

VALIDEZ DE LA ECOPUNTUACIÓN EN LA EVALUACIÓN DE LA MADUREZ PULMONAR FETAL.

Carlos Elí A. Moncada Rodríguez.

Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Postgrado de Obstetricia y Ginecología. Mérida. Venezuela.

Resumen

Se realizó un estudio clínico prospectivo entre marzo y octubre de 2008, en Mérida, Venezuela, para explorar la validez de la ecopuntuación en la predicción de madurez pulmonar fetal. De la población de pacientes obstétricas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), se seleccionaron 65, cuya media de edad se ubicó en 25,71 años con una desviación estándar de $\pm 6,68$ años. La edad gestacional (EG) cuya media fue 37,03 semanas con una DS de $\pm 3,57$ semanas. Se recolectaron muestras de líquido amniótico (LA) para recuento lamelar (CCL) y se valoró ecopuntuación, Capurro y Apgar. Se mantuvieron las hipótesis de intercorrelación entre tales variables y también de concordancia estadística. Se presentan las correlaciones de Pearson y las de Spearman entre ellas: $r_{EG \text{ ecopuntuación}} = 0,875$ y $0,422$ (para ambas $p < 0,001$; $R^2_{EG \text{ ccl}} = 0,247$ ($p < 0,01$)). Ecopuntuación y número de cuerpos lamelares ($r = 0,427$, $p < 0,01$; $Rho = 0,423$, $p < 0,001$). Ecopuntuación y Capurro ($r = 0,878$, $p < 0,001$; $Rho = 0,423$, $p < 0,001$). Concordancia entre EG y ecopuntuación ($kappa = 0,78$, $p < 0,01$); Ecopuntuación y CCL ($kappa = 0,78$, $p < 0,01$). EG y CCL ($kappa = 0,58$, $p < 0,01$). Ecopuntuación y Capurro ($kappa = 0,86$, $p < 0,01$). Ecopuntuación, EG y CCL fueron concordantes para detectar inmadurez pulmonar fetal cuando se las contrastó con Capurro. Seis neonatos requirieron atención por síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDRN), todos ellos fueron detectados por Ecopuntuación, EG y CCL. Conclusiones: Se demostró la relación funcional, positiva y significativa entre las diferentes variables estudiadas. La ecopuntuación fue eficaz para inferir el estado de madurez pulmonar fetal.

Palabras clave: Ecopuntuación, Madurez pulmonar fetal, síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDRN), conteo de cuerpos lamelares (CCL), edad gestacional (EG).

Abstract

Ecopuntuation validity in fetal pulmonary maturity evaluation.

We performed a prospective clinical study between March and October 2008, in Mérida, Venezuela, to explore the validity of the ecopuntuation as predictive of fetal lung maturity. Sixty five patients were selected from the obstetric population patients of the Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA). The average age was 25.71 ± 6.68 years old. The average gestational age (GA) was 37.03 ± 3.57 weeks. Samples of amniotic fluid were taken for lamellar bodies count (LBC). Ecopuntuation, Capurro and Apgar were valued. The hypothesis about Intercorrelation between such variables was remaining as well as match statistics. We present the Pearson's and Spearman's correlations, including: $r_{GA \text{ ecopuntuation}} = 0,875$ and $0,422$ (both $p < 0,001$; $R^2_{GA \text{ LBC}} = 0,247$ ($p < 0,01$)). Ecopuntuation and LBC ($r = 0,427$, $p > 0,01$; $Rho = 0,423$, $p < 0,001$). Ecopuntuation and Capurro ($r = 0,878$, $p < 0,001$; $Rho = 0,423$, $p < 0,001$). Concordance between GA and ecopuntuation ($kappa = 0,78$, $p < 0,01$); Ecopuntuation and LBC ($kappa = 0,78$, $p < 0,01$). GA and LBC ($kappa = 0,58$, $p < 0,01$). Ecopuntuation and LBC ($kappa = 0,78$, $p < 0,01$). GA and LBC ($kappa = 0,58$, $p < 0,01$). Ecopuntuation and Capurro ($kappa = 0,86$, $p < 0,01$). Ecopuntuation, GA and LBC were concordant for detecting fetal lung immaturity when it contrasted with Capurro. Six infants with neonatal respiratory distress (NRDS) were detected by ecopuntuation, GA and LBC, and required neonatal attention. Conclusions: A functional positive and significant relationship among variables among variables demonstrated. Ecopuntuation was effective to infer the state of fetal lung maturity.

Key words: Ecopuntuación, fetal lung maturity, neonatal respiratory distress syndrome, lamellar bodies count, gestational age.

INTRODUCCIÓN

Síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDRN).

Este síndrome se caracteriza por signos que aparecen en el neonato prematuro poco tiempo después del parto, siendo cardinales la taquipnea, la retracción costal y el quejido respiratorio; y concomitantes, el aleteo nasal y la cianosis. La imagen radiológica en el SDRN, muestra pulmones con un patrón retículo granular difuso y broncogramas aéreos (Rondón 2007).

El síndrome ocurre con mayor frecuencia en neonatos prematuros de bajo peso. En aquellos con menos de 29 semanas de gestación la incidencia es del 50% mientras que en mayores de 34 semanas es sólo de un 5% (Blancalari y Del Moral 1997). Su causa fundamental es la inmadurez del pulmón en el nacimiento prematuro, pero se cree que la susceptibilidad a la enfermedad es altamente heterogénea, y que están implicados factores ambientales complejos e interacciones genéticas (Haataja 2001).

Sinonimia

El SDRN se ha denominado síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido, enfermedad por déficit de surfactante y enfermedad de membrana hialina. La última denominación ha sido cuestionada, pues se ha visto membrana hialina también en bronconeumonías por *Estreptococo beta hemolítico grupo B*, en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SRDA) en pacientes pediátricos y en otras patologías (Flores. 2007, Rodríguez et al. 2004).

El SDRN no debe ser confundido con el SRDA, el cual presenta daño severo alveolar subyacente y es desencadenado frecuentemente por sepsis, neumonía viral o bacteriana, casi ahogamiento, neumonitis por aspiración y trauma (Flores 2007, Rodríguez, et al. 2004), mientras que el SDRN es producido por deficiencia de surfactante. Tampoco debe confundirse con la taquipnea transitoria del recién nacido, por probable aumento de líquido intersticial en el pulmón a consecuencia, en algunos casos, de una falla transitoria de la contractilidad del ventrículo izquierdo; con el de asfixia asociadas a insuficiencia respiratoria transitoria; con el de neumonía; y con el producido por ductus arterioso persistente. (Blancalari y Del Moral 1997).

Prevención y tratamiento del SDRN. Edad Gestacional (EG) como variable de referencia para inferir madurez pulmonar fetal (MPF).

La prevención del SDRN, implica la determinación de la madurez del pulmón fetal (MPF). Tradicionalmente ésta se ha inferido a partir de la EG, calculada desde la fecha de la última regla (FUR). La EG crítica para obtener cierta probabilidad de supervivencia neonatal, es de aproximadamente 28 semanas de amenorrea y 1000 g de peso fetal, de allí en adelante las posibilidades de supervivencia serán directamente proporcionales al mayor grado de desarrollo fetal (Cifuentes 2006). La EG se ha calculado también con referencia a la altura uterina, la fecha de coito único fecundado, los cambios de temperatura basal en las pacientes que llevan tal control, los signos que aparecen a la exploración física y a variables como la sensación subjetiva de movimientos fetales. Sin embargo, alteraciones en el espesor del miometrio, quistes de ovario, poli u oligohidramnios, la macrosomía fetal, el olvido, la imprecisión en las fechas de la última menstruación o el desconocimiento de las mismas, los ciclos irregulares, cortos o largos, el uso previo de anticonceptivos hormonales y los rangos altos de dispersión afectan el cálculo de la EG.

El análisis de líquido amniótico (LA) se ha usado profusamente para este cálculo, pero la técnica para su obtención es invasiva (amniocentesis). Desde hace algunos años se ha venido investigando sobre métodos basados en la obtención de imágenes por ultrasonografía y flujometría doppler, en el afán de validar técnicas que permitan el diagnóstico de la MPF con prescindencia de los métodos invasivos (Cifuentes 2006; Cabero 1996; Gaviria 1990; Ríos 2001).

Los progresos significativos realizados en el tratamiento de este síndrome incluyen el auge del diagnóstico prenatal en la identificación de los recién nacidos con riesgo, su prevención mediante la administración prenatal de glucocorticoides y la optimización de la asistencia perinatal. Como consecuencia ha disminuido la mortalidad por esta causa, pero la supervivencia de un número cada vez mayor de prematuros extraordinariamente inmaduros representa un nuevo reto. Por tanto, el SDRN sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad en el recién nacido (Rondón 2007).

Epidemiología

La verdadera incidencia de partos pre término (PP) no está bien documentada, debido en parte a la dificultad para diferenciar entre los casos de retardo en el crecimiento intrauterino y los PP, y a la variación de la tasa de PP de un país a otro y de institución en institución, alcanzando un valor entre el 5 y el 10% de todos los partos en países desarrollados (Ríos 2001). En América Latina, dice el autor, la prevalencia está entre 10 y 43% de los nacidos vivos. En el IAHULA, Mérida, hasta 1980 la frecuencia de PP era del 13% (Ríos 2001). Las cifras del Departamento de Estadística del IAHULA, para el año 2007, reportan 475 casos de SDRN, de un total de 5.072 nacidos vivos, lo cual representa una incidencia de 9,36%.

Se ha determinado que en prematuros por debajo de 29 semanas de EG, la incidencia es de un 50% y por encima de las 34 semanas de EG, de un 5%. La inmadurez pulmonar subyacente al SDRN, es una causa importante, la más común, de insuficiencia respiratoria en el neonato prematuro y constituye, la principal etiología de morbilidad neonatal, ubicada entre las tres primeras de muerte neonatal general. (Blancalari y Del Moral 1997). El SDRN afecta al 10% de todos los neonatos prematuros y casi nunca a los neonatos de término (Van Voorhees s/f).

Cruz et al. (2004) reportaron que de 6718 nacidos vivos, ocurridos durante el año 2001, en el Hospital San Bartolomé, Perú, 9,8% (138) ingresaron a la UCI por presentar distrés respiratorio debido a diferentes causas. Particularmente, el distrés respiratorio por enfermedad de membrana hialina, afectó a 7 neonatos (4,1%). La mortalidad general por distintas causas en el grupo de distrés fue de 28,3% y el ocasionado por enfermedad de membrana hialina, de 85%.

El sexo y la raza afectan la incidencia de la enfermedad. En los varones la morbilidad es mayor que en las hembras y en los prematuros de raza blanca menor que en los de raza negra, en los cuales el SDRN es fatal (Haataja 2001).

Problema.

Averiguar los valores de concordancia entre el diagnóstico de MPF inferido a partir de ecopuntaje, EG, conteo de cuerpos lamelares (CCL), Capurro y Apgar; y el grado de asociación funcional entre estas variables.

Justificación.

Investigar sobre métodos que permitan afinar el diagnóstico de MPF de manera incruenta en fetos, que eviten riesgos, reduzcan los costos y sean

rápidos en la obtención de los resultados, ayudaría a la prevención y tratamiento precoz del SDRN. El ecopuntaje cumple con estos requisitos y ha recibido apoyo experimental a través del trabajo de Sosa Olavarría en Venezuela y del ejecutado por Borge (2003) en Managua, pero aún se requiere más investigación sobre su validez.

Fundamentación teórica.

MPF y etapas del desarrollo pulmonar.

MFP hace referencia al estado en el que el pulmón se ha desarrollado totalmente. Este desarrollo pasa por tres etapas, a saber: 1) La etapa pseudoglandular: se están formando los bronquiolos terminales, aún no hay bronquiolos respiratorios ni alvéolos. Esto ocurre entre la 5ª y 16ª semanas de EG. 2) La etapa canalicular: ya existe un pulmón potencialmente viable gracias a la aparición de las unidades acinares el desarrollo de la barrera alveolo capilar y el comienzo de la síntesis de surfactante por el pulmón fetal, indicado por la aparición de glucógeno y cuerpos lamelares (CL) en el citoplasma de los neumocitos tipo II. Esto ocurre entre la 16ª y 26ª semanas de gestación. A partir de la semana 26 de EG comienzan a aparecer los CL en el LA y a medida que el pulmón madura se vuelven más numerosos y grandes. 3) La etapa sacular: Se describen CL más grandes y en mayor cantidad, indicadores de MPF. Al término de esta etapa, teóricamente, el pulmón es capaz de realizar su función en el nacido a término y la cantidad de CL debe ser alta. 4) La etapa alveolar: Hay alvéolos maduros con buen desarrollo de sus contactos epiteliales y endoteliales, que no se observan antes del nacimiento. Al término de la gestación existe una sexta parte de los alvéolos, que corresponden al adulto, los restantes se forman durante los diez primeros años de vida postnatal por el proceso de aparición continua de nuevos alvéolos primitivos (Sadler 2005, Rondón 2007)

El desarrollo pulmonar muestra una evolución secuencial paralela, en general, a la EG, aunque puede presentar variaciones interindividuales, amén de ser influenciado y modificado por diversos eventos. Cuando el desarrollo anatómico y fisiológico del aparato respiratorio está incompleto, como ocurre en los recién nacidos de pre término, el recambio gaseoso puede ser inadecuado, acarreado problemas respiratorios (Sánchez 2002; Rondón 2007). También pueden ocurrir estos problemas por efectos de fármacos, asfixia perinatal, hipotermia, diabetes materna, presencia de meconio o de proteínas en el espacio alveolar del feto inmaduro. El meconio puede actuar inactivado el surfactante.

Los andrógenos comprometen la síntesis y liberación del tensoactivo. Este último efecto podría explicar la mayor afectación del SDRN a los varones que a las hembras (Blancalari y Del Moral 1997).

El embarazo puede transcurrir normalmente o presentar accidentes que influyen para retardar o acelerar la MPF. Retardan la MPF: la diabetes de la gestación, la isoimmunización Rh y la influencia de andrógenos en los varones (Blancalari y Del Moral 1997). Aceleran la MPF: la hipertensión arterial en la madre, el retardo en el crecimiento fetal intrauterino, la rotura prolongada de membranas ovulares, el trabajo de parto, el sufrimiento fetal crónico, los corticoides, la hormona tiroidea, el factor de crecimiento epidérmico y el AMP cíclico. La aceleración de la MPF en los embarazos que presentan sufrimiento fetal crónico se explicaría por el aumento en los niveles de esteroides que puede producir el feto en esas circunstancias. La administración de corticoides a la madre antes del parto es una de las medidas encaminadas a disminuir la incidencia del SDRN (Bahillo et al. 2003; García et al. 2001; Blancalari y Del Moral 1997). Los corticoides actúan sobre el pulmón fetal para aumentar la producción y secreción de surfactante, el volumen pulmonar, la diferenciación celular, la condensación del parénquima, el *clearance* del líquido pulmonar y la actividad de las enzimas antioxidantes, y para disminuir el pasaje proteico a los alvéolos (Blancalari y Del Moral 1997).

El surfactante pulmonar: Concepto e importancia.

El surfactante pulmonar es un complejo altamente tenso activo que recubre la superficie alveolar del pulmón y está formado por material heterogéneo el cual existe en formas especializadas intracelular y extracelularmente (Hernández s/f; Miguel s/f).

La aparición del SDRN ha sido explicada por la inactivación o por la falta de surfactante pulmonar adecuado en la superficie alveolar, lo cual produce su colapso con la consecutiva disminución del volumen pulmonar. Esta atelectasia alveolar difusa se acompaña de edema, lesión celular y consiguiente extravasación, en los alvéolos, de las proteínas séricas que inhiben la función del surfactante (Rondón s/f, Blancalari y Del Moral 1997).

El surfactante desempeña un papel fundamental al disminuir la alta tensión superficial, creada por la interfase aire-líquido que se encuentra entre los gases respiratorios y las moléculas solubles que

componen la superficie del epitelio respiratorio. Gracias a este mecanismo se facilita la expansión pulmonar y se evita el colapso pulmonar durante la espiración. Además, el surfactante ayuda en la prevención del edema pulmonar y en la defensa pulmonar contra la infección (Blancalari y Del Moral 1997, Haataja 2001, Torres y Maturana 2001).

El surfactante está compuesto por fosfolípidos, lípidos neutros, proteínas e hidratos de carbono. Los fosfolípidos están en la proporción de 80 - 90%, siendo la fosfatidilcolina el más abundante. En menor cantidad se encuentran el fosfatidilglicerol y el fosfatidilinositol. La fosfatidilcolina di saturada es el principal componente tenso activo del surfactante. En condiciones fisiológicas, la fosfatidilcolina no forma una mono capa lipídica sin la presencia de otros componentes de surfactante (Blancalari y Del Moral 1997). El fosfatidilglicerol y el fosfatidilinositol, a pesar de que se encuentran en concentraciones menores, revisten gran importancia desde el punto de vista de la madurez, por presentar efecto coadyuvante tensoactivo (Martínez et al. 1999).

Se han descrito cuatro proteínas que participan en el surfactante: La proteína del surfactante A (SP-A), la proteína del surfactante B (SP-B), la proteína del surfactante C (SP-C) y la proteína del surfactante D (SP-D). La primera y la última son del tipo hidrofílicas y se incluyen en el grupo de las colectinas, porque su estructura contiene regiones de tipo colágeno y dominios globulares con actividad lectina dependiente de calcio. La segunda y la tercera son proteínas pequeñas, muy hidrofóbicas, con estructura anfipática catiónica, se coaislan junto con los lípidos del surfactante en extracciones orgánicas y tienen un papel fundamental en modular las propiedades tensoactivas de los lípidos del surfactante (Hallman et al. 2002).

Seguidamente se ofrecen algunas propiedades de dichas proteínas:

La SP-A tiene la capacidad de enlazar lípidos y carbohidratos y de interactuar con receptores específicos de la superficie celular. Su actividad depende del calcio y la cooperación con la SP-B y la SP-C. La SP-A participa en: 1). La organización de la mielina tubular, que coadyuva a mantener la mono capa lipídica actuando bajo la misma como un reservorio de surfactante. 2). La regulación del metabolismo del surfactante, al aumentar la reabsorción de fosfolípidos e inhibir su secreción por los neumocitos tipo II. 3) La regulación de la función de los macrófagos alveolares y la acción de opsonizar algunas bacterias y virus, por lo cual se le

atribuye una función inmunitaria. (Blancalari y Del Moral 1997; Hallman et al. 2002, Hernández, s/f). La SP-B, componente esencial del surfactante, estabiliza la mono capa lipídica. Su deficiencia causa proteinosis alveolar congénita (Blancalari y Del Moral 1997, Hernández s/f). La SP-C, facilita la reabsorción de fosfolípidos por las células de una manera inespecífica y además se le atribuye una función estabilizadora de la mono capa lipídica. (Blancalari y Del Moral 1997, Hernández s/f). La SP-D, ha sido relacionada con la función inmunitaria, toda vez que ella se une a endotoxinas. (Blancalari y Del Moral 1997, Hallman et al. 2002, Hallman et al. 2007).

Cuerpos lamelares y prueba de recuento en el diagnóstico de MPF.

Los CL se presentan en capas lamelares concéntricas, descritas como una estructura de mielina tubular, en las cuales se almacenan fosfolípidos, colesterol y varias proteínas específicas del surfactante del pulmón fetal. Fueron descritos por Novy en 1973, como gránulos con un tamaño entre 1 y 5 micrones de diámetro y volumen de 1,7 a 7,3 fl (Wright et al. 1987, Cifuentes 2006, Perego et al. 2000). Los CL aparecen en el citoplasma de los neumocitos fetales tipo II entre las 20 y 24 semanas de gestación y en el LA, a partir de la semana 26. En el 85% de las muestras a término se detecta la presencia de tales cuerpos. Perego et al. (2000), y Ramadauskaitė y Stanislava (2004) han planteado que entre el CCL y el avance de la gestación existe una correlación positiva y estadísticamente significativa, apoyada por un coeficiente de determinación entre ambas variables de $r^2 = 0,26$ ($p < 0,05$); en su estudio encontraron que todos los casos que sufrieron síndrome de distrés respiratorio estuvieron en el rango de 0 a 39.000 partículas/ μl y concluyeron que un cifra igual o menor a 10.000 partículas/ μl sugiere inmadurez. Perego et al. (2000), encontraron concordancia (Kappa = 0,80) entre el CCL en LA y el test de Clements. La capacidad predictiva de la prueba positiva fue de 90% cuando el CCL resultó > 25.000 , y el valor predictivo negativo de 90,2%, cuando su cuantificación fue < 25.000 ; la eficiencia de la prueba fue de 90,1%. Los autores construyeron el punto de corte en 25.000 partículas/ μl y concluyeron que los resultados mayores de 30.000 partículas/ μl y menores de 10.000 partículas/ μl , son confiables para los respectivos diagnósticos de madurez e inmadurez pulmonar fetal.

Beinlinch et al. (1999), compararon tres métodos diferentes para la evaluación de la MPF y la

consecutiva predicción del SDRN, a saber: concentración de fosfolípidos, fosfatidilglicerol y CCL; sus resultados indicaron que la correlación entre fosfolípidos y CCL, controlada la EG, fue tan buena como la correlación entre CCL y fosfatidilglicerol contra la concentración de fosfolípidos. La sensibilidad y la especificidad de los fosfolípidos y CCL se incrementó exponencialmente con la EG ($r_{\text{reg}} = 0,54$, $p < 0,01$, $r_{\text{reg}} = 0,76$, $p > 0,01$) exhibiendo una función curvilínea. La correlación lineal entre ambos métodos, para 47 pacientes fue de $r = 0,51$, $p > 0,01$, la sensibilidad de CCL para predecir SDRN fue de 83% y su valor predictivo positivo de 50%. Los autores concluyeron que CCL es un método simple y confiable para evaluar MPF.

Fakhoury et al. (1994), hallaron un incremento exponencial de la concentración de CL, en función de la EG ($r = 0,70$, $p < 0,001$) y del cociente L/E, que la correlación entre estas pruebas fue $r = 0,78$ ($p < 0,001$), y que el punto de corte del CCL que mejor convino para predecir MPF fue de 30.000 cuerpos lamelares/ μl .

Dalence et al. (1995) evaluaron CCL en LA y concluyeron que es un test rápido, objetivo, que requiere pequeños volúmenes de LA como muestra, y que su disponibilidad e instrumentación es accesible en cualquier lugar. Los autores afirman que más de 30.000 CL/ μL predicen MPF correctamente en todos los casos (valor predictivo negativo = 1). En este estudio, los 16 casos que presentaron SDRN tenían un conteo de 30.000 CL/ μl o menos. Cuando el CCL fue inferior a 10.000 partículas/ μL , el valor predictivo positivo fue de 67%. Los valores entre 10.000 y 30.000 CL/ μl indicaron riesgo intermedio.

Lewis et al. (1999), informaron que un CCL menor a 8000 partículas/ μl tuvo 100% de especificidad para inmadurez bioquímica del pulmón con un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 86%. El CCL superior a 32.000 partículas/ μl tuvo 98% de especificidad para madurez bioquímica del pulmón, con un valor predictivo positivo de 99% y un valor predictivo negativo de 63%.

La técnica para hacer el CCL, descrita por primera vez por Dubin en 1989, emplea el canal de plaquetas de un contador celular comercial, aprovechando que los CL y las plaquetas son indistinguibles para el aparato (Dubin 1989, 1992; Ramadauskaitė y Stanislava 2004, Ashwood et al. 1990, 1993) Cuando se analiza una muestra de LA se registran los CL, al igual que las plaquetas, en el orden de los miles. Para evitar errores, el LA no

debe estar contaminado con sangre. Molina (2006), en un estudio realizado en el IAHULA con un grupo de embarazadas cuya media de edad cronológica resultó ser de 25 años con una desviación típica de 5,56, concluyó, entre otros aspectos, que la variable CL es eficiente para evaluar la madurez pulmonar fetal y que el CCL inferior a 15.000/ μl , sugiere inmadurez. En un estudio realizado en el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, se encontró que el CCL superior a 16.000 partículas/ μl estuvo asociado con la ausencia absoluta de enfermedad de membrana hialina (Cifuentes 2006)

Ultrasonografía en el diagnóstico de MPF.

La EG ha sido deducida a partir de mediciones de diferentes estructuras mediante estudios ultrasonográficos. Sosa (2002) presenta resultados mostrando la relación entre el diámetro biparietal (DBP) fetal y el tiempo de amenorrea, en términos de media aritmética y unidades de desviación estándar, y destaca que el estudio es de mayor confiabilidad entre las 12 y las 28 semanas de gestación. Si la cabeza muestra modificaciones morfológicas, la medición debe ser corregida. También muestra este autor resultados sobre la relación entre la longitud del fémur y el tiempo de amenorrea, en términos de medias y unidades de desviación estándar, y advierte que el fémur, en embarazos mayores de 28 semanas, debe medirse realizando cortes paralelos a su eje mayor, sin incluir en dicha medición ni la cabeza femoral ni la epífisis distal. Estas mediciones, según el autor, presentan deficiencias. Por ello, Sosa (2002) ha introducido la conjugación Factor Biparietofemoral: suma del diámetro biparietal y la longitud del diámetro femoral, y presenta una tabla de resultados en términos de medias y valores de desviación estándar, en relación con el tiempo de amenorrea.

Guivovich y Basaldua (1998) han encontrado correlación positiva y significativa entre MPF y cada una de las variables que se mencionan a continuación: Placenta grado III; suma de las medidas del núcleo de osificación de la epífisis femoral distal y del núcleo de osificación tibial proximal, igual a 11 mm; presencia de epífisis humeral proximal; longitud renal mayor de 40 mm; relación ecogénica pulmón/hígado mayor a 1; y patrón intestinal estadio 3 ó 4.

Moncada y Espinoza (2007) estudiaron 60 embarazadas, cuya edad cronológica resultó con una media de 24,57 años y una desviación típica de 6,17, y encontraron que los fetos maduros e inmaduros por análisis de LA, se diferenciaron significativamente ($p < 0.001$) en los valores de las

variables diámetro de aorta, longitud de fémur, diámetro de colon y núcleo de osificación de fémur ($t = -11,52$; $t = -9,20$; $t = -5,97$; $t = -11,72$, respectivamente).

Ecopuntuación.

La ecopuntuación es un método ideado por Sosa Olavarría, profesor de la Universidad de Carabobo, Venezuela. La ecopuntuación ha sido probada experimentalmente con más de 2300 casos y ha mostrado una sensibilidad de 96%, una especificidad de 94%, falsos positivos de 6% y falsos negativos de 4%; la concordancia encontrada entre el ecopuntaje y la MPF, en términos de kappa, fue de 0,90, valor considerado excelente por Sosa et al. (1990).

Borge (2003) realizó un estudio con una muestra de 65 embarazadas, relacionando la ecopuntuación con el examen físico al nacimiento y concluyó entre otros aspectos: que la misma detectó el 100% de los neonatos maduros e inmaduros; que presentó el mayor nivel de rendimiento entre todas las pruebas diagnósticas; que mostró sensibilidad y especificidad altas, valor predictivo positivo alto y valor predictivo negativo alto y que al ser un método inocuo, no invasivo y rápido, sus ventajas son indiscutibles; recomendó el seguir investigando sobre este tema para establecer con mayor certeza la capacidad diagnóstica del método.

Las variables que integran la ecopuntuación son: Factor biparietofemoral; grado de madurez placentaria, por método de Grannum; madurez intestinal, acorde con la escala de Zilanti y Fernández; y la medición del núcleo de osificación en la epífisis distal del fémur. Se establece con ellas una escala que va de cero a cuatro puntos, según las características para cada variable. La sumatoria de los puntos asignados por el evaluador al feto examinado, en cada uno de los factores que se mencionan, permite inferir si el feto está maduro, lo cual se afirma cuando la sumatoria es igual o superior a 11 puntos (punto de corte establecido por los autores del método). La tabla 1 indica como se conforma la variable y los criterios para asignar los valores a cada caso.

Objetivos generales.

1. Determinar la concordancia entre el diagnóstico de MPF inferido a partir de la ecopuntuación y los que se deducen mediante EG y CCL. Tangencialmente, contrastar estos resultados con las valoraciones obtenidas por los neonatos en los tests de Capurro y Apgar.

2. Establecer la relación funcional entre las diferentes variables.

Tabla 1. Ecopuntuación.

	0 Ptos.	1 Pto.	2. Ptos.	3 Ptos.	4 Ptos.
1. Factor biparietofemoral	10cm	14,1 cm	15,1 cm	15,8 cm	16,3 cm
2. Placenta	0	1	2	3	-
3. Intestino	-	1	2	3	4
4. Núcleo de osificación epífisis distal de fémur	0 No hay	1 Lineal	2 Oval	3 Grande	
	<3 mm	3 a 5 mm	6 mm		

MÉTODOLÓGÍA.

Población y muestra.

Se seleccionaron 65 pacientes, usuarias del área de Admisión Obstétrica y Hospitalización y de la Unidad de Perinatología del IAHULA, durante el periodo comprendido entre Marzo y Septiembre de 2008. Cada paciente incluida en la muestra cumplió con los criterios de inclusión que se plantean más adelante. El tamaño de la muestra fue calculado en 32 personas ($n = (1,96^2 \times 0,13 \times 0,80) / 0,08^2 = 32$). Se tomaron 65, para asegurar una mayor representatividad de la población.

Criterios de inclusión.

Se incluyeron embarazos simples de término por fecha de la última regla y/o por ecografía del primer trimestre, y embarazos de pre término con patologías obstétricas tales como: amenaza de parto refractaria al tratamiento, embarazos pre término en trabajo de parto y embarazos con patología médica en las que el bienestar materno está comprometido con el avance de la gestación (cardiopatías).

Criterios de exclusión

Se descartaron los casos siguientes: amenaza de parto pre término que respondía al tratamiento, infecciones urinarias, infecciones de la piel, gestaciones múltiples, patologías endocrinas (diabetes mellitus, patología tiroidea), trastornos hipertensivos del embarazo, pacientes con inducción de madurez pulmonar fetal, malformaciones fetales, ruptura prematura prolongada de membranas ovulares, corioamnionitis o infección ovular, bienestar fetal comprometido y pacientes Rh negativos isoinmunizadas.

Obtención de la muestra de LA.

La toma de muestra del LA se practicó mediante amniocentesis, siguiendo el procedimiento indicado por Gaviria (1990), durante el transoperatorio en cesáreas electivas y de emergencia, o por vía transcervical en pacientes en trabajo de parto con dilatación cervical superior a los 7cm. o con ruptura precoz de membranas ovulares.

Definición operacional de las variables.

1. Edad gestacional: Variable fundamental continua, calculada en semanas de gestación de acuerdo con la fecha de la última regla y ecografía. Se consideraron de pre término (inmaduros) aquellos con menos de 37 semanas de gestación.

2. Conteo de cuerpos lamelares (CCL): Variable fundamental continua, usada como tal para el cálculo de su asociación funcional con otras variables y dicotomizada para el cálculo de la concordancia con otras variables según un punto de corte, considerándose inmaduros o de pretérmino a los fetos que obtuvieron valores menores a 21.000 partículas/ μ l y maduros o de término a los que obtuvieron cifras iguales o mayores a 21.000 partículas/ μ l. Para tomar esta decisión, se ha tenido en cuenta que según los hallazgos reportados en la literatura: Perego (2000), < 25.000; Cifuentes (2006), < 16.000; y Molina (2006), < 15.000), no existe un criterio unánime sobre cual es el límite inferior para considerar qué cifras de cuerpos lamelares iguales o inferiores al mismo pronostican síndrome de distrés respiratorio neonatal por falta de surfactante, sino que las opiniones varían de acuerdo con los hallazgos empíricos basados en los mejores puntos de corte a fin de ganar confiabilidad en las medidas. En este estudio se decidió considerar como mejor punto de corte la cifra de 21.000 partículas/ μ l.

3 Ecopuntuación: Variable derivada de naturaleza continua, obtenida a partir de la sumatoria del puntaje en las variables fundamentales que la conforman y cuyo resultado es una escala que permite clasificar a los fetos en inmaduros o de pre término y maduros o a término. La variable se ha dicotomizado para el cálculo del índice de concordancia con otras variables.

Hipótesis.

Entre los diagnósticos obtenidos por los diferentes métodos existe concordancia estadísticamente significativa en términos de fracciones de kappa. Las diferentes variables, excepto edad cronológica de la paciente, están asociadas estadísticamente

Procedimiento para el CCL.

Cada muestra (5 ml) de LA se colocó en un tubo de ensayo y se centrifugó a 300 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante se colocó en un tubo limpio, el cual fue llevado a un mezclador de tubos por 5 minutos, a fin de homogenizar bien la muestra. Esta se procesó por duplicado en un contador electrónico de partículas Coulter, canal de plaquetas. Se hicieron tres lecturas descartando la primera; el promedio de las dos últimas fue el resultado definitivo, expresado en número de partículas/ μ l.

RESULTADOS

Edad cronológica (EC) de las pacientes.

La EC promedio fue de 25,71 años, con una desviación estándar de \pm 6,68. La EC mínima fue de 14 y la máxima de 40 años.

Edad gestacional (EG).

Las medias aritméticas y las desviaciones estándar de La EG deducida a partir de la fecha de la última regla (FUR) y de biometría fetal por ecografía fueron de $37,12 \pm 3,54$ semanas y $37,03 \pm 3,57$ semanas. La diferencia de medias entre estos resultados no fue estadísticamente significativa ($t = 1,45$, $gl = 64$). El grado de asociación funcional (Pearson) entre ambas variables alcanzó el valor de 0,982 y la Rho de Spearman de 0,890, ambas significativas ($p < 0,001$, para $n = 65$), y la correlación ordinal, un valor Rho ($p < 0,001$, $N = 65$). El gráfico de dispersión realizado para ilustrar la relación entre ambas variables indicó la linealidad de la misma.

Ecopuntuación.

Los valores de la ecopuntuación alcanzaron una media de 10,97 puntos y una desviación estándar de \pm 3 puntos.

Conteo de cuerpos lamelares

El CCL varió desde un mínimo de 4000 partículas/ μ l hasta un máximo de 165.000 partículas/ μ l. Su promedio fue de 72.077 partículas/ μ l y su desviación estándar de \pm 41.798. Para la fecha de la toma de la muestra, seis fetos resultaron de pretérmino por este método.

Test de Capurro.

La media aritmética en este test fue de 37,88 y la desviación estándar de \pm 3,38; la puntuación mínima de 24 y el máximo de 41. Por este método se clasificaron como de pre término los fetos cuyo

puntaje fue menor o igual a 36 semanas, resultando un total de 7 en esa categoría.

Test de Apgar. Fue practicado a cada neonato al minuto (test) y a los 5 minutos del nacimiento (retest). En el test, 6 neonatos se ubicaron por debajo del punto de corte (7 puntos) para ser clasificados con depresión neonatal moderada y en el retest, la puntuación de tres de ellos, fue igual o superior a 7 puntos.

Asociación funcional entre estas variables.

Los valores de estas asociaciones se muestran en la tabla 2. De acuerdo con la relación entre las variables observada en los diagramas de dispersión, se estimó el tipo de coeficiente de correlación pertinente.

Tabla 2. Valores de la asociación entre ecopuntuación, EG, CCL y Capurro.

	Ecopuntuación	CCL	Capurro
EG	$r = 0,875^*$ $Rho = 0,422^{**}$	$R = 0,497^*$ $R^2 =$ $0,247^*$	
Ecopuntuación	1	$R = 0,427^*$ $Rho =$ $0,423^{**}$	$r = 0,878^{**}$ $Rho =$ $0,523^{**}$

$n = 65$. $^{**} p < 0.001$, $^* p < 0,01$.

Relación entre las variables que conforman la ecopuntuación.

El cálculo de las correlaciones de Pearson entre estas variables, se muestra en la tabla 3. El coeficiente de confiabilidad alfa de Cronbach para el ecopuntuación fue de 0,882.

Tabla 3. Correlación entre ecopuntuación y sus componentes.

	FBPF	Placenta	Intestino	N. O. F.
Ecopuntuación	0,883 **	0,765 **	0,856 **	0,850 **

$n = 65$. ** La correlación es significativa al nivel 0,01.

Concordancia entre ecopuntuación y las otras variables.

Las tablas 4, 5, 6 y 7 muestran, respectivamente, los valores de la concordancia estadística entre los diagnósticos de madurez pulmonar fetal, inferidos a partir de EG y ecopuntuación; ecopuntuación y

CCL; EG y CCL; y ecopuntuación y test de Capurro.

Tabla 4. Concordancia entre ecopuntuación y edad gestacional.

		Edad gestacional.		Total
		<37	≥37	
Ecopuntuación	< 11	9A	0B	9
		(1,8)	(7,2)	N1
	≥ 11	4C	52D	56
		(11,2)	(44,80)	N2
Total		13 N3	52 N4	65

Kappa = 0,78, significativa al 0.01. Sensibilidad = 0,69 (9/13) (Capacidad del test para detectar pretérmino en el feto). Especificidad = 1 (52/52) (Capacidad para detectar a los fetos de término). Valor predictivo positivo (VPP) = 1 (9/9). Valor predictivo negativo (VPN) = 0,92

DISCUSIÓN

Edad cronológica de las gestantes.

El resultado obtenido para esta variable fue consistente con los hallazgos de Molina (2006) en el IAHULA, Moncada y Espinoza (2007) en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” de Caracas, Pinto (2000) en Barquisimeto, Venezuela, cuyo estudio, mostró una media de edad cronológica de las pacientes de 26,57, Borge (2003) en Managua, Nicaragua y en trabajo no publicado de los archivos de la Unidad de Ultrasonido “Dr. Guillermo García Otero”, del IAHULA, Mérida Venezuela, con 310 pacientes de las cuales 142 (62%) estuvieron comprendidas entre las edades de 21 y 30 años. Esto nos indica que la muestra de esta investigación se comportó en forma similar a otras muestras obtenidas en Mérida, Venezuela y a las de otras regiones del país, incluso a la de Nicaragua y que la mayoría del grupo estuvo en situación de bajo riesgo reproductivo en cuanto a edad cronológica de la gestante (18 a 35 años).

Edad gestacional.

Los valores arrojados por los métodos FUR y ultrasonido para el cálculo de la EG, aparecieron fuertemente asociados de manera positiva (r = 0,982, p < 0,001; Rho = 0,890, p < 0,001; La prueba t de Student realizada para evaluar las diferencias entre ambos conjuntos no mostró diferencias estadísticamente significativas (t = 1,09, n. s). Interpretando que ambos procedimientos estaban midiendo el mismo factor, para explorar las relaciones con otras variables, en aras de la parsimonia, una de las

Tabla 5. Concordancia entre ecopuntuación y conteo de cuerpos lamelares.

		Ecopuntuación		Total
		<11	≥11	
C C L	< 21.000	6	0	6
		0,83	5,16	
	≥ 21.000	3	56	59
		8,16	50,83	
Total		9	56	65

Kappa = 0,78 p < 0.01. Sensibilidad = 0,67. Especificidad = 1.00. VPP = 1.00. VPN = 0,90

Tabla 6. Concordancia entre edad gestacional y conteo de cuerpos lamelares.

		Edad gestacional		TOTAL
		<37	≥37	
C C L	< 21.000	6	0	6
		1,2	4,8	
	≥ 21.000	7	52	59
		11,8	47,2	
TOTAL		13	52	65

Kappa = 0,58, significativa al 0.01. Sensibilidad = 0,46. Especificidad = 1. VPP = 1. VPN = 0,88

Tabla 7. Concordancia entre ecopuntuación y Capurro.

		Capurro		Total
		<37	≥37	
Ecopuntuación	< 11	7	2	9
		0,96	8,031	
	≥ 11	0	56	56
		6,03	(49,97)	
Total		7	58	65

Kappa = 0,86 p < 0.01. Sensibilidad = 100% Especificidad = 0,97. VPP = 0,78. VPN = 1

mediciones fue suficiente. Al comparar el valor medio y la desviación estándar de la EG de este estudio con el que obtuvo Molina (2006) se nota que los valores son muy similares. En efecto, en este estudio tales valores fueron 36,98(+/- 3,57) y en el de Molina 36(± 1,54). La relación entre edad gestacional y conteo de cuerpos lamelares adoptó una forma curvilínea positiva. El coeficiente de determinación obtenido (0,247), fue indicativo de una interrelación funcional positiva y significativa que revela cómo a medida que aumenta la EG, aumenta la cantidad de CL en LA, lo cual es compatible con los supuestos teóricos, tales como los

de Perego et al. (2000.), y los hallazgos empíricos de Fakhoury et al. (1994) y Ramadauskaitė y Stanislava (2004), quienes reportaron un coeficiente de determinación significativo, de $R^2 = 0,26$, $p < 0,05$) entre CCL y avance de la gestación, muy cercano al que se ha reportado en este trabajo. La explicación para este aumento correlativo entre la EG y CCL encuentra fundamento en el hecho de que el desarrollo pulmonar, en términos generales, muestra una evolución secuencial paralela a la EG.

Conteo de cuerpos lamelares.

La técnica empleada en este estudio para el CCL no difirió de la descrita en la literatura (Bubin 1989, 1992; Ramadauskaitė y Stanislava 2004; Ashwood et al. 1990, 1993; y Molina 2006). La variación del CCL encontrada en este trabajo fue similar a la que reportan Ramadauskaitė y Stanislava (2004) y se diferenció de la informada por Molina (2006). En relación con este particular, se observa en los estudios comentados así como en este, que tanto los rangos de la variable como la desviación estándar son muy amplios. Las variaciones en el número de cuerpos lamelares una vez alcanzada la capacidad para evitar el colapso pulmonar, pudieran no ser tan relevantes; el asunto importante, al parecer, es la determinación de un mínimo de partículas/ μl en la muestra tal que permita predecir con un amplio margen de seguridad, que el neonato no sufrirá el SDRN.

En vista de que de la validez y la confiabilidad de esta variable, en la predicción de madurez pulmonar fetal, ha sido establecida través del trabajo experimental (Perego et al. 2000, Beinlinch et al. 1999, Fakhoury et al. 1994, Dalence et al. 1995, y Lewis. et al. 1999) la misma ha sido usada en este estudio, para la investigación acerca de la validez del ecopuntaje.

Ecopuntuación.

En la tabla 2 se muestra el valor alcanzado por la covarianza de esta variable con CCL. Esto indica un aumento del número de CL/ μl en las muestras de LA a medida que aumenta el valor de la ecopuntuación, incluso con una buena relación de orden. Si a esto agregamos que la relación observada la ecopuntuación y EG fue apoyada por el alto índice de correlación positiva de Pearson, obtenido entre ambas, guardando también el orden, se hace tentador colegir que dicha variable es eficiente para inferir madurez pulmonar fetal o indicar si el feto es de término en este sentido. Este razonamiento encuentra refuerzo, si se observa que la ecopuntuación estuvo también positiva y fuertemente asociada con el test de Capurro, que en muchos estudios es considerado la regla de oro para determinar la validez de otros métodos cuya pretensión es la de evaluar la MPF.

Los resultados mostrados en la tabla 3 indican que cada una de las variables componentes de la ecopuntuación correlaciona positiva y significativamente con el total de la escala y por tanto contribuye efectivamente a la medición del factor de maduración en el feto. El coeficiente alfa de Cronbach calculado para esta escala (0,882) indicó su buen grado de consistencia interna y su alta confiabilidad.

Además, los estudios de concordancia estadística demostraron que la ecopuntuación tuvo un buen grado de concordancia con EG y con el CCL, en la determinación de los casos de inmadurez pulmonar fetal. Los índices kappa, encontrados en este trabajo, resultaron estadísticamente significativos, igual que lo fueron los hallados por Sosa et al. (1990). Los resultados de este trabajo concuerdan también, en términos generales, con los de Borge (2003), en el sentido de que la prueba detectó los neonatos inmaduros con buena sensibilidad y buena especificidad y que es un método inocuo, no invasivo y rápido. De los casos estudiados en este trabajo, un total de seis nacidos fueron atendidos por la Unidad de Alto Riesgo Neonatal por presentar SDRN, estos seis casos fueron detectados por la ecopuntuación, por conteo de cuerpos lamelares y EG; El test de Capurro los agrupó como de pre término. Cinco de estos casos resultaron de muy bajo peso al nacer y sólo uno de bajo peso (1600 g); en relación con la talla, el valor más alto fue de 43 cm.

La utilidad de las pruebas, tales como la de ecopuntuación, está en permitir el conocimiento acerca de la presencia de madurez pulmonar fetal a fin de prevenir la ocurrencia del SRDN, con la asistencia al feto y/o al neonato, mediante las medidas inductoras de maduración pulmonar o la administración de surfactante pulmonar al neonato.

La evolución ontogenética explicaría gran parte de los cambios en las variables que hemos analizado.

La ecopuntuación encuentra en este estudio apoyo por tres razones: (a) La confiabilidad demostrada por consistencia interna, (b) su validez concurrente, demostrada por su asociación funcional con las variables inveteradas usadas para predecir madurez pulmonar fetal, y (c) su concordancia con las variables de comparación.

CONCLUSIONES

La relevancia clínica del SDRN es una condición de mucha importancia en el ejercicio clínico de la obstetricia moderna, por ello surge la necesidad de contar con un arsenal de pruebas que posean suficiente validez y confiabilidad para permitir prever su presentación en el neonato fin de tomar las medidas preventivas pertinentes. EG y CCL han sido

usadas profusamente en este sentido. La ecopuntuación demostró ser una prueba útil, económica, rápida y sencilla al no requerir una preparación especial para su aplicación en la evaluación de los fetos de pre término o inmaduros. Se dispone así de un recurso no invasivo y de uso menos riesgoso que otros métodos que requieren para tal fin de la disposición de LA.

1. Entre los diagnósticos de MPF obtenidos a partir de la EG y de la ecopuntuación, se encontró concordancia estadísticamente significativa, medida en fracciones de kappa.

2. Entre los diagnósticos de MPF obtenidos a partir de la EG y del CCL, se encontró concordancia estadísticamente significativa, medida en fracciones de kappa.

3. Entre los diagnósticos de MPF obtenidos a partir de la ecopuntuación y el CCL, se consiguió concordancia estadísticamente significativa, medida en fracciones de kappa.

4. Se puso en evidencia la relación funcional positiva y significativa expresada en términos de correlación estadística entre las diferentes variables que participan en el estudio.

La ecopuntuación fue eficaz para detectar los casos de pretérmino.

Las variables ecopuntuación, conteo de cuerpos lamelares y edad gestacional, permitieron inferir el estado de madurez pulmonar fetal.

Agradecimientos.

Al profesor Mauricio Vargas Romero, tutor del trabajo especial de grado el cual dio origen a esta publicación. A los profesores José Rincón Salas y Jorge Gaviria, por las sugerencias y correcciones. Al personal de laboratorio del Hospital del Sur Sor Juana Inés de La Cruz, por su colaboración en el procesamiento de las muestras de LA. Al Profesor Pedro Salinas quien corrigió el manuscrito. A los árbitros anónimos por valiosas sugerencias.

REFERENCIAS

Ashwood ER, Palmer SE, Taylo JS et al. 1993. Lamellar body counts for rapid fetal lung maturity testing. *Obstetrics & Gynecology* 81:619-624.

Ashwood ER, Oldroyd RG, Palmer SE. 1990. Measuring the number of lamellar body particles in amniotic fluid. *Obstetrics & Gynecology* 75:289-292.

Bahillo M, Fernández J. Mora P. 2003. Corticoides antenatales en la amenaza de parto prematuro. *Bol Pediatr* 43:267-271.

Blancalari y Del Moral. 1997. "Enfermedad de membrana hialina" En: Meneghello R. *Pediatría*. 5ª ed.. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina. pp. 577-587.

Beinlich A, Fischäb C, Kaufmann M et al. 1999. Lamellar body counts in amniotic fluid for prediction of fetal lung maturity. *Arch Gynecol Obstet*. 262: 173-80.

Borge A. 2003. Diagnóstico antenatal de madurez fetal por ultrasonido con el método de ecopuntaje en el mes de enero de 2003 en el Hospital Materno Infantil "Fernando Vélez Paiz". Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Facultad de Ciencias Médicas. Managua, Nicaragua.

http://www.minsa.gob.ni/bns/monografias/Full_text/gineco_obstetricia/TESIS%20ESPECIALISTA%20GIN-OBST.pdf.

Cifuentes R. 2006. *Obstetricia de Alto Riesgo*. Editora Guadalupe, 6ª ed. Bogotá.

Cabero L. 1996. *Riesgo elevado obstétrico*. Masson. pp 576. Barcelona.

Cruz R, Aguirre L, Villasante S et al. 2004. Causas de dificultad respiratoria en recién nacidos hospitalizados en la UCI neonatal del Hospital Nacional Docente Niño San Bartolomé. *Enferm. Torax*, 48: 63-65.

Dalence C, Bowie L, Dohnal J et al. 1995. Amniotic fluid lamellar body count: A rapid a reliable fetal lung maturity test. *Obstetrics and Gynecology* 86:235-239.

Druzin M, Gabe S. 2000. Evaluación fetal Anteparto. En: Gabe S, Niebyl J, Simpson J. *Obstetricia*. Marban Libros. Capítulo 5, pp 95-127. Madrid.

Dubin, S. 1989. Characterization of amniotic fluid lamellar bodies by resistive-pulse counting: relationship to measures of fetal lung maturity. *Clinical Chemistry* 35:612-616.

Dubin S. 1992. The laboratory assessment of fetal lung maturity. *American Journal of Clinical Pathology* 97:836-849.

Flores G. 2007. Enfermedad por déficit de surfactante. <http://www.geocities.com/medicos76enfermedadsurfactante.html>. Bajado de internet el 27 junio 2007. Hora 2:23 pm.

Fakhoury G, Daikoku N, Benser J et al. 1994. Lamellar body concentrations and the prediction of fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol*. 170:72-76.

García R, Pérez D. 2001. Betametasona como madurante pulmonar fetal. Influencia sobre el embarazo y el parto. *Rev Cubana Obstet Ginecol*; 27:76-82.

Gaviria J. 1990. Normas para la atención del embarazo de alto riesgo., Talleres Gráficos. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. P. 79.

Guivovich A, Basaldua N. 1998. Perfil de Madurez Pulmonar Fetal por Ultrasonido. *Ginecología Obstétrica Perú*. 44:87-91.

Haataja R 2001. The role of surfactant protein A and B genes in heritable susceptibility to neonatal

respiratory distress syndrome. Department of Paediatrics, University Hospital of Oulu. Oulu, Finland.

Hallman M, Haataja R, Marttila R. 2002. Surfactant and genetic predisposition to respiratory distress syndrome. *Semin Perinatol.* 26: 450-460.

Hallman M, Marttila R, Pertile R et al. 2007. Genes and environment in common neonatal lung disease. *Neonatology* 91:298-302.

Hernández G. Genética molecular del surfactante pulmonar. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Facultad de Ciencias Médicas Julio Trigo. <http://www.ucmh.sld.cu/rhab/articulorev10/genmolecul.htm>. Bajado de Internet el 9 de julio de 2007.

Lewis P, Lauria M, Dzieczkowski J et al. 1999. Amniotic Fluid Lamellar Body Count: Cost-effective Screening for Fetal Lung Maturity. *Obstetrics & Gynecology* 93:387-391.

Martínez V, Jiménez M, Schosinsky. 1999. Comparación de la determinación enzimática de fosfolípidos que contienen colina con otras pruebas para evaluar madurez pulmonar fetal. *Rev. Costarric. Cienc. Méd.* 20 (1-2).

Miguel E. Interacciones lípido-proteína en el complejo lipoprotéico del surfactante pulmonar. <http://www.ucm.es/eprints/4164/>. Bajado de Internet el 09 de julio de 2007.

Molina, T. 2006. Estudio de cuerpos lamelares en relación con el test de Clements. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Trabajo especial de grado. Mérida. Venezuela.

Moncada I, Espinoza Y. 2007. Índice Relativo de Impedancia del Ductus Arterioso/Arteria Pulmonar y Madurez Pulmonar fetal en Embarazos Pretérmino y a Término. *MedULA* 16: 4-13. Mérida, Venezuela.

Perego M, Briozzo G, Durante M. 2000. Conteo de cuerpos lamelares en líquido amniótico: Evaluación como test rápido para la predicción de la madurez pulmonar fetal. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá.* 19: 11-17

Pinto T. 2002. Efectividad de la dexametasona en la función hepática y el conteo plaquetario bajo en pacientes púerperas complicadas con síndrome de HELLP. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, Decanato de Medicina, Postgrado de Obstetricia y Ginecología. Barquisimeto, Venezuela. Ramadauskaitė D, Stanislava D. 2004. Lamellar Body Count for Fetal Lung Maturity. *Acta Medica Lituanica.* 11:17-20.

Rondón S. sf. Membrana hialina pulmonar. La madurez pulmonar en el prematuro. Hospital Central de San Felipe Estado Yaracuy Servicio de Neonatología. San Felipe, Venezuela. http://www.drondonpediatra.com/membrana_hialina_pulmonar.htm. Bajado de Internet el 30 de junio de 2007.

Rodríguez C, Guzmán M, Castillo J et al. 2004. Validación de la definición de síndrome de dificultad respiratoria aguda en pacientes pediátricos. *Revista colombiana de Neumonología.* Volumen 16 N° 1.

Ríos R. 2001. Parto pretérmino. En: Zigelboim Itic y Guariglia Doménico. *Clínica Obstétrica* Págs. 447-455. Editorial Disinlemed. Caracas.

Sadler T. 2005. Langman. Embriología Médica. Editorial Médica Panamericana, 9ª edición, Buenos Aires.

Sánchez I. 2002. Displasia broncopulmonar. Complicaciones y tratamiento durante los primeros años de vida *Rev. Chil. Pediatr.* 73: 511-515.

Sosa A. Bolívar I, García M et al. 1990. Ecopuntaje Nuevo método de evaluación de la madurez fetal. *Journal of Ultrasound in Medicine* 6: 3-12.

Sosa A. 2002. Ultrasonografía Clínica Embrio Fetal. Editorial Tatum. Valencia, Venezuela,

Torres J, Maturana A. 2001. Maduración Pulmonar fetal. Edición Servicio Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile.

Recibido: 7 abril 2009.

Aceptado: 15 nov 2009

MedULA le invita a publicar en sus páginas, los resultados de sus investigaciones u otra información en ciencias de la salud.

Apartado 870. Mérida. Venezuela.

medula@ula.ve