

96 A. Salamanca^a
A. Carrillo^b
M. Palomino^c

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Granada.

^bServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Torrecárdenas. Almería.

^cServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda. Jaén.

Correspondencia:

Dr. A. Salamanca Ballesteros.

Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Hospital Clínico San Cecilio.

Avda. Dr. Olóriz, 16. 18012 Granada.

Correo electrónico: asalamanca@hsc.sas.cica.es

Fecha de recepción: 27/3/01

Aceptado para su publicación: 19/1/02

Predicción de la madurez fetal mediante la caracterización ultrasónica del pulmón

Prediction of fetal maturity through sonographic lung characterization

A. Salamanca, A. Carrillo, M. Palomino. *Predicción de la madurez fetal mediante la caracterización ultrasónica del pulmón. Prog Obstet Ginecol 2002;45(3):96-103.*

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la utilidad del examen computarizado de la textura ecográfica del pulmón fetal en la determinación de la madurez fetal.

Material y métodos: Mediante ecografía realizada en 230 fetos de edades gestacionales comprendidas entre las semanas 20 y 42, se obtuvo un histograma de frecuencias de pulmón e hígado fetales, así como la relación entre ambos órganos, analizándose el nivel medio de grises, la desviación estándar y la anchura del histograma. En 20 casos, los datos ecográficos se compararon con los bioquímicos obtenidos en líquido amniótico.

Resultados: El hígado no presenta cambios en el patrón de reflexión en las diferentes edades gestacionales, mientras que a partir de la semana 33-34 la ecorrefringencia pulmonar se incrementa significativamente. Estas modificaciones también se manifiestan cuando analizamos la anchura del histograma (AHP/H), e igualmente se hacen patentes al relacionarse con datos biométricos

fetales o estadios de desarrollo pulmonar. Se obtienen correlaciones significativas al comparar el nivel medio de grises pulmón/hígado (NMGP/H) y AHP/H con varios parámetros bioquímicos en el líquido amniótico, particularmente con el índice L/S y DO650.

Conclusiones: El pulmón fetal está maduro cuando la ecogenicidad pulmonar es mayor que la hepática, siendo el NMGP/H superior a la unidad (1,04) y la AHP/H es de 2,2.

PALABRAS CLAVE

Madurez pulmonar fetal. Caracterización tisular ultrasónica.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the usefulness of computerized ultrasound texture analysis of fetal lung in the determination of fetal maturity.

Material and methods: Histograms of fetal lung and liver frequency were obtained by ultrasonography in 230 fetuses aged between 20 and 42 weeks. The relationship between both organs was analyzed by mean grey-levels, standard deviation and histogram width. In 20 fetuses, sonographic data were compared with biochemical data obtained from amniotic fluid.

Results: The liver showed no changes in the reflection pattern in the different gestational ages while from weeks 33-34 pulmonary sonographic refringency significantly increased. These modifications were also seen when we analyzed histogram width and on comparison with fetal biometric data or stages of lung development. Significant correlations were obtained when mean grey-levels of the lung/liver and histogram width were compared with several biochemical parameters in amniotic fluid, particularly with the L/S index and OD 650.

Conclusions: The fetal lung is mature when pulmonary echogenicity is greater than that of the liver and when the mean grey-level of the lung/liver is higher than unit (1.04) and histogram width is 2.2.

KEY WORDS

Fetal lung maturity. Tisular ultrasound characterization.

INTRODUCCIÓN

La prematuridad es uno de los problemas centrales de la actual obstetricia, debido principalmente a la inmadurez del pulmón fetal. El grado de madurez de los pulmones puede ser determinado mediante el estudio de parámetros bioquímicos en el líquido amniótico obtenido por amniocentesis.

Se han desarrollado procedimientos indirectos no invasivos de determinación del grado de madurez fetal. Los métodos ultrasónicos han resultado siempre la única alternativa formal, de modo que se han sugerido aproximaciones como la determinación del diámetro biparietal¹, la ecorrefringencia placentaria^{2,3}, la visualización de centros de osificación⁴, el aspecto ecográfico del intestino fetal^{5,6}, la presencia

de partículas flotantes en el líquido amniótico⁷ o la compresibilidad pulmonar durante la diástole⁸.

Algunos autores⁹ habían fijado ya su atención en el propio órgano objeto del problema. El pulmón impregnado de líquido y ricamente vascularizado presenta cualidades acústicas que pueden ser valorables y que luego perderá con la expansión pulmonar aérea posnatal pero, desde luego, esta aproximación requiere que los cambios morfológicos y funcionales del pulmón fetal se manifiesten mediante un cambio en el patrón de reflexión de ecos.

Con la caracterización tisular se pretende identificar el tipo o el estado en que se encuentra un tejido a partir del modo en que interacciona con las ondas ultrasónicas¹⁰. La caracterización cualitativa es la base de muchos diagnósticos ecográficos; sin embargo, el ojo humano es extremadamente inexacto al discernir diferencias en la ecogenicidad, por lo que la densitometría es indispensable para una valoración correcta de la densidad de la imagen¹¹.

La media y la distribución de frecuencias estadísticas de la escala de grises normalizada permite inferir los cambios en la textura del tejido en la región de interés¹², asumiendo que el parénquima pulmonar fetal a medida que madura (incremento de fosfolípidos, incremento de vascularización, aumento de la "interfase" bronquioloalveolar) provoca un aumento de la densidad ecográfica.

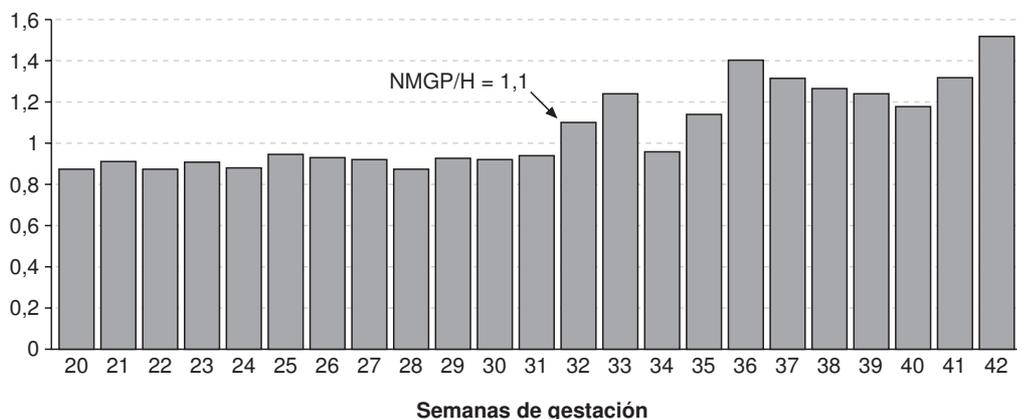
El estudio que a continuación presentamos se basa en la caracterización pulmonar fetal mediante la evaluación de los parámetros del histograma de frecuencias de las amplitudes del eco en la imagen B.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se practicó una ecografía a 230 gestantes entre la semana 20 y 42 de gestación (10 por semana), siendo estos embarazos simples y no complicados, con certeza de fecha de la última regla y/o ecografía del primer trimestre que corroboraba la edad gestacional precozmente, todas procedentes del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

Las exploraciones ecográficas fueron realizadas por vía transabdominal mediante sonda convex de 3,5 MHz de un TOSHIBA SAL-77-B, que permite, entre sus funciones, el análisis de la densidad ecográfica de una determinada área mediante un histograma de amplitudes.

98 NMGP/H



p = 0,0023 Kruskal-Wallis
 p = 0,001 (análisis de regresión). R = 0,374; Y = 0,31657 + 0,02494X

Figura 1. Nivel medio de grises en las diferentes semanas de gestación para la relación pulmón/hígado.

Para la obtención del histograma se realizó un corte oblicuo de tórax y abdomen fetal en el que netamente se observaban los parénquimas pulmonar y hepático separados por el diafragma. A continuación se seleccionaron en las regiones de interés (pulmonar y hepática) dos áreas de 26 mm² en ambos campos, a uno y otro lado del diafragma y a idéntica profundidad. Seguidamente, se obtuvo el análisis densitométrico, es decir, el histograma de amplitudes de ambas muestras por un sistema computarizado incluido en el ecógrafo, que además facilita el número total de píxeles (que para este tamaño de muestra se sitúa en torno a los 200), la frecuencia máxima, la gradación media o nivel medio de grises y la desviación estándar. Se determinó, igualmente, la anchura del histograma.

Se considera el órgano "más hiperdenso" aquel que tiene la mayor gradación media del nivel de grises y su máxima frecuencia tiende al 100%, mientras que el "más hipodenso" es el de menor gradación media del nivel de grises y con tendencia al 0% su mínima frecuencia.

Al dividir el nivel medio de grises en el campo pulmonar por el obtenido en el hígado, se estableció la relación pulmón/hígado.

Se tuvieron en cuenta los distintos estadios de desarrollo anatómico pulmonar descritos por Boyden¹³, glandular o pseudoglandular (6-16 semanas), canalicular (16-28 semanas), sacular (29-36 semanas) y alveolar (37 semanas hasta el período neonatal).

En 20 ocasiones se practicó amniocentesis con el fin de comparar parámetros ecográficos y bioquími-

cos (test de Clements, índice lecitina/esfingomielina y densidad óptica del líquido amniótico [400, 410, 450 y 650 mμ]), siempre con el consentimiento explícito por parte de la gestante.

Para el estudio estadístico de los datos se ha utilizado el paquete de programas estadísticos BMDP (Biomedical Package, Los Ángeles, EE.UU.) aplicando los procedimientos de estudio descriptivo, la distribución normal de las variables, el análisis de la variancia, la técnica no paramétrica (test de Kruskal-Wallis [test de homogeneidad de dos muestras independientes]), la regresión lineal múltiple, la regresión lineal simple y el análisis de la variancia (test de Bonferroni [test de comparaciones múltiples para muestras independientes]).

RESULTADOS

Al valorar el nivel medio de grises obtenido en las diferentes semanas de gestación comprobamos la estabilidad para el hígado fetal (p > 0,05 mediante un análisis de la variancia). La ausencia de modificaciones hepáticas permite su utilización comparativa con los cambios esperados en la ecorrefringencia inducidos por la maduración pulmonar.

Cuando analizamos la densidad ecográfica del parénquima pulmonar se demuestra una inflexión de la curva con un aumento significativo (p = 0,0039, según el test de Kruskal-Wallis, y p < 0,001 en el análisis de regresión) del nivel medio de grises a partir de la semana 33-34.

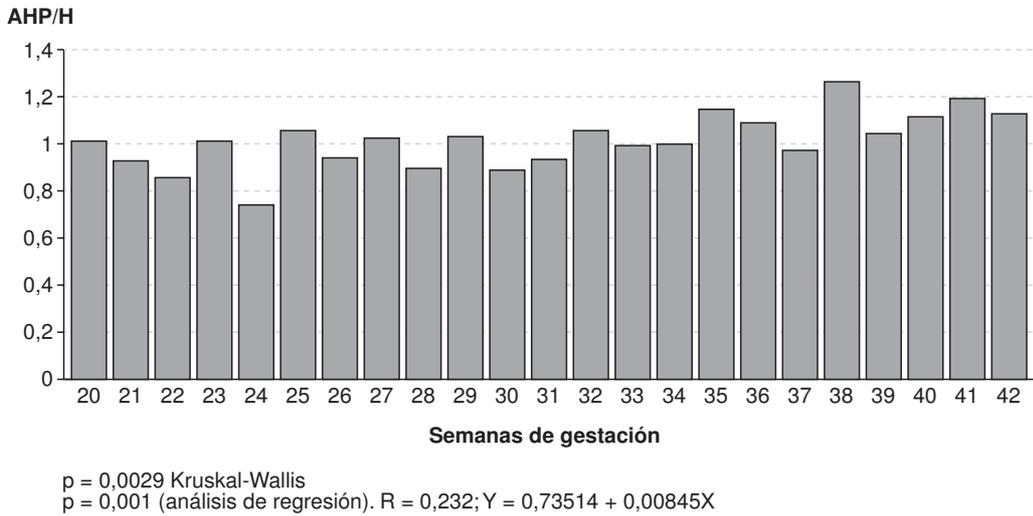


Figura 2. Anchura del histograma en las diferentes semanas de gestación para la relación pulmón/hígado.

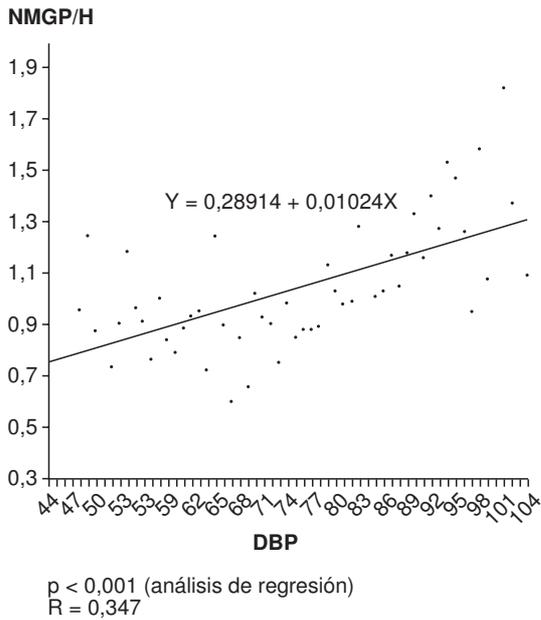


Figura 3. Nivel medio de grises de la relación pulmón/hígado y su correlación con el diámetro biparietal.

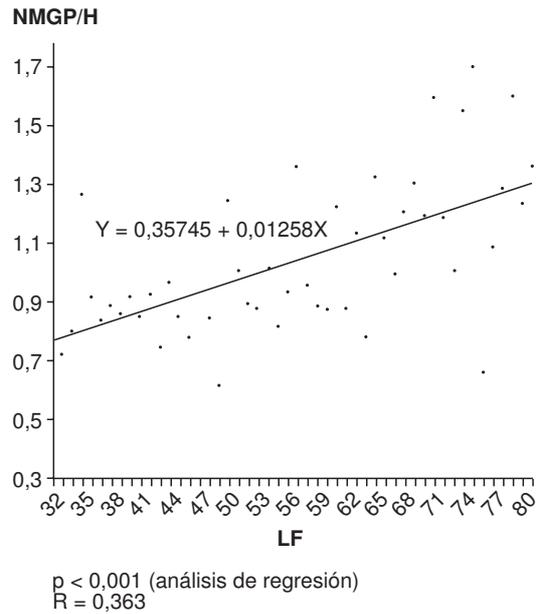


Figura 4. Nivel medio de grises de la relación pulmón/hígado y su correlación con la longitud del fémur.

La relación entre el nivel medio de grises de pulmón e hígado (NMGP/H) (fig. 1), pone de manifiesto la inflexión antes mencionada: a partir de la semana 33-34 el cociente de ambas densidades ecográficas se incrementa significativamente, reflejando una mayor ecorrefringencia fetal pulmonar con respecto al hígado.

Si incorporamos como dato de análisis la anchura del histograma, no se observan diferencias significativas al valorar aisladamente el pulmón o el hígado fetales, pero sí cuando se tiene en cuenta la relación pulmón/hígado (AHP/H) (fig. 2).

Se obtuvieron, asimismo, valores significativos cuando se relacionó el NMGP/H y la AHP/H con el

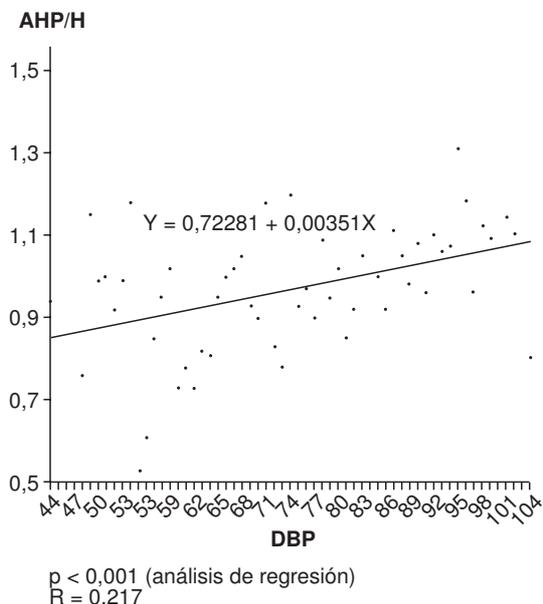


Figura 5. Anchura del histograma de la relación pulmón/hígado y su correlación con el diámetro biparietal.

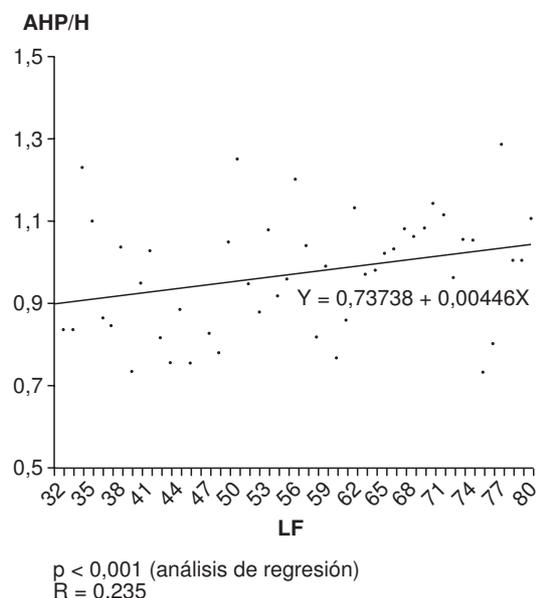


Figura 6. Anchura del histograma de la relación pulmón/hígado y su correlación con la longitud del fémur.

diámetro biparietal (figs. 3 y 4) y con la longitud del fémur (figs. 5 y 6).

Del mismo modo, fueron significativas las diferencias obtenidas en NMGP/H y AHP/H cuando se

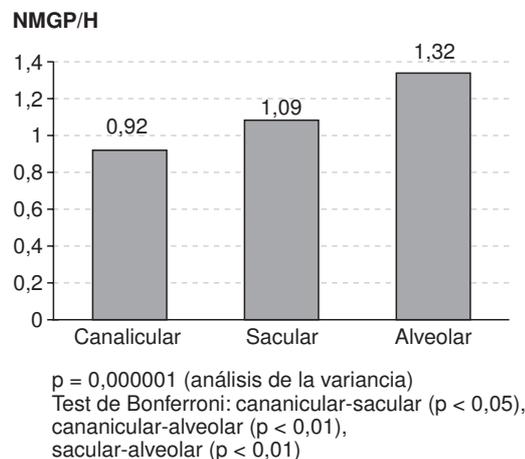


Figura 7. Nivel medio de grises de la relación pulmón/hígado en los distintos estadios evolutivos del desarrollo pulmonar.

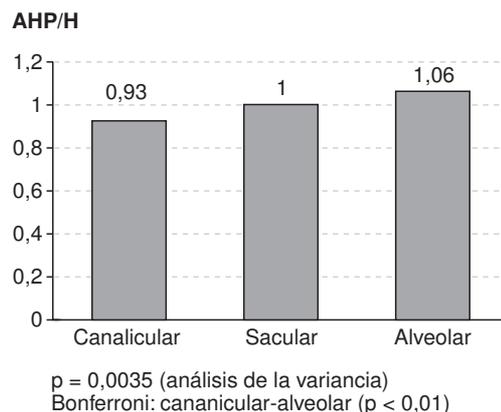


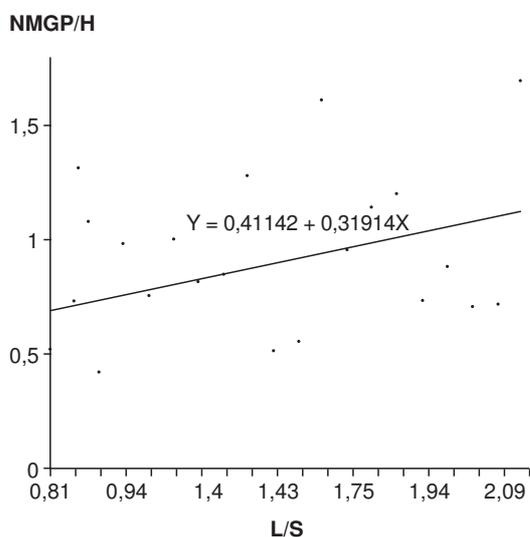
Figura 8. Anchura del histograma de la relación pulmón/hígado en los distintos estadios de desarrollo pulmonar.

analizaron en función de los distintos estadios de desarrollo pulmonar, de manera que se produjo un incremento de la ecorrefringencia del parénquima pulmonar a medida que maduraba (figs. 7 y 8).

Al valorar los datos bioquímicos obtenidos en el líquido amniótico en 20 ocasiones, aplicando un análisis de regresión múltiple para predecir la bondad del modelo, se demostró una dependencia de NMGP/H con la esfingomielina y DO 650, siendo la ecuación resultante la siguiente:

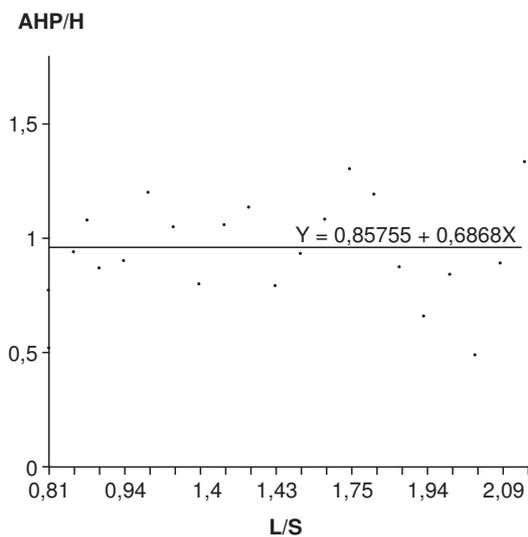
$$NMGP/H = 1,7098 - 0,02 \text{ esfingomielina} - 3,1402 \text{ DO } 650$$

Con un coeficiente de correlación múltiple $R^2 = 0,6123$ y un valor de $p < 0,01$.



$p < 0,05$ (análisis de regresión)
 $R = 0,4344$

Figura 9. Nivel medio de grises de la relación pulmón/hígado y su correlación con el índice lecitina/esfingomielina.



$p < 0,05$ (análisis de regresión)
 $R = 0,154$

Figura 10. Anchura del histograma de la relación pulmón/hígado y su correlación con el índice lecitina/esfingomielina.

El estudio de correlación-regresión múltiple de otras variables estudiadas (NMGP, NMGH, AHP, AHH, AHP/H) no reveló ninguna dependencia significativa.

En el análisis de regresión simple se obtuvo una línea de correlación entre NMGP/H y el índice L/S (fig. 9). La intersección de un índice L/S de 2 con la línea de correlación establecida corresponde a un NMGP/H de 1,04.

Igualmente, se obtuvo una línea de correlación entre AHP/H y el índice L/S (fig. 10). Aquí, al realizar la intersección del índice L/S = 2 con la línea de correlación, se obtiene un valor de 2,2 para AHP/H. Con el resto de los parámetros bioquímicos no se obtuvo correlación, a excepción de NMGP/H y DO 650, cuya ecuación es como sigue:

$$\text{NMGP/H} = 1,1543 - 2,3567 \text{ DO } 650$$

con coeficiente $R = -0,447$ y $p = 0,04$.

DISCUSIÓN

Clásicamente, para evitar el efecto que una ganancia manual inadecuada pudiera producir, la valoración subjetiva de la ecogenicidad pulmonar se ha relacio-

nado con la hepática. La hiperdensidad pulmonar con respecto a la inalterable ecorrefringencia hepática traduciría la madurez pulmonar¹⁴⁻¹⁷. La estabilidad del patrón de reflexión hepático a lo largo del embarazo, también puesta de manifiesto en este trabajo, subraya su utilidad como referencia comparativa.

El NMG en el pulmón fetal experimenta objetivamente un aumento significativo a partir de la semana 33-34, hecho que ratifica la apreciación de otros autores. Precisamente, la aproximación a la unidad del cociente NMGP/H significa la adquisición del estado de madurez pulmonar fetal. Para la semana 33 corresponden valores de 1,1 de NMGP/H aplicando la recta de regresión resultante. Y a este valor se asocian índices de L/S de 2,15, valor indicativo de madurez pulmonar fetal según el criterio bioquímico. Los resultados de Sohn et al¹⁸, en un estudio parecido (utilizando las características de las frecuencias de los ecos pulmonar y hepáticos en imagen A), son superponibles.

Podobnik et al¹⁹, utilizando coeficientes de variación (la desviación estándar dividida entre el valor medio) de niveles de grises, obtienen cocientes pulmón/hígado en fetos maduros de 1,10.

Entre las limitaciones de la caracterización tisular, el ajuste manual de la ganancia, que compensa la

102 atenuación progresiva, representa, como hemos señalado, uno de los aspectos negativos, pues las modificaciones de la textura pueden quedar distorsionadas a causa de un ajuste incorrecto. La incorporación de la anchura del histograma, sugerida por Maeda et al²⁰ ya que permanece inalterada a pesar de las modificaciones de la ganancia del equipo ultrasónico, ha ratificado los hallazgos comprobados con el NMGP.

Para Maeda et al²¹ la AHP/H es menor de la unidad en las semanas 24-29, y uno o mayor en las 30-35 semanas, hallazgo corroborado en nuestro estudio.

Como cabía esperar, el NMGP/H y la AHP/H se correlacionaron de manera significativa con datos biométricos fetales cuyo crecimiento es paralelo a la edad gestacional. Si aplicamos el mencionado valor crítico de 1,1 de NMGP/H a las rectas de regresión obtenidas, comprobaremos que valores de 7,9 cm de DBP y 5,9 cm de LF se sitúan en el límite de la madurez fetal, valores que, a su vez, corresponde a índices de L/S mayores de 2 coincidentes con los referidos por otros autores²². Las diferencias, sin embargo, son ostensibles con investigadores que manejan ecógrafos de primera o segunda generación, que indicaron DBP de 9,0-9,2 cm para acreditar la madurez adecuada²³⁻²⁵.

Como era también de esperar, el NMGP/H experimentó modificaciones significativas en los distintos estadios de desarrollo pulmonar. La aparición progresiva de nuevas interfases, con el desarrollo progresivo de la red vascular, el mayor depósito en los tejidos de sostén de elastina y colágeno y la transformación de las células alveolares de epitelio columnar en epitelio cuboidal y de células tipo I a células tipo II, tienden a hacer más denso el pulmón a medida que se aproxima el término de la gestación.

Pero la adquisición progresiva de la madurez pulmonar fetal no sólo conlleva cambios anatómicos (susceptibles de ser valorados ecográficamente) sino

que tal vez intervienen otros cambios funcionales bioquímicos en la mayor ecogenicidad del órgano.

En el hígado del adulto el factor más importante en la señal ecográfica es el contenido en lípidos. Layer et al²⁶ estudiaron el NMGP en distintas afecciones hepáticas, comprobando una mejor correlación con el contenido total en lípidos que con la cantidad de tejido conectivo presente. La madurez pulmonar fetal implica un incremento progresivo de fosfolípidos que, con probabilidad, intervienen en el incremento de la densidad ecográfica pulmonar fetal.

Por otra parte, se comprobó una dependencia directa del NMGP/H con algunos parámetros del líquido amniótico. El estudio de regresión simple correlacionó el NMGP/H con el índice L/S, de modo que para un índice L/S de 2 corresponden valores de 1,04 de NMGP/H, valores superponibles a los de Sohn et al¹⁸, aunque para estos autores la máxima frecuencia estaría próxima al 0%, y no al 100% como en nuestro trabajo.

Feingold et al²⁷ no encuentran correlaciones estadísticamente significativas entre el análisis densitométrico de las densidades ecográficas del pulmón y el hígado y los parámetros clásicos de madurez fetal (L/S, DO 650 y niveles de fosfatidilglicerol), concluyendo que no podía usarse clínicamente en la predicción de la madurez fetal. Sin embargo, nosotros hemos podido demostrar que existe un coeficiente de correlación múltiple significativo entre el nivel medio de grises pulmón/hígado con los parámetros bioquímicos esfingomielina y DO 650, y que igualmente se obtienen unos coeficientes de correlación simple significativos entre NMGP/H e índice L/S y entre NMGP/H y DO 650.

La valoración cuantitativa de la ecogenicidad pulmonar fetal parece ser un método que, al menos inicialmente, supera en fiabilidad y precisión al ojo y subjetividad humanos, además de ser una técnica inocua, sencilla y repetible para determinar la madurez fetal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein P, Gershenson D, Hobbins JC. Fetal biparietal diameter as a predictor of mature lecithin/sphingomyelin ratio. *Obstet Gynecol* 1976;48:667-9.
2. Comino R, Salvatierra V, Mas M, Beltran E. Determinación de la madurez gestacional mediante el estudio de la ecorrefringencia placentaria. *Rev Esp Obstet Ginecol* 1974;33:421-9.
3. Grannum PAT, Berkowitz RL, Hobbins JC. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relationship to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:915-22.
4. Chinn DH, Bolding DB, Callen PW, Gross BH, Filly RA. Ultrasonographic identification of fetal lower extremity epiphyseal ossification centers. *Radiology* 1983;147:815-8.
5. Zilanti M, Fernández S. Correlation of ultrasonic images of fetal intestine with gestational age and fetal maturity. *Obstet Gynecol* 1983;62:569-73.
6. Loret de Mola JR, Judge N, Entsminger C, DeViney M, Muise KL, Duchon MA. Indirect prediction of fetal lung maturity. Value of ultrasonographic colonic and placental grading. *J Reprod Med* 1998;43:898-902.
7. Gross TL, Wolfson RN, Kuhnert PM, Sokok RJ. Sonographically detected free floating particles in amniotic fluid predict a mature lecithin-sphingomyelin ratio. *J Clin Ultrasound* 1985, 13: 405-409.
8. Birnholz JC, Farrell EE. Fetal lung development: compressibility as a measure of maturity. *Radiology* 1985;157:495-8.
9. Fried AM, Loh FK, Umer MA, Dillon KP, Kryscio R. Echogenicity of fetal lung relation to fetal age and maturity. *Am J Radiol* 1985;145:591-4.
10. Salamanca A, Carrillo A, Palomino M. Determinación ecográfica de la madurez fetal. La caracterización tisular en obstetricia. *Prog Diag Pren* 1996;8: 93-206.
11. Smith-Levitin M, Blickstein I, Albrecht-Shach AA, Goldman RD, Gurewitsch E, Streltsoff J, et al. Quantitative assessment of gray-level perception: observer's accuracy is dependent on density differences. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:346-9.
12. Maeda K. Tissue characterization in obstetrics and gynecology: the present state and future possibilities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:75-6.
13. Boyden EA. Development and growth of airways. En: Hodson WA, editor. *Development of the lung*. New York: Marcel Dekker, 1977; p. 1-35.
14. Bonilla-Mussoles F. Valoración del crecimiento fetal por técnicas ultrasónicas. Libro de Ponencias de la IV Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Zaragoza, 1982; p. 226-7.
15. Fendel H, Fendel M. Ultraschallechographische intensitätsänderung der fetalen lunge im letzten trimenon als möglicher hinweins für die lungenreifung. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1984;188:269-71.
16. Filly RA. Sonographic anatomy of the normal fetus. En: Harrison MR, Golbus MS and Filly RA, editors. *The unborn patient: prenatal diagnosis and treatment*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1990; p. 117-9.
17. Zmijanac J, Kurjak A. Normal and anormal anatomy of the respiratory system. En: Kurjak A, editor. *Atlas of ultrasonography in obstetrics and gynecology*. London: Parthenon Pub., 1992; p. 89-92.
18. Sohn CH, Stolz W, Bastert G. Diagnosis of fetal lung maturity by ultrasound: a new method and first results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:345-8.
19. Podobnik M, Brayer B, Ciglar S, Duic Z, Podgajski M. Ultrasonic fetal tissue characterization and lung maturity. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;54:221-9.
20. Maeda K, Utsu M, Kihale PE. Quantification of sonographic echogenicity with grey-level histogram width: a clinical tissue characterization. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:225-34.
21. Maeda K, Utsu M, Yamamoto N, Serizawa M. Echogenicity of fetal lung and liver quantified by the grey-level histogram width. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:201-8.
22. Jeanty P, Romero R. *Obstetrical Ultrasound*. New York: McGraw-Hill Co., 1984.
23. Goldstein P, Gershenson D, Hobbins JC. Fetal biparietal diameter as a predictor of mature lecithin-sphingomyelin ratio. *Obstet Gynecol* 1976;48:667-9.
24. Spellacy WM, Gelman SR, Wood SD, Birk SA. Comparison of fetal maturity evaluation with ultrasonic biparietal diameter and amniotic fluid lecithin-sphingomyelin ratio. *Obstet Gynecol* 1978;51:109-11.
25. Golde SH, Petruca R, Meade KW, Platt LD. Fetal lung maturity: the adjunctive use of ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:445-7.
26. Layer G, Zuna I, Lorenz A, Zerban H, Haberkorn U, Bannasch P, et al. Computerized ultrasound B-scan texture analysis of experimental diffuse parenchymal liver disease: correlation with histopathology and tissue composition. *J Clin Ultrasound* 1991;19:193-201.
27. Feingold M, Scollins J, Cetrulo CL, Koza D. Fetal lung to liver reflectivity ratio and lung maturity. *J Clin Ultrasound* 1987;15:384-7.