



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**División de Estudios de Posgrado e
Investigación.**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.**

**CAMBIOS EN LOS VALORES DE LA ONDA DE VELOCIDAD DE FLUJO
DE LA ARTERIA PULMONAR, CON LA ADMINISTRACIÓN DE
ESTEROIDES PRENATALES EN EMBARAZOS DE ALTO RIESGO.**

**Trabajo de Investigación que presenta:
LETICIA MARGARITA GUADARRAMA LEAL**

**Para obtener el Diploma de la Subespecialidad:
MEDICINA MATERNO FETAL**

**Asesor de tesis:
DR. EDUARDO ERNESTO MEJÍA ISLAS**

**No. De Registro del Protocolo:
024.2015**

2015



ISSSTE

México, D.F.



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.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILIBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARRELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. EDUARDO ERNESTO MEJIA ISLAS
PROFESOR TITULAR

DR. EDUARDO ERNESTO MEJIA ISLAS
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

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.

El uso de esquemas de esteroides como promotores de madurez pulmonar, ha disminuido la alta incidencia de complicaciones por prematurez en los neonatos de estas características. Cuando son administrados en el periodo de latencia (24 a 34 semanas de gestación), según los más altos niveles de evidencia y recomendación, pueden disminuir hasta un 64% de Síndrome de dificultad respiratoria del neonato.

La ultrasonografía Doppler es una herramienta que ha demostrado su utilidad en la evaluación hemodinámica fetal. La circulación pulmonar y su estudio mediante el Doppler ha sido descrita en diferentes situaciones, por ejemplo como predictor de hipoplasia pulmonar. Tomando en cuenta el desarrollo embriológico del sistema vascular pulmonar y considerando que existe un cambio progresivo en la resistencia del mismo, lo que implicaría cambios en la onda de velocidad y flujo (OVF) Doppler de las arterias pulmonares, conforme se incrementa la edad gestacional.

Objetivo: Evaluar los cambios generados en la flujometría Doppler de la arteria pulmonar, tras la aplicación de esquema de madurez pulmonar.

Material y método: Se evaluaron 78 pacientes del servicio de Perinatología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos que se encontraban entre las 28 y 34 semanas de gestación, considerando que son pacientes que por ser de alto riesgo, son candidatas a la aplicación de esquemas de madurez pulmonar fetal, para evaluar los índices de TA/ TD del tronco de la arteria pulmonar antes y después de la aplicación del esquema de madurez pulmonar fetal.

Conclusiones: El ultrasonido Doppler de la arteria pulmonar con el índice TA/TD es útil para la evaluación de desarrollo pulmonar fetal por los cambios fisiológicos, anatómicos y vasculares en el feto, y puede ser usado como predictor de madurez en relación a las diferencias encontradas de la toma inicial a la posterior a la aplicación del esquema, ya que el 98.5% aumentó en relación a su punto basal, y en un 78% de la población estudiada, se tuvo un incremento por arriba del valor ≥ 0.57 mseg.

ABSTRACT

One of the most complex processes that develops the fetus in her womb, is the formation and maturation of the respiratory system, in order to ensure normal respiratory function in the newborn. The use of steroids schemes as promoters of lung maturity has decreased the high incidence of complications of prematurity in infants with these characteristics. When administered in the latency period (24-34 weeks gestation), to the highest levels of evidence and recommendation, can decrease up to 64% of respiratory distress syndrome of the newborn.

The Doppler ultrasound is a tool that has proven useful in the fetal hemodynamic assessment. The pulmonary circulation and by Doppler study has been described in different situations, such as a predictor of pulmonary hypoplasia. Considering the embryological development of the pulmonary vascular system and considering that there is a gradual change in resistance thereof, which would entail changes in wave speed and flow (OVF) Doppler pulmonary arteries, as gestational age increases.

Objective: To evaluate the changes generated in the Doppler flowmetry pulmonary artery, after application schema lung maturity.

Methods: 78 patients from the Perinatology the Regional Hospital Lic Adolfo Lopez Mateos were evaluated who were between 28 and 34 weeks gestation, whereas patients who are at high risk for being, are candidates for the implementation of schemes. fetal lung maturity, to assess rates TA / TD main pulmonary artery before and after application of fetal lung maturity scheme.

Conclusions: The Doppler ultrasound of the pulmonary artery with TA / TD index is useful for evaluation of fetal lung development by physiological, anatomical and vascular changes in the fetus, and can be used as a predictor of maturity in relation to the differences found of the initial post-implementation of the scheme takes as 98.5% increased compared to baseline point and 78% of the study population, an increase above the value > 0.57 mseg were reported.

AGRADECIMIENTOS

No se puede plasmar en tan solo unas líneas la emoción y alegría que me invaden en este momento.

Un sueño más concretado, con mucho esfuerzo, constancia y ganas de superarme día a día.

Hoy por hoy no tengo la manera física de agradecer a mis papás, quienes con su ejemplo y apoyo, han desarrollado en mí, la seguridad plena de que los sueños se pueden realizar con trabajo diario y con pasión en lo que hago. Gracias mamá y papá por todo su amor y confianza, gracias por su ejemplo de lucha constante, de entereza, de crecimiento. Ma' te admiro mucho por tu amor incondicional, Pa' te admiro por tu fortaleza, los amo infinitamente.

A mis hermanas Ana, Diana y Nancy, quienes con su alegría y compañía, hacen que todo esté lleno de luz, aún en mis momentos más oscuros, las amo. A la nueva integrante de la familia María Luciana, quien me llena de sonrisas por la sola razón de su existencia.

A mis compañeros de ruta, a mis hermanos de subespecialidad Omar y Rafael. Bien lo dice el dicho: "Dios los hace y ellos se juntan"... Gracias amigos por todos esos momentos, por dejarme aprender de ustedes, por nunca soltarnos, por ser cómplices, por su compañía. Los quiero mucho.

Mi friend... Rafa: Como te lo decía un día, tu y yo nos íbamos a conocer tarde o temprano. Gracias por tu compañerismo y principalmente por tu amistad, por dejarme ver que hay personas de calidad como tu. Esto, no es un adiós, sé que seguiremos en contacto. Un orgullo ser tu colega.

A mis compañeritos que se quedan Gaby y Ángel, con quienes a pesar de las adversidades sé que logramos ser un buen equipo. Gaby: gracias por todos tus consejos. Ángel: gracias por tu confianza. A ambos los llevo en un lugar muy especial de mi corazón.

A Lupita por ser nuestra protectora, por ser como un ángel de guardia o posguardia, gracias por tus cuidados. Te quiero mucho.

A mis profesores el Dr. Eduardo Mejía y la Dra. Luz Ma. Bravo, quienes me permitieron la oportunidad de formar parte de su grupo, quienes me permitieron abrir la ventana hacia lo apasionante de la Medicina Materno Fetal, quienes me enseñaron lo necesario para saber el punto en el que ahora me encuentro, para no claudicar. Gracias por su confianza. Dra. Aguilar, gracias por su ayuda.

A mis personas especiales que le dan la sazón a mi vida.... Gracias a todas.

Y para cerrar con broche de oro, le doy gracias a Dios por permitirme vivir y agradecer cada día mi existencia. Gracias Dios por darme la oportunidad de ser médico y entender tus milagros, cada que me enfrento a una nueva paciente o cada que recibo a un bebé nuevo.

Bien lo he dicho antes: "La medicina mi estilo de vida, la Ginecobstetricia y la Materno Fetal, mi pasión, mi convicción".

"Piénsalo bien mientras estás a tiempo. Pero si, indiferente a la fortuna, a los placeres, a la ingratitud; si sabiendo que te verás sólo entre las fieras humanas, tienes un alma lo bastante estoica para satisfacerte por el deber cumplido sin ilusiones; si te juzgas pagado lo bastante con la dicha de una madre, con una cara que sonrío porque ya no padece, con la faz de un moribundo a quien ocultas la llegada de la muerte: si ansías conocer al hombre, penetrar todo lo trágico de su destino, entonces hazte médico, hijo mío." Carta de Esculapio a su hijo.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	6
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACIÓN	18
Objetivos	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
HIPÓTESIS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	19
TIPO DE ESTUDIO	19
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	20
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	21
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	22
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	34
ANEXOS	37
1. TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	38
2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	40

ABREVIATURAS

Recién Nacidos Prematuros	(RNP)
Proteína Surfactante A, B, C, D	(SP-A, B, C,D)
kDA	(Kilodaltones)
Síndrome de Dificultad Respiratoria	(SDR)
Cuerpos Lamelares	(CL)
Adenosín Monofosfato cíclico	(AMPc)
Fosfatidilglicerol	(FG)
Fosfatidilinositol	(FI)
Colintrifosfato	(CTP)
Colindifosfato	(CDP)
Factores de Crecimiento	(FC)
Vía Aérea	(VA)
Movimientos Respiratorios Fetales	(MRF)
Líquido Amniótico	(LA)
Ácido Ribonucléico	(ARN)
Lecitina/Esfingomielina	(L/E)
Nanómetros	(nM)
Maduración Pulmonar Fetal	(FLM)
Onda de Velocidad y Flujo	(OVF)
Restricción del Crecimiento Intrauterino	(RCIU)
Tiempo de aceleración	(TA)
Tiempo de desaceleración	(TD)

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. ^(1,2)

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 exteriores. El periodo más importante de este desarrollo se inicia según estudios histológicos en la semana 24 intrauterina 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 surfactante, momento crítico para la correcta adaptación a la vida extrauterina. ⁽¹⁾

Los recién nacidos prematuros (RNP) con frecuencia son sometidos a terapias como ventilación mecánica a presión positiva y administración de oxígeno, intentando salvar sus vidas, las cuales han disminuido con la administración de esteroides prenatales como maduradores pulmonares; sin embargo, estas mismas terapias, junto a posibles infecciones respiratorias asociadas, pueden conducir a daño pulmonar, por lo que la detección de los cambios hemodinámicos y anatómicos pulmonares previo al nacimiento, nos permiten otorgar al neonatólogo, una idea general de las condiciones respiratorias que faciliten y mejoren las terapias, con la finalidad de disminuir la comorbilidad neonatal por problemas respiratorios; causa que origina la mayor cantidad de muertes neonatales.⁽⁴⁾

A. MARCO TEÓRICO

EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA RESPIRATORIO.

El sistema respiratorio se ve por primera vez durante la cuarta semana de gestación como un surco laringotraqueal, casi imperceptible en la línea media ventral en el límite caudal de la región faríngea. Hacia la quinta semana, el crecimiento ha transformado el surco laringotraqueal en un divertículo respiratorio bien definido que crece paralelo al esófago hacia el mesodermo esplácnico. Por medio de una serie de interacciones con el mesodermo circundante, el divertículo respiratorio se alarga y forma en una porción traqueal y comienza a dar origen a los primeros 23 grupos de bifurcaciones llamadas yemas pulmonares que se formarán incluso hasta la vida posnatal. ⁽³⁾

Desde los estadios iniciales del desarrollo pulmonar fetal, la formación del sistema circulatorio acompaña al de la vía aérea. Conforme los vasos sanguíneos incrementan en tamaño (diámetro y longitud) desarrollan una capa muscular que es relativamente gruesa durante la vida fetal y que se reduce luego del nacimiento, lo cual determina su resistencia y los cambios de la misma al avanzar la vida intrauterina. Paralelamente, se está generando una delgada interfase entre el contenido intravascular y el interior del alveolo que será ocupado por aire desde la primera respiración del recién nacido, complementando la maduración funcional pulmonar con la producción de surfactante por los neumocitos tipo II, alrededor de las 37 semanas de gestación. ⁽²⁾

Etapas del Desarrollo Pulmonar

Etapa embrionaria (4 a 7 semanas de gestación).

Abarca desde la formación inicial del divertículo respiratorio hasta la de los principales segmentos broncopulmonares. Durante este periodo, los pulmones en desarrollo crecen hacia el interior de las cavidades pleurales bilaterales y comienza a llenarlas, éstas representan los principales componentes de la cavidad torácica del cuerpo por encima del pericardio.

Etapa pseudoglandular (8 a 16 semanas de gestación).

Es el periodo de mayor formación y crecimiento del sistema de conductos en el interior de los segmentos broncopulmonares antes de que sus porciones terminales den lugar a los componentes respiratorios. La estructura histológica del pulmón recuerda a la de una glándula, de ahí su nombre en esta etapa. Durante este periodo comienza la formación del sistema arterial pulmonar. Los vasos en su crecimiento corren paralelos a los principales conductos del desarrollo.

Etapa canalicular (17 a 26 semanas de gestación).

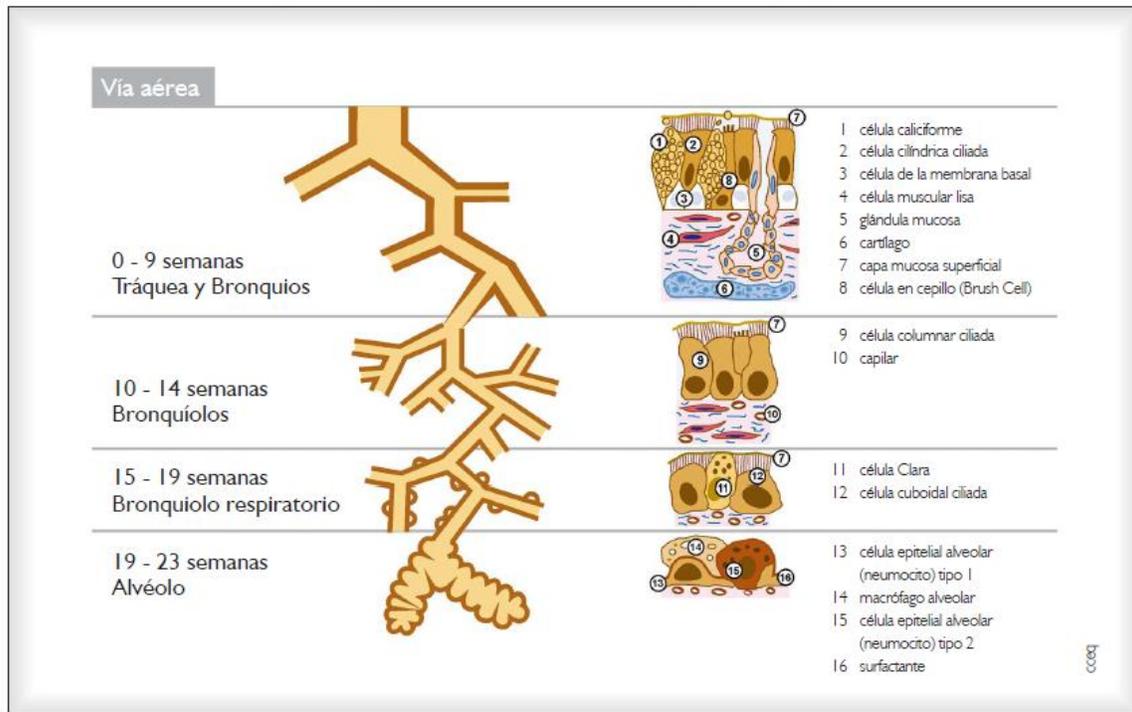
Se caracteriza por la formación de los bronquiolos respiratorios como resultado de la gemación de los componentes terminales del sistema de bronquiolos que se forman durante la etapa pseudoglandular. El otro hecho importante que se presenta es el notable crecimiento de los vasos sanguíneos hacia el interior de los pulmones en desarrollo y la estrecha asociación de los capilares con las paredes de los bronquiolos respiratorios. En ocasiones un feto que nace hacia el final de este periodo puede sobrevivir con cuidados intensivos.

Etapa terminal de saculación (Desde la semana 27 al nacimiento).

Durante la etapa final de saculación, los sacos aéreos terminales (alvéolos) procedentes de los bronquiolos respiratorios que se formaron mayoritariamente durante la etapa canalicular. El revestimiento epitelial de los alvéolos se diferencia en 2 tipos de células: las células alveolares de tipo I (neumocitos), a través de las cuales tiene lugar al intercambio gaseoso después del nacimiento, y las células epiteliales secretoras de tipo II. Éstas últimas forman el surfactante pulmonar ^(1, 2, 3); material que se extiende sobre la superficie de los alvéolos para reducir la tensión superficial y facilitar la expansión de los alvéolos durante la respiración.

La investigación con marcadores específicos de las células epiteliales ha demostrado que las células de tipo II son las primeras que se forman en el revestimiento epitelial. Después de la proliferación, algunos de éstos neumocitos de tipo II se aplanan, pierden sus funciones secretoras características y experimentan diferenciación terminal en neumocitos tipo I. Otras células de éste último tipo pueden diferenciarse directamente a partir de una reserva de células epiteliales precursoras que existe en el revestimiento alveolar primitivo. Con el aumento en la producción de surfactante pulmonar, existe la supervivencia en un producto prematuro. Durante las últimas 4 semanas del embarazo, el gran incremento en la formación de alvéolos da como resultado un aumento exponencial en la superficie respiratoria del pulmón. A estas semanas se le denominan periodo alveolar del desarrollo pulmonar. (Figura 1, (4))

Figura 1.- Esquema de la vía aérea con su respectivo epitelio regional.



Etaa Posnatal.

Al nacimiento, el pulmón de los mamíferos todavía no está maduro. Después del nacimiento, se forma alrededor del 90% de los cerca de 300 millones de alvéolos que se encuentran en el pulmón humano maduro. El principal mecanismo de este aumento es la formación de tabiques secundarios de tejido conectivo que dividen los sacos alveolares existentes.

Cuando hacen su aparición, los tabiques secundarios son relativamente gruesos. A su debido tiempo, se transforman en los tabiques maduros más delgados, capaces de ejercer completamente la función del intercambio respiratorio.

Tabla 1. Etapas del desarrollo pulmonar ⁽⁴⁾

FASE	EDAD GESTACIONAL O POSNATAL	PRINCIPALES EVENTOS
Embrionaria	3-7 semanas	Desarrollo de las vías aéreas mayores
Pseudoglandular	7-17 semanas	Aparición de la circulación pulmonar (vasculogénesis) Desarrollo del árbol bronquial hasta nivel de los bronquiolos terminales (Preacinar) Crecimiento vascular
Canalicular	17-27 semanas	Formación de acinos. Crecimiento del lecho capilar (angiogénesis) Diferenciación epitelial, aparece el surfactante
Sacular	28-36 semanas	Formación de los espacios aéreos transitorios. Depósito fibras elásticas en futuros septos secundarios
Alveolar	36 semanas-2-3 años vida posnatal	Aparición de septos secundarios, formación de alvéolos.
Maduración microvascular	0-3 años	Adelgazamiento de la pared interalveolar; fusión de la bicapa capilar a una singular.
Hiperplasia activa	0-3 años	Aumenta el número de alvéolos, poco cambio en su tamaño.
Hipertrofia	3-8 años	Aumento del tamaño alveolar, con crecimiento celular mayor al corporal.

Producción de surfactante.

El sistema alveolar tiene dos tipos de células epiteliales, los neumocitos (tipos I y II) y los macrófagos. Los neumocitos tipo I cubren el 95% de la superficie alveolar y son células aplanadas que contienen unas pocas organelas. Los macrófagos están involucrados en la remoción de surfactante, partículas y microorganismos que ingresan con el aire. Los neumocitos tipo II son responsables de la síntesis, empaquetamiento y secreción del surfactante pulmonar; también hacen la re-captación de los componentes del surfactante desde el espacio alveolar y los reutilizan para la secreción. Los neumocitos tipo II se caracterizan por la presencia de Cuerpos Lamelares de 0.2 a 2 µm de diámetro que constituyen un 18 a 24% del citoplasma. Estos Cuerpos Lamelares son la forma de almacenamiento del surfactante pulmonar, el cual, además de reducir la tensión superficial para evitar el colapso alveolar, juega un papel muy importante en la protección antioxidante, la inhibición de la exudación de líquido desde el capilar hacia el alvéolo y la defensa contra la infección pulmonar.⁽¹³⁾

El surfactante pulmonar está compuesto por un complejo de fosfolípidos y proteínas. La composición del surfactante pulmonar de numerosas especies de mamíferos es muy similar. Un 80 a 90% del peso del complejo lo constituyen los glicerofosfolípidos, un 10% está dado por el colesterol y el 10% restante por las apoproteínas pulmonares incluyendo SP-A (abreviatura en inglés de proteína surfactante A), SP-B, SP-C y SP-D. ⁽¹³⁾

La principal apolipoproteína es la sialoglicoproteína SP-A. EL surfactante también contiene pequeñas cantidades de triglicéridos y ácidos grasos libres. ^(13, 14)

Composición de fosfolípidos del surfactante humano obtenido por lavado pulmonar. (MODIFICADO RONNEY SA)⁽¹³⁾	
FOSFOLÍPIDO	PORCENTAJE
FOSFATIDILCOLINA	67.5%
FOSFATIDILCOLINA SATURADA	49.7%
FOSFATIDILCOLINA NO SATURADA	17.7%
FOSFATIDILGLICEROL	10.0%
FOSFATIDILETANOLAMINA	5.3%
ESFINGOMIELINA	4.0%
FOSFATIDILINOSITOL	3.6%
FOSFATIDILSERINA	1.6%
OTROS	8.0%

Los fosfolípidos más abundantes en el surfactante pulmonar son la fosfatidilcolina (lecitina o dipalmitoil-lecitina), que constituye el 70 a 80%, y el fosfatidilglicerol, que constituye un 5 a 10%. Cerca del 70% de la fosfatidilcolina es saturada con dos residuos de ácido palmítico (dipalmitoil-fosfatidilcolina, denominada también dipalmitoil-lecitina o simplemente lecitina). Este componente es el principal responsable de disminuir la tensión superficial y dar estabilidad al alvéolo.

La dipalmitoil-fosfatidilcolina tiene un extremo polar e hidrofílico, dado por el residuo colina, el cual se orienta hacia el líquido alveolar, y un extremo no polar e hidrofóbico, dado por las cadenas de ácido palmítico, que se orienta hacia el aire. ^(13,14)

El 10% del surfactante pulmonar está constituido por las apoproteínas SP-A, SP-B, SP-C y SP-D asociadas a los lípidos. Estas proteínas regulan la estructura, propiedades biofísicas y metabolismo de las lipoproteínas. La proteína SP-A es una proteína multimérica que tiene un peso molecular de 26 a 38 kDa. Esta apoproteína tiene un papel muy importante en el ensamblaje y mantenimiento de la monocapa alveolar ya que controla la secreción y captación del surfactante pulmonar por los neumocitos tipo II. La SP-A también juega un papel en la inmunomodulación, aumentando la migración y capacidad fagocítica de los macrófagos alveolares. La SP-A media la actividad micoplásmica de los macrófagos alveolares e interviene en la eliminación del *Streptococcus* del grupo B. ^(13,14)

El factor de necrosis tumoral alfa inhibe el RNA mensajero y la síntesis de SP-A, por lo que podría ser un factor para el Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR); mientras que, en fetos con corioamnionitis, la elevación de la interleukina-6 promueve la maduración pulmonar fetal induciendo la síntesis de SP-A y disminuyendo el SDR en los neonatos. La SP-A también inhibe la secreción de fosfatidilcolina y facilita la captación de fosfolípidos por los neumocitos tipo II. Los fosfolípidos y la SP-A se secretan coordinadamente al alvéolo. La apoproteína SP-B se libera en forma independiente de los cuerpos lamelares. La forma madura de la proteína tiene un peso molecular de 7 a 8 kDa y tiene una distribución periódica de residuos polares y no polares característicos de proteínas asociadas a superficies de membrana de las interfases aire/líquido. ⁽¹⁴⁾

La secreción del surfactante ocurre mediante exocitosis de los Cuerpos Lamelares (CL). El proceso ocurre por fusión de la membrana limitante que rodea los CL con la membrana plasmática del los neumocitos tipo II. La secreción *in vitro* del surfactante es estimulada por los agonistas β -adrenérgicos, catecolaminas, adenosina y toxina del cólera, agentes éstos que activan la adenilciclase e incrementan el AMP cíclico (AMPC). La síntesis de surfactante es estimulada también por glucocorticoides, prolactina, hormonas tiroideas, insulina y estrógenos. ^(15, 16, 17)

La depuración del surfactante de los alvéolos puede ocurrir por varias vías incluyendo ingestión por macrófagos alveolares, ascenso a las vías aéreas, degradación enzimática en la superficie alveolar y re-captación por neumocitos tipo II y otras células. El surfactante puede ser internalizado nuevamente a los CL y secretado; un 25 a 95% del surfactante pulmonar hace reciclaje. ⁽¹⁷⁾

Las vías metabólicas de síntesis de fosfolípidos del surfactante.

La concentración de fosfatidilcolina (lecitina) en el líquido amniótico es menor que la de esfingomielina hasta la semana 30 de la gestación; entre las semanas 30 y 32 de gestación la concentración de ambos fosfolípidos se iguala y después de la semana 32 continúa aumentando la producción de lecitina, mientras que la producción de esfingomielina disminuye. La producción de lecitina es máxima a la semana 35 de gestación. Se acepta que una relación L/E ≥ 2 es indicativa de madurez pulmonar fetal. El fosfatidilglicerol (FG) aparece normalmente alrededor de la semana 35 de gestación y aumenta progresivamente hasta el término de la gestación. El fosfatidilinositol (FI) aumenta después de la semana 30 de gestación, alcanza un pico a las semanas 36 a 37 y luego disminuye gradualmente.

Las enzimas necesarias para la síntesis de los fosfolípidos del surfactante se han localizado en los microsomas y en el citosol de los neumocitos tipo II²⁴. Existen por lo menos dos mecanismos para la síntesis de dipalmitoil-fosfatidilcolina: 1) la síntesis de *novo* a partir de diacilgliceroles saturados y 2) la deacilación y reacilación de fosfatidilcolina 1-saturada-2-insaturada que involucra a la fosfolipasa A2 y a las aciltransferasas.

La enzima limitante de la tasa es la CTP: colinfosfato-citidiltransferasa. Esta enzima puede ser regulada por procesos de fosforilación-defosforilación dependientes del AMPc y por mecanismos dependientes de proteín kinasa C. Las sustancias que aumentan la formación de AMPc o activan la proteín kinasa C estimulan la secreción de CL. El FG y el FI se sintetizan a partir del CDP-diacilglicerol. El FG se sintetiza en las mitocondrias. ^(16,18)

Hay dos vías de síntesis de la lecitina (fosfatidilcolina):

1) La **“vía de la fosfocolintransferasa”** que se inicia con la fosforilación de la colina a fosfocolina utilizando el ATP como donador del fosfato. Luego la fosfocolina se transforma en citidilfosfocolina utilizando como donador al citidiltrifosfato (CTP). Finalmente, la citidilfosfocolina y el diacilglicerol, el cual proviene del ácido fosfatídico, son los substratos de la enzima fosfotransferasa de colina para dar como producto final a la fosfatilcolina. Esta vía se activa a las 35 semanas de gestación.

2) La **“vía de la transferasa de metilo”** utiliza un producto no tensioactivo, la fosfatidiletanolamina que, por acción de la enzima metiltransferasa produce palmitoilmiristoillecitina. Se activa desde la semana 22 a 24 de la gestación y aumenta hasta el término e incluso después del parto. ⁽¹⁸⁾

Los cuerpos lamelares.

Los Cuerpos Lamelares (CL) son estructuras subcelulares que se han detectado en varios tipos de células tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Los CL producidos por los neumocitos tipo II son los más conocidos (figura 2). Un neumocito tipo II promedio contiene 150 ± 30 CL y la tasa de secreción basal *in vivo* es de aproximadamente 15 CL por hora en el pulmón de rata. Los CL se observan en los neumocitos tipo II fetales del humano desde las semanas 20 a 24 de gestación y se encuentran en LA desde la semana 26 de gestación. ⁽¹³⁾

En general los CL son organelas especializadas para almacenamiento y secreción de ciertos lípidos, como ocurre con el sistema surfactante de los neumocitos tipo II, y para las capas sellantes impermeables de las células epiteliales de la piel, la capa hidrofóbica de la mucosa gástrica y la lubricación de las articulaciones. Muchos otros tipos de células de origen epitelial producen CL en condiciones normales. Estas organelas se observan en condiciones patológicas tales como: alteraciones genéticas del metabolismo de los lípidos, durante la curación de heridas, procesos degenerativos del cerebro o del sistema nervioso y por efecto de drogas tóxicas. ^(13,14)

Los CL pueden estar rodeados por una membrana y tener un núcleo compuesto de membranas multilamelares. Estas estructuras contienen enzimas lisosomales y apolipoproteínas que regulan su función e integridad.

Para su formación es posible que el material membranoso, proveniente del retículo endoplásmico, de las mitocondrias o de otras estructuras, sea dirigido por el aparato de Golgi hacia los CL. Los componentes lipídicos que se incorporan a los CL se originan en diferentes sitios: la fosfatidilcolina en el retículo endoplásmico, la fosfatidilserina y la fosfatidiletanolamina en las mitocondrias, la esfingomielina en el aparato de Golgi y el colesterol en el retículo endoplásmico o por endocitosis. Se ha encontrado que la proteína ABCA3 (*ATP-binding cassette protein 3*) transporta los lípidos a través de la membrana celular o de la membrana limitante de los CL. Para enriquecer los CL en fosfatidilcolina esta proteína podría transportar la fosfatidilcolina hacia los CL o extraer fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingomielina o esfingolípidos de los CL. ^(13,14)

La secreción del surfactante ocurre por exocitosis de los CL, proceso que inicia con la fusión de membranas. El calcio interviene en el acoplamiento entre el estímulo y la secreción y en el mecanismo de la exocitosis de los CL. Después de la fusión de las membranas, ocurre recuperación de las proteínas de la membrana de los CL hacia el interior de los neumocitos tipo II; ambos procesos pueden estar regulados en forma concurrente. La internalización de la proteína SP-A requiere de la clatrina lo que sugiere que la SP-A actúa con los neumocitos tipo II por la vía clásica de endocitosis mediada por receptor. Los componentes de la membrana son redistribuidos entre los CL pre-existentes en la célula. ⁽¹⁴⁾

Desarrollo de la Circulación Pulmonar.

El segundo sistema circulatorio del pulmón humano es la circulación bronquial, mediante la cual se suministra oxígeno y nutrientes a las paredes de la vía aérea y grandes vasos pulmonares. ^(3,4)

En adultos, las arterias bronquiales alcanzan hasta la periferia de los ductos alveolares.

Su formación no es simultánea con la circulación pulmonar, ya que se inicia alrededor de las 8 semanas con el nacimiento de uno o dos vasos que nacen de la aorta dorsal y se dirigen hacia el pulmón, relacionándose con las placas cartilaginosas de los bronquios fuentes y extendiéndose luego hacia la periferia, en la medida que las vías aéreas crecen y se diferencian los componentes de sus paredes. Estos vasos forman una red a través de la pared de la vía aérea, tanto bajo el epitelio como en la pared externa, con un tamaño pequeño si se les compara con los vasos pulmonares cercanos. Varias venas bronquiales pequeñas de la vía aérea drenan en las venas pulmonares, mientras que las venas bronquiales de mayor tamaño en el hilio drenan en las venas cardinales y aurícula derecha. ⁽⁴⁾

Control Genético del Desarrollo Pulmonar.

El desarrollo pulmonar constituye un proceso altamente organizado, en el cual las interacciones del mesénquima con el epitelio controlan y coordinan la expresión temporal y espacial de múltiples factores regulatorios, los que son necesarios para la adecuada formación y crecimiento del pulmón.

Diversos factores tanto endógenos como exógenos pueden alterar este delicado equilibrio, lo que conduce a desordenes en el crecimiento, maduración o función de los tejidos en formación. Para cada una de las etapas del desarrollo pulmonar, se han identificado una serie de factores controladores, principalmente factores de transcripción y de crecimiento (junto a sus respectivos receptores), moléculas de la matriz extracelular, integrinas y moléculas de adhesión intercelular, entre otras. En su conjunto, estos factores interactúan a lo largo del eje proximal-distal del sistema respiratorio, influenciando localmente múltiples genes, que en definitiva controlan el modelamiento del endodermo y la morfogénesis de las ramificaciones pulmonares, la asimetría derecha-izquierda, la vascularización y la respuesta a las fuerzas mecánicas.

Los factores de crecimiento (FC) son proteínas difusibles que actúan a corta distancia desde su sitio de producción, induciendo variadas actividades celulares por medio de intrincadas señales bioquímicas. No solo promueven la proliferación celular, sino también son importantes mediadores de interacciones titulares, tanto durante la embriogénesis pulmonar así como también en la vida postnatal. En la organogénesis, estas moléculas proveen información para las adecuadas respuestas de retroalimentación entre las diferentes capas germinales. Los FC definen los centros de señales celulares que controlan el comportamiento de las células vecinas, al formar gradientes en una estructura en desarrollo. ^(4,13)

En el pulmón en desarrollo, los FC definen patrones de ramificación y controlan el tamaño de la VA y el destino celular, entre otras funciones. En general, los FC que ejercen su señal mediados por receptores del tipo tirosina-kinasa promueven la diferenciación y multiplicación celular (ej. FC de fibroblastos, FC epidérmico, FC vascular endotelial, FC derivado de las plaquetas). Se oponen a estos efectos los FC que actúan a través de receptores del tipo serina-treonina kinasa (ej. FC transformante 1, proteína morfogenética ósea 4). Estas señales logran un delicado equilibrio cuando el pulmón ya está desarrollado, de modo de preservar las actividades celulares y la estructura y función pulmonar. ^(4,13)

Respiración Fetal y Fluido Pulmonar.

El fluido pulmonar es producido por las células epiteliales del pulmón, sobre todo por aquellas de la VA distal y fluye hacia el líquido amniótico (LA) o es deglutido. Este fluido es pobre en proteínas y bicarbonato y rico en cloro; su velocidad de producción aumenta a medida que la gestación progresa. Su presencia en la VA establece una ligera presión positiva con respecto a la existente en el LA y previene el colapso. Hacia el final de la gestación la vía aérea del feto contiene aproximadamente 40 ml, de rápido recambio. Es el balance entre la producción y el drenaje lo que parece crucial en el desarrollo del pulmón.

Se han detectado movimientos respiratorios fetales (MRF) desde las 11 semanas y hacia el final de la gestación están presentes durante la tercera parte del tiempo, aumentando en los períodos de actividad fetal, siendo el diafragma el principal músculo involucrado. Existe un ritmo circadiano de los MRF, con disminución de ellos en las horas previas a la medianoche y aumento entre las 4 y 7 AM. Los MRF aumentan tras la alimentación materna (hiperglicemia), al igual que en situaciones de hipercapnia, acidosis, aumento de la temperatura y ante administración de indometacina, cafeína y teofilina.

Una depresión en los MRF se observa en condiciones de hipoxia (depresor global de la actividad fetal), hipoglicemia, infección intrauterina o consumo materno de tabaco, alcohol o sedantes como el diazepam y la morfina ^(3,4).

Los MRF son fundamentales porque permiten mantener un adecuado volumen pulmonar. En los períodos de apnea, la faringe está colapsada y la laringe ofrece resistencia a la salida del líquido, con mantención de la gradiente de presión. En la fase inspiratoria, la VA superior se dilata y el diafragma se contrae, permitiendo la entrada del líquido, lo que contribuye a la expansión pulmonar ^(2,4).

Hacia el final de la gestación, el volumen del fluido pulmonar y su velocidad de producción disminuyen. Estos cambios ocurren en una etapa del desarrollo pulmonar en que se incrementa la expresión en el epitelio de los canales de sodio y la bomba sodio-potasio ATPasa. Estos cambios en el transporte de iones en las células epiteliales pulmonares en la gestación tardía, reflejan el cambio desde un patrón de secreción de cloro a uno de absorción de sodio cerca del nacimiento, preparando así al pulmón para su adaptación postnatal ⁽⁴⁾.

CORTICOESTEROIDES Y MADUREZ PULMONAR FETAL.

Síndrome de Distrés Respiratorio del neonato es la principal causa de morbimortalidad en Estados Unidos. Se ha demostrado que el uso de corticoesteroides reduce significativamente el Síndrome de Distrés Respiratorio, e incluso se usa para reducir el riesgo de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, mortalidad neonatal e infección sistémica en las primeras 48 horas de vida. ⁽⁹⁾

Los previos son beneficios demostrados, y recomendaciones otorgadas por el American College of Obstetricians and Gynecologists para un simple ciclo de esquema de Corticoesteroides en todas las pacientes embarazadas entre las 24 y 34 semanas de gestación con riesgo de parto pretérmino. ^(9,10)

Los corticosteroides son comúnmente administrados a mujeres con riesgo de parto prematuro para reducir la incidencia y gravedad del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en recién nacidos prematuros. Los efectos de los corticosteroides prenatales en los pulmones inmaduros están bien establecidos e incluyen la maduración de la arquitectura pulmonar, aumento de la producción de surfactante, y el aclaramiento mayor pulmón líquido. ^(4,5)

La administración prenatal de corticoides acelera el crecimiento pulmonar por variados mecanismos. Entre ellos, favorecen la maduración del pulmón con incremento en la densidad volumétrica de los espacios aéreos junto con un aumento en la maduración del epitelio pulmonar. Se promueve un adelgazamiento precoz de la doble asa capilar durante las etapas sacular y alveolar, pero disminuye el número final de septos secundarios y con ello el número final de alvéolos.

Los neumocitos tipo II aumentan en número, además de desarrollarse funcionalmente, con aumento en los niveles de ARN mensajero para las proteínas del surfactante. Otros efectos incluyen el aumento en la transcripción de genes responsables del crecimiento y la maduración, además del incremento en los niveles de enzimas antioxidantes. Administrados en forma postnatal, los corticoides aceleran la maduración del tejido pulmonar en desarrollo, acortando el tiempo en el que se encuentra presente la doble asa capilar que es vital para el desarrollo de los septos secundarios. De este modo, se acorta la septación y se limita el número total de alvéolos que pueden desarrollarse. ⁽⁴⁾

Desde la introducción de los corticoides prenatales para acelerar la madurez pulmonar fetal por Liggins y Howie en 1972, varios estudios han confirmado los efectos protectores que son ofrecidos por tal intervención. El uso de corticosteroides prenatales reduce el riesgo de morbilidad pulmonar neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y muerte neonatal. Betametasona y dexametasona son los corticoides más utilizados para la aceleración de la maduración fetal, ya que ambos atraviesan fácilmente la placenta y tienen actividades biológicas similares. ⁽⁶⁾

Debido a la vida media más larga, la administración de un curso de betametasona sólo requiere dos inyecciones de 24 horas de diferencia, en comparación con el de 4 inyecciones recomendado para un curso de la dexametasona. ⁽⁶⁾

EVALUACIÓN DE LA MADUREZ PULMONAR

Existen múltiples pruebas para detectar la madurez pulmonar, o que son útiles para detectar el riesgo de de síndrome de dificultad respiratoria. Estas pruebas, que incluyen, entre otros, la lecitina / esfingomielina (L / E) y el índice de la presencia o ausencia de fosfatidilglicerol (PG), requieren amniocentesis, seguida por la medición directa o indirecta de las propiedades de superficie de los fosfolípidos de surfactante secretado por los pulmones del feto al líquido amniótico. ⁽⁷⁾

A continuación analizaremos estas pruebas invasivas de madurez pulmonar fetal:

1. Relación lecitina/esfingomielina.

A la semana 20 de gestación la concentración de lecitina en LA es muy baja, alrededor del 21% del total de lípidos; mientras que la concentración de esfingomielina es del 51%. Al avanzar la gestación el nivel de esfingomielina permanece casi constante mientras que el de lecitina continúa aumentando, incrementándose en forma aguda después de la semana 35. Así, en el pulmón maduro la lecitina comprende del 50 al 80% del total de los fosfolípidos del surfactante. El nivel constante de esfingomielina proporciona un estándar interno para comparación con la lecitina, que constituye la base de la prueba.

La concentración de lecitina y esfingomielina se determinan por el método de Gluck y colaboradores utilizando separación por cromatografía en capa fina. La razón L/E descrita por estos autores se considera como el patrón de oro para determinar la madurez pulmonar fetal. Los valores críticos de la relación L/E en función de la madurez pulmonar fetal se dividen en tres categorías: inmadura, transicional y madura. Una relación $L/E \leq 1.5$ indica inmadurez, una relación L/E entre 1.5 y 1.9 indica una condición transicional y una relación L/E de 2 a 2.5 o mayor indica madurez.

La relación L/E puede dar falsos positivos particularmente en gestantes con diabetes gestacional y con diabetes mellitus tipo 2 (41). Por esta razón se han utilizado puntos de corte más altos (relación $L/E \geq 2.5$ o > 3) para indicar madurez pulmonar fetal en embarazos complicados con diabetes (42). La prueba practicada en muestras de LA contaminadas con meconio o sangre materna o fetal también pueden dar falsos positivos (relación $L/E \geq 2$) (43). Por otro lado, determinar la relación L/E es un proceso complejo, que requiere entrenamiento específico y es muy poco disponible, aún en instituciones de alta complejidad.^(15,20)

2. Prueba de Clements.

La prueba se basa en el hecho de que los compuestos tensioactivos del surfactante tienen la capacidad de formar burbujas al agitarse en presencia de etanol. Para realizarla se hacen diluciones sucesivas de LA en etanol al 95% que se mezclan en diferentes proporciones, se agitan y se dejan en reposo, pasado el tiempo de reposo se observa la formación de burbujas estables en la interfase líquido-aire. Cuando hay un anillo completo y estable de burbujas en los tubos que tienen diluciones 1:2 o mayores de LA hay madurez pulmonar fetal. La prueba de Clements puede ser útil cuando no se disponga de otros métodos por su alto valor predictivo positivo (99% a 100%); sin embargo, se han informado valores predictivos negativos desde un 10% hasta un 92%. La sensibilidad de las pruebas de maduración pulmonar fetal puede aumentar cuando se realizan en paralelo. La prueba de Clements también se altera en presencia de sangre, meconio u oligoamnios.^(17, 18, 20)

3. Determinación de fosfatidilglicerol.

El FG se determina por cromatografía bidireccional en capa fina. Este fosfolípido aumenta desde la semana 35 hasta el término de la gestación y demostrar cualitativamente su presencia indica madurez pulmonar fetal en el 98% de los casos. La síntesis de FG se retrasa en fetos de madres con diabetes gestacional; sin embargo, su presencia en estos casos indica maduración pulmonar fetal. En otros casos, como en ruptura prematura de membranas y en pre-eclampsia, el FG puede aparecer antes de la semana 35 de gestación. A pesar de las ventajas aparentes que tiene esta prueba, se han informado casos en los cuales ocurrió SDR en presencia de FG; por otro lado, su ausencia no significa que sea inevitable el SDR.^(18,20)

4. Absorbancia del líquido amniótico a 650 nanómetros.

A medida que aumenta la concentración de CL se incrementa la absorbancia del LA a 650 nm. Una absorbancia ≥ 0.15 indica madurez pulmonar fetal. Aunque el método es fácil de realizar y tiene un elevado valor predictivo positivo, tiene una proporción de falsos negativos muy alta, cercana al 80%.^(16,20)

5. Fluorescencia polarizada.

Consiste en determinar por fluorescencia la relación surfactante-albúmina. Cuando el resultado de fluorescencia polarizada es < 0.260 indica madurez pulmonar. La prueba es sencilla, pero el valor predictivo negativo es relativamente bajo (61%).^(16,20)

6. Microviscosidad del líquido amniótico.

Se determina por fluorescencia polarizada y se fundamenta en el hecho de que la viscosidad del LA declina desde la semana 32 de la gestación en adelante. Tiene una proporción de falsos negativos muy alta.^(15, 20)

7. Determinación de fosfolípidos que contienen colina.

El método se basa en la acción de la fosfolipasa D sobre los fosfolípidos, reacción que libera colina. Este compuesto es oxidado, por la colina-oxidasa, a betaína con la producción simultánea de peróxido de hidrógeno el cual se oxida a fenol: éste se acopla a la 4-aminofenazona produciendo un cromógeno rojo que se mide por espectrofotometría a 500 nm. La intensidad del color a 500 nm es directamente proporcional a la concentración de fosfolípidos que contienen colina. La sangre y la bilirrubina producen cierto grado de interferencia.

Schosinsky y colaboradores hicieron un análisis comparativo de su método con la determinación de lecitina por un método enzimático, encontrando un coeficiente de correlación de 0,945. El método es sencillo, económico, preciso y requiere poco volumen de muestra, pero aún se necesita evaluar su utilidad clínica.^(15,20)

8. Recuento de cuerpos lamelares (CL)

Los CL tienen un tamaño similar al de las plaquetas por lo que puede determinarse su concentración en LA utilizando el canal de plaquetas de los contadores automáticos de hematología. El método fue descrito en 1989 por Dubin usando contadores hematológicos que registran un tamaño de partículas ≥ 1.7 fL. El recuento de CL puede compararse con las pruebas de absorbancia del LA debido a que la dispersión de la luz, causada por los CL en suspensión, es la responsable del color turbio del LA de los fetos maduros.

El recuento de CL no se afecta cuando el LA está contaminado con cantidades pequeñas de meconio, aunque aumenta falsamente cuando está presente una cantidad considerable. El recuento también aumenta falsamente con la presencia de moco lo que limita su utilización en muestras obtenidas por vía vaginal. La sangre completa puede reducir falsamente el recuento de CL, mientras que la sangre lisada osmóticamente puede aumentarlo. El recuento de LA no parece alterarse por la conservación refrigerada del LA hasta por dos semanas.^(13,20)

El resultado del recuento de CL se informa como número de CL/ μ L de LA. En general, un recuento > 50.000 CL/ μ L concuerda con una relación L/E > 2.0 en el 70% de los casos. Sin embargo, se han descrito varios puntos de corte para determinar madurez pulmonar fetal y, en consecuencia, diferentes características operativas de la prueba.⁽²⁰⁾

Dubin recomienda un punto de corte de 26.000 CL/ μ L para LA centrifugados y de 40.000 CL/ μ L para LA no centrifugados; Lee y colaboradores informaron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80% con un punto de corte de 50.000 CL/ μ L y, en nuestro medio, Cifuentes informó un valor predictivo positivo del 94% y un valor predictivo negativo del 82% utilizando un punto de corte de 16.000 CL/ μ L. Finalmente, un meta-análisis de Wijnberger LD y colaboradores informó una sensibilidad entre el 71 y el 100% y una especificidad entre el 73 y el 100%. Estos autores informaron que las curvas de las características operativas del receptor (curvas ROC) para la predicción del SDR del recién nacido, mostraban un desempeño ligeramente mejor del recuento de CL que la relación L/E. ⁽²⁰⁾

El recuento de CL es una técnica sencilla, de bajos costos y con buenas características operativas, por lo que se ha considerado como la primera elección para el estudio de la madurez pulmonar fetal. No obstante, además de las esperadas diferencias en las características operativas obtenidas con distintas prevalencias y diversos puntos de corte, se han obtenido resultados discordantes según si hay o no centrifugación, cuando hay diferencias en las técnicas de centrifugación y cuando se usan diferentes tipos de contadores de hematología para hacer el conteo de CL. Un estudio comparativo encontró que el Sysmex XE-2100 (Sysmex) mostró la mejor concordancia (86%) con el Coulter Gen-S (Beckman Coulter), seguido por el ADVIA 120 (Bayer Corporation) (78%), y que la concordancia del Cell-dyn 3500 (Abbott Laboratorios) con el Coulter Gen-S fue del 66%.^(13,20)

La amniocentesis es un procedimiento invasivo y se asocia con un riesgo pequeño pero real para el embarazo, incluyendo parto prematuro ruptura prematura de membranas, parto prematuro, desprendimiento de placenta, hemorragia fetomaterna, lesión fetal, y (raramente) la muerte materno-fetal. En la actualidad, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, recomienda que la madurez fetal pulmonar debe ser confirmados en un embarazo de bajo riesgo, si un parto electivo se contempla antes de las 39 semanas de gestación. Una prueba no invasiva para la maduración pulmonar fetal (FLM) sería útil para reducir al mínimo la necesidad de pruebas invasivas y que sería más aceptado por las mujeres. ^(2,8)

ULTRASONOGRAFÍA DOPPLER Y MADUREZ PULMONAR.

La ultrasonografía Doppler es una herramienta que ha demostrado su utilidad en la evaluación hemodinámica fetal. La circulación pulmonar y su estudio mediante el Doppler ha sido descrita en diferentes situaciones, como por ejemplo como predictor de hipoplasia pulmonar.^(2,7)

El diagnóstico prenatal de hipoplasia pulmonar en el feto humano ha mejorado en los últimos 10 años, con el uso de la técnica de ultrasonido general. Éstas abarcan desde mediciones indirectas de tamaño de los pulmones utilizando mediciones circunferencia del pecho, y las razones del pecho de varios tipos, con las mediciones directas de la longitud de los pulmones del feto. Doppler de modulación en el *ductus* arterioso y la medición de los movimientos respiratorios fetales también parecen útiles.^(22, 23)

Así también, los hallazgos del tronco pulmonar en los fetos humanos pueden ser útiles en el diagnóstico prenatal de defectos cardíacos congénitos que involucran diámetros discordantes de los grandes vasos. Los avances en la resolución de los equipos de ultrasonido han dado lugar a un aumento reciente en los primeros exámenes de diagnóstico, incluyendo la ecocardiografía fetal en embarazos de alto riesgo. Por tanto, es importante definir los patrones de crecimiento normales para todas las estructuras cardiovasculares con el fin de identificar a un desarrollo anormal lo más pronto posible. Estudios morfométricos sobre el tronco pulmonar previamente han llevado a cabo en relación con su diámetro sólo. El diámetro del tronco pulmonar aumenta en proporción a la edad gestacional. Puede ser un predictor útil de la edad gestacional al retraso en el crecimiento es

sospechoso, porque este diámetro se mantiene normal en la mayoría de los casos de retraso del crecimiento intrauterino.^(21, 22, 23)

Tomando en cuenta el desarrollo embriológico del sistema vascular pulmonar y, considerando que existe un cambio progresivo en la resistencia del mismo, implicaría cambios en la onda de velocidad y flujo (OVF) Doppler de las arterias pulmonares, conforme se incrementa la edad gestacional.^(2,7, 22)

La vasculatura pulmonar fetal se ha estudiado el uso de ultrasonido Doppler. Emerson y Cartier y De Vore y Horenstein, describe las formas de onda característica de la arteria pulmonar y sus ramas. Rizzo y sus colegas, en 1996, tomó estas descripciones más con algunos excelentes estudios de las arterias periféricas pulmonares fetales en fetos normales y aquellos con retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Ellos encontraron que el índice de pulsatilidad de las arterias periféricas fue alta temprano en la gestación, pero cayó con el avance de la edad gestacional. En los fetos con RCIU el índice de pulsatilidad fue mayor de lo normal, lo que indica una mayor resistencia. Hubo una relación significativa entre la severidad de la hipoxia en la cordocentesis y los valores del Doppler.^(22,23)

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.^(2, 8, 23)

Kitabake y colaboradores describieron un acortamiento en la medida del tiempo de aceleración de la arteria pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar crónica. Sosa y Díaz describen 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.^(2,8,23)

Huaman-Guerrero, en el 2009, determinó que con un nivel de confianza al 95%, el índice $TA/TD \geq 0.57$, se relaciona en mayor número de casos, a la casuística de embarazos que llegaron a las 37 semanas de gestación, tomando entonces, en consideración que valores menores a dicho índice, son indicadores de riesgo para una mayor frecuencia de inmadurez pulmonar fetal.^(2, 21, 23)

B. JUSTIFICACIÓN

El parto pretérmino ocurre en aproximadamente en el 10% de los nacimientos y es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal, cuyo principal diagnóstico es la inmadurez pulmonar y la hemorragia intraventricular.

Desde la década de los setentas, el uso de esteroides es aplicado para mejorar el pronóstico fetal neonatal, con lo cual, se han creado diferentes recomendación para la administración de los mismos, identificando los cambios histológicos en diferentes edades gestacionales para incrementar el efecto de los mismos.

Las recomendaciones internacionales (ACOG, NIH) sugieren la administración de esquema de Madurez pulmonar en mujeres con riesgo de parto pretérmino entre la semana 24-34 de gestación.

Dentro de sus beneficios podemos obtener una disminución del 30% de muerte neonatal, disminución de Distress Respiratorio hasta en un 50%, y un 70% menos de hemorragia intraventricular.

Los gastos generados para el manejo en neonatos prematuros por la inmadurez pulmonar principalmente, en ocasiones supera hasta el 55% del presupuesto para el manejo de pacientes pediátricos, los cuales incluyen estancia con ventilador, estancia en terapias de cuidados

intensivos e intermedios de neonatología, uso de surfactante, uso de antibióticos para manejo de neumonía asociada a ventilador, entre otros.

Existen pocos instrumentos de evaluación no invasivos para el diagnóstico de madurez pulmonar fetal. Considerando que en el desarrollo y madurez pulmonar del feto, existe una serie de cambios no solo metabólicos sino hemodinámicos y vasculares en función de la producción de surfactante podemos inducir que la Onda de Velocidad de Flujo de la arteria pulmonar puede ser un marcador indirecto del desarrollo pulmonar fetal.

Lo esperado es evaluar que la OVF del Tronco de la Arteria se acerque al valor $>0.57\text{mseg}$ en fetos prematuros posterior aplicación de esteroide, que según la literatura, dicho índice se relaciona con la madurez pulmonar fetal propia de productos de 37 semanas de gestación o más.

La importancia de la misma radica en su economía, reproducibilidad, predictiva y sobre todo, no invasiva.

C. OBJETIVOS.

a. GENERAL

- Demostrar los cambios de la Onda de Velocidad de Flujo de la Arteria Pulmonar en la población de embarazo de alto riesgo, con la aplicación de esteroides prenatales entre las 28 y las 34 semanas de gestación.

b. ESPECIFICOS

- Establecer las diferencias en los valores de la Onda de Velocidad de Flujo de acuerdo a edad gestacional y comorbilidad materna.
- Determinar si existen condiciones que modifiquen en mayor o menor medida las cifras del Índice TA/TD, posterior a la aplicación de esquemas de madurez pulmonar fetal.
- Establecer una correlación para evaluar si el punto de corte establecido en la literatura ($>0.57\text{mseg}$) se asocia con la madurez pulmonar fetal y la aplicación de esteroides prenatales

D. HIPOTESIS

- El índice TA/TD (Tiempo de Aceleración/ Tiempo de Desaceleración) en la evaluación de la flujometría Doppler del tronco de la arteria pulmonar fetal se incrementa a 0.57mseg , tras la aplicación de esquema de madurez pulmonar fetal con esteroides prenatales.

E. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Tipo de Estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, clínico.

b. Población en estudio y tamaño de la muestra

Se revisaron 200 expedientes del servicio de Perinatología del periodo del 1o abril del 2013 al 1o de septiembre del 2014, de los cuales, se eligieron los casos de pacientes con embarazos entre las 28 y 34 semanas de gestación a quienes se les administró esquema de madurez pulmonar fetal (Dexametasona =clave 4201= en solución inyectable por vía intramuscular a dosis de 6 mg

c/12hrs por 4 dosis) y que contaron con el registro ultrasonográfico del índice Tiempo de aceleración y tiempo de desaceleración (TA/TAD) de la Onda de Velocidad de Flujo del Tronco de la Pulmonar, previa aplicación de esteroide y posterior a su administración, de los cuales se obtuvieron 78 casos con registro completo para el estudio

Dichas mediciones fueron realizadas con un equipo ultrasonográfico HD ESAOTE myLAB, con la siguiente metodología para el cálculo del índice requerido para el estudio.

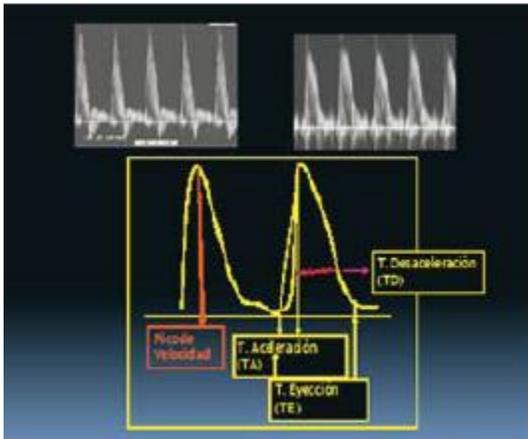


Imagen 1. Esquema de la técnica de medición del TA/TD del Tronco de la Pulmonar. ⁽²⁾

c. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

-Criterios de inclusión

- Pacientes con embarazo en edad gestacional entre la semana 28 y 34 de gestación.
- Pacientes que cursaran con embarazo de alto riesgo.
- Pacientes con registro completo del USG control previa administración de esteroide, y posterior a la aplicación del medicamento.
- Pacientes que contaran con consentimiento informado para la administración de esquema de madurez pulmonar fetal.

-Criterios de exclusión.

- Pacientes que cursaran con descontrol hiperglucémico en el caso de Diabetes Gestacional.
- Pacientes que cursaran con embarazo con productos macrosómicos
- Pacientes sin el control prenatal adecuado.

-Criterios de eliminación

- Pacientes a las que no cuenten con el registro completo de datos requeridos.

d. Variables y escalas de medición.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	CONTRASTE DE HIPÓTESIS
FLUJOMETRIA	VELOCIDAD DE ACELERACION Y DE DESACELERACION DEL TRONCO DE LA ARTERIA PULMONAR (VAL. INICIAL/ VAL. FINAL)	< 0.57=1 >0.57=2	NOMINAL	Chi cuadrada Exacta de Fisher
EDAD GESTACIONAL	SEMANAS DE GESTACION POR USG	FETOMETRIA 28-29 =1 29.1-30 =2 30.1-31 =3 31.1-32 =4 32.1-33 =5 33.1-34 =6	CONTINUA	T DE STUDENT
EDAD PACIENTE	AÑOS CUMPLIDOS	<25 =1 26-30 =2 31-35 =3 36-40 =4 >40 =5	CONTINUA	T DE STUDENT
GESTAS	NUMERO DE EMBARAZOS TOTALES PARA CADA PACIENTE	PARTO = 1 ABORTO = 2 CESAREA = 3 ECTOPICO =4	NOMINAL	T DE STUDENT
CONDICIÓN MATERNA		1=D. GESTACIONAL 2= D. PREGEST 3=HAS 4=HIPOTIROIDISMO 5=SAAF 6=LES 7= EDAD MATERNA AVANZADA	NOMINAL	T DE STUDENT
DEXAMETASONA	ESTEROIDE COMO MADURADOR PULMONAR	1=SI 2=NO	NOMINAL	T DE STUDENT

e. RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

De los 200 expedientes evaluados, se eligieron 78 casos que cumplían con la evaluación completa del índice TA/TD del Tronco de la arteria pulmonar, antes y después de la aplicación de esteroide como madurador pulmonar con edades gestacionales entre la semana 28 y 34 de la gestación, edad gestacional indicada para la aplicación de esteroide, en el periodo comprendido del servicio de Perinatología del periodo del 1o abril del 2013 al 1o de septiembre del 2014.

Se recolectaron los datos en un formato establecido, tomando en consideración edad de la paciente, el diagnóstico, el número de gestación, partos, abortos, cesárea, embarazos ectópicos; el valor del índice de la OVF del Tronco de la Pulmonar, tomando la metodología realizada en el estudio de Huaman (2009) ⁽²⁾ para valorar índice TA/TD de la onda del tronco de la arteria pulmonar en el eje corto, previa aplicación de esteroide, y posterior a la administración del mismo; así como la comorbilidad de las pacientes

f. IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

El tipo de estudio es descriptivo y retrospectivo, por lo que no hay manipulación de medicamento, ya que para nuestra población de alto riesgo se tiene establecida la administración de esteroide como maduradores pulmonares. Todas las pacientes cuentan con consentimiento informado para su administración.

g. RESULTADOS
a. Tablas y Gráficas.

Tabla 1. EDAD MATERNA				
GRUPO	EDAD (años)	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
1	<25	6	7.69	7.69
2	26-30	14	17.95	25.64
3	31-35	20	25.64	51.28
4	36-40	26	33.33	88.62
5	>40	12	15.38	100
TOTAL		78	100	

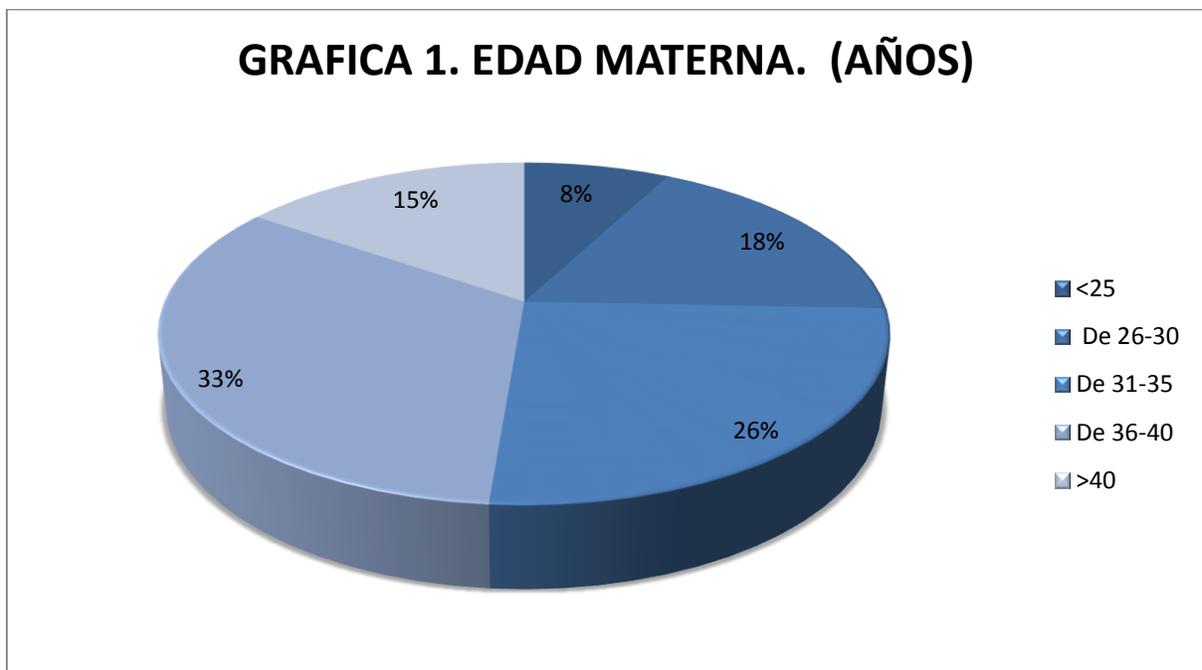


Tabla 2. EDAD GESTACIONAL				
GRUPO	SEMANAS DE GESTACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
1	28-29	13	16.67	16.67
2	29.1-30	18	23.08	39.74
3	30.1-31	16	20.51	60.26
4	31.1-32	13	16.67	76.92
5	32.1-33	12	15.38	92.31
6	33.1-34	6	7.69	100
TOTAL		78	100	

**Gráfica 2. EDAD GESTACIONAL.
(SEMANAS DE GESTACIÓN)**

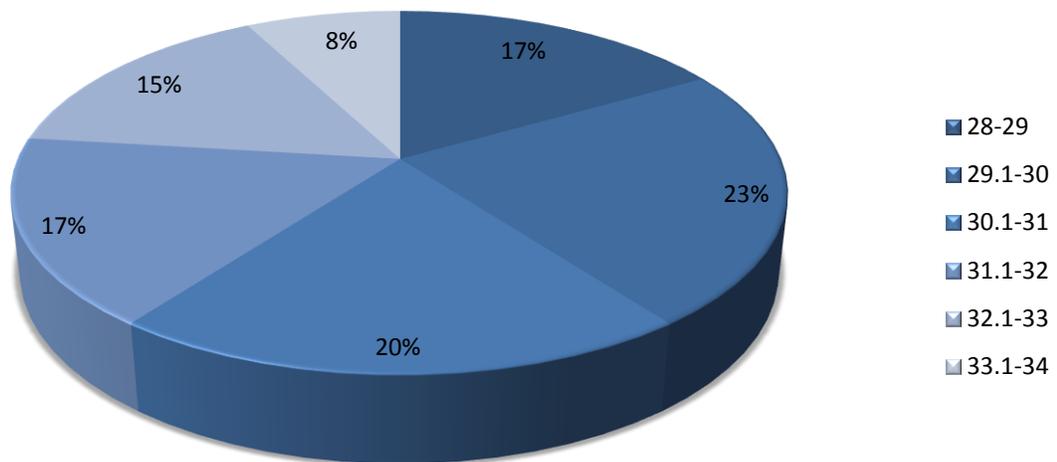


Tabla 3. COMORBILIDAD MATERNA. DIAGNÓSTICO PRINCIPAL				
GRUPO	DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
1	Diabetes gestacional (D. GEST)	23	29.49	29.49
2	Diabetes pregestacional (D. PREGEST)	8	10.26	39.74
3	Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	15	19.23	58.97
4	Hipotiroidismo	15	19.23	78.21
5	Sx de Anticuerpos Antifosfolipidos (SAF)	4	5.13	83.33
6	Lupus Eritematoso sistémico (LES)	3	3.85	87.18
7	Edad Materna Avanzada (EMA)	10	12.82	100
TOTAL		78	100	

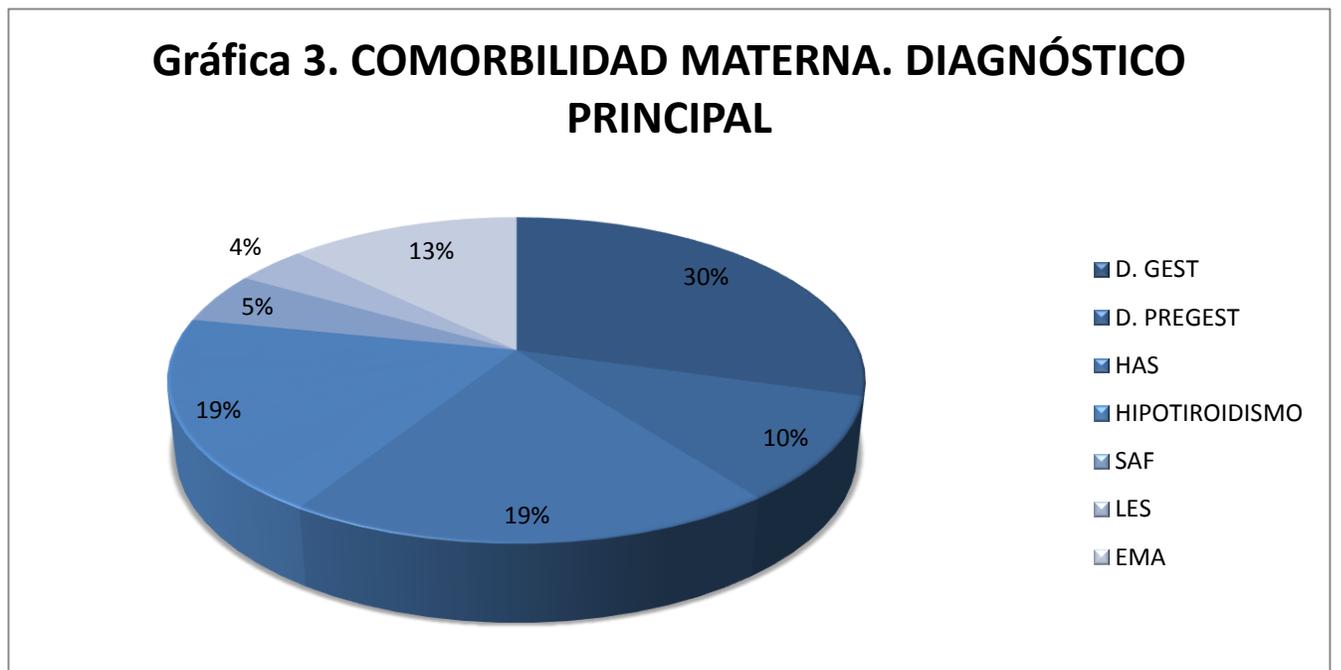
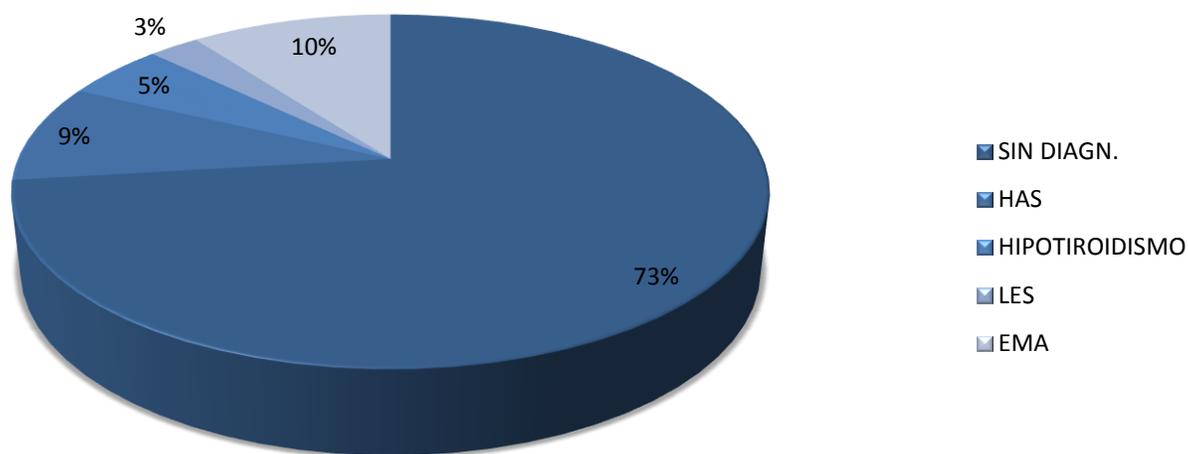


Tabla 4. COMORBILIDAD MATERNA. DIAGNÓSTICO SECUNDARIO

GRUPO	DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
0	Sin diagnóstico 2	57	73.08	73.08
3	Hipertensión Arterial Sistémica	7	8.97	82.05
4	Hipotiroidismo	4	5.13	87.18
6	Lupus Eritematoso sistémico	2	2.56	89.74
7	Edad Materna Avanzada	8	10.26	100
TOTAL		78	100	

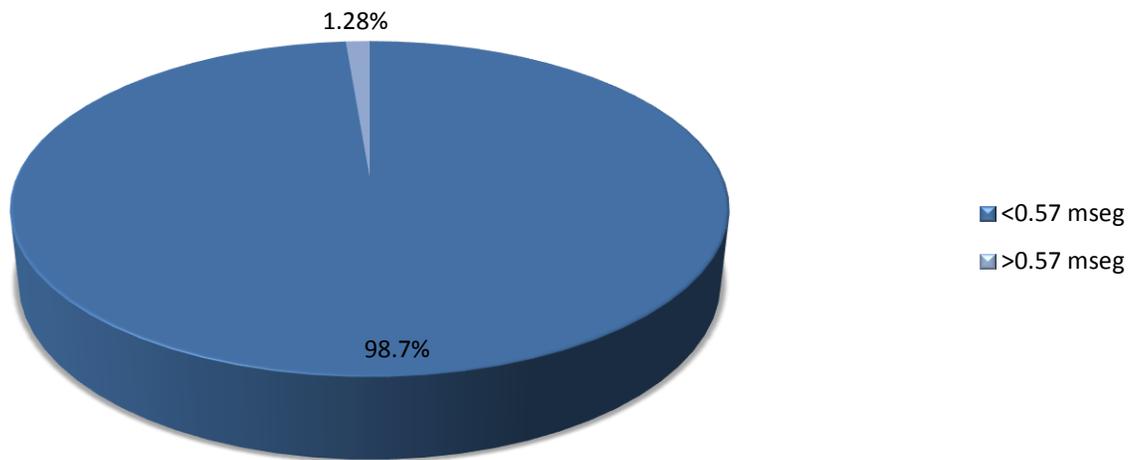
Gráfica. 4. COMORBILIDAD MATERNA. DIAGNÓSTICO SECUNDARIO



**Tabla 5. FRECUENCIA DE VALORES PARA EL ÍNDICE TA/TD
PREVIA APLICACIÓN DE ESTEROIDE**

GRUPO	VALOR	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
1	<0.57	77	98.71	98.71
2	>0.57	1	1.28	100.00
TOTAL		78	100	
VALORES I TA/TD	MINIMO 0.42mseg		MÁXIMO 0.57mseg	

**GRAFICA 5. VALORES PARA EL INDICE TA/TD PREVIO
ESTEROIDE**



**Tabla 6. FRECUENCIA DE VALORES PARA EL ÍNDICE TA/TD
POSTERIOR APLICACIÓN DE ESTEROIDE**

GRUPO	VALOR	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
1	<0.57	17	21.84	21.84
2	>0.57	61	78.16	100.00
TOTAL		78	100	
VALORES I TA/TD	MINIMO 0.48mseg		MAXIMO 0.66mseg	

**Gráfico 6. FRECUENCIA DE VALORES PARA EL INDICE
TA/TD POSTERIOR AL ESTEROIDE**

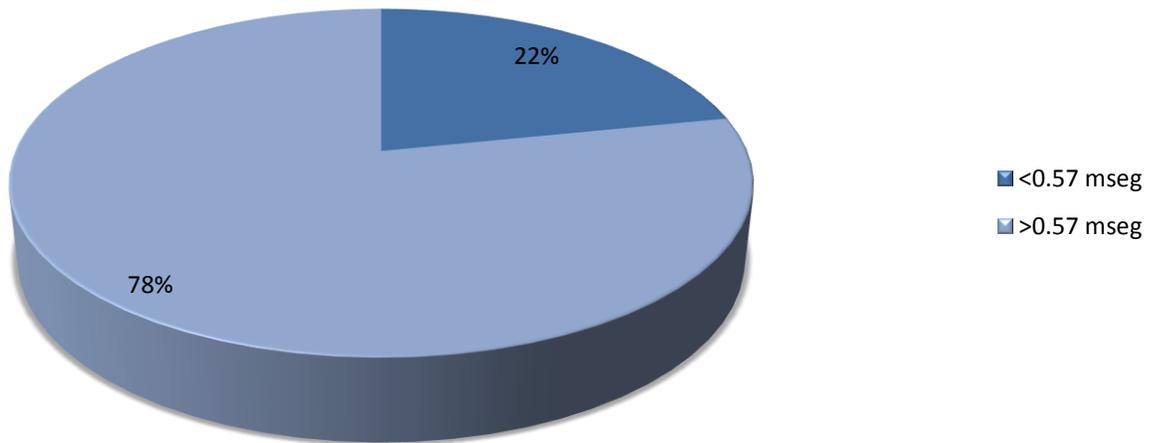


Tabla 7. VALORES DE LA FLUJOMETRÍA DEL TRONCO DE LA ARTERIA PULMONAR

GRUPO	MEDIDA (mseg)	DES. ESTANDAR	MIN	MAX
TA/TD PRE	.4946154	.0328195	0.42	0.57
TA/TD POS	.5773077	.0241033	0.48	0.66

Tabla 7.1. T-STUDENT CAMBIOS MEDIDA TA/TD

GRUPO	MEDIDA (mseg)	DESV. ERR	DESV. ESTANDAR	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)	
TA/TD PRE	.4946154	.0037161	.0328195	.4872157	.502015
TA/TD POS	.5773077	.0027292	.0241033	.5718732	.5827421
MEDIA	.5359615				
DIFERENCIAL				-.0918005	-.0735841
					>T/<t: 1

Gráfica 7.1. COMPARACIÓN DE FRECUENCIA EN VALORES DEL I TA/TD PREVIO Y POSTERIOR A LA APLICACIÓN DE ESTEROIDE.

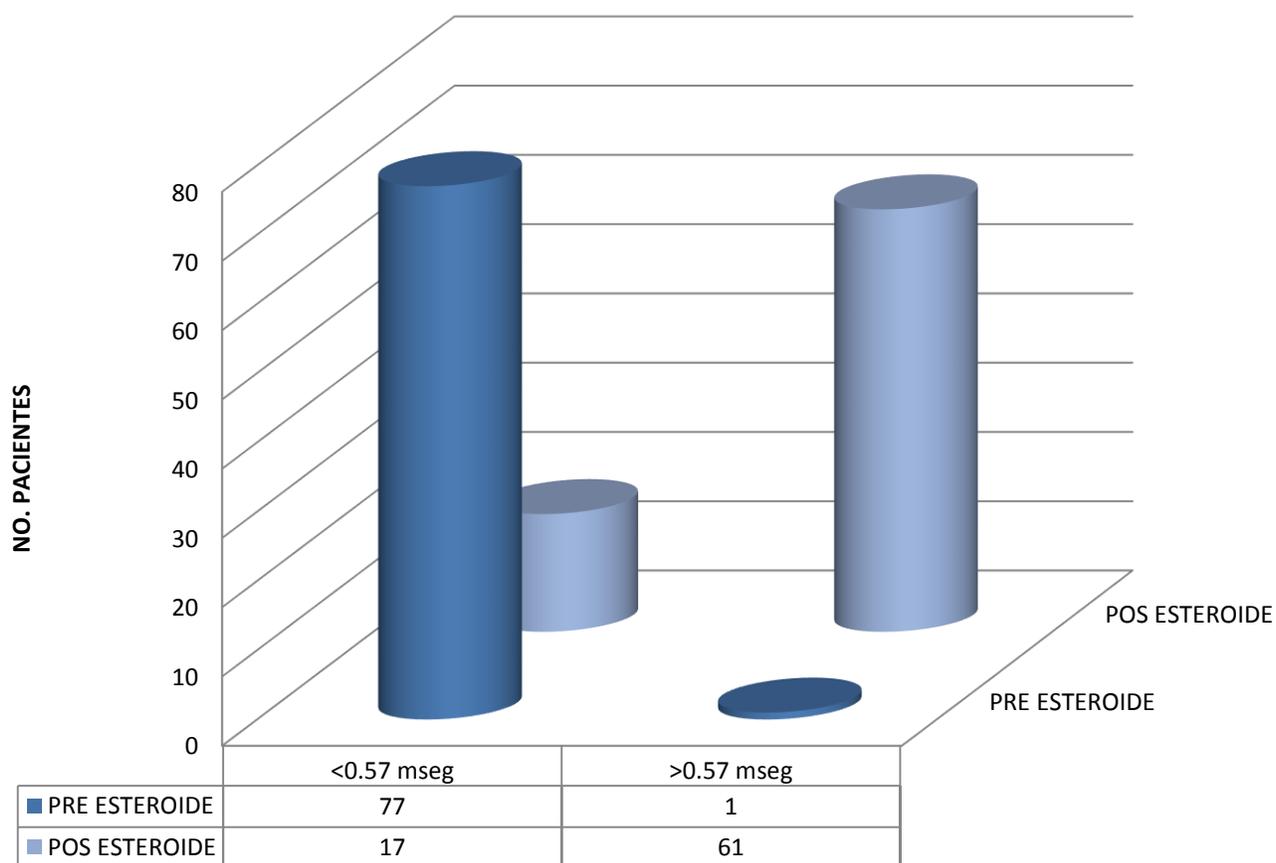
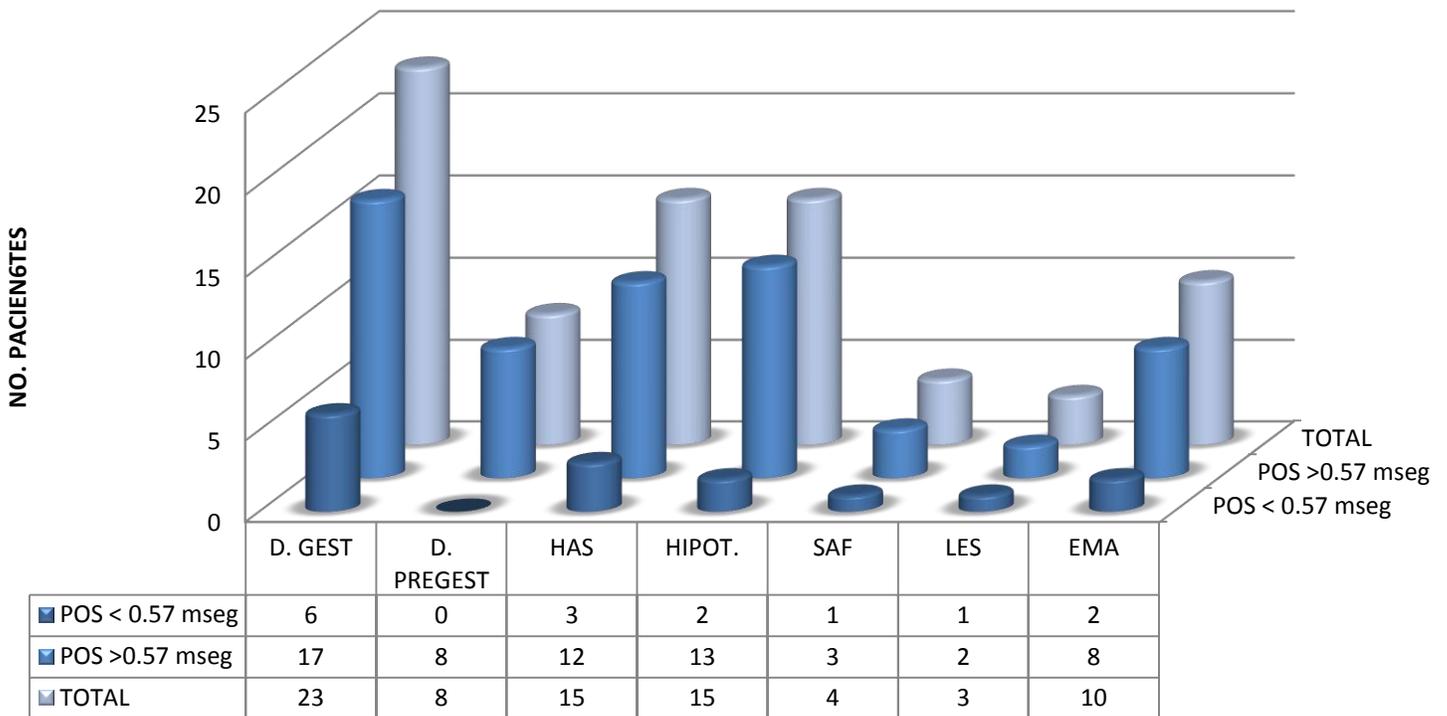


Tabla 8. χ^2 DE PEARSON PARA EL CAMBIO EN VALORES DE LA FLUJOMETRÍA DEL TRONCO DE LA ARTERIA PULMONAR EN COMPARACIÓN CON LA COMORBILIDAD MATERNA (DX 1)

GRUPO	DIAGNÓSTICO MATERNO	FRECUENCIA DEL ÍNDICE TA/TD		TOTAL
		TA/TD POS sin cambio <0.57mseg	TA/TD POS con cambio >0.57 mseg	
1	DIABETES GESTACIONAL	6	17	23
	(Porcentaje parcial)	26.09	73.91	100.00
2	DIABETES PREGESTACIONAL	0	8	8
	(Porcentaje parcial %)	00.00	100.00	100.00
3	HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA	3	12	15
	(Porcentaje parcial %)	20.00	80.00	100.00
4	HIPOTIROIDISMO	2	13	15
	(Porcentaje parcial %)	13.33	86,67	100.00
5	SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS	1	3	4
	(Porcentaje parcial %)	25.00	75.00	100.00
6	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	1	2	3
	(Porcentaje parcial %)	33.33	66.67	100.00
7	EDAD MATERNA AVANZADA	2	8	10
	(Porcentaje parcial %)	20.00	80.00	100.00
	TOTAL	15	63	78
	TOTAL/ PORCENTAJE	19.23	80.77	100.00
Pearson chi2(6) = 3.4161 Pr = 0.755				

Gráfica 8. COMPARACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LOS VALORES DEL I TA/TD POSTERIOR A LA APLICACIÓN DE ESTEROIDE Y LA COMORBILIDAD MATERNA



h. DISCUSIÓN

Se revisaron 78 expedientes de los 200 seleccionados del servicio de Perinatología en el periodo del 1o abril del 2013 al 1o de septiembre del 2014, que eran los que contaban con los criterios de inclusión requeridos para el estudio.

Se encontró que nuestro grupo de pacientes de Embarazo de Alto Riesgo se encuentran entre los 24 y 45 años de edad, con un 7.6% para pacientes menores de 25 años, de 17.95% en el grupo entre 26-30 años, 25.64% entre los 31- 35 años, 33.33% en el de 36 a 40 y en menor frecuencia en mayores de 40 años con un porcentaje del 15.38%.

La administración de esteroide, como esquema de madurez pulmonar entre la semana 28 a 34, encontrando que la mayor frecuencia de embarazos para la aplicación de madurador pulmonar en nuestra población se realiza entre la semana 29.1 a 30 con un 23.08%, posteriormente le sigue el grupo de las 30.1 a 31 semanas de gestación con un porcentaje de 20.51%, sigue en empate entre la semana 28 a 29 y en la 31.1 a 32 con un 16.67%. Continúa en 15.38% del grupo entre la 32.1 a la 33 semana de gestación y en menor frecuencia de la semana 33.1 a 34, con un 7.69%.

Se agregaron al estudio la comorbilidad de pacientes que las hacen candidatas a ser atendidas por el servicio de perinatología. De los diagnósticos principales que se encontraron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes estudiadas fueron Diabetes Gestacional con un 29.49%, empatan Hipertensión Arterial e Hipotiroidismo con un 19.23%. En relación a Edad materna avanzada tenemos un 12.84% y el menor frecuente fue Lupus Eritematoso Sistémico con un 3.85%. Algunas de nuestras pacientes cursan con diagnósticos secundarios, el 57% de las 78 pacientes estudiadas cursaron sin diagnóstico, sin embargo de los diagnósticos más frecuentes fueron la Edad Materna Avanzada con un 10.26% e hipertensión arterial con un 8.97%.

Se observó que el 98.7% de los fetos estudiados antes de la aplicación del esteroide tuvieron valores del índice TA/TD del Tronco de la arteria pulmonar menores a 0.57mseg, teniendo como valor mínimo 0.42mseg. Sólo en 1.28% (1 paciente) cursó desde el inicio con un valor de 0.57 mseg quien cursaba con 34.0 semanas de gestación con diagnóstico materno de Hipertensión Arterial Crónica.

Posterior a la aplicación de esquema de madurez pulmonar fetal, se observó que en un 78% se incrementó el valor por arriba del punto de corte, es decir, 61 pacientes incrementaron el índice TA/TD del tronco de la arteria pulmonar, a diferencia del 21.84% que no incrementaron por arriba de 0.57 mseg. Sin embargo el 98.7% incrementó en relación a su valor original.

Se realizó la prueba de T de Student para evaluar los valores del índice TA/TD, encontrando con un intervalo de confianza del 95% que si existe un cambio significativo con la aplicación del esquema de madurez pulmonar fetal y que se puede observar tras la evaluación del índice de pulsatilidad del Tronco de la arteria pulmonar. ($P < 0.91$).

Se evaluó con Chi-Cuadrado de Pearson, la comparación entre el cambio en valores de la flujometría del Tronco de la Arteria pulmonar posterior a la aplicación de esteroide con la comorbilidad materna en relación al diagnóstico principal, encontrando que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de pacientes estudiadas, es decir, los valores se incrementaron en todos los grupos con las frecuencias previamente comentado,s pero en ningún caso la comorbilidad modificó los resultados al final de la evaluación, es decir, cuando las pacientes se encuentran con adecuado control, tienen el comportamiento esperado para el efecto del medicamento.

i. CONCLUSIONES

De acuerdo a lo evaluado en el estudio, podemos concluir lo siguiente:

- a. El índice TA/TD en la evaluación del Tronco de la pulmonar nos permite apreciar los cambios en su pulsatilidad, asociados a la aplicación del esquema de madurez pulmonar fetal, en cuyos casos, el punto de corte se encuentra establecido en 0.57mseg.
- b. Los cambios relacionados a la elevación del punto de corte del índice TA/TD del tronco de la arteria pulmonar, de acuerdo a lo estudiado en artículos citados, nos permite inferir, que la aplicación de esteroide modifica también la vascularidad pulmonar y por lo tanto su madurez.
- c. El esquema de esteroide en pacientes de alto riesgo es útil como madurador pulmonar fetal, pues aunque exista un 22% de probabilidad que no se eleve por arriba del punto de corte (0.57 mseg), si se puede observar hasta en un 98% la elevación de la pulsatilidad de todas las mediciones.
- d. La comorbilidad materna no interfiere con el efecto esperado por el esquema de de esteroides prenatales en relación a los cambios en el índice TA/TD del Tronco de la pulmonar, siempre y cuando se encuentren con adecuado control.
- e. Con las observaciones realizadas, por los cambios en la pulsatilidad pulmonar mencionada, nos abriría la posibilidad de establecer este marcador (índice TA/TD >0.57 mseg) como Indicador de madurez pulmonar fetal, sin embargo se requieren estudios de extensión prospectivos para evaluar las características de los neonatos al nacimiento y su relación con el valor del índice, o incluso pruebas invasivas.
- f. Se requiere estandarizar criterios de medición y de evaluación en médicos subespecialistas, para la realización de dicho estudio, tanto en pacientes de alto riesgo, como en las de bajo riesgo y en especial aquellas con riesgo de un parto pretérmino, con la finalidad de predecir las condiciones pulmonares del neonato prematuro.
- g. Establecer líneas de investigación y expansión para la utilidad de dichas pruebas y establecerlas como pruebas no invasivas, que disminuyan los riesgos en el binomio por la realización de las invasivas.

j. REFERENCIAS

1. Cabré S. Doppler de las arterias pulmonares periféricas fetales y su correlación con el índice bioquímico de madurez pulmonar" TESIS DOCTORAL.
2. Huamán-Guerrero M, et al, Doppler del tronco de la arteria pulmonar en la predicción de la madurez pulmonar fetal, Rev Per Ginecol Obstet. 2009;55: 120-125
3. Carlson B. Embriología Humana y Biología del desarrollo, Harcourt, 2ª edición, Barcelona, 2000, 344-352.
4. Íñiguez F, Sánchez I. Desarrollo Pulmonar. Neumología Pediátrica, <http://www.neumologia-pediatica.cl>
5. Crossley K, et al, Antenatal Corticosteroids Increase Fetal, But Not Postnatal, Pulmonary Blood Flow in Sheep. International Pediatric Research Foundation, Inc., Vol. 66, No. 3, 2009.
6. Feldman DM, Carbone J, Belden L, Borgida AF, Herson V. Betamethasone vs dexamethasone for the prevention of morbidity in very-lowbirth weight neonates. Am J Obstet Gynecol 2007;197:284.e1-284.e4
7. Azpura, H. et al Acceleration/ejection time ratio in the fetal pulmonary artery predicts fetal lung maturity. Am J Obstet Gynecol 2010; 203:40.e1-8.
8. 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 Venez. 2000; 60(2):97-101.
9. Shanks A, Gross G, Shim T, et al. Administration of steroids after 34 weeks of gestation enhances fetal lung maturity profiles. Am J Obstet Gynecol 2010; 203: 47.e1-5.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 402: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Obstet Gynecol 2008; 111: 805-7.

11. Loehle M, Schwab M, Kadner S, et al. Dose-response effects of betamethasone on maturation of the fetal sheep lung. *Am J Obstet Gynecol*, 2010; 202:186.e1-7.
12. Villanueva Luis A. Perfil epidemiológico del parto prematuro, *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76 (9): 542-8
13. Rooney SA. The surfactant system and lung phospholipid biochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 439-460.
14. Ruíz P, et al. Surfactant composition, lung development and fetal lung maturation tests, Instituto Materno-Infantil Bogotá, 2010.
15. Chander A, Fisher AB. Regulation of lung surfactant secretion. *Am J Physiol* 258 (Lung Cell. Mol. Physiol. 2): L241–L253, 1990. Kalina M, Socher R. Internalization of pulmonary surfactant into lamellar bodies of cultured rat pulmonary type II cells. *J Histochem Cytochem* 1990; 38: 483-492.
16. Bates SR, Tao J-Q, Schaller S, Fisher AB, Shuman H. Lamellar body membrane turnover is stimulated by secretagogues. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol* 2000; 278: L443–L452.
17. Crowley PA. Prophylactic corticosteroids for preterm delivery: Cochrane review. In: *The Cochrane Library*, I. Oxford, UK: Update Software; 1999.
18. Taeusch HW Jr. Glucocorticoid prophylaxis for respiratory distress syndrome: a review of potential toxicity. *J Pediatr* 1975; 87:617-623.
19. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long-term follow-up. *J Pediatr* 1984; 104:259-267.
20. Gluck L, Kulovich M, Borer RC Jr, Keidel WN. The interpretation and significance of the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 120: 142-156.

21. Sanhks A. et al. Antenatal Steroids for enhancement of fetal lung maturity after 34 weeks: Lung maturity and antenatal steroids (LUMAS) study Washington University in St. Louis, Saint Louis, Missouri, /j.ajog.2008.09.190
22. Medina A. Ultrasonido en Madurez Fetal, Ultrasonografía Embrio - Fetal, 2009, 4:66-71.
23. Mitchel, J.M, et. Al. Doppler waveforms from the pulmonary arterial system in normal fetuses and those with pulmonary hypoplasia, Ultrasound Obstet Gynecol 1998;11:167–172

k. ANEXOS

Ver páginas siguientes.

CAMBIOS EN LOS VALORES DE LA ONDA DE VELOCIDAD DE FLUJO DE LA ARTERIA PULMONAR, CON LA ADMINISTRACIÓN DE ESTEROIDES PRENATALES EN EMBARAZOS DE ALTO RIESGO.

No. _____

Exp: _____

EDAD MATERNA: _____

1	2	3	4	5
<25	26-30	31-35	36-40	>40

GESTAS _____ PARAS _____ ABORTO _____ CESAREA _____ ECTOPICO _____

EDAD GESTACIONAL: _____

(SDG)

1	2	3	4	5	6
28-29	29.1-30	30.1-31	31.1-32	32.1-33	33-1-34

CONDICION MATERNA (DIAGNÓSTICO): _____

D. GESTA	1	
D. PREGESTACIONAL	2	
HAS	3	
HIPOTIROIDISMO	4	
SAF	5	
LES	6	
ED. MAT. AVANZ	7	

APLICACIÓN DE ESTEROIDE

APLICACIÓN DE DEXAMENTASONA

1	SI
---	----

2	NO
---	----

USG PREAPLICACIÓN

FECHA: _____

TA _____

TD _____

I TA/TD _____

	<0.57	1
	>0.57	2

USG POSTAPLICACIÓN

TA _____

I TA/TD _____

	<0.57	1
	>0.57	2

FECHA: _____

TD _____

OBSERVACIONES: _____



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. APLICACIÓN DE ESQUEMA DE MADUREZ PULMONAR FETAL EN PACIENTES CON EMBARAZO DE ALTO RIESGO

NOMBRE DE LA PACIENTE: _____

EDAD _____ NUM. EXPEDIENTE: _____

NOMBRE COMPLETO, CÉDULA, CLAVE Y FIRMA DEL MÉDICO QUE PROPORCIONA A LA PACIENTE LA INFORMACIÓN:

_____	_____	_____	_____
NOMBRE COMPLETO	CED. PROF	CLAVE	FIRMA

YO _____

RECONOZCO QUE SE ME EXPLICÓ EL MOTIVO POR EL CUAL SE ME SERÁ ADMINISTRADO MEDICAMENTO PARA LA MADUREZ PULMONAR FETAL DE MI PRODUCTO, CONCIENTE DE QUE SE BUSCA MI BENEFICIO, POR LO QUE DOY MI CONSENTIMIENTO SIN OBLIGACIÓN Y POR DECISIÓN PROPIA.

A SI MISMO ACEPTO SER ATENDIDA POR EL PERSONAL MEDICO EN FORMACIÓN QUIEN ESTA SUPERVISADO DIRECTAMENTE POR EL MEDICO TRATANTE. DE ACUERDO A LO ESTABLECIDO EN LAS NORMAS OFICIALES MEXICANAS APLICABLES (NOM 001 Y NOM 234)

DE LA MISMA FORMA SE ME EXPLICAN LOS EFECTOS SECUNDARIOS POR EFECTO DEL MEDICAMENTO, COMO DISMINUCIÓN DE LOS MOVIMIENTOS FETALES, CONTRACTILIDAD UTERINA LEVE E IRREGULAR Y DISCRETA ELEVACIÓN DE LA GLUCEMIA CAPILAR.

FIRMO EN CONFORMIDAD DE LO PREVIAMENTE COMENTADO.

_____ NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL PACIENTE O SU REPRESENTANTE LEGAL

_____ LUGAR

_____ FECHA

_____ HORA