL TA/TE-AP<sup>1</sup></b>							<b>CODIGO</b>
FECHA	EDAD GEST	TA	TE	TA/TE	MAYOR DE 0.3149		
					Sí ( ) No ( )		
					Sí ( ) No ( )		
					Sí ( ) No ( )		
					Sí ( ) No ( )		
					Sí ( ) No ( )		
					Sí ( ) No ( )		
<b>SEGUIMIENTO NEONATAL</b>							
FECHA DE NACIMIENTO							
EDAD GESTACIONAL							
PESO AL NACER							
CLASIFICACIÓN PESO				PBEG ( ) PAEG ( ) PEEG ( )			
SILVERMAN 0 Y 5 MINUTOS							
INGRESO A UCIN				Sí ( ) No ( )			
USO DE SURFACTANTE				Profiláctico ( ) Rescate ( ) No ( )			
NECESIDAD DE SOPORTE VENT.				Oxígeno ( ) CPAP ( ) Ventilador ( ) Ninguno ( )			
ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA				Sí ( ) No ( )			
GRADO RADIOLOGICO DE EMH				I ( ) II ( ) III ( ) IV ( )			
OTRO SDR				Taquipnea ( ) SAM ( ) Neumonía ( ) Otro _____			
NEUMOTORAX				Sí ( ) No ( )			
MUERTE NEONATAL				Sí ( ) No ( )			
Observaciones:							

<sup>1</sup> En caso de no haber logrado realizar la medición del TA/TE-AP anotar **FALLIDO** en la columna correspondiente a VALOR.

## Anexo 2. Hoja de Consentimiento Informado

<p><b>IMSS</b> SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL</p>	<p><b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b>  <b>UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN</b>  <b>Y POLITICAS DE SALUD</b>  <b>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b></p> <p><b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>  <b>(ADULTOS)</b></p>
<p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</p>	
Nombre del estudio:	Correlación entre el índice Doppler tiempo de aceleración / tiempo de eyección de la arteria pulmonar fetal y el síndrome de distrés respiratorio en hijos de madre diabética.
Patrocinador externo (si aplica):	México, D.F. a _____ de _____ de 2015.
Lugar y fecha:	
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	La diabetes mellitus es una enfermedad que puede traer consigo diversas complicaciones en el embarazo y en los recién nacidos. Nuestro estudio tiene como objetivo medir un índice del aparato circulatorio del feto a través de un ultrasonido y determinar si este índice puede ayudarnos a predecir si se desarrollan complicaciones respiratorias en el recién nacido con el fin de usarlo en forma preventiva.
Procedimientos:	El médico realizará un estudio de ultrasonido Doppler mientras usted se encuentra embarazada para tomar algunas mediciones del sistema circulatorio de su hijo(a) y le dará seguimiento hasta el nacimiento. Además se obtendrá información de su expediente.
Posibles riesgos y molestias:	La realización del ultrasonido no representa ningún riesgo para la mujer embarazada ni para el feto, aunque pudiera generar solo una ligera incomodidad o molestia.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Al participar en este estudio usted podrá contribuir a que los médicos detecten por medio de ultrasonido alteraciones que ocurren en el embarazo de pacientes con Diabetes.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Usted recibirá un informe acerca de los resultados de los estudios de ultrasonido que se le realicen.
Participación o retiro:	Se resolverá cualquier duda que le surja y se garantiza la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento si así lo desea.
Privacidad y confidencialidad:	Toda la información y resultados serán confidenciales. Usted no podrá ser identificado por ninguna persona ajena al personal médico, paramédico y científico que participó en este estudio. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p>
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica.
Beneficios al término del estudio:	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Edgar Mendoza Reyes
Colaboradores:	Dra. Citlali Figueroa García
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	
<hr/> Nombre y firma del sujeto	<hr/> Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
<hr/> Testigo 1	<hr/> Testigo 2
<hr/> Nombre, dirección, relación y firma	<hr/> Nombre, dirección, relación y firma
<p><b>Clave: 2810-009-013</b></p>	