



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CORRELACIÓN ENTRE EL ULTRASONIDO DOPPLER
DEL TRONCO DE LA ARTERIA PULMONAR Y CONTEO
DE CUERPOS LAMELARES EN LA PREDICCIÓN DE
MADUREZ PULMONAR FETAL**

TESIS

PRESENTADA POR

Stephania Frausto Sánchez

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN IMAGENOLOGÍA
DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

ASESOR (ES)

**Dra. Hilda Imelda Vázquez Delfín
Dr. Salomón Israel González Domínguez
Dr. Leopoldo César Serrano Díaz
Dr. José Manuel Arreola Guerra**

Aguascalientes, Ags., 28 de febrero de 2019



CARTA DE IMPRESIÓN



DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
ASESOR ESTADÍSTICO

DR. SALOMÓN ISRAEL GONZÁLEZ DOMÍNGUEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA
ASESOR DE TESIS

DRA. HILDA IMELDA VÁZQUEZ DELFÍN
MÉDICO MATERNO FETAL
ASESOR DE TESIS

DR. LEOPOLDO CÉSAR SERRANO DÍAZ
MÉDICO MATERNO FETAL
ASESOR DE TESIS



Noviembre 2019

**DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

P R E S E N T E

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente **STEPHANIA FRUASTO SÁNCHEZ**, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**“CORRELACIÓN ENTRE EL ULTRASONIDO DOPPLER DEL TRONCO DE LA
ARTERIA PULMONAR Y CONTEO DE CUERPOS LAMELARES EN LA
PREDICCIÓN DE MADUREZ PULMONAR FETAL”**

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

**DRA. HILDA IMELDA VÁZQUEZ DELFÍN
MÉDICO MATERNO FETAL
ASESOR DE TESIS**

c.c.p. Dr. José Manuel Arreola Guerra.- Coordinador de Enseñanza e Investigación, CHMH.
c.c.p. Médico residente.
c.c.p. Archivo



Noviembre 2019

**DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

P R E S E N T E

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente **STEPHANIA FRUASTO SÁNCHEZ**, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**“CORRELACIÓN ENTRE EL ULTRASONIDO DOPPLER DEL TRONCO DE LA
ARTERIA PULMONAR Y CONTEO DE CUERPOS LAMELARES EN LA
PREDICCIÓN DE MADUREZ PULMONAR FETAL”**

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

**DR. SALOMÓN ISRAEL GONZÁLEZ DOMÍNGUEZ
MÉDICO RADIÓLOGO
ASESOR DE TESIS**

c.c.p. Dr. José Manuel Arreola Guerra.- Coordinador de Enseñanza e Investigación, CHMH.
c.c.p. Médico residente.
c.c.p. Archivo



Noviembre 2019

**DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

P R E S E N T E

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente **STEPHANIA FRUASTO SÁNCHEZ**, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**“CORRELACIÓN ENTRE EL ULTRASONIDO DOPPLER DEL TRONCO DE LA
ARTERIA PULMONAR Y CONTEO DE CUERPOS LAMELARES EN LA
PREDICCIÓN DE MADUREZ PULMONAR FETAL”**

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

**DR. LEOPOLDO CÉSAR SERRANO DÍAZ
MÉDICO MATERNO FETAL
ASESOR DE TESIS**

c.c.p. Dr. José Manuel Arreola Guerra.- Coordinador de Enseñanza e Investigación, CHMH.
c.c.p. Médico residente.
c.c.p. Archivo



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

Noviembre 2019

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

P R E S E N T E

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente **STEPHANIA FRUASTO SÁNCHEZ**, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“CORRELACIÓN ENTRE EL ULTRASONIDO DOPPLER DEL TRONCO DE LA
ARTERIA PULMONAR Y CONTEO DE CUERPOS LAMELARES EN LA
PREDICCIÓN DE MADUREZ PULMONAR FETAL”

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL CHMH
ASESOR ESTADÍSTICO

c.c.p. Dr. José Manuel Arreola Guerra.- Coordinador de Enseñanza e Investigación, CHMH.
c.c.p. Médico residente.
c.c.p. Archivo



STEPHANIA FRAUSTO SÁNCHEZ
ESPECIALIDAD EN IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

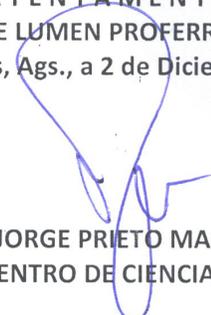
“CORRELACIÓN ENTRE EL ULTRASONIDO DOPPLER DEL TRONCO DE LA ARTERIA PULMONAR Y CONTEO DE CUERPOS LAMELARES EN LA PREDICCIÓN DE MADUREZ PULMONAR FETAL”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”

Aguascalientes, Ags., a 2 de Diciembre de 2019.



DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/09/19

Aguascalientes, Ags., a 21 de Febrero de 2019.

DRA. STEPHANIA FRAUSTO SANCHEZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su reunión del 25 de Octubre de 2018, con número de registro **2018-R-21**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

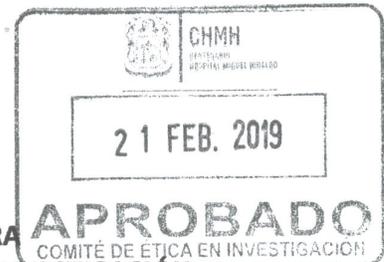
“CORRELACION ENTRE EL ULTRASONIDO DOPPLER DEL TRONCO DE LA ARTERIA PULMONAR Y CONTEO DE CUERPOS LAMERALES EN LA PREDICION DE MADUREZ PULMONAR FETAL”

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité. Una vez transcurrido un año de la realización del estudio, en caso de permanecer activo, es necesario solicitar su reaprobación.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



AGRADECIMIENTOS

A Dios por todas las bendiciones inmerecidas.

A mi familia por su apoyo incondicional y haberme forjado como la persona que soy, muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye éste.

A mi esposo Armando por su paciencia, comprensión y motivación constante para alcanzar mis anhelos.

Al Centenario Hospital Miguel Hidalgo por abrirme las puertas para realizar mis estudios de posgrado y del cual siempre me sentiré orgullosa.

A mis asesores, la Dra. Hilda Imelda Vázquez Delfín, el Dr. Salomón Israel González Domínguez, el Dr. Leopoldo César Serrano Díaz y el Dr. José Manuel Arreola Guerra por su orientación, paciencia y tiempo para guiarme en el desarrollo de ésta tesis.

A mis maestros por su dedicación, enseñanza continua y por ser un ejemplo a seguir en mi carrera.

A mis compañeros por el aprendizaje y momentos compartidos, hicieron de mi residencia una experiencia inolvidable.

A cada una de las personas que contribuyeron a la culminación de ésta tesis y a mi formación como especialista.

INDICE

INDICE	1
INDICE DE TABLAS	2
INDICE DE FIGURAS	2
INDICE DE GRÁFICAS	2
ACRÓNIMOS	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	7
1.1 Marco histórico	7
1.2 Marco científico	9
1.2.1 Maduración pulmonar	10
1.2.2. Test de maduración pulmonar fetal	12
1.2.2.1 Métodos bioquímicos	13
1.2.2.2 Métodos biofísicos	14
1.2.2.3 Métodos ultrasonográficos	15
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	18
2.1 Justificación	18
2.2 Definición del problema	18
2.3 Hipótesis	19
2.4 Objetivo general	19
2.5 Objetivos secundarios	20
2.6 Tipo de estudio y diseño	20
2.7 Definición del universo	20
2.8 Criterios de selección	20
2.8.1 Criterios de inclusión	20
2.8.2 Criterios de exclusión	21
2.8.3 Criterios de eliminación	21
2.9 Método de selección de la muestra	21
2.10 Descripción y operacionalización de las variables	22
2.9.1 Variables independientes	22
2.9.2 Variables dependientes	22
2.9.3 Definición operacional de las variables	22
CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODOS	25
3.1 Recursos para el estudio	25
3.1.1 Recursos humanos	25
3.1.2 Recursos materiales	25
3.1.3 Recursos financieros	25
3.2 Métodos	26
4.1 Análisis estadístico	28
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	29
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	38
CAPÍTULO VI. CONCLUSIÓN	41
GLOSARIO	42
BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXOS	A

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Métodos bioquímicos diagnósticos de madurez pulmonar.....	14
Tabla 2. Definición operacional de las variables.	23
Tabla 3. Edad gestacional por FUM y Capurro.	30
Tabla 4. Conteo de cuerpos lamelares con punto de corte de 35,000 y desarrollo de SDR.....	32
Tabla 5. Índice TA/TE con punto de corte de 0.305 y desarrollo de SDR.....	32
Tabla 6. Índice TA/TD con punto de corte de 0.57 y desarrollo de SDR.....	33
Tabla 7. Caracterización de la población con índice TA/TE <0.29.....	36
Tabla 8. Análisis univariado en relación con SDR.....	36
Tabla 9. Evaluación de pruebas diagnósticas.	37

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Onda de velocidad de flujo de la arteria pulmonar.....	16
Figura 2. Medición de la onda de velocidad de flujo del tronco de la arteria pulmonar.	27

INDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Comorbilidades maternas.....	29
Gráfica 2. Distribución por edad materna.....	30
Gráfica 3. Síndrome de distrés respiratorio en los recién nacidos.....	31
Gráfica 4. Curva de eficacia diagnóstica de los cuerpos lamelares.....	34
Gráfica 5. Curva de eficacia diagnóstica del índice TA/TE.	35

ACRÓNIMOS

CCL	Conteo de cuerpos lamelares
DE	Desviación estándar
E	Especificidad
FUM	Fecha de última menstruación
IIC	Intervalo intercuartilar
IC	Intervalo de confianza
IP	Índice de pulsatilidad
IR	Índice de resistencia
ISUOG	<i>International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>
L/E	Lecitina/Esfingomiolina
OVF	Onda de velocidad de flujo
RM	Resonancia Magnética
RN	Recién nacido
RNPT	Recién nacido pretérmino
RNT	Recién nacido de término
S	Sensibilidad
S/A	Surfactante/Albúmina
SAM	Síndrome de aspiración de meconio
SDG	Semanas de gestación
SDR	Síndrome de dificultad respiratoria
TA	Tiempo de aceleración
TE	Tiempo de eyección
US	Ultrasonido
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VPS	Velocidad pico sistólica

RESUMEN

OBJETIVO: Valorar la eficacia diagnóstica del índice tiempo de aceleración/tiempo de eyección (TA/TE) y tiempo de aceleración/tiempo de desaceleración (TA/TD) del tronco de la arteria pulmonar fetal en comparación con el conteo de cuerpos lamelares (CCL) para predecir madurez pulmonar fetal.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudiamos a 59 mujeres embarazadas, 3 de ellas con gestación doble entre las 26.5 y 42 semanas de gestación; a las que se les realizó ultrasonido Doppler del tronco de la arteria pulmonar fetal. Se correlacionó el índice TA/TE, TA/TD y el CCL del líquido amniótico obtenido por amniocentesis o en el transquirúrgico de cesárea con el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio (SDR) en el recién nacido.

RESULTADOS: El índice TA/TD no demostró utilidad para predecir madurez pulmonar fetal. El índice TA/TE con punto de corte de 0.29 mostró mayor desempeño diagnóstico que el CCL con punto de corte de 35,000; con una sensibilidad del 33.3%, especificidad del 93.6%, valor predictivo positivo de 62.5%, valor predictivo negativo de 81.5% y un OR de 7.9 con IC 95% (1.4-43.7, p 0.017) para el desarrollo de SDR. El punto de corte para el CCL que mostró mayor utilidad diagnóstica fue de 90,000.

CONCLUSIÓN: El ultrasonido Doppler del tronco de la arteria pulmonar fetal es un método no invasivo y aparenta mayor confiabilidad que el CCL para predecir madurez pulmonar fetal. Se confirma la validez del CCL e índice TA/TE como pruebas independientes para predecir riesgo de SDR.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To assess the diagnostic efficacy of the acceleration/ejection time ratio (AT/ET) and acceleration/deceleration time ratio (AT/DT) of the fetal main pulmonary artery compared to lamellar body count (LBC) to predict fetal lung maturity.

STUDY DESIGN: We studied 59 pregnant women, 3 of them with double gestation, between 26.5 and 42 weeks gestation; Doppler ultrasound of the fetal main pulmonary artery was performed. The AT/ET, AT/DT ratio and the LBC of the amniotic fluid obtained by amniocentesis or in the cesarean section were correlated with the development of respiratory distress syndrome (RDS) in the newborn.

RESULTS: The AT/DT ratio did not show utility in predicting fetal lung maturity. The AT/ET ratio with a cut-off point of 0.29 showed a higher diagnostic performance than the LBC with a cut-off point of 35,000; with a sensitivity of 33.3%, specificity of 93.6%, positive predictive value of 62.5%, positive predictive value of 81.5% and an OR of 7.9 with 95% CI (1.4-43.7, p 0.017) for the development of RDS. The cut-off point for the LBC that showed the highest diagnostic utility was 90,000.

CONCLUSION: Doppler ultrasound of the fetal main pulmonary artery is a non-invasive method and appears to be more reliable than the LBC for predicting fetal lung maturity. The validity of the LBC and AT/ET ratio is confirmed as independent tests to predict the risk of RDS.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un tercio de los partos prematuros se producen por rotura prematura de membranas y en muchas ocasiones por causa desconocida o como consecuencia de situaciones clínicas que precisan una cesárea electiva con el objetivo de adelantar la fecha prevista de parto, ya sea por patología materna o fetal.

El sistema pulmonar fetal es uno de los últimos en madurar, tanto funcional como estructuralmente. Un sistema pulmonar inmaduro no puede oxigenar adecuadamente al recién nacido, pudiendo ocasionar morbilidad neonatal significativa o la muerte. La prematuridad es la principal causa de esta disfunción y esto no solo aplica a la prematuridad extrema. Por lo tanto, muchos de los recién nacidos prematuros con inmadurez pulmonar que sobreviven presentarán importantes discapacidades a lo largo de su vida, por lo que es importante valorar la maduración pulmonar previamente al parto con el objetivo de precisarla lo mejor posible y programar así la fecha de parto.

Existen diversas técnicas invasivas que miden la relación entre los componentes del surfactante y los del líquido amniótico, las cuales precisan de amniocentesis, un procedimiento que no está exento de riesgos maternos y fetales.

A raíz del auge de las técnicas de imagen, se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos cuya ventaja principal frente a los anteriores es que son métodos no invasivos. Entre éstos se encuentra el ultrasonido Doppler del tronco de la arteria pulmonar fetal.

El interés para la realización del presente estudio surge en vista de la ausencia en nuestro medio de una prueba segura y no invasiva que determine la madurez pulmonar fetal; por lo que se ha seleccionado la que sería más práctica y factible de realizar.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 Marco histórico

Desde un principio, las pruebas realizadas en el líquido amniótico fueron incorporadas al manejo de gestaciones de alto riesgo y durante mucho tiempo fueron consideradas el estándar de oro para la determinación de la madurez pulmonar fetal; pero, con el paso de los años muchas de ellas han ido quedando en desuso al aparecer pruebas más precisas, más baratas o simplemente porque las indicaciones para realizarlas se han ido restringiendo a solo algunas condiciones clínicas. ¹

Las pruebas bioquímicas para predecir el comportamiento del pulmón fetal y la posibilidad de conocer los riesgos vienen de la década de los 70, a partir de los trabajos de Gluck y Hallman, quienes demostraron que el índice lecitina/esfingomielina (L/E) podía ser usado como predictor de madurez pulmonar. Se estableció que un valor de L/E ≥ 2 era predictor de ausencia de síndrome de distrés respiratorio (SDR) con 98% de certeza. La técnica de conteo de cuerpos lamelares (CCL) fue introducida por Dubin en 1989; y se basa en que el surfactante es almacenado en el citoplasma de los neumocitos tipo II en forma de cuerpos lamelares que luego son secretados al espacio alveolar. ²

La evaluación de la madurez pulmonar fetal mediante el ultrasonido (US) no es nueva, ya en 1969 Campbell usó el diámetro biparietal en un primer intento por predecir la aparición de SDR en base a datos biométricos. A partir de la década de 1980, varias publicaciones buscaron encontrar una relación entre la madurez pulmonar fetal y diferentes parámetros ecográficos como la biometría, grado de madurez placentario, núcleos de osificación, relación de la ecogenicidad pulmón/hígado, tanto en forma individual como en diferentes combinaciones y escalas de puntuación, aunque ninguno logró tener alguna vez aplicación clínica. ¹

Desde 1983, existen publicaciones que evaluaron el tiempo de aceleración (TA) y

tiempo de eyección (TE) en diferentes patologías. En el año 2000, Sosa, Díaz y Tejera describen el uso del índice relativo de impedancia Doppler entre el TA/TE del ductus arterioso y de la arteria pulmonar como parámetro para determinar madurez pulmonar con un punto de corte de 1.1, cuyos valores menores se asociaron a embarazos mayores de 37 SDG.³

Cabré, en su tesis doctoral 2001, demuestra la disminución progresiva de la resistencia de la arteria pulmonar conforme avanza la edad gestacional, mediante la medición del IP; describe las características de las ondas, aunque no mide los tiempos, compara estos resultados con parámetros bioquímicos, encontrando similitud.⁴

Sosa estableció en el 2002 en la Universidad de Carabobo que el valor del índice TA/TE es de 0.25 o menos para las gestaciones de <37 semanas y de 0.31 o mas para las gestaciones de ≥ 37 semanas.⁵

En el 2008 Azpurua et al., encontraron una correlación inversa entre el índice TA/TE de la arteria pulmonar fetal y la relación L/E del líquido amniótico.⁶

A pesar de ello, en 2008 Huamán et al., realizaron un estudio en el cual consideraron como estándar de oro el desarrollo o no de SDR neonatal y evidenciaron que el índice TA/TD $>0,57$ se relaciona en un mayor porcentaje de casos con edad gestacional >37 semanas y valores menores a 0,57 serían un indicador de riesgo para mayor frecuencia de inmadurez pulmonar fetal; con una sensibilidad (S): 95%, especificidad (E): 98%, valor predictivo positivo (VPP): 97% y valor predictivo negativo (VPN): 99%. Los estudios que utilizaron los índices de resistencia de las arterias pulmonares periféricas no han mostrado los mismos resultados.⁷

Kim et al., en 2011 midieron la relación TA/TE justo antes del parto, la cual fue significativamente mayor en los fetos que desarrollaron SDR en comparación con los que no lo hicieron (mediana 0.37 [rango: 26 a 0.41]), lo que ocasionó ambigüedad con el uso de éste índice.⁸

Sin embargo, Schenone et al. en el mismo año (2011), compararon la relación surfactante/albúmina (S/A) en relación con el índice TA/TE, encontrando un punto de corte de 0,3149 para predecir los resultados de dicha prueba de madurez pulmonar en el líquido amniótico con una S: 73%, E: 93%, VPP: 85% y VPN: 87%.

9

Moety et al., realizaron un estudio en 2015 con 698 fetos, en donde midieron la velocidad pico sistólica (VPS), índice de pulsatilidad (IP), índice de resistencia (IR) e índice TA/TE de la arteria pulmonar fetal principal; encontrando una correlación positiva más fuerte de éste último con la edad gestacional. El IP e IR fueron significativamente más altos, mientras que el TA/TE y VPS fueron significativamente más bajos en los fetos que desarrollaron SDR; un valor de corte de 0.305 para el TA/TE predijo el desarrollo de SDR con una S: 76.4% y E: 91.6%. ¹⁰

En el Hospital de la Mujer de Aguascalientes se realizó en el 2014 una tesis para obtener el grado de especialidad titulada “Correlación clínica de la cuantificación de cuerpos lamelares por citometría de flujo y la presencia de Síndrome de Dificultad Respiratoria neonatal”, en la cual se demostró una S:100% en el CCL con un punto de corte de 35,000; mostrando ser una prueba sencilla, rápida y de bajo costo en nuestro medio, con utilidad en pacientes diabéticas gestantes. ²

1.2 Marco científico

Se considera que alrededor de 15 millones de niños nacen prematuros, con un millón de muertes al año debidas a complicaciones directas del nacimiento antes de las 37 semanas, y alrededor de un millón más cuando a la prematuridad se asocian otras condiciones, especialmente en los que tienen bajo peso al nacimiento. La mayoría de los niños prematuros (más del 80%) tiene entre 32 y 36.6 SDG, y muchos mueren innecesariamente por falta de atención con medidas simples y de bajo costo, siendo la administración de inductores de madurez pulmonar fetal una de esas medias. ¹¹

La incidencia y la gravedad aumentan al disminuir la edad gestacional, presentándose sobre todo en menores de 32 semanas, siendo del 50% entre las 26 y 28 semanas. La incidencia es mayor en varones, en los nacidos por cesárea y segundos gemelos. También se puede presentar en niños de mayor edad gestacional nacidos de madres diabéticas con mal control metabólico y en los que han sufrido asfixia perinatal, otros problemas intraparto o durante el periodo postnatal inmediato. ¹²

1.2.1 Maduración pulmonar

La maduración pulmonar se divide en cuatro periodos:

- Periodo seudoglandular (6-16 semanas): se forman los bronquios y bronquiolos terminales primordiales.
- Periodo canalicular (16-26 semanas): las luces de bronquios y bronquiolos terminales crecen, se desarrollan los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares, el tejido pulmonar se vasculariza intensamente.
- Periodo sacular terminal (26 semanas hasta el nacimiento): los conductos alveolares dan lugar a los sáculos terminales (primordios de los alveolos), en un principio cubiertos por epitelio cúbico que comienza a adelgazarse hacia un epitelio escamoso (*células alveolares tipo 1*) alrededor de las 26 semanas, entre ellas se encuentran diseminadas células epiteliales secretoras redondeadas (*células alveolares tipo II*), que secretan el surfactante pulmonar, una mezcla compleja de fosfolípidos que recubre las paredes internas de los sáculos terminales contrarrestando las fuerzas de tensión superficial y facilitando la expansión de los sáculos terminales y cuya producción inicia en la semana 20 aumentando en etapas terminales (últimas dos semanas). Las redes capilares

proliferan cerca del epitelio alveolar y el desarrollo pulmonar suele ser suficiente como para permitir la supervivencia del feto si nace prematuramente.

- Periodo alveolar (32 semanas a 8 años): a medida que los pulmones maduran se incrementa el número de bronquiolos respiratorios y alveolos primordiales.

Para poder llevar a cabo la respiración es preciso que los pulmones tengan una membrana alveolocapilar suficientemente delgada, así como cantidad adecuada de surfactante.¹³

El surfactante es una compleja estructura de agregados macromoleculares de proteínas, fosfolípidos y carbohidratos, siendo el componente principal la fosfatidilcolina, que representa el 70% de los lípidos, un 60% de ella en forma de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), principal componente del surfactante para reducir la tensión superficial de la interface aire-líquido alveolar.

Se han descrito cuatro proteínas asociadas al surfactante:

- SP-A: interviene en la secreción y reciclaje del surfactante y en la estabilización de la mielina tubular, aumentando su actividad. También tiene un importante papel en las defensas del huésped.
- SP-B: aumenta la acción superficial de los fosfolípidos, facilitando su reciclado por los neumocitos tipo II. Su déficit causa un cuadro de dificultad respiratoria en el RN a término.
- SP-C: aumenta el reciclado de los fosfolípidos.
- SP-D: su función no es bien conocida, pero su presencia facilita la rápida distribución del surfactante en la interfase aire-líquido.

Existen otras proteínas presentes en el lavado bronco-alveolar cuya función no se ha determinado con precisión.

El SDR del recién nacido comprende una serie de entidades patológicas que se manifiestan con clínica predominantemente respiratoria, constituyendo la causa más frecuente de morbimortalidad neonatal y su gravedad va a estar en relación con la causa etiológica y la repercusión que tenga sobre los gases sanguíneos; es la más importante de las complicaciones asociadas a prematuridad y su principal causa es la enfermedad de membrana hialina o distrés respiratorio por déficit de surfactante, el cual es un cuadro respiratorio agudo que afecta casi exclusivamente a los recién nacidos pretérmino, cuya etiología es un déficit transitorio de surfactante pulmonar por disminución de la síntesis, alteraciones cualitativas o aumento de su inactivación.

Los síntomas comienzan al poco tiempo de nacer, con dificultad respiratoria debida a las alteraciones de la función mecánica del pulmón y cianosis secundaria por anomalías del intercambio gaseoso. La dificultad respiratoria que lo caracteriza progresa durante las primeras horas de vida, alcanzando su máxima intensidad a las 24-48 horas y, en los casos no complicados, comienza a mejorar a partir del tercer día.¹²

1.2.2. Test de maduración pulmonar fetal

Para la mayoría de los test de maduración pulmonar se requiere realizar amniocentesis, el cual no es un procedimiento exento de complicaciones, aunque su incidencia es en un bajo porcentaje, éstas se dividen en:

- a) Maternas: infección uterina, hemorragia uterina o placentaria, actividad uterina, hematoma de la pared abdominal.
- b) Fetales: ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, parto pretérmino, amenaza de parte pretérmino, desprendimiento de placenta, punción del cordón umbilical, hemorragia masiva por punción del cordón, bradicardia fetal secundaria a reacción vagal por la punción funicular.²

Existen distintos test determinantes de la madurez fetal, entre los que se encuentran:

1.2.2.1 Métodos bioquímicos

- Cociente lecitina/esfingomielina (L/E): prueba de referencia durante muchos años. La concentración de ambas sustancias permanece estable y similar hasta semana 32-33, en la que aumenta la lecitina. Si el cociente es >2 se considera que existe madurez pulmonar. Se cuantifica por cromatografía.
- Fosfatidilglicerol (PG): desarrollado para mejorar la especificidad de la prueba anterior. 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, tiene la ventaja que la presencia de sangre o meconio normalmente no afecta sus resultados. Su uso se ha orientado principalmente al estudio de la madurez pulmonar en pacientes diabéticas, en las que se describen valores del cociente L/E disminuidos aún en caso de madurez pulmonar.
- Conteo de cuerpos lamelares (CCL): los cuerpos lamelares son estructuras que se encuentran en los neumocitos tipo II y se encargan del almacenamiento, transporte y liberación a la luz alveolar del surfactante. Su recuento, por tanto, es una medida directa de la producción de surfactante. Se puede realizar con un analizador hematológico, ya que su tamaño es similar al de las plaquetas.¹⁴

El recuento de $\geq 32,000$ / μL representa madurez pulmonar fetal e inmadurez $\leq 15,000$ / μL . El Sistema de Hematología ADVIA (120) en Nueva York, dio éste punto de cohorte para todos los contadores de células que cuenten con el equipo tipo Coulter y puntualizó, que es necesario establecer para cada equipo celular, un punto de cohorte en correlación a la clínica. Sin embargo existen puntos de corte de hasta 50,000 / μL que dificultan su uso rutinario, por los que se decidió utilizar en este

estudio uno de los puntos de corte intermedio fijado por la sociedad española en 35,000 / μ L, el cual fué evaluado y adoptado en el Hospital de la Mujer en base a un estudio de investigación realizado en su población. ²

- Proporción de surfactante/albúmina en líquido amniótico (S/A): débil correlación con la madurez pulmonar fetal por lo que actualmente no se encuentra disponible.

Tabla 1. Métodos bioquímicos diagnósticos de madurez pulmonar.

Método	Intervalos de referencia	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Relación L/E	≥ 2 : maduro	50 - 100	60 - 97
FG (Amniostat-FLM)	Positivo (≥ 0.5): maduro Negativo (≤ 0.5): inmaduro	83 - 100	47 - 88
Relación S/A	≥ 55 mg/g: maduro 40-54 mg/g: indeterminado ≤ 39 mg/g: inmaduro	96 - 100	60 - 84
CCL	$> 50,000/\mu$ L: maduro 16-49,000/ μ L: indeterminado $< 15,000/\mu$ L: inmaduro	83 - 100	54 - 100
L/E: lecitina/esfingomielina; FG: fosfatidilglicerol; S/A: surfactante/albúmina; CCL: conteo de cuerpos lamelares; \geq : mayor o igual; \leq : menor o igual; $>$: mayor; $<$: menor; μ L: microlitros.			

Tomado de Prueba no invasiva de madurez pulmonar fetal, 2017, p 20. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

1.2.2.2 Métodos biofísicos

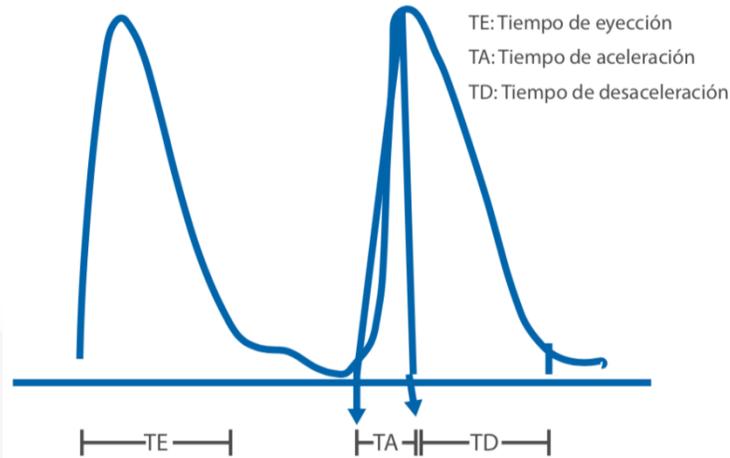
- Test de Clements: Basado en la capacidad de los fosfolípidos del surfactante de mantener la tensión superficial a límites muy bajos aún en presencia de etanol. La tensión superficial baja se demuestra en forma de burbujas estables. A un volumen de líquido amniótico se añade un volumen de etanol al 95%, se agita y se observa si se forman burbujas estables. Añadiendo cantidades crecientes de etanol se obtiene un método semicuantitativo para la valoración del surfactante pulmonar. Este método tiene una tasa elevada de falsos negativos.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Absorbancia del líquido amniótico: relacionado con el aumento progresivo de turbidez del líquido amniótico durante la gestación que se puede medir mediante espectrofotometría, con densidad óptica de 650nm, una lectura ≥ 0.15 era indicativa de madurez. ¹⁴
 - Espectrometría por resonancia magnética del líquido amniótico: se adquiere una imagen de resonancia magnética ponderada en T2 que muestre la anatomía del saco intrauterino, se identifican regiones aisladas de líquido amniótico suficientemente grandes y mediante una secuencia de espectroscopia monovoxel se obtienen los espectros del líquido amniótico, esperando obtener un pico de lípidos como marcador de madurez pulmonar. ¹⁵

1.2.2.3 Métodos ultrasonográficos

- Doppler de las arterias pulmonares: La ultrasonografía Doppler es una herramienta que ha demostrado su utilidad en la evaluación hemodinámica fetal. Desde los estadios iniciales del desarrollo pulmonar fetal, la formación del sistema circulatorio acompaña al de la vía aérea y conforme los vasos sanguíneos incrementan de tamaño (diámetro y longitud) desarrollan una capa muscular relativamente gruesa durante la vida fetal, que se reduce al nacimiento, lo cual determina la disminución de la resistencia al avanzar la vida intrauterina. 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 de flujo (OVF) Doppler de las arterias pulmonares conforme se incrementa la edad gestacional; 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, el tiempo de desaceleración (TD) que lo consideramos desde el pico sistólico hasta el final de la sístole, y el tiempo de eyección (TE) que es el periodo que dura el flujo a través de la arteria mientras la válvula sigmoidea permanece abierta (Figura 1). ³

Figura 1. Onda de velocidad de flujo de la arteria pulmonar.



Tomado de Madurez pulmonar fetal: evaluación ecográfica, ¿es confiable?, 2015, p 429, *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*.

Tanto el índice TA/TE como el TA/TD han sido evaluados prospectivamente demostrando ser confiables para el objetivo que se proponen obteniendo alta S y E en distintos estudios que lo comparan con las determinaciones en líquido amniótico o bien con los resultados neonatales. Sin embargo, no hay consenso en los indicadores empleados en los diferentes estudios, ni en los puntos de corte para determinar la positividad de la prueba; por lo que para fines del presente estudio se tomará como referencia los resultados obtenidos en las últimas investigaciones.

- **QuantusFLM** (*quantitative ultrasound for fetal lung maturity*): Se basa en el análisis cuantitativo de la imagen pulmonar fetal estándar obtenida por ultrasonido convencional en el corte cardiaco de 4 cámaras, una vez localizado el plano, se procede a delimitar manualmente el área pulmonar a estudiar mediante un programa específico que cuenta con una herramienta gráfica de usuario.

Las imágenes se almacenan en formato DICOM para aplicarles un software diseñado para extraer las características relevantes de textura pulmonar y a través de algoritmos matemáticos se seleccionan descriptores críticos que se

combinan para crear y validar un modelo de predicción de maduración pulmonar fetal, con la hipótesis de que es capaz de detectar aquellos cambios histológicos que se producen en los pulmones con el aumento progresivo de la síntesis de surfactante. ¹⁴



CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

2.1 Justificación

En nuestro país se calcula que nacen alrededor de 2 500 000 niños cada año, y de éstos, 12% que equivale a 300 000 niños, son RNPT; en los cuales, el SDR del recién nacido persiste como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad.¹⁶

Del total de partos pretérmino, se estima que el 30% aproximadamente son de tipo iatrogénico, es decir, se producen por indicación médica ante la aparición de una complicación del embarazo que impide concluir con la gestación al poner en peligro grave la vida de la madre, feto o ambos.

El diagnóstico certero de madurez pulmonar fetal es un reto permanente para el obstetra. Los métodos no invasivos para la determinación de la misma, resultan importantes dada la condición inocua de los procedimientos y del impacto que origina el parto pretérmino en nuestra sociedad; sin embargo es limitada la experiencia que se tiene en nuestro medio.

El presente trabajo plantea una evaluación diagnóstica conjunta entre el Hospital de la Mujer y el Departamento de Radiología del CHMH con el fin de beneficiar a las pacientes en las que la determinación bioquímica de madurez pulmonar presente alguna contraindicación.

2.2 Definición del problema

El interés de esta tesis surge de la poca o nula experiencia que hay en nuestro medio sobre la realización de pruebas no invasivas para la evaluación de la madurez pulmonar como lo es el US Doppler del tronco de la arteria pulmonar fetal; ya que cuestiones como el desconocimiento de las pruebas para dicho objetivo, el escaso

personal capacitado para la realización e interpretación de este tipo de estudios, aspectos económicos y de disponibilidad tecnológica, son solo algunos de los factores que influyen para que los médicos tratantes no las consideren una opción a pesar de que los métodos invasivos presentan riesgos debido a las complicaciones de la amniocentesis.

Resulta entonces importante hacer un análisis a partir de los resultados obtenidos de la prueba disponible en nuestro medio basada en el estudio del líquido amniótico que es el CCL y compararla con la técnica de imagen mencionada, con fundamento basado en artículos recientes y cuya utilidad podría ser sobreestimada al no existir estudios en nuestro entorno.

Por lo anterior, sería trascendental determinar la sensibilidad y especificidad del ultrasonido para dicho objetivo y así valorar si es factible o no realizarlo en función del costo-beneficio.

2.3 Hipótesis

Los índices ultrasonográficos (TA/TE y TA/TD) y el conteo de cuerpos lamelares predicen de forma similar el desarrollo de SDR en el recién nacido

2.4 Objetivo general

Evaluar el desempeño diagnóstico de los índices TA/TE y TA/TD para la predicción de SDR del recién nacido en pacientes embarazadas del Hospital de la Mujer de Aguascalientes.

2.5 Objetivos secundarios

- 1) Correlacionar el CCL, índice TA/TE y TA/TD del tronco de la arteria pulmonar fetal con el desarrollo del SDR del recién nacido.
- 2) Evaluar la asociación de los índices TA/TE y TA/TD con el CCL.
- 3) Correlacionar los índices TA/TE y TA/TD del tronco de la arteria pulmonar fetal con la edad gestacional.
- 4) Evaluar los factores relacionados al desarrollo de SDR.

2.6 Tipo de estudio y diseño

Observacional y Transversal de prueba diagnóstica.

2.7 Definición del universo

Pacientes embarazadas del Hospital de la Mujer programadas para amniocentesis o cesárea a las que se les realizó ultrasonido Doppler de la arteria pulmonar fetal como máximo 48hrs antes del procedimiento, en el periodo comprendido entre el 1 de octubre del 2018 y el 1 de octubre del 2019.

2.8 Criterios de selección

2.8.1 Criterios de inclusión

- Pacientes embarazadas con edad gestacional comprendida entre 26 y 42 SDG.
- Pacientes con embarazos únicos o múltiples.

- Pacientes en quienes se haya realizado medición de los índices TA/TE y TA/TD del tronco de la arteria pulmonar previo a la extracción de la muestra.
- Pacientes que requieran documentar la madurez pulmonar fetal en líquido amniótico en quienes se logró extracción de la muestra adecuada en cantidad y calidad mediante amniocentesis.
- Pacientes programadas para cesárea a las que se logró extraer una muestra mediante aspiración por punción de membranas amnióticas adecuada en cantidad y calidad durante el transquirúrgico de cesárea.

2.8.2 Criterios de exclusión

- Fetos con malformaciones cardíacas, pulmonares y/o intratorácicas congénitas.
- Fetos con masas pulmonares.
- Fetos con hidrops.
- Pacientes con urgencia de resolución del embarazo inmediata.
- Pacientes que no acepten formar parte del estudio.

2.8.3 Criterios de eliminación

- Pacientes en quienes no se logre realizar ultrasonido Doppler antenatal.
- Pacientes a quienes se les haya realizado US Doppler con >48hrs previo al parto o amniocentesis.
- Pacientes en quienes no se logre obtener correlación clínica neonatal.

2.9 Método de selección de la muestra

Muestreo por conveniencia.

2.10 Descripción y operacionalización de las variables

2.9.1 Variables independientes

Edad materna.

Semanas de gestación.

Terapia con inductores de madurez pulmonar.

Comorbilidades maternas.

Capurro.

Silverman-Anderson

Apgar

Cuantificación de cuerpos lamelares.

Índice TA/TE.

Índice TA/TD.

2.9.2 Variables dependientes

SDR del recién nacido.

2.9.3 Definición operacional de las variables (Tabla 2)

Tabla 2. Definición operacional de las variables.

Variable	Definición Operacional	Escala de medición	Tipo / característica	Unidades
Edad Gestacional	Duración del embarazo calculada desde la FUM hasta el evento gestacional en estudio.	Prematuro: <37 SDG Término: 37-41 SDG Postérmino: >42 SDG	Cuantitativa continua.	Semanas/ días
Conteo de cuerpos lamelares	Prueba de madurez pulmonar fetal basada en la cuantificación de las estructuras de almacenaje de los fosfolípidos suspendidos en el líquido amniótico.	Inmadurez pulmonar: < 35,000 Madurez pulmonar: >35,000	Cuantitativa discreta.	Unidades/ μ L
Índice TA/TE	Índice obtenido a partir del tiempo de aceleración y de eyección de la onda de flujo del tronco de la arteria pulmonar.	Prematuro: <0.305 seg Término: >0.305 seg	Cuantitativa continua.	Segundos
Índice TA/TD	Índice obtenido a partir del tiempo de aceleración y desaceleración de la onda de flujo del tronco de la arteria pulmonar.	Prematuro: <0.57 seg Término: >0.57 seg	Cuantitativa continua.	Segundos
Tratamiento con esteroides	Administración de corticoides prenatales a las pacientes con riesgo de parto prematuro.	Administrada No administrada	Cualitativa binaria.	Si No
Comorbilidad des maternas	Patología presente en la mujer embarazada asociada o no al estado grávido.	Presente Ausente	Cualitativa binaria.	Si No
Escala Silverman-Anderson	Escala de medición clínica que valora la dificultad respiratoria de un recién nacido.	Aleteo nasal (0-2 puntos) Tiraje intercostal (0-2 puntos) Retracción xifoidea (0-2 puntos)	Cualitativa nominal.	0: sin dificultad respiratoria 1-3: dificultad respiratoria leve. 4-6: dificultad respiratoria moderada.

		Disociación toracoabdominal (0-2 puntos)		7-10: dificultad respiratoria severa.
		Quejido espiratorio (0-2 puntos)		
Capurro	Método para determinar la edad gestacional en el recién nacido.	Forma de la oreja (0-24 puntos)	Cualitativa nominal	≥42 SDG: Postmaduro
		Tamaño de glándula mamaria (0-15 puntos)		37-41 SDG: A término.
		Formación del pezón (0-15 puntos)		35-36 SDG: prematuro leve.
		Textura de la piel (0-20 puntos)		32-34 SDG: Prematuro moderado.
		Pliegues plantares (0-20 puntos)		<32 SDG: Prematuro extremo.
Apgar	Método de evaluación de la adaptación y vitalidad del recién nacido tras el nacimiento; llevándose a cabo al minuto y a los cinco minutos de nacer.	Frecuencia cardíaca (0-2 puntos)	Cualitativa nominal.	0-3: depresión severa.
		Esfuerzo respiratorio (0-2 puntos)		4-6: depresión moderada.
		Irritabilidad refleja (0-2 puntos)		7-10: normal.
		Tono muscular (0-2 puntos)		
		Color (0-2 puntos)		
Síndrome de dificultad respiratoria	Alteración en la capacidad respiratoria del producto posterior al nacimiento	Presente	Cualitativa binaria.	Si
		Ausente		No

CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Recursos para el estudio

3.1.1 Recursos humanos

La amniocentesis y cesárea fueron realizadas por el médico Materno Fetal o Ginecólogo, enfermera y residentes de Ginecología y Obstetricia; el personal de laboratorio del Hospital de la Mujer procesó la muestra en citómetro de flujo; el ultrasonido Doppler se realizó e interpretó por un médico residente de Radiología e Imagen y/o médico Perinatólogo.

3.1.2 Recursos materiales

Ultrasonido Voluson S8 2010 (*General Electric Healthcare*).

Citómetro de flujo tipo Coulter.

Expedientes clínicos.

Agujas whitacre calibre 22G.

Jeringas de 3ml y 10ml.

Ropa, guantes y gasas estériles.

Gel conductor para ultrasonido y gel antiséptico.

3.1.3 Recursos financieros

El procesamiento de las muestras no significó un gasto extraordinario, ya que el mismo personal de laboratorio del Hospital de la Mujer en turno se encargó de dicho procesamiento en el citómetro de flujo disponible en la unidad.

3.2 Métodos

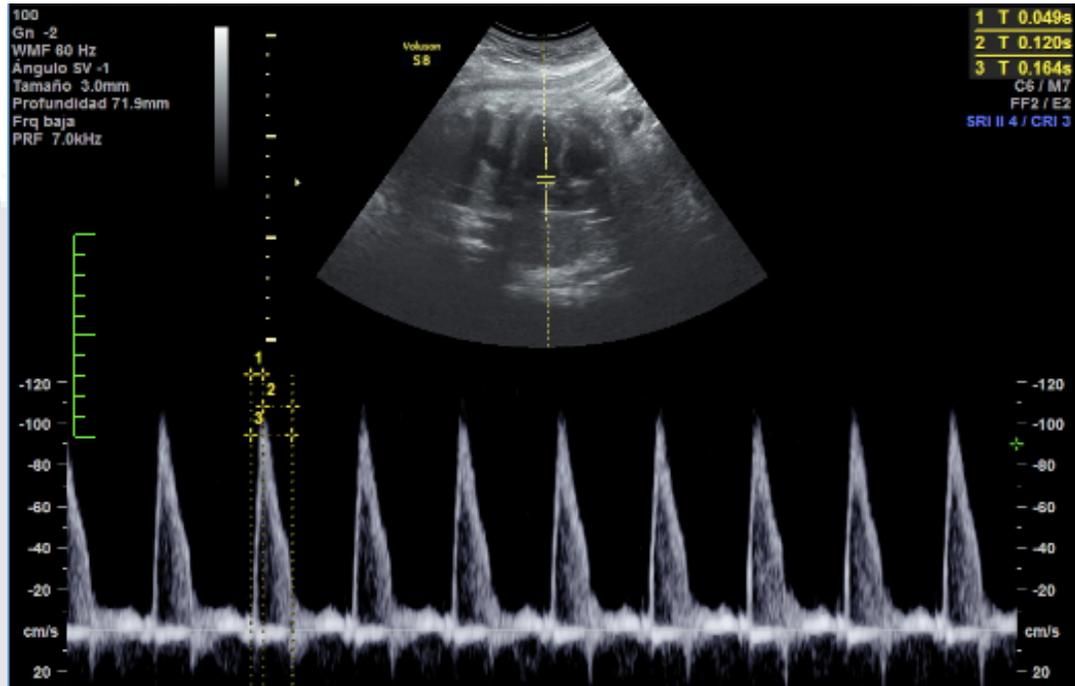
Para llevar a cabo el presente protocolo de estudio, se solicitó a los médicos adscritos y residentes del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Mujer de Aguascalientes que refirieran a la Clínica de Embarazo de Alto Riesgo del mismo nosocomio a aquellas pacientes programadas para cesárea y a las pacientes con cualquier indicación obstétrica que amerite determinar el grado de madurez pulmonar mediante amniocentesis como máximo 48 hrs previas a ambos procedimientos para la realización de US Doppler del tronco de la arteria pulmonar fetal; en un periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Octubre del 2018 y el 1 de Octubre del 2019; excluyendo aquellas en las que los fetos tuvieran malformaciones cardiacas, pulmonares y/o intratorácicas congénitas, masas pulmonares o hidrops; así como a las que presentaron urgencia de resolución del embarazo inmediata.

Se incluyeron pacientes embarazadas con una edad gestacional no menor a 26 semanas. El grupo de estudio quedó conformado por 63 pacientes de entre 15 y 44 años, con edades gestacionales por fecha de última menstruación (FUM) que oscilan entre las 26.5 y 42 semanas de gestación (SDG).

Una vez referidas las pacientes se les explicó el estudio y previo consentimiento informado (Anexo B), se procedió a realizar US Doppler de la arteria pulmonar fetal utilizando un equipo de ultrasonido Voluson S8 2010 (*General Electric Healthcare*®) en tiempo real, vía transabdominal, con un transductor convexo de 4-8 MHz, realizando las mediciones con el feto en apnea y en ausencia de movimientos fetales y, de ser necesario durante la retención temporal de aire de la madre. La evaluación de la arteria pulmonar fetal se realizó a través de la localización del corazón fetal en un plano transversal por encima de una ventana de cuatro cámaras a nivel supra valvular y antes de su bifurcación; se utilizó Doppler color para facilitar su visualización y Doppler pulsado para medir el tiempo de aceleración, desaceleración y de eyección, realizando 1-3 registros por paciente. Posteriormente

se calculó el valor del índice TA/TE y TA/TD tomando como base la onda de velocidad de flujo más representativa (Figura 2).¹⁷

Figura 2. Medición de la onda de velocidad de flujo del tronco de la arteria pulmonar.



Ultrasonido Doppler del tronco de la arteria pulmonar fetal, en donde el número 1 corresponde al TA, el número 2 al TD y el número 3 al TE.

Todas las evaluaciones fueron realizadas por dos investigadores en un promedio de 10 minutos cada una, dependiendo de la posición y los movimientos fetales.

Luego de realizado el ultrasonido se procedió a la toma de la muestra de líquido amniótico por amniocentesis o en el transquirúrgico de cesárea mediante aspiración por punción de membranas amnióticas, según la indicación del médico tratante; y posteriormente cada muestra se procesó en citómetro de flujo para el CCL.

Se le dio seguimiento a los recién nacidos posterior a la resolución del embarazo, evaluando la ausencia o presencia de SDR con ayuda del expediente clínico, haciendo correlación diagnóstica con el US Doppler de la arteria pulmonar fetal y el CCL reportado.

Se utilizó como instrumento de estudio una hoja de recolección de datos (Anexo A) que fue llenada durante cada evaluación.

4.1 Análisis estadístico

Para el análisis de los datos estadísticos se utilizó el programa Sata versión 11.1

Estadística descriptiva:

- Para variables dicotómicas u ordinales: frecuencias absolutas y relativas.
- Para variables continuas de distribución normal: media y DE.
- Para variables continuas de distribución anormal: mediana e IIC.

Comparación entre los grupos:

- Para variables dicotómicas u ordinales: exacta de Fisher o χ^2 .
- Para variables continuas de distribución normal: T de Student.
- Para variables continuas de distribución anormal: U de Mann-Whitney.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Para determinar el mejor punto de corte se trazaron curvas ROC.

Se calculó la S, E, VPP y VPN con IC 95%.

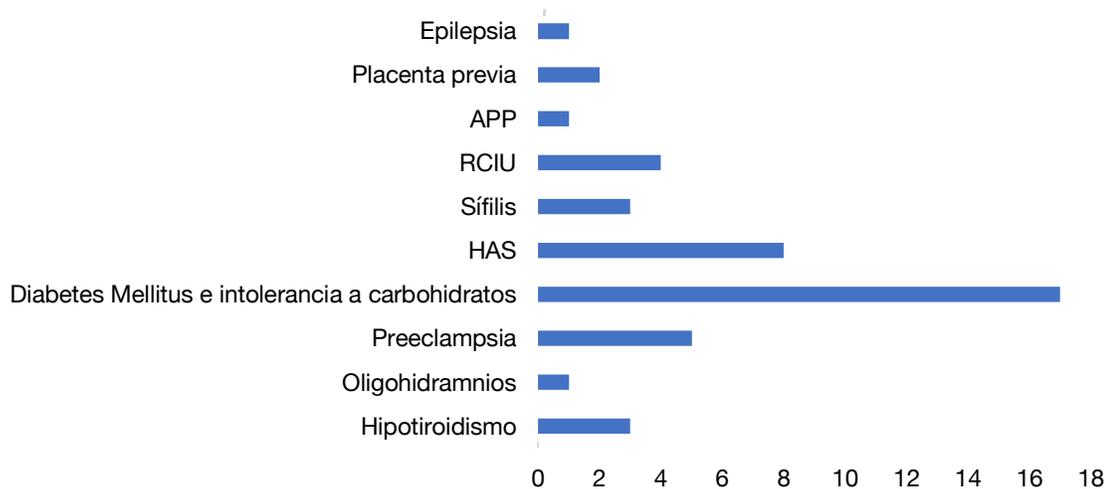
CAPÍTULO IV. RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 63 pacientes embarazadas, 4 de las cuales fueron eliminadas debido a que el intervalo de resolución posterior a la medición del US Doppler pulmonar fue mayor a 48 horas. Se incluyeron en este estudio 3 gestaciones dobles, que se trataban de embarazos gemelares biamnióticos, por lo que para fines del estudio se hará referencia a un total de 62 recién nacidos.

El CCL no fue posible realizarlo en 10 de los pacientes estudiados debido a contaminación de la muestra con abundante sangre o imposibilidad para obtenerla en el transquirúrgico, por lo que en ellas se correlacionaron únicamente los índices TA/TE y TA/TD con el desarrollo de SDR.

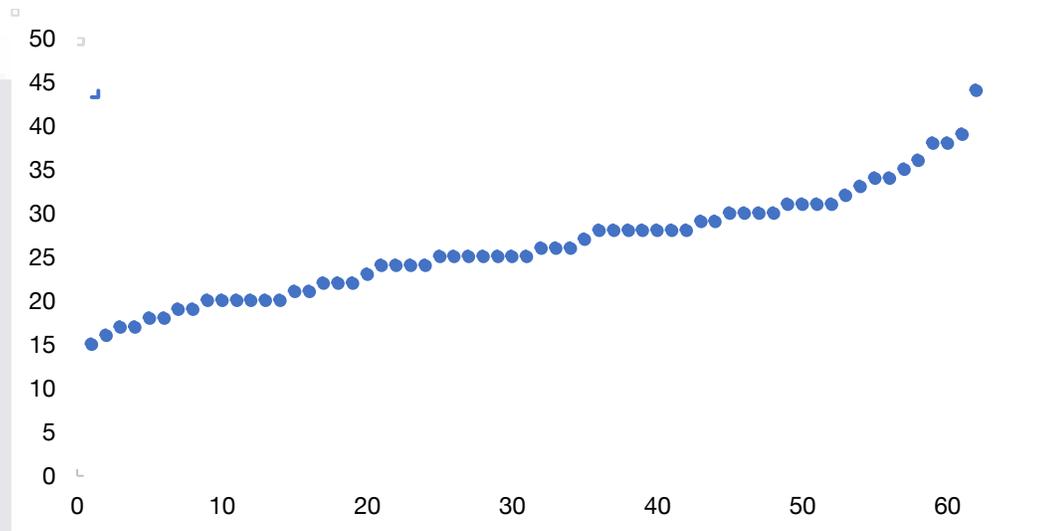
Las principales comorbilidades de las pacientes estudiadas en orden de frecuencia fueron Diabetes Mellitus e intolerancia a carbohidratos, HAS, preeclampsia, retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU), hipotiroidismo y sífilis, sin lograr identificar una asociación significativa con el desarrollo de SDR (Gráfica 1).

Gráfica 1. Comorbilidades maternas.



La media de edad materna fue de 26.2 años, con una DE de 6.1 y una mediana de 25.5 años (IIC 20-30 años). Encotrándose un mínimo de edad materna de 15 años y un máximo de 44 años (Gráfica 2).

Gráfica 2. Distribución por edad materna.



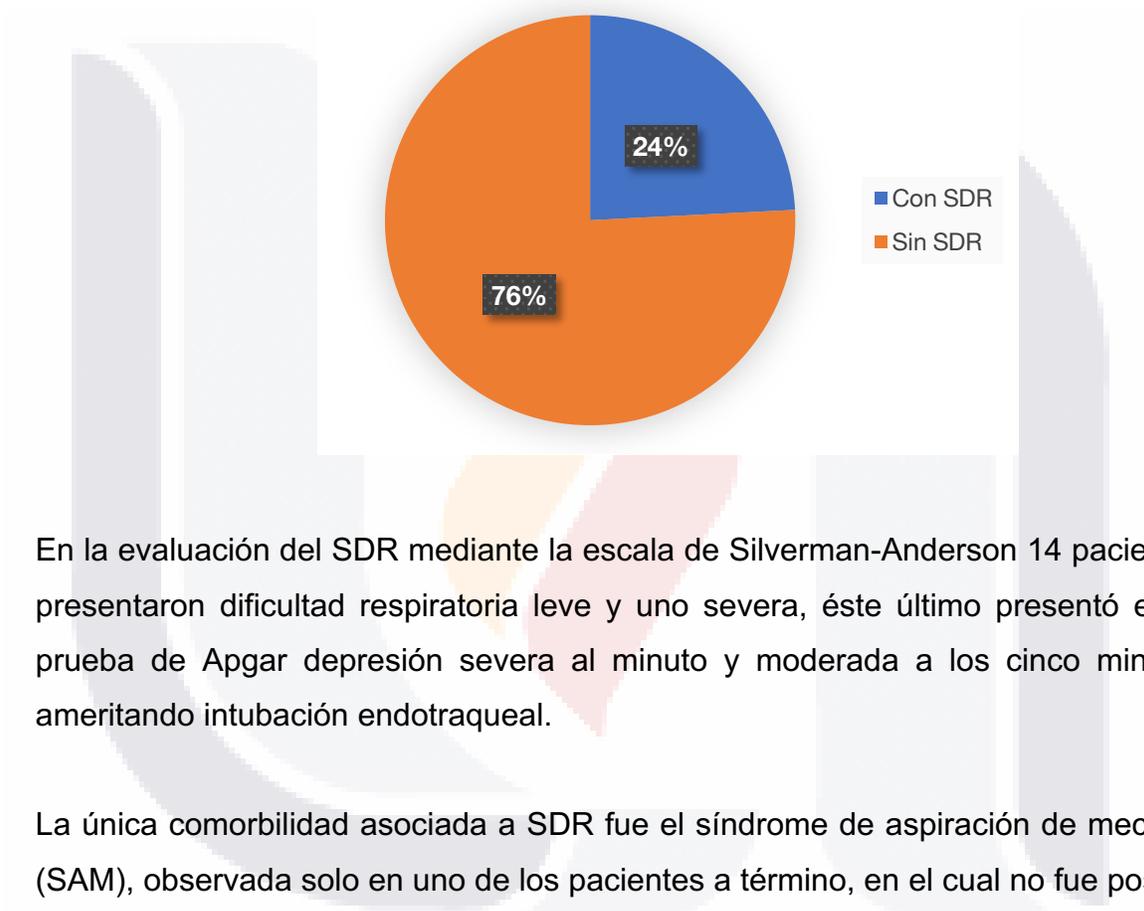
La edad gestacional por FUM de los productos al momento de la evaluación oscilaba entre las 26.5-42 SDG y la edad gestacional por Capurro fue de 30-41 SDG (Tabla 3); siendo 43 (69%) recién nacidos a término (RNT) y 19 (31%) pretérmino (RNPT). En todos los casos el embarazo se resolvió dentro de un periodo máximo de 48 horas posterior a la realización del Doppler de arteria pulmonar.

Tabla 3. Edad gestacional por FUM y Capurro.

SDG	N	Rango	Edad mínima	Edad máxima	Media	Mediana	DE
FUM	62	15.5	26.5	42	37.4	38.2	2.5
Capurro	62	11	30	41	37.3	37.6	2.2

Los recién nacidos evaluados se clasificaron en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de SDR que fue de 15 (24%) y 47 (76%) pacientes respectivamente. El SDR se presentó en 3 (20%) recién nacidos a término y 12 (80%) de los clasificados como pretérmino por evaluación de Capurro (Gráfica 3).

Gráfica 3. Síndrome de distrés respiratorio en los recién nacidos.



En la evaluación del SDR mediante la escala de Silverman-Anderson 14 pacientes presentaron dificultad respiratoria leve y uno severa, éste último presentó en la prueba de Apgar depresión severa al minuto y moderada a los cinco minutos ameritando intubación endotraqueal.

La única comorbilidad asociada a SDR fue el síndrome de aspiración de meconio (SAM), observada solo en uno de los pacientes a término, en el cual no fue posible realizar el CCL.

Entre los 15 neonatos evaluados en quienes se diagnosticó SDR, 14 de ellos correspondieron a un diagnóstico preciso de la patología y uno de ellos derivó en dicho síndrome como consecuencia de la aspiración meconial y no a disfunción pulmonar por inmadurez, en este caso el índice TA/TE se reportó > 0.305 es decir, arrojó un resultado que se interpretó como el de un feto con mínimo riesgo de desarrollar SDR.

Para el análisis de desempeño de prueba de los cuerpos lamelares se obtuvo la siguiente tabla:

Tabla 4. Conteo de cuerpos lamelares con punto de corte de 35,000 y desarrollo de SDR.

	SDR	Sin SDR	Total
Positivo (<35,000)	2	4	6
Negativo (>35,000)	9	37	46
Total	11	41	52

Donde podemos observar que de los 11 neonatos que se diagnosticaron con SDR al nacimiento, el CCL resultó por debajo del punto de corte en 2, es decir menor de 35,000 y mayor de 35,000 en 9 de ellos. Al aplicar el cálculo Bayesiano del desempeño de la prueba se obtuvo una sensibilidad del 18.2% pero una especificidad del 90.2%, con un VPP de 33.3% y VPN de 80.4%, lo cual significa que la prueba tiene la capacidad de detectar pacientes sin dificultad respiratoria hasta en un 80.4% si la prueba arroja un conteo igual o mayor a 35,000, siendo efectivamente sanos. Estos resultados tienen particular importancia clínica dado que una vez determinado dicho punto de corte la conducta terapéutica que se toma es la interrupción de la gestación VS la inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal, por lo cual en el caso particular, la decisión que enviste mayor riesgo en caso de un resultado erróneo al momento de su interpretación, es la de concluir la gestación ocasionando un nacimiento pretérmino de origen iatrógeno.

El análisis del desempeño de prueba del índice TA/TE mostró la siguiente tabla:

Tabla 5. Índice TA/TE con punto de corte de 0.305 y desarrollo de SDR.

	SDR	Sin SDR	Total
Positivo (<0 .305)	5	7	12
Negativo (> 0.305)	10	40	50
Total	15	47	62

Cuando se efectuó el análisis del desempeño del índice TA/TE utilizando el punto de corte sugerido por Moety et al., de 0.305 se observó que de los 15 pacientes con SDR la prueba resultó positiva en 5 de las mediciones y negativa en 10 de ellas. Mediante cálculo Bayesiano se obtuvo una sensibilidad de 33.3%, especificidad del 85.1%, VPP de 41.7% y VPN de 80%, lo que nos muestra que la prueba tiene la capacidad de detectar hasta el 80% de pacientes con un índice >0.305 que no presentan distrés respiratorio al nacimiento; los valores de desempeño de la prueba son muy similares a los obtenidos con el CCL.

Para el análisis del desempeño de la prueba del índice TA/TD se obtuvo la siguiente tabla:

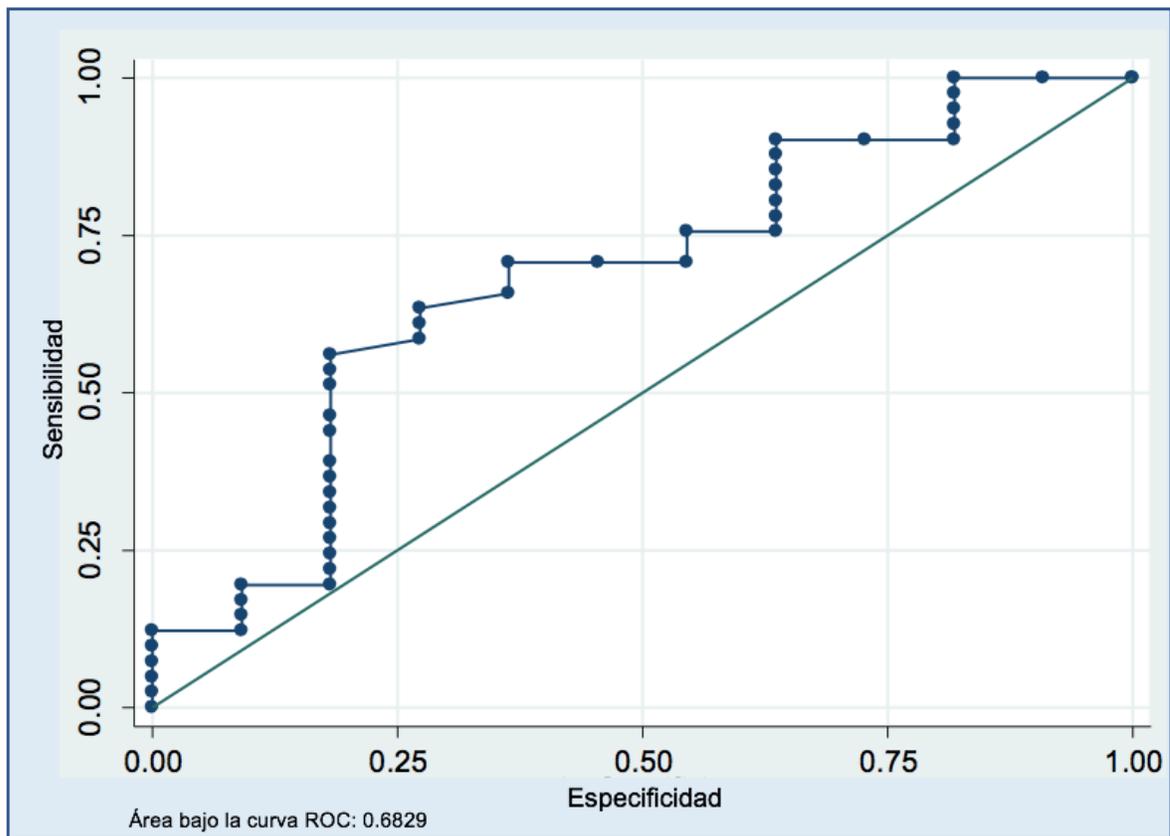
Tabla 6. Índice TA/TD con punto de corte de 0.57 y desarrollo de SDR.

	SDR	Sin SDR	Total
Positivo (<0.57)	8	29	37
Negativo (>0.57)	7	28	25
Total	15	47	62

Donde se puede observar que de los 15 pacientes que presentaron SDR, 8 recién nacidos tuvieron una prueba positiva, es decir un índice TA/TE <0.57 y en 7 de ellos la prueba fue negativa; llama la atención que la mayoría de los pacientes (29) con una prueba positiva mostraron ausencia de distrés; se obtuvo una sensibilidad del 53.3%, especificidad del 38.3%, VPP de 21.6 y VPN de 72%; por lo cual determinamos que el índice TA/TD no es una prueba diagnóstica fiable para predecir riesgo de síndrome de distrés respiratorio, pues de acuerdo a los resultados, solo se detectaron la mitad de los neonatos que presentaron SDR y a la mayoría de las pacientes con una prueba positiva se les estaría realizando una inducción farmacológica para maduración pulmonar fetal innecesaria.

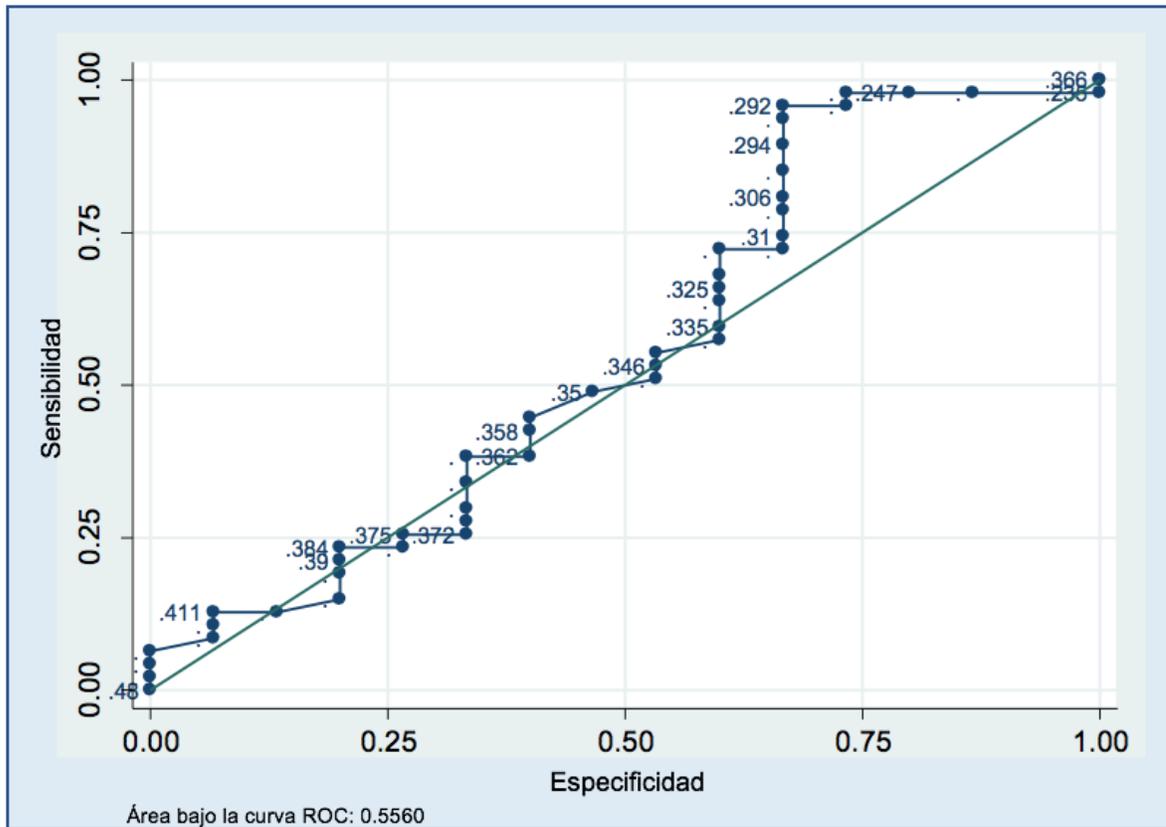
Mediante la realización de curvas de eficacia diagnóstica a partir de los resultados obtenidos para el conteo de cuerpos lamelares e índice TA/TE, se obtuvieron los siguientes resultados:

Gráfica 4. Curva de eficacia diagnóstica de los cuerpos lamelares.



Se encontró que el mayor equilibrio entre sensibilidad y especificidad del total de los resultados obtenidos en el CCL para el diagnóstico de SDR se localiza en el punto de corte de 90,000 con una sensibilidad del 72.7%, especificidad del 63.4%, VPP de 34.8% y VPN de 89.7%, sin embargo, el punto corte de 35,000 definido previamente y utilizado en el desarrollo de ésta investigación presentó mayor especificidad.

Gráfica 5. Curva de eficacia diagnóstica del índice TA/TE.



La medición del índice TA/TE en cada feto, determinó que un valor <0.29 muestra un mejor desempeño diagnóstico que el punto establecido en 0.305 para detectar riesgo de SDR al nacimiento en nuestra población de estudio, ya que mantiene la misma sensibilidad del 33.3%, sin embargo aumenta la especificidad al 93.6%, el VPP al 62.5% y el VPN al 81.5%. Así mismo, al caracterizar la población con el índice TA/TE <0.29 , se demostró que existe una correlación estadísticamente significativa para predecir prematuréz por Capurro, y por lo tanto, mayor riesgo de SDR (Tabla 7).

Tabla 7. Caracterización de la población con índice TA/TE <0.29.

Variables	TA/TE < 0.29 (n= 8)	TA/TE> 0.29 (n= 54)	Valor de p
SDG previas, m (DE)	36.9 (2.3)	37.5 (2.6)	0.51
<37 SDG, n (%)	2 (25)	8 (14.8)	0.60
Cuerpos lamelares, m (DE)	89.8 (44.4)	110(68.1)	0.47
Cuerpos lamelares < 90, n (%)	4 (50)	23 (43)	1.0
Silverman \geq 1, n (%)	5 (62.5)	10 (18.8)	0.017
Capurro, media (DE)	36.6 (2)	37.4 (2.2)	0.30
Capurro < 37 SDG, n (%)	5 (62.5)	14 (25.9)	0.05
SDR, n (%)	5 (62.5)	10 (18.5)	0.016

Al aplicar el análisis univariado al resto de las variables, pudimos observar que en los recién nacidos, la prematuréz por FUM y Capurro, así como la disminución del CCL con punto de corte en 90,000 también se asociaron significativamente al desarrollo de SDR (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis univariado en relación con SDR.

Variables	Total (n= 62)	SDR (n=15)	Sin SDR (n=47)	Valor de p
Edad, m (DE)	26.2 (6.1)	25.7 (6.7)	26.4 (6.07)	0.71
Edad >35, n (%)	8 (12.9)	3 (20)	5 (10.6)	0.38
Semanas de gestación, m(DE)	37.4 (2.5)	35.6 (3.9)	38 (1.6)	<0.01
Prematurez, n (%)	10 (16.1)	6 (40)	4 (8.5)	<0.01
Cuerpos lamelares, med (IIC)	93 (69-135)	78 (37-93)	104 (76-136)	0.06
CCL <35,000, n (%)	6 (11.5)	2 (18.1)	4 (9.7)	0.59
CCL <90,000, n (%)	23 (44.2)	8 (72.7)	15 (36.5)	0.04
Índice TA/TE, m (DE)	0.347 (0.05)	0.33 (0.06)	0.35 (0.05)	0.22
Índice TA/TE <0.305, n (%)	12 (19.3)	5 (33.3)	7 (14.8)	0.11
Índice TA/TD, m (DE)	0.546 (0.13)	0.508 (0.14)	0.55 (0.12)	0.20
Índice TA/TD <0.57, n (%)	41 (6.1)	11 (73.3)	30 (63.8)	0.55
Diabetes Mellitus o Intolerancia a carbohidratos, n (%)	15 (24.1)	3 (20)	12 (25.5)	1.0
Preclampsia, n (%)	3 (4.8)	2 (13.3)	1 (2.1)	0.14
HAS, n (%)	6 (9.6)	1 (6.6)	5 (10.6)	1.0
Capurro, m (DE)	37.3 (2.2)	35.4 (2.7)	37.9 (1.6)	<0.01
Prematurez Capurro, m (DE)	19 (30.6)	12 (80)	7 (14.8)	<0.01
Índice TA/TE <0.29, n (%)	8 (12.9)	5 (33.3)	3 (6.3)	0.016

Mediante análisis multivariado con los nuevos puntos de corte establecidos para el desarrollo de inmadurez pulmonar se estableció una razón de momios por CCL de 5.9 con IC 95% (1.07-32.7, p 0.041), por índice TA/TE de 7.9 con IC 95% (1.4-43.7, p 0.017) y por prematuréz por Capurro de 7.6 con IC 95% (1.6-36.2, p 0.010); es decir, la probabilidad de desarrollar SDR cuando se obtiene un TATE <0.29 es de hasta 7 veces más que en aquellos fetos en quienes se obtiene un índice TA/TE >0.29; estableciendo así mismo, que existe una relación independiente de cada una de éstas variables con el desarro de SDR.

La comparación del análisis de desempeño diagnóstico para cada prueba se resume a continuación:

Tabla 9. Evaluación de pruebas diagnósticas.

	CUERPOS LAMELARES (35,000)	CUERPOS LAMELARES (90,000)	ÍNDICE TA/TE (0.305)	ÍNDICE TA/TE (0.29)	ÍNDICE TA/TD (0.57)
Sensibilidad (%)	18.2	72.7	33.3	33.3	53.3
Especificidad (%)	90.2	63.4	85.1	93.6	38.3
Valor predictivo positivo + (%)	33.3	34.8	41.7	62.5	21.6
Valor predictivo negativo – (%)	80.4	89.7	80	81.5	72
Razón de verosimilitud positiva	1.86	1.99	2.2	5.2	0.86
Razón de verosimilitud negativa	0.91	0.43	0.78	0.71	1.22

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente trabajo, la mayoría de los recién nacidos fueron de término, de los cuales solo el 6.9% presentó SDR asociándose en uno de los casos SAM, en comparación con los recién nacidos prematuros en los que el SDR representó el 63.1% de la población sin identificar patologías asociadas salvo la propia inmadurez pulmonar, lo que concuerda con lo reportado en la literatura.¹²

Se identificó una importante disminución en la sensibilidad del CCL con el punto de corte de 35,000; contrario a lo que se había reportado en el trabajo de tesis por Uresti en el Hospital de la Mujer de Aguascalientes 5 años previos a este estudio, que paso del 100% al 18.2%; sin embargo, obtuvimos una especificidad del 90.2%, la cual no se describió en los resultados obtenidos por Uresti.²

En un metaanálisis realizado por Besnard et al., la sensibilidad del CCL con un punto de corte de 35,000 se describió en 95 % y la especificidad en 82%; en éste estudio los parámetros de desempeño discrepan de nuestros resultados, con una especificidad semejante a lo que nosotros observamos del 90.2%, pero la sensibilidad que obtuvimos fue muy baja en comparación con resultados previamente reportados.¹⁸

En otro artículo de revisión realizado por Yarbrough et al., en 2014 se reportó un desempeño de la prueba de CCL con una sensibilidad del 83-100%, especificidad del 54-100%, VPP del 24-100% y VPN del 98-100%; nuestros resultados se asemejan en su mayoría a estos porcentajes de desempeño excepto por la sensibilidad al igual que en todas las revisiones anteriores.¹⁹ Sin embargo, el objetivo que se persigue con estas pruebas diagnosticas es el de determinar el momento óptimo para la interrupción de la gestación, lo cual se decide con las mediciones por encima de los puntos de corte de 35,000; la alta especificidad nos

refleja la capacidad de la prueba para detectar fetos sin riesgo de dificultad respiratoria, con la desventaja de presentar un mayor número de falsos negativos por su baja sensibilidad, por lo cual sigue siendo una prueba susceptible de ser complementada para obtener un mejor desempeño diagnóstico.

Se determinó que el índice TA/TD con punto de corte de 0.57 establecido por Huamán et al., no es una prueba diagnóstica útil en nuestro medio por no mostrar correlación clínica con la evaluación de los neonatos estudiados, diferente a los resultados reportados por Huamán quien lo describió como una prueba potencialmente útil al obtener una sensibilidad del 95%, especificidad del 98%, VPP de 97% y VPN de 99%.⁷

En cuanto al índice TA/TE con punto de corte de 0.29, nosotros la encontramos como la prueba de mejor desempeño en base a la correlación clínica con la función ventilatoria del recién nacido, incluso con un mejor desempeño al compararla con el CCL, ya que todos los indicadores fueron superiores a los obtenidos con la prueba considerada como el estándar de oro, sin embargo no existen estudios previos comparando ambas pruebas de forma simultánea. Schenone et al., realizaron un estudio prospectivo, cuyo objetivo fue predecir la relación S/A en líquido amniótico con el índice TA/TE, estableciendo un punto de corte de 0.314, con una sensibilidad del 73%, especificidad del 93%, VPP de 85% y VPN de 87%; cuya diferencia más significativa en relación a nuestros resultados fue la disminución de la sensibilidad de la prueba, ya que en nuestra población fue del 33.3%, sin embargo coincidimos en que el índice TA/TE se correlaciona con una prueba bioquímica utilizada para predecir madurez pulmonar, en nuestro caso el CCL.⁹

En el estudio prospectivo de Moety et al., cuyo objetivo fue predecir el desarrollo de SDR, mediante la evaluación del índice TA/TE, estudiando una población semejante a la nuestra, pues también incluyó pacientes con indicación selectiva para cesárea, con un rango de edad gestacional similar y ausencia de anomalías estructurales fetales mayores; obtuvieron un punto de corte para el índice TA/TE de 0.305 con

una sensibilidad del 76.4% y especificidad del 91.6%, cuya diferencia principal respecto a nuestro estudio radica nuevamente en que la sensibilidad que obtuvimos fue mucho más baja, sin embargo hay que tener en consideración que el tamaño de la muestra utilizado por Moety fue considerablemente mayor. ¹⁰

Cabe señalar que nuestro estudio difiere con los resultados obtenidos por Azpurua et al., quienes encontraron una correlación inversa entre el índice TA/TE de la arteria pulmonar fetal y la relación L/E del líquido amniótico, este autor reportó que a menor índice TA/TE mayor correlación con un resultado positivo para madurez pulmonar por medición de la relación L/E, es decir que interpreta los valores más bajos de TA/TE como indicador de menor riesgo para desarrollar SDR, lo cual es completamente contrario a lo reportado en nuestros resultados. Por otra parte, en éste estudio de Azpurua no se realizó una correlación clínica con el resultado perinatal, lo cual fortalece especialmente nuestros hallazgos. ⁶

En concordancia con Azpurua, Kim et al., establecieron una correlación inversa entre el índice TA/TE y el desarrollo de SDR en pacientes con riesgo de parto prematuro inminente, sin embargo, basaron su conclusión en que la mediana del TA/TE en el grupo de recién nacidos que desarrollaron SDR se encontró en 0.37 y la mediana del grupo que no presentó SDR en 0.30, pero al analizar el rango de mediciones obtenidas para ambos se reportó entre 0.26-0.41 para el grupo con SDR y entre 0.21-0.44 para el grupo sin SDR, por lo que consideramos que la distribución de datos obtenidos es muy similar en ambos grupos a pesar de que reportan una diferencia estadísticamente significativa; la relación de riesgo establecida por razón de momios en éste estudio fue de 1.3 veces mayor para SDR si el TA/TE se encontraba en 0.37 con IC 95% entre 1.05-1.06 y una p 0.017; ⁸ en comparación con nuestros resultados, donde a menor TA/TE con punto de corte de 0.29, el OR fue de 7.9 con IC 95% entre 1.4-43.7 y una p 0.017, es decir, que la probabilidad de desarrollar SDR cuando se obtiene un TATE <0.29 es de hasta 7 veces más que en aquellos fetos en quienes se obtiene un índice TA/TE >0.29.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIÓN

La mayor ventaja del uso del US Doppler del tronco de la arteria pulmonar fetal radica en que es un método no invasivo y según nuestros resultados aparenta una mayor confiabilidad en comparación con la prueba que se ha constituido como el estándar de oro en las últimas décadas, el CCL.

Se debe considerar que es un método diagnóstico operador-dependiente, cuya ejecución se encuentra limitada por la disponibilidad de un equipo de ultrasonido de alta resolución y personal adecuadamente capacitado para su realización.

Se concluye el punto de corte de 90,000 como el de mayor utilidad, para la interpretación de CCL.

En base a los resultados obtenidos se establece que el mejor punto de corte para interpretación del índice TA/TE para nuestra población es el de 0.29, con un buen perfil de desempeño como prueba diagnóstica.

Hacen falta estudios que incluyan un mayor número de pacientes con rangos de edades gestacionales más amplios para poder asociar de forma contundente la prematurez con índices TA/TE menores.

Se confirma la validez del CCL e índice TA/TE como pruebas independientes para predicción de riesgo de SDR, por lo que se recomiendan complementarias una a la otra para mejorar diagnóstico.

El TA/TD no demostró utilidad alguna para predecir madurez pulmonar fetal en nuestro estudio, por lo que no aconsejamos su utilización.

GLOSARIO

Amniocentesis: procedimiento invasivo que consiste en una punción transabdominal para la extracción de una muestra de líquido amniótico con fines diagnósticos o terapéuticos.

Cuerpos lamelares: estructuras que se encuentran en los neumocitos tipo II y se encargan del almacenamiento, transporte y liberación a la luz alveolar del surfactante.

Especificidad: proporción de individuos correctamente diagnosticados con la ausencia de la condición o enfermedad por la prueba diagnóstica en estudio.

Recién nacido de término: producto de la concepción de 37 semanas a 41 semanas de gestación.

Recién nacido postérmino: producto de la concepción de 42 semanas o más de gestación.

Recién nacido prematuro: producto de la concepción de 28 semanas a menos de 37 semanas de gestación.

Sensibilidad: proporción de individuos correctamente diagnosticados con la condición o enfermedad por la prueba diagnóstica.

Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido: serie de entidades patológicas que se manifiestan con clínica predominantemente respiratoria, cuyo cuadro más significativo es la enfermedad de membrana hialina (EMH) o distrés respiratorio por déficit de surfactante.

Surfactante pulmonar: mezcla de lípidos y proteínas, sintetizado en los neumocitos tipo II, almacenado en los cuerpos lamelares y secretado en los alveolos; cuya función principal es disminuir la tensión superficial de los alveolos y evitar la atelectasia.

Tiempo de aceleración: intervalo de tiempo que va desde el comienzo de la sístole ventricular y que concluye en el pico máximo de la misma.

Tiempo de desaceleración: intervalo de tiempo que inicia desde el pico sistólico hasta el final de la sístole ventricular.

Tiempo de eyección: intervalo de tiempo que va desde el inicio hasta el final de la sístole ventricular (duración del flujo a través de la arteria pulmonar mientras la válvula sigmoidea permanece abierta).

Doppler color: codifica la velocidad media del flujo sanguíneo en color de acuerdo a la dirección del flujo, superponiéndola a la imagen en Modo B.

Doppler pulsado: despliega una curva de velocidad versus tiempo, que representa la variación de la velocidad de los glóbulos rojos a lo largo del ciclo cardiaco que pasan por el volumen en estudio. El tiempo es representado en el eje horizontal y la velocidad en el eje vertical.

Valor predictivo positivo: probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad dado que el test es positivo.

Valor predictivo negativo: probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad dado que el test es negativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albinagorta R, Miranda M. Actualización en la evaluación de la madurez pulmonar fetal por ultrasonido. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2015; 61(4): 433-8.
2. Uresti VE. Correlación clínica de la cuantificación de cuerpos lamelares por citometría de flujo y la presencia de síndrome de dificultad respiratoria neonatal. Tesis de Especialidad, Universidad Autónoma de Aguascalientes, 2014.
3. Huamán M, Sosa A. Madurez pulmonar fetal: evaluación ecográfica, ¿es confiable?. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2015; 61 (4): 427-32.
4. Cabré S. Doppler de las arterias pulmonares periféricas fetales y su correlación con el índice bioquímico demadurez pulmonar. Tesis doctoral, Universidad de Barcelona, 2001.
5. Figueira GA, Herrera NP. Índice tiempo de aceleración/tiempo de eyección de la arteria pulmonar posterior al uso de betametasona en amenaza de parto pretérmino. Tesis de Especialidad, Universidad Central de Venezuela, 2013.
6. Azpurua H, Norwitz ER, Campbell KH, Funai EF, Pettker CM, Kleine M, et al. Acceleration/ejection time ratio in the fetal pulmonary artery predicts fetal lung maturity. *Am J Obstet Ginecol.* 2010; 2003(1): 40.e1-8.
7. Huamán M, Campodónico L, Huamán-Joo M, García N, Pacheco J. Doppler del tronco de la arteria pulmonar en la predicción de la madurez pulmonar fetal. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2009; 55:120-5.
8. Kim SM, Park JS, Norwitz ER, Hwang EJ, Kang HS, Park CW, Jun JK. Acceleration time-to-ejection time ratio in fetal pulmonary artery predicts the development of neonatal respiratory distress syndrome: a prospective cohort study. *Am J Perinatol.* 2013; 30(10):805-12.
9. 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: 208-14.
10. Moety GAFA, Gaafar HM, El-Rifai NM. Can fetal pulmonary artery Doppler indices predict neonatal respiratory distress syndrome? *J Perinatol.* 2015; 35: 1015-19.

11. Niz J. Inductores de madurez pulmonar fetal. *Ginecol Obstet Mex.* 2015; 83(10).
12. López J, Valls A. Síndrome de dificultad respiratoria. *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neonatología.* 2008; 305-10.
13. Moore KL, Persaud TVN. El aparato respiratorio: el desarrollo de los bronquios y los pulmones. En: *Embriología Clínica.* 7ª ed. Elsevier España; 2004. p245-53.
14. Forcada M, Carral C, Baños E, Carlos AM, Rosario MP, Molina T. Prueba no invasiva de madurez pulmonar fetal. *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.* Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2017. p1-58.
15. Bluml S, Rajagopalan V. Noninvasive estimation of fetal lung maturity with magnetic resonance spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219(2): 209-10.
16. Villanueva D. Insuficiencia respiratoria neonatal: síndrome de dificultad respiratoria. En: *PAC Neonatología 4.* México: Intersistemas, S.A. de C.V.; 2016. p22-9.
17. Herrera M, Cafici D, Mejides A, Ximenes R. Guías prácticas ISUOG (actualizada): evaluación ecográfica de tamizaje del corazón fetal. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41: 348-59.
18. Besnard AE, Wirjosoekarto SAM, Broeze KA, Opmeer BC, Mol BWJ. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 169: 177-83.
19. Yarbrough ML, Grenache DG, Gronowski AM. Fetal lung maturity testing: the end of an era. *Biomarkers Med.* 2014; 8(4): 509-15.

ANEXOS

A) FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre _____
 Edad _____ años.
 Semanas de gestación _____
 Comorbilidades maternas _____
 Tratamiento con esteroides Si _____ Fecha _____
 No _____

Ultrasonido Fecha _____

Tratamiento con esteroides		Previo al ultrasonido		Posterior al ultrasonido	
		Si	No	Si	No
TA		Índice TA/TE		Índice TA/TD	
TE					
TD					

Conteo de cuerpos lamelares Fecha _____

Procedimiento	Amniocentesis	Cesárea
Resultado		

Datos del recién nacido Fecha _____

Apgar	1 min	5 min
Silverman-Anderson		
Capurro		
Síndrome de distrés respiratorio	Presente	Etiología
	Ausente	



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

B) CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

CORRELACIÓN ENTRE EL ULTRASONIDO DOPPLER DEL TRONCO DE LA ARTERIA PULMONAR Y CONTEO DE CUERPOS LAMELARES EN LA PREDICCIÓN DE MADUREZ PULMONAR FETAL

FECHA DE PREPARACIÓN: 01/10/18 A 01/10/19

VERSIÓN: PRIMERA

Investigador principal: Dra. Stephania Frausto Sánchez

Dirección del investigador: Lázaro Cárdenas 177, Col. Nueva, CP 99547, Villanueva, Zac.

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): Cel. 4991004949

Investigadores participantes: Dra. Hila Imelda Vázquez Delfín, Dr. Salomón Israel González Domínguez, Dr. Leopoldo César Serrano Díaz y Dr. José Manuel Arreola Guerra.

Nombre del patrocinador del estudio: No aplica.

Dirección del patrocinador: No aplica.

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Octubre 2018.

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos

del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr(a). _____

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Predecir la madurez pulmonar fetal mediante ultrasonido Doppler con el fin de prevenir el síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido.

La duración del estudio es: 10 minutos aproximadamente.

El número aproximado de participantes será: aún por definir.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: presenta un embarazo intrauterino que requiere documentar la madurez pulmonar fetal por el riesgo de parto pretérmino o un embarazo intrauterino de término/pretérmino con indicación médica de cesárea.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en: realizarse ultrasonido Doppler al menos 48 hrs antes de su amniocentesis o cesárea.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de: ultrasonido Doppler de la arteria pulmonar fetal.

Las responsabilidades de los participantes incluyen: aceptar la realización del estudio previo a la amniocentesis o cesárea.

RIESGOS E INCONVENIENTES

Permanecer 10 min aproximadamente sin moverse durante la realización del estudio.

BENEFICIOS POTENCIALES

Establecer si existe madurez pulmonar fetal antes de la interrupción del embarazo.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

Ninguna.

COMPENSACION

Si sufre lesiones como resultado directo de su participación en este estudio, por parte del protocolo le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera. El protocolo por su parte, puede cubrir la atención médica de las lesiones que se definan como directamente asociadas al mismo.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de no hacerlo, recibirá el tratamiento o manejo estándar para su enfermedad. Sus consultas y atención integral en el Instituto no se verían afectadas en ningún sentido si usted decide no participar.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y Hospital de la Mujer. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Hospital de la Mujer o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio de ultrasonido.

La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Hospital de la Mujer o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la

libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y Hospital de la Mujer. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio si considera que no cumple con los requisitos.

El estudio puede ser terminado en forma prematura si usted no tolera el procedimiento.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: Continuar acudiendo a sus estudios de laboratorio y visitas de seguimiento como lo ha hecho hasta ahora.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Los estudios de imagenología no contendrán ninguna información. Es posible que sus estudios, así como su información médica, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá poner en contacto con la Dra. Stephania Frausto Sánchez y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con la Dra. Stephania Frausto Sánchez.

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Stephania Frausto Sánchez.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo INCMNSZ (Dr. Carlos Domínguez Reyes, teléfono: 449 994 6720 ext. 4734).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en que mi información médica y biológica podrá sea utilizada para éste estudio.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud. Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ	NO
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SÍ NO

considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?

- j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?

Declaración del paciente: Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y Hospital de la Mujer y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con la Dra. Stephania Frausto Sánchez al teléfono 499-100-4949. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Carlos Domínguez Reyes, teléfono: 449 994 6720 ext. 4734). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

Nombre del representante legal (si aplica)

Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador que explicó el documento Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Relación con el participante

Dirección:

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Lugar y Fecha:

(El presente documento es original y consta de 7 páginas)