

17.861

T.O
F/58

Universidad de Sevilla

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL



Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 72 número 54 del libro
correspondiente. 10 SET. 1990
Sevilla,

El Jefe del Negociado de Tesis.

Julia de la Hita

TITULO: "HIPOPLASIAS PULMONARES: APORTACIONES A SU ESTUDIO
ANATOMO-CLINICO"

AUTORA: JULIA FIJO LOPEZ-VIOTA

Sevilla, 1.990



A

D. JUAN JIMENEZ-CASTELLANO Y CALVO RUBIO, PROFESOR EMERITO DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MORFOLOGICAS DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y D.IGNACIO GOMEZ DE TERREROS SANCHEZ, PROFESOR ASOCIADO Y JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO DE SEVILLA,

CERTIFICAN:

Qué Dña. Julia Fijo López-Viota, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado "HIPOPLASIAS PULMONARES: APORTACIONES A SU ESTUDIO ANATOMO-CLINICO" por el que opta al grado de Doctor.

Sevilla 1 de Septiembre de 1.990

DIRECTORES



Prof.D. Juan Jimenez-Castellano y Calvo-Rubio



Prof.I.Gómez de Terreros Sánchez



A G R A D E C I M I E N T O S

Al Prof. Dr. D. J. Jiménez-Castellanos y Calvo-Rubio, por su dirección y ayuda que han hecho posible este trabajo.

Al Prof. Dr. D. I. Gómez de Terreros Sánchez, por su inestimable ayuda, consejos y dedicación, agradeciéndole sus ánimos durante todo este tiempo.

A Encarnita, por su gran ayuda en la elaboración de la base de datos y tratamiento estadístico.

A mis amigos y compañeros los Dres. J. Martín-Govantes, R. Bedoya y A. Moreno, por su enorme colaboración en la labor informática y en la realización de la Iconografía de este trabajo.

A la Dra. M. Cañadas, por su trabajo y ayuda en el estudio anatómopatológico de los casos recogidos en esta tesis.

A mi amiga, la Dra. A. Sánchez, por compartir conmigo los desvelos que conlleva la elaboración de una tesis.

A mis padres

A mis hijos, José Luis y Sara

I N D I C E

	<u>Págs.</u>
1.Planteamiento del problema.Objetivos.....	3
2.Introducción.	
2.1.Embriología.....	5
2.2.Teorías embriopatogénicas de la hipoplasia pulmonar.....	15
2.3.Consideraciones anatómicas	
2.3.1.Aparato respiratorio normal....	28
2.3.2.Concepto de hipoplasia pulmonar. Tipos.....	32
2.4.Frecuencia e incidencia.....	38
2.5.Consideraciones sobre mortalidad y supervencia	
2.5.1.Consideraciones generales.....	38
2.5.2.Problemas de diagnóstico y tra- tamiento.....	40
2.6.Asociación a otras malformaciones....	42
3.Material y métodos.	
3.1.Población infantil estudiada.....	45
3.2.Parámetros utilizados y su método de obtención.....	46
3.3.Método informático.....	49
3.4.Método estadístico.....	49
4.Resultados.	
4.1.Datos sobre el estudio clínico.....	50
4.2.Datos sobre el estudio anatómico.....	55
4.3.Malformaciones asociadas.....	57

	<u>Págs.</u>
5.Discusión.....	67
6.Resumen.....	90
7.Conclusiones.....	97
8.Iconografía y tablas.....	100
9.Bibliografía.....	135



1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

OBJETIVOS.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.OBJETIVOS.

En la pasada década, la mortalidad perinatal ha disminuido progresivamente, de tal modo que algunos países, hoy en día, han publicado datos de menos de 9 muertes perinatales por 1000 nacidos vivos como sucede en Suecia (1); en España, la mortalidad perinatal es mayor, 14,4 por 1000 nacidos vivos al comienzo de esta década, aunque también ha ido descendiendo notablemente en los últimos años (2).

Los factores responsables de este descenso son complejos y están más allá de la intención de este trabajo. Sin embargo, dos de las áreas mayores que contribuyen grandemente a este descenso son la mejora del cuidado neonatal y el progreso en cuanto a los métodos de detección anteparto de la asfixia fetal. Coincidiendo con la caída significativa de la mortalidad perinatal, se ha producido un llamativo desplazamiento en cuanto a la etiología de estas muertes. En una población no estudiada, el 25 % de todas las muertes perinatales son el resultado de una anomalía mayor, mientras que en una población similar monitorizada con métodos ultrasónicos dinámicos, casi el 50 % de todas las muertes son debidas a anomalías congénitas (3). Así, la importancia relativa de las anomalías congénitas como causa de pérdidas perinatales ha aumentado. Esto demuestra que cualquier reducción futura en la mortalidad perinatal tendrá que

venir del campo del tratamiento de estas alteraciones fetales.

Por todo esto, en el Hospital Infantil de la Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío de Sevilla, se creó un grupo de trabajo como base para el inicio de un estudio colaborativo de las malformaciones en la infancia, con el fin de conocerlas mejor en un intento de poder efectuar un diagnóstico y -si es posible- un tratamiento con la mayor precocidad.

Nosotros iniciamos el estudio sobre las hipoplasias pulmonares que luego nos ha servido como base para iniciar este trabajo que pretende servir como tesis para la obtención del título de doctor, al comprobar el gran papel que juegan en esta mortalidad perinatal el elevado número de fallecimientos que conlleva asociados la hipoplasia pulmonar.

Era nuestro propósito al empezar este trabajo el poder aportar algo más sobre el conocimiento de este tipo de malformaciones y la importancia de una detección anteparto de las mismas para -cada vez más- un posible tratamiento fetal intraútero o en periodo neonatal, así como correcciones en cuanto al parto y -en el peor de los casos, si no es posible alterar el resultado fatal- al menos evitar partos operativos con su riesgo materno añadido.

2. INTRODUCCION.

2.1. EMBRIOLOGIA DEL APARATO RESPIRATORIO

HISTORIA Y HECHOS CRITICOS DEL DESARROLLO PULMONAR

El primer estudio adecuado del árbol bronquial del adulto fué efectuado en 1.880 por AEBY. Después, siete años más tarde, HIS, empleando la reconstrucción con cera, intentó una descripción de su desarrollo: atribuyó un patrón de ramificación regular a los bronquios que, aunque era excesivamente simplificado, fué ampliamente repetido en la literatura.

Posteriormente, HEISS, en 1.919, mostró que el concepto de AEBY de un bronquio principal axial era erróneo y fué reinvestigada la embriología del árbol bronquial por EKEHORN (1.921) y PALMER (1.936).

No obstante, fué el trabajo de WELLS y BOYDEN en 1.954, describiendo el desarrollo de los segmentos broncopulmonares, el que completó esencialmente nuestro cuadro de la embriología macroscópica de los pulmones(4).

Así todo, desde 1.972, como consecuencia de los avances en tecnología experimental y los estudios realizados en modelos animales -principalmente corderos-, la visión del desarrollo del pulmón ha cambiado dramáticamente (5), aunque basándose más en su "fisiología" durante la vida intrauterina que en su embriología propiamente dicha, siendo necesaria la primera para el normal desarrollo de la segunda. Así, está ahora firmemente

establecido que (5,6):

1.El pulmón se expande antes del nacimiento con líquido en su interior, el cual es necesario para la maduración normal.

2.Ha sido demostrado que el generador del ritmo respiratorio es activo, al menos, en el tercer trimestre de la gestación.

3.Su actividad, influencia el desarrollo pulmonar.

EMBRIOLOGIA

La vida prenatal del hombre se subdivide en tres periodos principales:

- El periodo de "huevo fertilizado" o de "preimplantación" (primera semana).

- El periodo "embrionario" (de la segunda a la octava semana).

- El periodo "fetal" (desde el tercer mes hasta el nacimiento) (7).

Durante el lapso total de vida de un individuo, los cambios más rápidos y dramáticos tienen lugar durante el periodo embrionario, también denominado periodo de "organogénesis", ya que a su terminación todos los órganos son reconocibles. Cuando los rasgos humanos del embrión se captan a simple vista (fin de la octava semana), el individuo en desarrollo es denominado "feto", comenzando el periodo fetal.

El huevo humano fertilizado y los embriones de

hasta 30 mm. de longitud del vértice craneano a la nalga, se categorizan en 23 etapas ("Horizontes" de STREETER, 1.942) (4), cada una con unas dimensiones y características específicas.

Un "primordio" o "anlaje" es el prerrequisito para cualquier proceso de desarrollo ulterior, es cualquiera de una serie de etapas de cualquier estructura en desarrollo dada, exhibiendo en cada una cambios y caracteres específicos. El primer primordio reconocible del sistema respiratorio es un saliente que se proyecta de la superficie ventral del extremo superior del primitivo intestino anterior en el embrión de 22 días (6,7,8,9) (aproximadamente 3 mm. (10) o etapa IX (6) - X (4)), con la formación de costurones epiteliales engrosados que inciden sobre el lumen. Este primordio se desarrolla hasta constituir un "brote pulmonar" (6) hacia el día 26 después de la fecundación (etapa XII embrionaria), creciendo en sentido caudal formando el anlaje de la tráquea, ventral y paralelo a la porción dorsal del intestino anterior que puede ser ahora designado con el nombre de esófago (Fig.1). Empieza entonces a formarse el surco laringotraqueal, existiendo mientras una proliferación del mesénquima del mesenterio primitivo (mediastino) mediante división de las células que revisten la cavidad celómica. A partir de este mesénquima se desarrollarán el cartílago, el músculo y el tejido conectivo de los pulmones.

La punta del primordio traqueal que crece hacia atrás, se bifurca aproximadamente en la fase de 4 mm. (etapa XIII)(4,11) -5 mm. o cuarta semana según otros (10)- para formar los dos esbozos de los bronquios principales, siendo la asimetría evidente casi desde el principio (izquierdo más corto y horizontal que el derecho)(Fig.2) .

Los precursores tempranos de los lóbulos son reconocibles hacia la etapa XV (33 días u 8-10 mm.), cuando se observa una angiogénesis temprana alrededor de los bronquios primarios, (6) estando ya presentes los esbozos de los bronquios secundarios o lobares (4,10).

Los segmentos broncopulmonares se reconocen hacia la etapa XVII (cerca de 41 días), siendo ya completa la separación entre tráquea y esófago al fundirse los cuerpos laterales simétricos del V y VI arcos bronquiales para formar el cartílago cricoides(12), y habiendo aparecido ya 3-5 órdenes de bronquios (11)(Fig.3). Para la etapa XIX (unos 48 días) se completa la primera generación de los bronquios segmentarios y las arterias y venas pulmonares están organizándose, a su vez, en las ramas segmentarias. Todos los esbozos bronquiales principales están presentes antes del cierre de los canales pleuroperitoneales (etapa XXI, 23 mm.)(11). El desarrollo bronquial se continúa con una división dicotómica regular hasta las semanas 14 a 16, para completar el número normal de generaciones bronquiales de cada uno de los segmentos broncopulmonares.(6)

Al comienzo, el nivel de la bifurcación traqueal ocupa una posición alta en la región cervical; durante el siguiente mes descenderá hasta nivel de la primera vértebra torácica, y al nacer se encontrará a nivel de la cuarta o quinta vértebra dorsal. Al mismo tiempo, los pulmones que se encuentran al principio dorsales al corazón, crecen en sentido lateral y ventral hasta rodearle. La superficie de este pulmón en desarrollo muestra lobulaciones definidas que indican la estructura subyacente. En las etapas XVII a XVIII, las elevaciones representan segmentos broncopulmonares; en la etapa XIX están indicados los segmentos y subsegmentos. Suele afirmarse que las lobulaciones desaparecen y la superficie pulmonar es lisa después de, aproximadamente, la décima semana, pero WELLS y BOYDEN (1.954) las encontraron aún presentes en un feto vivo de 66 mm. (aproximadamente 13 semanas).

El cartílago aparece en la tráquea y en los bronquios primarios hacia la semana 10 (40 mm.), y en los bronquios segmentarios hacia la semana 16 (BUCHER y REID, 1.961). Las glándulas aparecen durante la undécima semana y alcanzan toda su extensión hacia la semana trigésima (BUCHER y REID, 1.961). El desarrollo embrionario arterial podríamos resumirlo del siguiente modo: Entre la mitad de la cuarta y final de la quinta semana intrauterina, se desarrolla el tronco de la arteria pulmonar a partir del truncus arteriosus, en tanto las

arterias pulmonares derecha e izquierda se generan entre la sexta y octava semana, a partir de la porción proximal del sexto arco aórtico. La irrigación de los plexos vasculares es mixta, y depende a la vez de la aorta dorsal y de la pulmonar hasta el sexagésimo día, cuando se cierra el diafragma y pasa a estar definitivamente bajo control exclusivo de la arteria pulmonar(13). Entonces, en cuanto a las arterias y venas, las preacinares siguen un curso paralelo al desarrollo de las vías respiratorias, mientras que los vasos intraacinares siguen el desarrollo de los alveolos, según REID (6,8).

Así, DUBREUIL y sus colegas (1.936) sugirieron la división del desarrollo pulmonar en dos fases (glandular, hasta la 16 semana, y alveolar, desde la semana 24 al nacimiento)(4), que después se ampliaron a tres al añadir la fase canalicular, de la semana 16 a la 24 (7,9), a cuatro (14) y a cinco (6) fases, cuyos límites no pueden señalarse con precisión, existiendo siempre una transición gradual y cierta superposición entre las fases (Fig.4):

1) Periodo o fase embrionaria: Entre la concepción y la quinta semana intraútero.

2) Periodo pseudoglandular (denominado así por la apariencia de glándula que tiene el pulmón en esta fase): Se extiende hasta las 16 - 18 semanas de la gestación, según los distintos autores consultados(4,8;6,15, respectivamente), formándose todos los conductos respiratorios del árbol tráqueobronquial,

desde la tráquea a los bronquiolos terminales inclusivos. Son de pared lisa, terminados en fondo de saco, y recubiertos por epitelio columnar o cuboidal, separados por tabiques intersticiales celulares escasos y gruesos. Estas ramas, o conductos aéreos preacinares, pueden aumentar de tamaño a medida que el pulmón crece, pero no pueden formarse nuevas ramas después de la semana 16.

Durante esta fase, el mesénquima rodea el brote pulmonar en diferenciación para formar tempranos rudimentos de cartílago, tejido conectivo, músculo, vasos sanguíneos y linfáticos.

3) Periodo canalicular: De la semana 16 a la 24 intraútero, comenzando la diferenciación de las vías aéreas con ensanchamiento de la luz y adelgazamiento del epitelio, dando al pulmón el aspecto de canales. Comienza la vascularización de la superficie respiratoria con una relativa disminución del mesénquima, acercándose los capilares al tejido epitelial respiratorio. Además, los bronquiolos respiratorios primitivos empiezan a formarse iniciándose los acinos, o porción de intercambio de gas del árbol tráqueobronquial, que incluirá el bronquiolo respiratorio, los ductus alveolares, los sacos alveolares y los alveolos. (Fig.5)

4) Periodo sacular o de saco terminal: Existe mayor diferenciación de la porción respiratoria del pulmón, con transformación de algunos bronquiolos terminales en

respiratorios, disminuyendo el número de vías aéreas preacinares y apareciendo, distalmente a los bronquiolos terminales, grupos de vías aéreas llamados "sáculos" que, aunque con un espesor de la barrera sangre-aire similar a los alveolos adultos e iniciándose la aparición de células tipo II y producción de surfactante, no son verdaderos alveolos. En esta fase se completa la vascularización de la superficie respiratoria aunque los capilares no se encuentran en el interior de las paredes saculares. Estos sáculos aumentan de tamaño y forman generaciones adicionales, la última de las cuales es el "sáculo terminal". Al nacer, la formación de las vías aéreas "respiratorias" está completa, igual que está completa la formación de las vías aéreas "conductoras" en la 16 semana de gestación.

5) Periodo o fase alveolar: Se ha iniciado ya a las 30 semanas en algunos fetos, según los estudios de LANGSTON y colaboradores (5), y está claramente presente hacia la 36. Existen ya capilares en las paredes alveolares expuestos a dos o aún tres superficies respiratorias diferentes. Las células tipo II han completado su maduración, completándose con ella la madurez funcional del pulmón. Esta fase se completa, aproximadamente, a los ocho años de vida.

Durante la gestación, el grosor del epitelio disminuye tanto más cuanto más distalmente, así las vías aéreas proximales están revestidas por epitelio columnar

pseudoestratificado, mientras que las de localización intermedia están revestidas por epitelio cuboidal y las más distales por epitelio plano.

De los ocho tipos de células del pulmón maduro, cuatro tipos pueden ser reconocidos a las 16 semanas de gestación: ciliadas, no ciliadas (pre-claras), secretoras y tempranas basales. Al nacimiento, el revestimiento epitelial de los sáculos es delgado y continuo, con dos tipos de células epiteliales alveolares (tipo I y tipo II). Al poco de nacer, evaginaciones de los septos secundarios crecen en los espacios aéreos formando recesos o primitivos alveolos en las paredes de los sáculos terminales, dividiéndolos en un canal o conducto alveolar proximalmente, y un atrio distalmente. De uno a cuatro sacos alveolares se forman distalmente al atrio de cada sáculo terminal, y cada saco contiene muchos alveolos.

Así, los alveolos se forman inicialmente de los sáculos y, más tarde, por segmentación de los alveolos ya existentes. El número parece que aumenta rápidamente durante los primeros años de vida, sobre todo los seis primeros meses de edad y, más lentamente, hasta los ocho años. (4,8)

Según los estudios realizados en animales (8), el crecimiento -ya postnatal- del pulmón, puede dividirse en tres fases:

- 1) EXPANSION PULMONAR, caracterizada por un aumento en el volumen de los espacios aéreos sin un aumento

significativo de masa de tejido.

2) PROLIFERACION TISULAR, caracterizada por la formación de alveolos.

3) CRECIMIENTO EQUILIBRADO, caracterizado por crecimiento alveolar con algunas transformaciones, tales como remodelación de los capilares septales para formar un único lecho capilar.

La primera fase no ha sido estudiada en el pulmón humano. La segunda parece predominar durante los primeros tres años de la vida, y la tercera caracteriza el crecimiento pulmonar humano después de los tres años de edad.

Estas observaciones del crecimiento y desarrollo del pulmón se pueden resumir en los siguientes puntos(8):

1.El árbol bronquial está desarrollado a la 16 semana intraútero, estableciendo el número de vías aéreas del adulto.

2.El desarrollo alveolar después del nacimiento aumenta en número hasta los ocho años de edad y en tamaño hasta completarse el crecimiento de la pared torácica.

3.El crecimiento de los vasos sanguíneos que nutren las vías aéreas conductoras (vasos sanguíneos preacinares) es paralelo al desarrollo de dichas vías aéreas, mientras que el crecimiento de los vasos sanguíneos que abastecen los acinos (intraacinares) es paralelo al desarrollo alveolar. La muscularización de las arterias intraacinares sucede a la aparición de nuevas arterias.

2.2. TEORIAS EMBRIOPATOGENICAS DE LA HIPOPLASIA PULMONAR

Varios factores parecen influir en el desarrollo pulmonar pudiendo producir hipoplasia:

1. Presión intrapulmonar positiva.
2. Movimientos respiratorios normales.
3. Oligohidramnios.
4. Limitación del espacio intratorácico por:

-lesiones del tórax ocupantes de espacio o aumento de la presión intra o extratorácica.

-deformidades de la caja torácica.

1. Presión intrapulmonar positiva

El pulmón fetal no es una estructura colapsada, sino llena de líquido ya desde el principio. En el último trimestre de la gestación este líquido no es un ultrafiltrado del plasma o líquido amniótico, ni una mezcla de ambos. El lugar y detallado mecanismo de su formación permanece desconocido, aunque las bombas celulares son necesarias para desarrollar el gradiente iónico observado en este líquido(5,16). La media de su flujo en el feto pequeño es de 5-10 cc./h., con una irregular salida por la orofaringe que crea una resistencia o presión positiva a su paso.

Cantidades significativas pueden ser producidas a lo largo de la gestación y sobre todo el último trimestre,

donde la mayoría de los estudios se han hecho. Al menos algo de este líquido encuentra su camino hacia el líquido amniótico, lo cual ha hecho posible el uso de este último para estimaciones de la madurez bioquímica pulmonar.

La abolición de esta presión intratraqueal positiva por medio de traqueostomía o drenaje traqueal crónico, aunque se practique relativamente tarde en la gestación (fase canalicular), produce pulmones con peso, volumen, distensibilidad y concentración de DNA reducidas, así como un aumento en la proporción células tipo II/células tipo I. (5,6)

Por el contrario -según los estudios de ADZICK y cols. (16)- la ligazón de la tráquea y, por tanto, el aumento de esta presión positiva intrapulmonar, previene este proceso cuando se realiza experimentalmente en conejos, en cuya gestación se ha provocado un oligoamnios, causante de hipoplasia pulmonar si no es ligado el conducto traqueal. Según ellos, la hipoplasia asociada con oligoamnios está relacionada con la pérdida de la " fuerza sustentora" interna pulmonar. No obstante, esta obstrucción al flujo de salida del líquido pulmonar puede producir otras alteraciones diferentes a la hipoplasia (pulmones o lóbulos enfisematosos) (6).

Así, podría afirmarse que un feto con una parálisis bulbar flácida se presentaría con datos aparentemente conflictivos de polihidramnios prenatal (reflejando la

incapacidad para deglutir) y una muerte temprana en el periodo neonatal por "hipoplasia pulmonar primaria"(6).

2. Movimientos respiratorios normales.

Estudios realizados recientemente han subrayado la necesidad de movimientos respiratorios normales durante el transcurso de la vida fetal para que se produzca un desarrollo pulmonar normal (6,17,18,19).

Uniendo estos dos puntos, se requiere la secreción de líquido pulmonar y su retención por la actividad neuromuscular, implicando los movimientos respiratorios fetales, para el crecimiento pulmonar fetal. La interferencia con estas formas de actividad respiratoria durante los estados de desarrollo pseudoglandular o canalicular temprano retardará severamente el crecimiento pulmonar. Esto puede suceder si los movimientos respiratorios fetales son deprimidos por -entre otras influencias- la hipoxia, el tabaco (20), la hipoglucemia materna o la ingestión materna de depresores del Sistema Nervioso Central tales como alcohol o barbitúricos (18).

Por otro lado, se ha comprobado como esto sucede de forma experimental en fetos de cordero tras avulsión bilateral del nervio frénico o, incluso, tras cordotomía cervical alta que preserve el tono diafragmático y -con él- el volumen torácico (6).

De este modo, esta teoría explicaría los pulmones hipoplásicos asociados con agenesia del nervio frénico y



amioplasia diafragmática (6,21), así como en casos de condrodisplasia y anencefalia. También se ha observado ausencia de movimientos respiratorios en fetos con hidrocefalia intensa y, quizás, ésta podría ser la causa de los casos de hipoplasia pulmonar asociada a hidropesía fetal intensa (22)(aún en ausencia de derrames pleurales) en neonatos con incompatibilidad Rh intensa (6).

Según VILOS y cols.(23), las observaciones de la actividad respiratoria fetal y la respuesta de tal actividad a una inyección intravenosa de glucosa a la madre, son un test clínico potencial por el cual los fetos normales pueden ser diferenciados de los fetos afectados por alteraciones musculares causantes de hipoplasia pulmonar, incluyendo las distrofias miotónicas. Esto concluyen al comparar sus resultados con los obtenidos por BOCKING y cols.(24) en fetos normales, observando una disminución notable en los afectados de distrofia más hipoplasia y hallando en cambio, dentro de los límites normales los movimientos corporales intraútero.

Sin embargo, según otros autores (25), al estudiar los movimientos respiratorios en fetos con oligohidramnios, llegan a la conclusión de que es improbable que la hipoplasia pulmonar sea simplemente el resultado de la ausencia de movimientos respiratorios fetales, ya que los fetos con oligoamnios e hipoplasia pulmonar, cuando se comparaban a los fetos con oligoamnios y pulmones normales, pasaban más tiempo respirando y lo harían en

más alta proporción. Así, concluyen que quizá sería interesante evaluar prospectivamente si la alta proporción y/o incidencias de respiraciones fetales podría llegar a ser un indicador clínico útil de hipoplasia pulmonar en asociación con oligoamnios.

3. Oligohidramnios.

En humanos, el oligohidramnios se produce por rotura prolongada de las membranas, agenesia renal bilateral (síndrome de POTTER) y uropatía fetal obstructiva. Todos estos trastornos están relacionados con hipoplasia de los pulmones (6,26,27).

El oligohidramnios intenso produce un patrón predecible de deformidades causadas por el confinamiento del feto a un espacio limitado (limitándose así sus movimientos), pero no necesariamente por la aplicación de una presión muy excesiva a la superficie del feto. Es posible que esta limitación de los movimientos también incluya los movimientos respiratorios, lo que podría explicar, según hemos visto anteriormente, la hipoplasia pulmonar, en especial si se presenta con una presión limitante alrededor de la cavidad torácica suficiente para prevenir el crecimiento normal del pulmón. ADZICK y cols. (16) informaron de un experimento refinado con el cual demostraron claramente que el deterioro del crecimiento pulmonar causado por oligohidramnios, fué seme-

jante al producido por el deterioro de los movimientos respiratorios causado por una cordotomía cervical alta. Estos autores también encontraron que estos dos efectos fueron esencialmente aditivos cuando se aplicaron ambos al mismo feto.

La entidad clínica del oligohidramnios demuestra con más claridad la importancia del momento en que ocurre la agresión sobre el órgano en cuestión (en este caso el pulmón). En la agenesia renal bilateral, el pulmón no puede afectarse por el propio oligohidramnios hasta la etapa del desarrollo en la cual el líquido amniótico se encuentra compuesto en gran proporción por orina fetal (14 - 16 semanas), aunque REID (28) proporciona pruebas que sugieren que en los fetos con agenesia renal la hipoplasia pulmonar se establece antes que se produzca oligoamnios.

Cuando la lesión se inicia en fase temprana de la gestación, el desarrollo pulmonar usualmente está afectado en forma tan adversa que es incompatible con la vida. En contraste con la agenesia renal, la rotura prematura de membranas tiende a producirse relativamente tarde en la vida fetal; sin embargo, el oligohidramnios que no se desarrolla hasta las 20 - 30 semanas de la gestación aún puede causar una hipoplasia pulmonar mortal. No obstante, debe admitirse que en muchos casos clínicos de rotura prematura de membranas el cuadro es confuso, debido al parto prematuro casi siempre invariable del feto, siendo a menudo difícil evaluar las con-

tribuciones relativas de la premadurez y de la hipoplasia pulmonar en el pronóstico que, con demasiada frecuencia, es mortal.

No obstante, parece que aún un periodo relativamente corto de oligohidramnios (tal vez hasta de dos a tres semanas o incluso, según algunos autores, tan sólo mayor a cinco días (29)) tan tarde como a las 28 - 30 semanas de la gestación, puede causar un daño irreversible al pulmón en desarrollo (6), aunque otro grupo de autores como NIMROD y cols.(30) indican, por el contrario, que el riesgo de hipoplasia es bajo (1,4 %) cuando se produce después de las 26 semanas de gestación.

Así, MANNING y cols.(31) sugieren que la restauración del volumen de líquido amniótico normal mediante shunts vésicoamnióticos, en fetos con uropatías obstructivas, de forma temprana (antes de la 18 semana) se asocia con la sobrevivencia de fetos que, de otra forma, tendrían un pronóstico sin esperanza, con lo que están de acuerdo otros grupos (32,33).

Resumiendo, sea cual sea el mecanismo, las observaciones refuerzan la idea de que un volumen normal de líquido amniótico es un prerrequisito para el desarrollo normal del pulmón fetal (34,35).

4. Limitación del espacio intratorácico.

4.1. LESIONES DEL TORAX QUE OCUPAN ESPACIO Y/O PRODUCTORAS DE UN AUMENTO DE PRESION INTRATORACICA.

Entre éstas se incluyen los derrames pleurales y neoplasias torácicas fetales, así como la lesión que con más frecuencia ocupa espacio: la hernia diafragmática congénita (6).

Los DERRAMES PLEURALES FETALES pueden ocupar un volumen intratorácico considerable y aún desplazar el mediastino. Pueden ir asociados a hidrops fetal -inmune o no-, síndrome de TURNER, síndrome de DOWN y quilotórax congénito. De ordinario, pueden observarse claramente en los exámenes con ultrasonidos, por lo que sería aconsejable un screening mediante ecografía en todos los casos con riesgo de hidrotórax fetal (isoimmunización Rh, hidrops fetal no inmune, hidramnios,...), tratando también de excluir otras anomalías fetales. Siempre que ninguna malformación mayor sea detectada, la terminación del embarazo de forma precoz debería ser recomendada -según algunos autores como D. PELEG y cols.- cuando son encontradas efusiones pleurales, aunque pequeñas, en una serie de ultrasonografías. Si las condiciones perinatales no favorecen un parto precoz del bebé, uno puede consi-

derar la descompresión de los pulmones fetales por toracocentesis guiada por ultrasonidos. Este proceder puede permitir suficiente crecimiento pulmonar y desarrollo para ser capaz de sobrevivir al nacer (6,22).

En cuanto a la HERNIA DIAFRAGMATICA CONGENITA hay autores que sostienen que el mecanismo patogénico primario para el desarrollo de la misma es la inhibición del crecimiento del brote pulmonar embrionario, siendo el defecto diafragmático secundario a este fenómeno (36,37,38). Por el contrario, otros opinan que es un defecto primario la hernia, siendo la hipoplasia pulmonar secundaria a la misma (27,39,40). Según estos últimos, en el feto con hernia diafragmática congénita el conducto pleuroperitoneal no se cierra al momento en que los intestinos retornan al abdomen, a las 8 - 10 semanas de gestación. La intensidad de las anormalidades del desarrollo pulmonar depende de cuándo se hernia la víscera hacia el interior del tórax y en qué grado; esto es, del momento y grado de compresión pulmonar durante el desarrollo, siendo mayor el efecto sobre el pulmón ipsolateral. Por ejemplo, si la hernia se desarrolla durante el estado de formación de las vías aéreas conductoras (8), el número de divisiones bronquiales estará reducido, presumiblemente como resultado de la ocupación por la masa del volumen torácico correspondiente a los pulmones.

Puesto que la hernia está también presente en los

últimos estadios del crecimiento pulmonar, el tamaño de las vías aéreas estará también disminuido. El número y tamaño de los sáculos, alveolos y vasos sanguíneos preacinarios e intraacinarios, convencionales y supernumerarios será menor. Habrá también un aumento del espesor de la capa media arterial y la extensión de la muscular periféricamente en las arterias preacinarias más pequeñas, comparado a los hallazgos normales en el nacimiento. Además la inmadurez bioquímica, reflejada por la medida de los fosfolípidos y D.N.A. pulmonar, estará presente en el pulmón ipsilateral. La corrección quirúrgica postnatal de la hernia puede dar como resultado la formación de nuevos alveolos y arterias intraacinarias pero no de nuevas vías aéreas. Habrá una disminución del número de vías aéreas conductoras respecto al número normal de alveolos para cada acino, aunque el número total de alveolos estará disminuido, dando como resultado pulmones hipoplásicos.

El lecho vascular hipoplásico produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar con un shunt derecha - izquierda, favoreciendo el flujo a través del ductus patente de la arteria pulmonar a la aorta. Esto se ve favorecido por el grado de vasoconstricción producido por la hipoxia y la acidosis, que puede ser reversible en algún grado (37,38,41,42).

A pesar de ser este defecto congénito anatómicamente simple, pudiendo corregirse después del nacimiento por medio del retiro de la víscera herniada del tórax y

el cierre del diafragma, el 50 a 80 % de todos los neonatos con hernia diafragmática congénita mueren de insuficiencia pulmonar a pesar de recibir una atención postnatal óptima, debido a esta hipoplasia de sus pulmones que le impiden soportar la vida extrauterina, aún a término (40,43).

De aquí los múltiples estudios realizados por muchos autores intentando definir el mejor momento para la intervención (38,41,44) y buscando posibles parámetros que puedan predecir la supervivencia (37,44,45) o métodos que ayuden a conseguirla (44,46,47,48).

También puede ser origen de hipoplasia por ocupación de volumen la eventración o amioplasia diafragmática congénita (21).

4.2.DEFORMIDADES DE LA CAJA TORACICA.

Esto sucede -por ejemplo- en los síndromes costillas cortas-polidactilia (CCP) como el síndrome de SALDINO-NOONAN (CCP I) o el de MAJEWSKI (CCP II), y en trastornos como la displasia torácica asfixiante (síndrome de JEUNE) y la displasia condroectodérmica (síndrome de ELLIS-VAN-CREVELD). Todas ellas son afecciones hereditarias autosómicas recesivas que tienen en común -generalmente- el distress respiratorio debido a hipoplasia pulmonar dentro de un tórax displásico y estrecho, con costillas extremadamente cortas (15).

Además de estos cuatro factores comentados (presión intrapulmonar positiva, movimientos respiratorios normales, oligohidramnios y limitación del espacio intratorácico), se ha propuesto un tipo de herencia en algunos casos de hipoplasia pulmonar asociada a otras malformaciones como es el caso del síndrome de PENA-SHOKEIR, descrito por estos autores en 1.974 (49) y formado por la asociación de :

-Malformaciones faciales (pabellones auriculares bajos y malformados, hipertelorismo, punta nasal deprimida y boca pequeña).

-Anquilosis múltiple.

-Camptodactilia y malformaciones del pie.

-Hipoplasia pulmonar.

Determinando un síndrome letal, según ellos, por anomalías placentarias o debido a la hipoplasia pulmonar. Propusieron un modo de herencia autosómica recesiva al hallarlo en dos hermanas con antecedentes étnicos paternos comunes (judíos ashkenazics), sin malformaciones congénitas, y con ausencia de agente etiológico.

Es quizás -junto con la distrofia miotónica (23)- uno de los escasos síndromes en que la hipoplasia pulmonar ocurre con aumento del líquido amniótico (50,51). ABE y cols.(52) explican este hecho por la hipoplasia del núcleo hipogloso hallada por ellos asociada a este síndrome, y que proponen como parte del mismo, siendo una de las causas del polihidramnios, basada en la incapacidad para deglutir que produce.

No obstante, más tarde, otros autores han propuesto diferentes etiologías para este síndrome: teratológica (53) neuropatía motora primaria (50,54,55,56), fenotipo consecuencia de cualquier proceso que produzca aquinesia intraútero (50,57,58).

2.3. CONSIDERACIONES ANATOMICAS.

2.3.1. NOCIONES DE ANATOMIA Y ESTRUCTURA DEL APARATO RESPIRATORIO.

De este modo descrito, llegamos a la configuración anatómica definitiva del aparato respiratorio (15,19):

La TRAQUEA es una estructura tubular que se extiende desde el nivel de la sexta - séptima vértebras cervicales, donde se sitúa el extremo superior, hasta la cuarta - quinta dorsales, inmediatamente por encima del cayado aórtico, donde se encuentra el extremo inferior, bifurcación o carina. Su trayecto es algo oblicuo hacia abajo, atrás y a la derecha, corriendo por delante del esófago. Delante de ella, en el niño, se halla el timo. Está dotada de 15 a 20 anillos cartilagosos, abiertos por detrás, manteniéndose este esqueleto cartilaginoso hasta bronquios de diámetro inferior a 1 mm. (bronquiolos). La tráquea se bifurca en dos troncos principales asimétricos, siendo el derecho más corto y algo más ancho que el izquierdo que es más largo, estrecho y horizontal.

El BRONQUIO PRINCIPAL DERECHO se bifurca en un bronquio del lóbulo superior y otro intermedio, que se

bifurca a su vez en bronquio del lóbulo medio y bronquio del lóbulo inferior.

El BRONQUIO PRINCIPAL IZQUIERDO da lugar al bronquio del lóbulo superior izquierdo y al bronquio del lóbulo inferior izquierdo.

Existen cinco LOBULOS PULMONARES, tres en el pulmón derecho y dos en el izquierdo, divididos en una serie de sublóbulos o unidades anatómicas y funcionales más pequeñas, pero dotadas de vasos y bronquios propios e independientes, llamadas "segmentos". Su número es de 19 (10 en el pulmón derecho y 9 en el izquierdo). Las diferencias más importantes entre uno y otro lado nacen de carecer el izquierdo de lóbulo medio ("lígula"), formando parte los segmentos 4 y 5 del lóbulo superior izquierdo, el cual tiene cinco segmentos a diferencia de los tres de su homónimo derecho.

Los BRONQUIOS segmentarios se dividen a su vez en bronquios subsegmentarios, y éstos en otras ramas cada vez más pequeñas hasta llegar a los bronquiolos (pequeños bronquios periféricos carentes de cartílago y de glándulas mucíparas, pero conservando todas las demás estructuras). El último bronquiolo con estas características es denominado "bronquiolo terminal" (Fig. 5). De cada uno de éstos, nacen tres generaciones de unos bronquiolos que, por presentar ya en sus paredes algunos alveolos abocando directamente a la luz bronquial, han recibido el nombre de "bronquiolos respiratorios". Todo el territorio pulmonar dependiente de un bronquiolo

terminal se llama "acini". Cada uno de los bronquiolos respiratorios se abre en dos o tres conductos o canales alveolares, última porción de las vías aéreas que contiene fibras musculares capaces de contraerse. Cada canal alveolar se abre a su vez en dos o tres sacos alveolares. MILLER llamó "atrium" a un espacio mal definido que vendría a situarse entre el conducto y el saco alveolar. Todos los sacos alveolares y alveolos dependientes de un conducto alveolar se llaman "lobulillo primario", por oposición al "lobulillo secundario", que es la más pequeña porción de parénquima pulmonar rodeada de tejido conectivo que le otorga cierta independencia de lobulillos vecinos. El lobulillo secundario es, por tanto, una unidad mucho mayor, abarcando varios acinis, en número variable según la localización y los autores.

Las ARTERIAS BRONQUIALES emergen directamente de ramas de la aorta, dependiendo de ellas la vascularización de los bronquios. Existe, generalmente, una arteria única en el lado derecho y dos en el izquierdo; la arteria bronquial derecha generalmente proviene de una arteria intercostal, y la izquierda de la aorta.

El sistema bronquial drena, principalmente, al sistema venoso pulmonar.

La ARTERIA PULMONAR tiene dos clases de ramas: unas convencionales acompañan a las vías aéreas; otras, supernumerarias, son más pequeñas, exceden en número a las

arterias convencionales, abandonan la arteria pulmonar en ángulo recto, no acompañan a las vías aéreas, y constituyen una importante fuente de flujo sanguíneo colateral. Estas dos circulaciones se anastomosan a través de los capilares a nivel de los bronquiolos respiratorios.

Las arterias musculares no sobrepasan el nivel de los bronquiolos terminales en el momento del nacimiento pero, a los cuatro meses, llegan a nivel de los bronquiolos respiratorios, a los tres años se extienden hasta los conductos alveolares y, a los diez años, se encuentran en las regiones alveolares.

Los LINFATICOS están ya presentes en el nacimiento, existiendo comunicaciones cruzadas entre ambos pulmones a nivel hiliar.

Se localizan ganglios hiliares en las ramas de los bronquios, así como otros en el interior del parénquima.

Las TERMINACIONES NERVIOSAS vagales y simpáticas forman los plexos anterior y posterior de los hilios pulmonares e inervan los bronquios y los vasos sanguíneos.

2.3.2. CONCEPTO DE HIPOPLASIA PULMONAR. TIPOS.

Los primeros en observar la presencia de pulmones pequeños, inexpandibles, en niños, fueron varios cirujanos al intentar reparar hernias diafragmáticas. Aunque se conservan trabajos sobre este tema de finales del siglo pasado (RODERER, 1.885; SCHMIT, 1.893), la hipoplasia pulmonar solo llegó a ser más ampliamente conocida después que POTTER describiera su hallazgo asociada a anencefalia y anomalías renales (incluyendo el síndrome que lleva su nombre).

El primer exámen detallado del tema fué intentado por AREECHON y REID en 1.963, estudiando su aparición con la hernia diafragmática. Tras ellos, ha sido revisado por una larga lista de autores.

En 1.968, SCHECHTER dividió la deficiencia congénita de tejido pulmonar en cuatro grupos de la siguiente manera (4):

CLASE I: Aplasia bronconeumónica. Ausencia uni o bilateral de todo el pulmón y árbol bronquial. Denominada "agenesia" pulmonar en las primeras clasificaciones. Causada - según SPRANGER y cols. (60)- por ausencia del primordio.

CLASE II: Displasia bronconeumónica. Formación interrumpida del árbol bronquial, con ausencia de alveo-

los ("aplasia pulmonar" en las primeras clasificaciones). Resultado -según SPRANGER y cols. (60)- de un fallo en el desarrollo del primordio.

CLASE III: Hipoplasia bronconeumónica. Todo el pulmón está reducido de tamaño o puede faltar un lóbulo pulmonar. Resultado de una disminución del número de células (60).

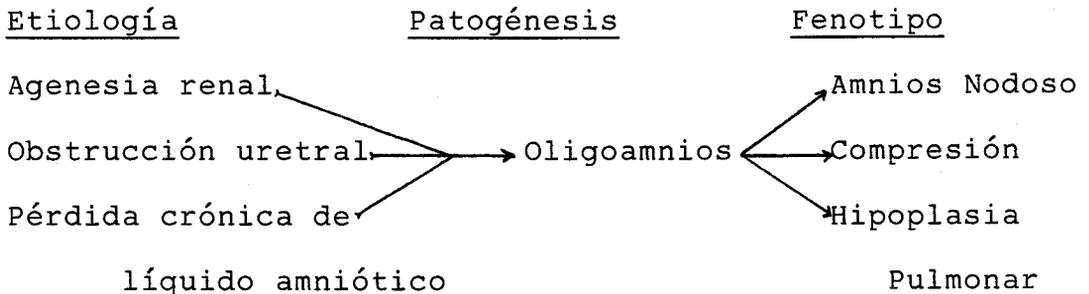
CLASE IV: Ectopia bronconeumónica. Se ha producido el desplazamiento de parte o de la totalidad de un pulmón, con fístula broncoesofágica. Esta clase ,muy rara, posee un origen embrionario separado, aunque quizá no desligado.

El término "HIPOPLASIA PULMONAR" nunca ha sido definido con unanimidad. Nos referimos a la clase III citada anteriormente, pudiendo aceptarse quizás como la mejor definición la que considera la hipoplasia de un organismo , órgano o tejido, como la alteración consistente en un bajo desarrollo del mismo, resultado de una disminución de su número de células (60,61).

Frente al concepto de "HIPOPLASIA PRIMARIA" como defecto primario del desarrollo, de etiología desconocida, generalmente asociado a anormalidades broncovasculares, y pudiendo ocurrir como lesión aislada (hipoplasia simple) o como parte de un síndrome complejo (62), se denomina "HIPOPLASIA SECUNDARIA" a la producida por causas más o menos conocidas (lesión ocupante de espacio intratorácico,...) asociándose, en la mayoría de



los casos, a otras malformaciones o formando parte de una "secuencia" (15,60) (patrón de anomalías múltiples derivadas de una única anomalía inicial conocida o presumida o factor mecánico). Podría considerarse un ejemplo de secuencia el síndrome de POTTER (60,63): el acontecimiento inicial sería el oligoamnios (genético, por ejemplo el debido a malformaciones como la agenesia renal, o no genético, por ejemplo debido a pérdida de líquido amniótico).



La compresión fetal daría lugar a alteraciones faciales, posición anormal de manos y pies y presentación de nalgas.

CURRARINO Y WILLIAMS (62) estudian en 1.985 treinta y tres casos de hipoplasia pulmonar unilateral como defecto embriológico primario, proponiendo su división en cinco categorías más frecuentes:

- 1.-Hipoplasia pulmonar simple.
- 2.-Hipoplasia pulmonar con ausencia de la arteria pulmonar.
- 3.-Hipoplasia pulmonar con retorno venoso anómalo a la aurícula derecha o a la vena cava inferior (síndrome de

la cimitarra).

4.-Hipoplasia pulmonar con diafragma accesorio.

5.-Hipoplasia pulmonar con secuestro pulmonar adyacente a una pequeña hernia diafragmática.

Histológica y anatomopatológicamente se siguen varios criterios diagnósticos tampoco aceptados de forma unánime:

-Medida del DNA que refleja la inmadurez bioquímica del pulmón hipoplásico (8,18,20,61).

-Contaje alveolar radial: Método propuesto por EMERY y MITHAL en 1.960 (64). Consiste en contar el número de alveolos que corta una línea trazada desde el centro de un bronquiolo terminal, alineado al epitelio en una parte de su pared, al septo de tejido conectivo más cercano o pleura, de forma perpendicular. Para trazar esta línea se usa un pelo en el ocular del microscopio.

Hay, según estos autores, una gran variabilidad entre niños de la misma edad; algunos pulmones de niños de dos años de edad mostraban un contaje alveolar radial similar a los de niños de diez años.

Hay un aumento en el contaje alveolar a través de toda la infancia pasando de 2,5 aproximadamente a las 28 semanas de gestación, a 4,4 en los recién nacidos a término. A la edad de un año, el contaje alveolar aumenta casi a 7, y este aumento continúa hasta alcanzar valores entre 8 - 9 en el periodo justo anterior a la

pubertad. Para ASKENAZI y PERLMAN (65), un valor menor al 75 % de el normal (media) (equivalente al 43 % del valor cubicado) para un laboratorio, probablemente indica hipoplasia pulmonar.

A su vez, REALE y ESTERLY (66) encuentran una media de $6,2 \pm 0,1$ con un rango de 5 a 6,8 en el contaje alveolar radial de niños recién nacidos con edades gestacionales comprendidas entre 32 y 44 semanas.

Este parece ser el método más fiable y aceptado en la actualidad, dándonos información acerca de la detención del desarrollo alveolar (30,35,50,61,65,66,67); no obstante, COONEY y THURLBECK (61) opinan que puede no ser del todo exacto debido a la difícil definición de los alveolos en la gestación y periodo neonatal.

- Peso pulmonar, expresado como porcentaje del peso corporal: pueden existir errores potenciales debido al aumento de peso pulmonar causado por congestión, edema o infección (18,50,61). Por otro lado, puede tener un valor alto al disminuir el denominador de esta relación en situaciones tales como anencéfalos, al faltar el peso del cráneo, o crecimiento intrauterino retardado (50,65).

ASKENAZI y PERLMAN (65) proponen los siguientes puntos para el diagnóstico de hipoplasia pulmonar:

-Peso pulmonar/Peso corporal $< 0,009$: Hipoplasia pulmonar muy segura; Contaje alveolar radial no obligatorio.

-Peso pulmonar/Peso corporal entre 0,010 y 0,012 : Hipoplasia pulmonar probable; Contaje alveolar radial indi-

cado para confirmar el diagnóstico.

-Peso pulmonar/Peso corporal entre 0,013 y 0,017 : Hipoplasia pulmonar posible; Contaje alveolar radial deseable.

-Peso pulmonar/Peso corporal \gt 0,018 : Hipoplasia pulmonar improbable; Contaje alveolar radial probablemente no indicado.

REALE y ESTERLY (66) encuentran como valor medio de su grupo control $0,022 \pm 0,002$ con un rango de 0,013 a 0,030.

Por otro lado, en el trabajo realizado por LAZJUK y cols.(67) siguen como criterio diagnóstico de hipoplasia pulmonar, aquellos casos en los que el peso pulmonar es \leq a 1,4 % del peso corporal total en mortinatos y \leq a 1,8 % del peso corporal total en nacidos vivos.

-Volumen pulmonar: según COONEY y THURLBECK (61) debería ser un mejor predictor; consideran hipoplasia cuando es menor o igual al 80 % del valor que le correspondería.

Como conclusión, estos últimos autores (61) proponen la realización de contaje alveolar radial junto con la valoración del volumen pulmonar, como métodos más fiables - asociados- para el diagnóstico de hipoplasia pulmonar, y plantean dudas sobre la utilidad de la relación peso pulmonar/peso corporal siendo, según ellos, fiable sólo si está severamente disminuida.

2.4. FRECUENCIA E INCIDENCIA

La hipoplasia pulmonar es diagnosticada en 7,8 a 11,7 % de necropsias neonatales y en cerca de la mitad de necropsias de neonatos con anomalías congénitas, según las distintas series de otros tantos autores (18,68,69,70,71,72).

Sánchez Navarro y cols. encontraron una incidencia de 0,57 % casos en un estudio realizado entre 46.966 recién nacidos durante un periodo de doce años (14).

2.5. CONSIDERACIONES SOBRE MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

2.5.1. Consideraciones generales:

Aunque el pronóstico de la hipoplasia pulmonar no es muy favorable, hay que considerar que la evolución siempre dependerá del tipo y grado de hipoplasia presente y de las malformaciones asociadas acompañantes, ya que -debido a la gran capacidad de los pulmones para el intercambio gaseoso (demostrada por un aumento de más de 10 veces en el consumo de oxígeno entre el reposo y el ejercicio)- un déficit morfológico tiene que ser intenso para restringir la función respiratoria. Debe ser incluso muy marcado para permitir su detección mediante

tests de función pulmonar en situaciones de reposo (14,73).

Así hay que distinguir la hipoplasia pulmonar unilateral o bilateral de los casos recogidos en este trabajo, de la hipoplasia lobar o de un lóbulo pulmonar, estudiada a fondo por primera vez por FELSON (74), describiendo una imagen radiológica característica de banda densa retroesternal, descrita también más tarde por CREMIN y BASS (75), debida a tejido de relleno extrapleural que permitía identificar la anomalía ya que existen muy pocas otras causas para explicar tal línea retroesternal. En este último caso, la alteración generalmente no provoca síntomas, constituyendo -en otras ocasiones- el substrato anatómico que favorece el desarrollo de bronquitis crónica o bronconeumonías frecuentes, ubicadas siempre en una zona delimitada (13).

Al revisar la literatura, vemos que aproximadamente el 20 % de los niños afectados de hipoplasia pulmonar tienen una expresión clínica precoz bajo la forma de una insuficiencia respiratoria severa, que la mayoría de las veces es irreversible (14,25). Así, la supervivencia es nula en los casos de hipoplasia marcada uni o bilateral de todo el pulmón, con una mortalidad que va del 74 al 100 % de los casos, según los autores (14,66), en las primeras 24 horas de vida, siendo prácticamente excepcionales los casos que han sobrevivido más de una semana.

2.5.2. Problemas de diagnóstico y tratamiento:

Hoy día existe un gran interés en el estudio de aquellos casos de hipoplasia pulmonar que sólo van asociados a hernia diafragmática congénita ya que, a pesar de una técnica quirúrgica satisfactoria y de unos cuidados pre y postoperatorios expertos adecuados, la mortalidad tras la intervención sigue siendo alta (40,73) (entre un 50-80 % según PINCKERT y GOLBUS (43)) por insuficiencia pulmonar.

De ahí los distintos trabajos para establecer el mejor momento para realizar la corrección quirúrgica (38,41), así como parámetros que nos puedan predecir un mejor o peor pronóstico (37,45,73,76,77) y técnicas de ventilación y tratamiento que permitan un mejor soporte para conseguir una mayor supervivencia (46,47,48,73,78).

En la actualidad, la reparación de la hernia diafragmática congénita fetal humana continúa representando un desafío formidable cuando conlleva asociada una hipoplasia pulmonar grave.

Hay pruebas experimentales tanto en la hernia diafragmática como -en menor grado- en oligohidramnios/uropatías obstructivas, de que la corrección del problema fetal, realizada en el tiempo oportuno, causa un retorno de la estructura y la función pulmonar hacia la normalidad, con la posibilidad de obtener un pronóstico clínico mejor (3,6,31,33,40).

De ahí la gran importancia de un diagnóstico prenatal lo más precoz posible, que puede tener un impacto

significativo en el tratamiento tanto del feto como de la madre.

Para este diagnóstico el método más utilizado en la actualidad son los ultrasonidos (ecografía), mediante los que se ha podido en multitud de ocasiones, si no diagnosticar, sí al menos sospechar la hipoplasia pulmonar por las alteraciones asociadas (oligohidramnios, agenesia renal, hernia diafragmática congénita, que puede diagnosticarse ecográficamente hasta en un 97 % de los casos (43),...).

En los últimos años, ha habido un interés creciente en la exploración de la anatomía fetal por medio de la resonancia magnética, en parte por el deseo de mejorar la cantidad y la calidad de información de estudios en el feto. Según MATTISON y ANGTUACO (79), en todos los embarazos se pueden observar corazón y pulmones; destacaron que podía obtenerse abundante información estructural del pulmón fetal y sugirieron la posibilidad de identificar incluso la madurez de dicho órgano en el producto, por medio de la resonancia magnética. También han destacado su utilidad para confirmar la presencia de anomalías fetales, en especial las concomitantes de oligohidramnios, como sucede con muchas hipoplasias pulmonares. No obstante, a pesar de todo esto, hay que recordar que no se ha precisado con toda exactitud su inocuidad en la embarazada.

2.6. MALFORMACIONES ASOCIADAS

Las malformaciones y anomalías diversas asociadas a la hipoplasia pulmonar han sido observadas repetidamente, hasta el punto que son mucho más frecuentes que la hipoplasia pulmonar simple, encontrándose entre un 96,3 % de los casos (14) y un 100 % (66,67).

Son muy diversas, estando algunas de ellas claramente relacionadas con la hipoplasia pulmonar en su etiopatogenia o embriológicamente, pero asociándose a veces a otras sin una clara relación.

También es variable la frecuencia con que se asocia a las distintas patologías. Así, destaca su frecuente asociación con las hernias diafragmáticas y malformaciones renales, en especial las agenesias renales, con las que la asociación de la hipoplasia pulmonar es casi la regla.

Según JOSEF WARKANY recogió en su capítulo de malformaciones congénitas del pulmón (11), el tórax a menudo es asimétrico y deformado. Pueden existir fusiones de costillas y cuerpos vertebrales. También han sido observados en pacientes afectados de hipoplasia pulmonar hendidura palatina, anormalidades de los dedos y de los pies. Aumento del timo ha sido descrito repetidamente. Fístula tráqueo-esofágica con atresia de esófago, comunicaciones entre el esófago inferior y los bronquios, atresias intestinales y ano imperforado pueden acompañar

esta anomalía pulmonar (12,80,81,82). También un pulmón hipoplásico separado del árbol bronquial puede ser conectado con el esófago. Hígado pequeño y bazo accesorios o supernumerarios han sido descritos. El corazón generalmente es grande y desplazado al lado afectado pero la dextroposición verdadera puede ocurrir también. Los defectos del septo interventricular e interauricular no son raros. Han sido encontradas coartaciones de la arteria pulmonar y persistencia de la vena cava superior izquierda. La asociación de hipoplasia pulmonar con retorno venoso pulmonar anómalo, hipoplasia de la arteria pulmonar derecha, abastecimiento arterial sistémico subdiafragmático al lóbulo inferior del pulmón derecho y malformaciones cardíacas han sido destacadas por JUE y cols.(83). Los riñones en herradura, poliquistosis renal y anomalías de los uréteres han sido observadas con relativa frecuencia. Microcefalia, meningoceles y espina bífida son raras complicaciones. También se ha visto en niños acondroplásicos.

Otras asociaciones recogidas en la literatura que habría que resaltar son:

- Con cromosomopatías (trisomía 13 o síndrome de PATAU, trisomía 18 o síndrome de EDWARDS, trisomía 21 o síndrome de DOWN, delección del brazo largo del cromosoma 13 (67,68,84,85), trisomía 7 (86)).
- Con otras alteraciones esqueléticas además de la acondroplasia, como son: artrogriposis congénita múltiple, osteogénesis imperfecta, enanismo tanatóforo (67,68,87).

- Con malformaciones adrenales (68).
- Con hidrops fetalis (68,88,89).
- Con otros síndromes no cromosómicos: PIERRE-ROBIN, EHLERS-DANLOS, HAUHART (67), JEUNE (distrofia torácica asfixiante)(90).
- Con el síndrome de PENA-SHOKEIR, del que hablamos anteriormente (49,50,51,52,53,54,55,57,58).
- Con anencefalia (45).
- Con defectos de la pared abdominal (gastrosquisis, onfaloceles, extrofia cloacal) (91).
- En asociación con el síndrome de anquilosis glosopalatina e hipodactilia (92).
- Asociada a secuestro pulmonar (93).

3.MATERIAL Y METODOS.

3. MATERIAL Y METODOS.

3.1. Población infantil estudiada.

El presente trabajo se inició en Noviembre de 1.985.

En él se estudian 89 casos de hipoplasia pulmonar procedentes todos ellos del Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y obtenidos, por un lado, mediante un estudio retrospectivo hasta Enero de 1.973 en el que se hallaron 85 casos, de los que entraron en este estudio 75 ; por otro lado, de un estudio prospectivo a partir de Noviembre del 85 hasta Enero del 89, apareciendo 19 casos, de los que sacamos los 14 restantes que entran en este trabajo.

Todos los casos fueron exitus, siendo condición indispensable para entrar en el presente estudio el haberse realizado estudio necrópsico y -en los casos retrospectivos- la existencia de preparaciones histológicas conservadas, ya que se revisaron de nuevo todas ellas para confirmar el diagnóstico anatomopatológico, aceptando como criterio excluyente para formar parte de este estudio el que no pudiera realizarse contaje alveolar radial.

El número total de autopsias infantiles realizadas entre los dos periodos fué de 2.025, con un número total de exitus de 4.277, esto es una media de 47,34 necropsias por cada 100 exitus. La distribución en el

tiempo se encuentra recogida en el capítulo de Iconografía y tablas, sin presentar variaciones valorables.

3.2. Parámetros utilizados y su método de obtención.

Han sido 58 variables las estudiadas en cada caso. Los protocolos están completos en 70 de ellos, faltando en el resto alguna variable (máximo tres para un mismo caso).

17 de estas variables eran datos clínicos obtenidos de las historias clínicas realizadas en dicho Hospital Infantil y en el Centro Maternal del mismo Hospital Universitario, cuyos recién nacidos son atendidos por Pediatras pertenecientes al primero: Número de protocolo de autopsia y número de historia clínica (recogidos para su debida identificación en revisiones ulteriores), sexo, supervivencia, edad materna, paridad, patología gestacional, gestaciones anteriores, rotura de membranas, existencia de sufrimiento fetal, presentación, producto, final del parto, líquido amniótico, edad gestacional, peso al nacer, Apgar al minuto.

Otras 4 variables son eminentemente anatomopatológicas: tipo de hipoplasia, relación peso pulmonar/peso pulmonar teórico, relación peso pulmonar/peso corporal y contaje alveolar radial.



Entre ellas hay que destacar el contaje alveolar radial, realizado de la siguiente manera: Una vez realizada la extirpación de los órganos del tronco en conjunto, con la técnica descrita por varios autores (94,95,96), con las modificaciones recomendadas para las autopsias de lactantes (96,97), se procede a la disección de los mismos. En los pulmones se inyecta formol a través de la tráquea, atando con cuerda fina ambos bronquios principales. Una vez inyectados se mantienen sumergidos en la misma solución 3 ó 4 días, procediéndose después a su apertura. La solución neutra tamponada de formalina utilizada en la conservación de las piezas está constituida por:

- Formaldehído al 37 - 40 %100 cc.
- Agua destilada900 cc.
- Fosfato sódico monobásico4 gr.
- Fosfato sódico dibásico6,5 gr.

Así se obtiene una solución de formaldehído a pH 7,0 (96), que es un fijador muy valioso que detiene la autólisis postmortem, manteniendo al mismo tiempo las piezas con una maleabilidad suficiente como para poder ser examinadas y fotografiadas. Se hacen cortes de cada uno de los lóbulos pulmonares.

El contaje alveolar se ha realizado siguiendo el método propuesto por EMERY y MITHAL (64) y seguido después por muchos autores, destacando el trabajo de REALE y ESTERLY (66): Se cuentan los septos alveolares

cruzados por una línea perpendicular trazada entre un bronquiolo terminal y la pleura o septo lobular más cercano, como ya antes vimos. Este proceder mide el número de vías aéreas en el lóbulo secundario y es idealmente adecuado para el material disponible en un estudio retrospectivo, puesto que los resultados son independientes del estado de expansión durante el tiempo de fijación del tejido.

La media del contaje alveolar para cada caso fué calculada sobre un mínimo de diez determinaciones en dos o tres secciones histológicas. Se consideró como valor normal medio 6,2 siguiendo a REALE y ESTERLY (66).

El peso teórico pulmonar se obtenía del recogido en la tabla realizada por Edith Potter (97) tras analizar 1.878 autopsias de fetos y recién nacidos menores de 48 horas que no estuvieran macerados, malformados ni con hemorragias, habiendo excluído los pulmones con neumonía o aspiración masiva de líquido amniótico.

En la relación peso pulmonar/peso corporal, se aceptó como valor normal medio 0,022 (66).

Las restantes variables estudiadas - existencia de malformaciones asociadas y tipos de las mismas - fueron obtenidas mediante estudio tanto clínico como necrópsico, que confirmó y completó el primero.

3.3. Método informático.

Dada la gran variedad de datos clínicos, anatómicos, morfométricos y de histología pulmonar de cada uno de los 89 casos de hipoplasia pulmonar, y la complejidad de su estudio y análisis, se recurrió a la utilización de un "equipo de computador personal", marca IBM, compuesto por:

- Unidad central de proceso CPV-CP dotada de 2 Kits de 640 Kb de memoria RAM.
- Monitor de color.
- Teclado en español.
- Impresora.

Para la elaboración de la base de datos, la información fué estructurada y organizada en forma de unidades experimentales, una para cada caso, denominadas FICHAS, y dotadas de 58 variables cada una de ellas. Todas las fichas fueron almacenadas en un disco duro de 20 Mb, previamente a su procesamiento por el ordenador.

Se utilizó el procesador de texto "Wordstar" para la presentación escrita.

3.4. Método estadístico.

El proceso de análisis de los datos fué llevado a cabo utilizando el programa de bioestadística SIGMA, con el complemento del programa "Harvard Graffics" para la presentación de los datos en gráficos (98,99,100,101,102).

4. RESULTADOS.

4. RESULTADOS.

La incidencia de hipoplasias pulmonares encontradas en nuestro estudio fué de 5,13 % de las necropsias infantiles, con una distribución por años recogida en el capítulo de Iconografía y tablas.

A continuación se analizan las 58 variables estudiadas en cada caso, una a una pero agrupadas según su significación.

4.1. DATOS SOBRE EL ESTUDIO CLINICO : Factores materno fetales.

4.1.1. Sexo: Predominan los varones, de los que se contabilizan 55 (61,8 %), sobre las hembras, de las que se recogen 34 (38,2 %), con una relación varón : hembra de 1,61. (Gráfico I)

4.1.2. Supervivencia: La edad de fallecimiento oscila desde recién nacido muerto o que fallece en las primeras 24 horas, hasta los tres y medio meses de vida. No obstante, la mayoría no sobrevive al primer día de vida, ocurriendo ésto en 67 casos (75,3 %); otros 14 fallecieron en el periodo neonatal precoz o primera semana de vida (15,7 %); 6 más entre la segunda y la cuarta semana (6,7 %); viviendo solo dos casos, más del primer mes de vida (2,2 %). (Gráfico II)

4.1.3.Edad materna: De los 70 casos en que se ha recogido la edad materna, ésta oscila entre 16 y 38 años (Gráfico III). Dos casos (2,9%) se encontraban en el grupo de madres adolescentes (menores a 18 años) y seis (8,6 %) en el de madres "añosas" (mayores a 35 años), siendo las edades más frecuentes las comprendidas entre 18 y 35 años con 62 casos (88,6 %).

4.1.4.Paridad materna: Se han distinguido tres grupos (Gráfico IV) dentro de los 86 casos con este parámetro: 26 eran madres primíparas, ésto es un 30,2 %; 54 eran multíparas (62,8 %) y los restantes seis casos (7 %) eran grandes multíparas, considerando éstas aquellas que han tenido 6 o más partos. No existía un valor estadístico significativo al relacionar esta paridad con la incidencia de hipoplasia pulmonar en los recién nacidos.

4.1.5.Patología gestacional: En 68 casos (el 76,4 %) el embarazo cursó sin patología. En los restantes 21 casos (23,6 %), hubo algún tipo de alteración, siendo la más frecuente la existencia de infecciones e hipertensión en 6 casos (6,7 %) cada una, seguida de hemorragias en 5 casos (5,6 %). La restante patología encontrada se recoge en el gráfico V. No era estadísticamente significativa su relación con las malformaciones aquí estudiadas.

4.1.6. Gestaciones anteriores: De las 60 mujeres multíparas, en 14 había antecedentes de polimalformados, abortos, mortinatos o cromosomopatías, siendo ésto un 23,4 %. Dentro de las cuatro categorías valoradas en esta variable, la más frecuente fué la existencia de aborto anterior en 9 casos (15 %), siendo en tres de ellos abortos repetidos. También en uno de los casos de mortinatos, éste se había repetido en dos ocasiones (Gráfico VI). No encontramos relación estadística significativa.

4.1.7. Rotura de bolsa: De los 88 casos en que está recogido este dato fué prematura en 13 (14,8 %); en 23 casos (26,1 %), fué intraparto, y en los 52 casos restantes (59,1 %), en las últimas 24 horas anteparto. (Gráfico VII).

La rotura de membranas más prematura fué 26 días anteparto.

No existía relación estadísticamente significativa con la hipoplasia pulmonar.

4.1.8. Sufrimiento fetal: Existió en 29 casos (32,6 %), siendo negativo en los restantes 60 (67,4 %). (Gráfico VIII).

4.1.9. Presentación: En 73 casos fué cefálica (82 %), siendo nalgas en 14 casos (15,7 %) y podálica en dos casos (2,2%), porcentajes, estos dos últimos, notablemente superiores a los obtenidos en un grupo de

partos elegidos al azar. (Gráfico IX)

4.1.10.Producto: Fué único en 87 casos (97,8 %) y múltiple, gemelar, en dos casos (2,2 %). (Gráfico X)

4.1.11.Final del parto: Fué espontáneo en 60 casos (67,4 %), siguiendo en frecuencia los que terminaron con alguna maniobra de ayuda manual (12 casos, 13,5 %) y seguidos de las cesáreas (11 casos, 12,4 %). (Gráf. XI)

4.1.12.Líquido amniótico: Se encontró de aspecto y cantidad normal en 47 casos (52,8 %) y meconial en 28 (31,5 %); había existencia de polihidramnios o "hidramnios" en 8 casos (9 %) y oligoamnios en 6 (6,7 %). (Gráfico XII)

4.1.13.Edad gestacional: De los 89 casos del estudio, 42 (47,2 %) fueron prematuros, incidencia marcadamente elevada; de ellos, 5 (5,6 %) de menos de 32 semanas de gestación; 45 fueron a término (de 37 a 42 semanas) (50,6 %) y dos postérmino (2,2 %) (más de 42 semanas). (Gráfico XIII)

4.1.14.Peso al nacer: Fueron normosomas, considerando como tales aquellos recién nacidos cuyo peso oscilara entre 2.500 y 4.000 gramos, 50 recién nacidos (56,2 %), siendo microsomas 34 (38,2 %) y macrosomas 5 (5,6 %). Entre los microsomas distinguimos entre bajo peso adecuado

y bajo peso para la edad gestacional, existiendo 21 casos (23,6 %) y 13 casos (14,6 %), respectivamente. (Gráfico XIV)

4.1.15. Apgar al minuto: Tuvieron un Apgar de 0 a 2 al primer minuto 28 recién nacidos (31,5 %); entre 3 y 6, 44 (49,4 %) y mayor a 7 sólo en 17 casos (19,1 %). (Gráfico XV). Normalmente el puntaje de Apgar es mayor a 7 en más del 90 % de todos los partos (55).

4.2. DATOS SOBRE EL ESTUDIO ANATOMICO.

4.2.1. Tipc de hipoplasia pulmonar: Del total de casos, en 73 de ellos (82 %) la hipoplasia era bilateral, siendo izquierda en 10 casos (11,2 %) y derecha en los seis restantes (6,7 %). (Gráfico XVI)

4.2.2. Estudio de los parámetros pulmonares: En todos los casos se realizó el contaje alveolar radial, basándonos en él para el diagnóstico de hipoplasia pulmonar (45,50,65,67).

En 86 de los 89 estudiados, pudo hallarse también la relación peso pulmonar / peso pulmonar teórico y peso pulmonar/peso corporal, en las que se basan otros autores (30,67).

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

4.2.2.1. Peso pulmonar / Peso pulmonar teórico (Tabla I) : La media obtenida fué de 0,47, con un rango de 1,08 entre unos valores mínimos de 0,11 y máximos de 1,19. Estaban distribuidos según el gráfico XVII encontrándose la mayoría de los casos (37 casos, 43 %) entre los valores de 0,26 a 0,50, seguidos de 28 casos (32,5 %) entre 0,51 y 0,75.

Comparando este parámetro en los casos de hernia diafragmática congénita con los casos de malformaciones renales, obtuvimos las frecuencias recogidas en el gráfico XVIII.

4.2.2.2.Peso pulmonar / Peso corporal (Tabla II):

Los valores medios fueron de 0,0091, con un rango de 0,079 entre unos valores mínimos de 0,001 y máximos de 0,08. Un 31,3 % se encontraba entre los valores de 0,0070 a 0,0099, seguidos de un 27,9 % entre 0,0040 a 0,0069 (Gráfico XIX). Las frecuencias de los distintos valores asociados a hernias diafragmáticas y malformaciones renales se recogen en el gráfico XX.

4.2.2.3.Contaje alveolar radial (Tabla III):

La media obtenida fué de 2,637, con un rango de 4,8 entre el valor mínimo de 0,1 al máximo de 4,9. El mayor porcentaje de casos (32,5 %) se hallaba en el grupo de 2,60 a 3,09, seguidos de 31,4 % entre 2,10 y 2,59. (Gráfico XXI)

4.3. MALFORMACIONES ASOCIADAS.

Sólo en tres casos (3,4 %) no había existencia de otras malformaciones asociadas, estando los restantes 86 casos (96,6 %) asociados a algún otro tipo de anomalía o malformación, las cuales analizamos a continuación:

El tipo de malformación hallado más frecuentemente en asociación con las hipoplasias pulmonares de nuestro estudio fueron las malformaciones renales, en un porcentaje de 47,2 % (42 casos). En cinco de estos casos se unían dos alteraciones diferentes, una en cada lado. El total estaba distribuido de la siguiente forma, por orden de frecuencias:

- Displasia quística bilateral.....16 casos
- Agenesia renal bilateral (Sínd.de Potter (2)).12 casos
- Agenesia renal derecha.....3 casos
- Enf.Poliquística renal tipo infantil.....3 casos
- Displasia quística unilateral derecha.....2 casos
- Displasia quística unilateral izquierda.....2 casos
- Agenesia renal izquierda.....2 casos
- Hidronefrosis derecha.....2 casos
- Enf.Poliquística renal tipo adulto.....1 caso
- Hidronefrosis bilateral.....1 caso
- Hipoplasia renal bilateral.....1 caso
- Ectopia renal unilateral.....1 caso
- Quistes renales aislados.....1 caso

El segundo y tercer grupo de malformaciones con mayor número de casos fueron las malformaciones de las vías urinarias y las malformaciones diafragmáticas, ambas con un porcentaje de 32,6 % (29 casos cada una). Se distribuían de la siguiente manera:

Malformaciones vías urinarias

- Hipoplasia vesical.....13 casos
9 de ellos asociados con agenesia ureteral bilateral.
- Agenesia ureteral bilateral.....9 casos
- Hidrouréter bilateral.....4 casos
- Agenesia ureteral derecha.....2 casos
- Hidrouréter derecho.....2 casos
- Agenesia trígono y uretra.....2 casos
- Agenesia ureteral izquierda.....1 caso
- Estenosis ureteral bilateral.....1 caso
- Hidrouréter izquierdo.....1 caso
- Duplicación ureteral.....1 caso
- Atresia uretral.....1 caso
- Duplicidad pélvica.....1 caso
- Dilataciones quísticas ureterales.....1 caso

Hernias diafragmáticas: Hemos considerado dentro de este grupo las eventraciones o relajaciones diafragmáticas por actuar de la misma manera en la patogenia de los pulmones hipoplásicos:

- Hernia diafragmática izquierda de BOCHDALEK...15 casos
- Hernia diafragmática derecha de BOCHDALEK.....6 casos
- Hernia diafragmática de MORGAGNI.....4 casos
- Eventración-Relajación diafragmática derecha...2 casos
- Eventración-Relajación diafragmática izquierda..1 caso
- Eventración-Relajación diafragmática central....1 caso

El orden de frecuencia de las siguientes malformaciones se recoge a continuación:

- Rasgos dismórficos.....27 casos (30,3 %)
- Malformaciones de los pies.....16 casos (18 %)
- Malformaciones genitales.....15 casos (16,9 %)
- Malformaciones digestivas.....15 casos (16,9 %)
- Malformaciones cardíacas.....12 casos (13,5 %)
- Malformaciones grandes vasos.....12 casos (13,5 %)
- Malformaciones cráneoencefálicas.....10 casos (11,2 %)
- Malformaciones de los miembros.....10 casos (11,2 %)
- Malformaciones línea media.....9 casos (10,1 %)
- Malformaciones hepáticas.....8 casos (9 %)
- Malformaciones tímicas.....8 casos (9 %)
- Bazo supernumerario.....5 casos (5,6 %)
- Enanismo tanatóforo.....3 casos (3,4 %)
- Malformaciones vertebrales.....2 casos (2,2 %)
- Páncreas ectópico.....2 casos (2,2 %)
- Otras.....30 casos (33,7 %)

Las malformaciones específicas halladas dentro de cada grupo están recogidas en las tablas siguientes:

Rasgos dismórficos

Facies de POTTER.....	12 casos
Facies dismórfica.....	4 casos
Facies PIERRE-ROBIN.....	4 casos
Orejas bajas.....	4 casos
Orejas en soplillo.....	1 caso
Pterigium colli.....	1 caso
Prognatismo.....	1 caso

Malformaciones de los pies

Pies equinovaros.....	6 casos
Pies en mecedora.....	4 casos
Pies talo valgo.....	3 casos
Pies zambos.....	1 caso
Pies en varo.....	1 caso
Focomelia.....	1 caso
Sindactilia.....	1 caso

Malformaciones genitales

Utero didelfo.....	6 casos
Criptorquidia bilateral.....	2 casos
Micropene.....	2 casos
Hipospadias.....	1 caso
Agnesia de labios y vagina.....	1 caso
Agnesia testicular derecha.....	1 caso
Agnesia genitales internos.....	1 caso
Hiperplasia células de Leydig testicul..	1 caso

Malformaciones digestivas

Ciego móvil.....	4 casos
Ano imperforado.....	2 casos
Agnesia anal.....	2 casos
Divertículo de MECKEL.....	2 casos
Atresia duodenal.....	1 caso
Atresia de íleon.....	1 caso
Atresia rectal.....	1 caso
Megacolon.....	1 caso
Quiste mesentérico.....	1 caso

Malformaciones cardíacas

Comunicación interventricular.....	5 casos
Hipoplasia cavidades izquierdas.....	3 casos
Comunicación interauricular.....	2 casos
Hipoplasia cardíaca.....	2 casos
Ductus persistente.....	1 caso
Fibroelastosis endocárdica.....	1 caso
Hemangioma valvular.....	1 caso
Cardiomegalia.....	1 caso
Atresia válvula mitral.....	1 caso

Malformación grandes vasos

Agenesia arterias renales.....	5 casos
Coartación aórtica preductal infantil.....	2 casos
Retorno venoso pulmonar anómalo.....	2 casos
Dextroposición aórtica.....	1 caso
Salida común tronco braquiocefálico-caróti- da izquierda.....	1 caso
Ausencia arteria pulmonar derecha.....	1 caso
Hipoplasia istmo aórtico y art.pulmon.dcha..	1 caso
Persistencia vena cava superior izquierda...	1 caso
Agenesia venas renales.....	1 caso
Anomalía salida arco aórtico.....	1 caso



Malformaciones craneoencefálicas

Acráneo.Anencéfalo.....	2 casos
Microcefalia.....	2 casos
Hidrocefalia.....	2 casos
Macrocefalia.....	1 caso
Escafocefalia.....	1 caso
Meningoencefalocistocele occipital.....	1 caso
Hipoplasia encefálica.....	1 caso

Malformaciones de los miembros

Polidactilia.....	3 casos
Agnesia de cúbito, radio y dedos.....	1 caso
Artrogriposis de codo.....	1 caso
Coxa vara bilateral.....	1 caso
Anquilosis de cadera.....	1 caso
Acortamiento de extremidades.....	1 caso
Pliegue simiesco en manos.....	1 caso
Sindactilia.....	1 caso
Malposición de los dedos de las manos.....	1 caso

Malformaciones de la línea media

Onfalocele.....	5 casos
Labio leporino central con palatosquisis...	2 casos
Atresia de coanas.....	1 caso
Paladar plano.....	1 caso

Malformaciones hepáticas

Fibrosis hepática congénita.....	2 casos
Lobulación anómala hepatoesplénica.....	2 casos
Malformación vías biliares intrahepáticas..	2 casos
Ausencia de vesícula biliar.....	1 caso
Quiste subcapsular.....	1 caso
Hígado poliquístico.....	1 caso

Malformaciones tímicas

Atrofia o involución tímica.....	3 casos
Hiperplasia tímica.....	2 casos
Hipoplasia tímica.....	1 caso
Hipertrofia tímica.....	1 caso
Timo ectópico (intratiroideo).....	1 caso

Otras malformaciones

Hidrops fetalis no inmunológico.....	3 casos
Osteogénesis imperfecta.....	3 casos
Síndrome de ZELLWEGER.....	1 caso
Síndrome de MECKEL-GRUBBER.....	1 caso
Síndrome de PIERRE-ROBIN.....	1 caso
Nesidioblastosis congénita.....	1 caso
Hiperplasia suprarrenal.....	1 caso
Agenesia suprarrenal.....	1 caso
Hipoplasia suprarrenal.....	1 caso
Síndrome de EDWARDS.....	1 caso
Síndrome de SALDINO-NOONAN.....	1 caso
Catarata congénita.....	1 caso
Hipoplasia de la caja torácica.....	1 caso

En diez casos (11,23 %) existían diversos grados de inmadurez pulmonar asociada. La hipoplasia fué primaria en tres casos.

Dada la mayor frecuencia encontrada, tanto en nuestro estudio como en la revisión de la literatura, de hipoplasias pulmonares (HP) asociadas a malformaciones renales y/o de las vías urinarias (MR) e hipoplasias pulmonares asociadas a hernias diafragmáticas congénitas (HDC), estudiamos las malformaciones que encontramos asociadas -a su vez- a estos dos grandes grupos, obteniendo lo siguiente:

	HP+MR	HP+HDC
- Rasgos dismórficos.....	20 casos.....	1 caso
- Malform. de los pies.....	11 casos.....	-
- Malform. genitales.....	7 casos.....	-
- Malform. digestivas.....	7 casos.....	3 casos
- Malform. cardíacas.....	4 casos.....	8 casos
- Malform. grandes vasos.....	7 casos.....	4 casos
- Malform. craneoencefálicas.....	3 casos.....	-
- Malform. de los miembros.....	4 casos.....	-
- Malform. de la línea media.....	1 caso.....	2 casos
- Malform. hepáticas.....	1 caso.....	-
- Malform. tímicas.....	1 caso.....	3 casos
- Bazo supernumerario.....	2 casos.....	-
- Malform. vertebrales.....	1 caso.....	-

5. D I S C U S I O N .

5. DISCUSION

La incidencia de 5,13 % de hipoplasias pulmonares sobre el total de necropsias infantiles encontrada por nosotros es menor que la recogida en la literatura, que oscilaba de 7,8 a 11,7 % de necropsias neonatales (18,69,70,71,72). No obstante, hay que señalar que nuestra incidencia la hemos calculado sobre necropsias INFANTILES, y sería mayor -probablemente similar a la de otros autores- si la hubiéramos calculado solo sobre necropsias de NEONATOS.

5.1. FACTORES MATERNOFETALES

5.1.1. Sexo: La mayoría de los autores consultados coinciden en que no existe un predominio de sexo significativo en la hipoplasia pulmonar, siendo afectados igualmente varones y hembras (11), o con una proporción que varía de 1,4 : 1 respectivamente, en la revisión de 27 casos realizada por SANCHEZ NAVARRO y cols. (14) a 1,75:1 en la de PAGE y STOCKER de 77 casos (68). No obstante, según POTTER y CRAIG, en los casos de hipoplasia pulmonar primaria, esta relación aumenta a dos varones por cada hembra (103).

En este estudio, hemos hallado una relación varón:hembra de 1,61:1, coincidente con los autores citados. En los tres casos de hipoplasia pulmonar primaria -a diferencia de lo reportado por POTTER y CRAIG, aunque

son pocos casos- dos eran hembras y uno varón.

5.1.2.Edad de fallecimiento: La gran mayoría de estos niños fallecen en el periodo neonatal precoz, es más, fallecen en las primeras 24-48 horas.

Así, en el estudio de 62 casos realizado por REALE y ESTERLY (66), ningún recién nacido sobrevivió más de un día, y en los 27 casos estudiados por SANCHEZ NAVARRO y cols.(14), 74,07 % fallecieron en las primeras 24 horas y 14,81 % entre las primeras 24 y 48 horas, sin sobrepasar ningún caso la primera semana de vida.

En nuestro estudio, coincidimos con SANCHEZ NAVARRO con un 75,3 % de fallecidos en las primeras 24 horas y 15,7 % entre las 24 y 48 primeras horas, pero sí encontramos 8 casos (9 %) que vivieron más de una semana, llegando -incluso- uno de ellos, a cumplir los tres y medio meses de vida.

No encontramos relación estadísticamente significativa entre la edad de defunción y el peso al nacer, a diferencia de KNOX y BARSON (72), quienes proponen el fallecimiento temprano (principalmente dentro de la primera semana de vida) como una característica particular de la hipoplasia pulmonar en niños de peso menor a 2,5 Kilos. Esta edad de fallecimiento está relacionada en cambio con el tipo de hipoplasia : 82,2 % de las bilaterales fallecieron el primer día de vida frente a sólo un 43,7 % de las unilaterales ($p < 0,001$). La relación hallada entre la edad de fallecimiento y el contaje alveolar

radial (CAR) nos muestra una muerte más precoz en aquellos casos con CAR menor o igual a 3,09 ($p < 0,05$), con los resultados mostrados en la tabla IV.

Tampoco fallecían antes al tener malformaciones cardíacas o de los grandes vasos asociadas, así como tampoco influían las alteraciones tímicas. Incluso era menor el porcentaje de los fallecidos el primer día con hernia diafragmática, respecto al resto de los casos.

Por el contrario, sí fallecían más precozmente los casos que se asociaban a malformaciones renales, con un 90,4 % de muertes el primer día de vida frente al 61,7 % en el grupo que no tenía malformación renal ($p < 0,05$). Lo mismo sucedía con los que padecían malformaciones de las vías urinarias ($p < 0,05$). Esto sucede a pesar de los contajes alveolares radiales distribuidos de forma similar en los distintos grupos de malformaciones.

5.1.3. Edad materna: El embarazo temprano, especialmente cuando se combina con baja paridad, conlleva una alta incidencia de muerte por anomalías congénitas. La experiencia británica demuestra que la tasa de mortalidad perinatal por complicaciones derivadas de estas anomalías, aumenta entre niños de mujeres menores de 20 años de edad, en comparación con aquellos de madres entre 20 y 34 años. No obstante, de todas las malformaciones, las más frecuentes son las del sistema nervioso central (7).

También existe una relación bien demostrada entre edad materna avanzada (>35 años) y varias alteraciones cromosómicas, siendo considerados los hijos de estas madres como fetos de alto riesgo (104,105).

Sin embargo, no hay una evidencia clara de la influencia de la edad materna en la patología aquí estudiada y, por otro lado, la distribución de edades maternas halladas en nuestro estudio coincide con la de un grupo de madres control escogidas al azar.

5.1.5.Patología gestacional: De las seis madres de nuestro grupo estudiado que habían padecido infecciones durante la gestación, habría que destacar un caso de gripe en el primer trimestre y otro de varicela al sexto mes de gestación, siendo el resto de las infecciones localizadas (urinarias bajas, mastitis) y tratadas con antibióticos o antisépticos no teratogénicos. No obstante, las virasis pueden producir infección intrauterina o neonatal, pero rara vez se asocian a malformaciones (104).

En los seis casos con hipertensión, destaca la existencia de sufrimiento fetal en cuatro de ellos, con prematuridad en dos casos y amenaza de aborto en el primer trimestre en otro caso.

De los cinco casos de hemorragias, cuatro fueron en el primer trimestre, siendo dos de ellos tratados con progestágenos.

El caso que estuvo expuesta a rayos X en el segundo

mes de gestación, entra en el periodo crítico de 2 a 6 semanas (104), pero las alteraciones descritas tras irradiación van desde roturas cromosómicas hasta retraso general del crecimiento o retraso mental, sin haberse descrito como frecuente la patología aquí estudiada.

Destacar también el caso de distiroidismo (hipotiroidismo), al parecer asociado -según diversos autores- a mayor frecuencia de anomalías cromosómicas en los hijos (104) pero no a hipoplasias pulmonares.

Así, no encontramos relación estadísticamente significativa entre estos antecedentes gestacionales o la patología gestacional hallada en la totalidad de los casos y la hipoplasia pulmonar, así como tampoco con ninguna de las malformaciones asociadas.

5.1.6. Gestaciones anteriores: Pueden considerarse gestantes de alto riesgo malformativo aquellas que tienen antecedentes de hijos anteriores malformados o afectados de cromosopatías (104,105), especialmente si además existe una historia asociada de abortos o mortinatos. Así, aunque no se le conoce ningún tipo de herencia a la hipoplasia pulmonar, sí puede existir en otras malformaciones que se asocian con ella al producir oligoamnios (por ejemplo, riñoñes poliquísticos). No obstante, sólo en uno de los 14 casos con estos "antecedentes patológicos gestacionales" encontrados en nuestro estudio, estaba recogida una alteración de las posible-

mente asociadas con hipoplasia: recién nacido muerto con hidrops fetalís no inmunológico, en aquel caso sin hipoplasia pulmonar asociada. En la mayoría de los casos no estaba descrito el síndrome polimalformativo.

Tampoco en el estudio realizado por SANCHEZ NAVARRO y cols. (14) encontraron antecedentes de malformaciones.

5.1.7. Rotura de membranas: La incidencia de rotura prematura de membranas (RPM) varía entre el 1,6 y el 14% de todos los partos según los autores (7). El amplio espectro de incidencia informado se ha atribuido a diferencias en las poblaciones sobre las cuales se basan los informes (se ha sugerido que la RPM se asocia con bajo nivel económico). Sin embargo, algunas de las diferencias estadísticas pueden estar relacionadas con la no documentación de la entidad en la historia clínica de pacientes privadas. No obstante, una razón más probable para el amplio espectro de incidencia informado es la falta de una definición clara de RPM. Técnicamente, la rotura de membranas es prematura cuando precede al comienzo de trabajo de parto en cualquier lapso de tiempo, siendo esta definición independiente de la edad gestacional. El periodo de latencia es el lapso desde la rotura de membranas hasta el comienzo del trabajo de parto.

Se observa un aumento significativo de las tasas de morbilidad luego de 24 horas (7), siendo éste el tiempo que nosotros hemos considerado mínimo para hacer el

diagnóstico de RPM.

Así, en nuestro estudio se han dado 13 casos (14,8 %), porcentaje ligeramente más alto al límite superior de los encontrados por los distintos autores.

Según el trabajo de NIMROD y cols. sobre el "efecto de la rotura prolongada de membranas sobre el desarrollo fetal" (30), el riesgo de hipoplasia pulmonar es sólo de 1,4 % cuando la rotura se produce después de la 26 semana de gestación. Este riesgo aumenta si el periodo latente es mayor de 5 semanas.

THIBEAULT y cols., en cambio, tras su estudio de 76 recién nacidos pretérminos con RPM mayor a cinco días (29), concluyen que tan poco tiempo como seis días de periodo latente, si va asociado con oligohidramnios severo, es suficiente para producir una hipoplasia pulmonar. No obstante, todos sus casos eran productos de gestaciones - o igual a 34 semanas.

En 7 de nuestros 13 casos de RPM (53,8 %), el feto ya estaba a término cuando sucedió ésta. En los restantes seis casos, los tiempos de gestación oscilaron entre 32 semanas (1 caso) y 36 semanas (2 casos), siendo los tiempos de los tres casos restantes de 34 semanas de gestación. Como vimos en los resultados, el tiempo máximo de latencia recogido en nuestro estudio fué de 26 días, con sólo otro caso con RPM mayor a cinco días (una semana).

Tampoco había relación estadísticamente significa-

tiva entre estas RPM y ninguna de las patologías asociadas.

5.1.8. Sufrimiento fetal: Recogida su existencia en el 32,6 % de nuestros casos, llama la atención frente a menos del 10 % existente en el total de los partos (106).

5.1.9. Presentación: Hay que destacar la alta incidencia de presentaciones de nalgas, que nosotros hemos diferenciado en "nalgas manifiesta" y "podálicas", siendo el total de casos de nuestro estudio de 16 (17,9 %), comparado con el 3-4 % de todos los partos.

La incidencia es mayor en prematuros (18-20 %), disminuyendo a medida que el embarazo se acerca a término (2-3 %)(7). De los 16 casos aquí recogidos, siete fueron partos pretérminos, entre 30 y menos de 37 semanas de gestación.

Por otro lado, de los 14 casos con presentación de nalgas, sólo 3 de ellos (21,5 %) no se asociaban a malformaciones renales o de las vías urinarias, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), así como en 10 de estos casos (71,4 %) existían rasgos dismórficos ($p < 0,01$). Esto no es de extrañar, dada la mayor asociación de malformaciones renales con oligoamnios -como luego veremos- que impide una normal movilización del feto a término, favoreciendo las presentaciones anormales. Lo mismo podríamos decir de los rasgos

dismórficos asociados, en especial de la facies de -
Potter.

5.1.10.Producto: Nuestra proporción de embarazos múltiples, 2,2 % (2 casos), es ligeramente superior a la recogida en la literatura: 1,25-1,3 % (7,106), siendo - no obstante- muy pocos casos para tener una significación estadística.

5.1.11.Final del parto: Destacar -quizás- el alto número de partos con necesidad de, lo que podríamos llamar, "asistencia médica activa", 29 casos (32,6 %), explicado en parte por el mayor número de presentaciones de nalgas y sufrimiento fetal, que hacen necesaria esta ayuda.

Resaltar que los tres casos de enanismo (100 %) tuvieron un final del parto no espontáneo, dos de ellos por cesárea y uno con ayuda manual (podálica) ($p < 0,01$).

5.1.12.Líquido amniótico: Tanto el déficit como el exceso de líquido amniótico deben hacer sospechar una malformación fetal (104). Y -aún más- en el estudio de 62 casos de oligohidramnios realizado por MOORE y cols. encuentran una incidencia de hipoplasia pulmonar en un 33 % (107).

Entre las etiologías del oligohidramnios se encuentra la RPM, la agenesia renal bilateral (síndrome de

POTTER) y la uropatía fetal obstructiva, todas ellas relacionadas con la hipoplasia de los pulmones (6,7,29,30,104). Esta se halla con mayor frecuencia en los casos de oligoamnios severo (60 % frente a un 6 % en oligoamnios moderado (107)). Este grado más severo de oligoamnios va asociado generalmente con anomalías renales o/y del tracto urinario.

Nuestra incidencia de 6 casos (6,7 %) de oligoamnios, coincide con la hallada por SANCHEZ NAVARRO y cols.(14) de 7,4 %, y en todos ellos existían malformaciones renales asociadas ($p < 0,01$).

El oligoamnios de larga duración (>5 semanas) tiene lesiones placentarias distintivas: amnion nodosum (7), el cual también se halla en 0,6-1 % de todas las placentas a término, pero que nosotros no hemos encontrado en ningún caso.

Por otro lado, las malformaciones fetales están asociadas con el hidramnios en 22 a 43 % de todos los casos (7,104), estando incluidas en ellas las hernias diafragmáticas congénitas y malformaciones renales como los riñones poliquísticos, relacionados ambos con la hipoplasia pulmonar.

La incidencia de hidramnios recogida en la literatura varía de 0,002 a 0,027 % en casos agudos a 0,08 % de casos crónicos (7). En nuestro estudio no hemos hecho esta diferencia pero nuestra incidencia del 9 % (8 casos) es bastante superior a la suma de ambas, y también mayor a la encontrada por SANCHEZ NAVARRO de 3,7%



(14).

No obstante, pensamos que en este parámetro hay que tener en cuenta varios factores:

-El escaso control ecográfico, por no decir nulo, e imperfecto, en gran parte de los embarazos de los primeros casos recogidos.

-El no control de muchos de los casos en el mismo centro donde tuvo lugar el parto, por lo que el diagnóstico de la cantidad de líquido amniótico se hace de una manera muy subjetiva, "de visu", durante el mismo, y muchas veces guiándose el tocólogo por lo que dice la parturienta al llegar con la bolsa rota.

Por ello, creemos que es muy difícil el diagnóstico exacto de la patología del líquido amniótico, en cuanto a volumen se refiere, al menos en este estudio.

Por otro lado, encontramos líquido meconial en 28 casos (31,5 %), frente a la incidencia del 8,8 % de 1.000 nacidos vivos en la serie de GREGORY (108), lo que nos indica una más alta proporción de asfixias anteparto o intraparto con sufrimiento fetal.

5.1.13. Edad gestacional: La incidencia de gestaciones finalizadas pretérmino (menos de 37 semanas) en la literatura es del 7,7 a 9,4 % según las distintas series estadísticas (7). Nuestra incidencia es significativamente mayor, con un 47,2 % de partos pretérminos (de ellos un 5 % menor a 32 semanas). En cambio, los

embarazos prolongados (>42 semanas) obtenidos en este estudio son menos (2,2 % = 2 casos) que la incidencia encontrada en la literatura (5-15 %) (7).

Tampoco coincidimos con la incidencia encontrada por SANCHEZ NAVARRO (14), siendo menor la suya de pretérminos (33,3 %) aunque también mayor que la de la literatura, y mayor -coincidiendo con la literatura- la de postérminos (14,81 %).

5.1.14. Peso al nacer: Entre las condiciones asociadas con retraso del crecimiento fetal se encuentran (7):

-Agnesia renal, por lo que incluso se ha sugerido la posibilidad de que los riñones tengan un papel en el crecimiento fetal, según THORBUN y cols., debido al oligoamnios resultante por no funcionamiento de éstos. Se sabe que el feto deglute grandes cantidades de líquido amniótico y es capaz de absorber y digerir las proteínas. La presencia de poco líquido amniótico podría alterar esta posible fuente de nutrición fetal.

-Gestación múltiple.

-Anomalías congénitas y cromosómicas fetales.

-Enfermedades maternas.

La incidencia de recién nacidos que pesan menos de 2.500 gramos varía entre el 6 y el 16 % (15), siendo aproximadamente de 1/3 a la mitad de ellos, de una edad gestacional de 37 semanas o más.

En nuestro estudio, la cifra total de recién nacidos de bajo peso fueron 34 casos (38,2 %), siendo 21 de

ellos de un bajo peso adecuado a la edad gestacional. Esto podría ser debido a las alteraciones antes citadas, existentes en los casos de nuestro estudio. Así, cinco de los casos de agenesia renal bilateral recogidos tenían un peso bajo para su edad gestacional y cuatro un bajo peso pero adecuado a su edad, siendo sólo tres casos normosomas.

5.1.15. Apgar al minuto: La evaluación del Apgar realizada al minuto de vida es un índice de asfixia y de la necesidad de una ventilación asistida (15), de ahí el haber recogido este dato como posible índice de la patología pulmonar. Se considera que no existe asfixia con una puntuación de Apgar de 7-8 (según los autores) a 10, encontrándose ésta en más del 90 % de todos los partos (106); asfixia "leve"- "moderada" con un puntaje de 3 a 6 y asfixia "grave" con un Apgar de 0 a 2. En nuestro estudio sólo 17 casos (19,1 %) tenían una puntuación mayor o igual a 7 en el primer minuto, a diferencia de la frecuencia encontrada en todos los partos, con más del 90 % con esta puntuación (55); la mayoría estaban comprendidos entre 3 y 6 (49,4%) y existía un alto porcentaje (31,5 %) de asfixias graves.

Relacionando la puntuación de Apgar con los distintos grupos de malformaciones que encontramos asociadas a la hipoplasia pulmonar, nos llamó la atención, que en el 96,3 % de los casos que mostraban

rasgos dismórficos, este puntaje fué menor a 7 ($p < 0,05$), no existiendo relación significativa con el resto de las malformaciones.

5.2. ESTUDIO ANATOMICO

5.2.1. Tipo de hipoplasia: La mayoría de los autores consultados consideran más frecuente la hipoplasia pulmonar izquierda cuando ésta es unilateral (11,14,103). En este estudio destaca la elevada proporción de casos bilaterales (82 %) comparados con los 59,25 % encontrados por SANCHEZ NAVARRO y cols. (14). Por otro lado, coincidiendo con los artículos publicados y datos recogidos en la literatura, de los 16 casos unilaterales (18 %), 10 casos (11,2 % del total) son izquierdos. Destacar que 13 de estos casos unilaterales estaban asociados a hernia diafragmática ($p < 0,001$), y que -por el contrario- los 27 casos que presentaban rasgos dismórficos (esto es, el 100 %), tenían una hipoplasia bilateral asociada ($p < 0,005$).

5.2.2. Parámetros pulmonares: Los criterios diagnósticos de hipoplasia pulmonar más comunmente aceptados en la actualidad son la relación Peso Pulmonar / Peso Corporal y la disminución del contaje alveolar radial determinado por métodos morfométricos (35,50,64,65,66,67), aunque con pequeñas variaciones entre unos y otros

autores respecto al primer parámetro. Así, LAZJUK y cols.(67) consideran la existencia de hipoplasia cuando el peso pulmonar es menor o igual a 1,4 % del peso corporal total en mortinatos, y menor o igual a 1,8 % del peso corporal total en nacidos vivos.

Por su parte, ASKENAZI y PERLMAN (65) sugieren la realización del conteo alveolar radial después de obtener la relación peso pulmonar / peso corporal basándose en los resultados de ésta, como ya indicamos en el apartado de concepto de hipoplasia.

En discordancia con los trabajos antes citados, ya vimos como COONEY y THURLBECK (61) consideran el volumen pulmonar el mejor predictor de hipoplasia pulmonar, siendo para ellos, unido al conteo alveolar radial, el mejor criterio diagnóstico y considerando fiable la proporción peso pulmonar / peso corporal sólo si está severamente disminuida.

En este trabajo, hemos tomado como parámetros pulmonares el peso pulmonar, en lugar del volumen pulmonar, comparándolo con el peso pulmonar teórico para cada recién nacido; la relación peso pulmonar / peso corporal y el conteo alveolar radial.

5.2.2.1. Peso pulmonar/Peso pulmonar teórico (tabla I): Hay que tener en cuenta, como comentamos anteriormente, que el peso pulmonar puede llevar consigo errores potenciales debido al aumento del mismo que puede pro-

ducirse por congestión, edema o infección. No obstante, en cualquier caso, esto solo aumentaría los falsos negativos.

5.2.2.2. Peso pulmonar/peso corporal (tabla II): Los valores medios fueron de 0,0091, con un rango de 0,079 entre unos valores mínimos de 0,001 y máximos de 0,08. Notablemente inferiores a los valores obtenidos por REALE y ESTERLY para 24 casos controles cuya media era de 0,022 +/- 0,002 con un rango entre 0,013-0,030 (66).

Hallando la correlación con el tipo de malformación asociada, los valores más bajos obtenidos por ellos fueron en los casos de hernia diafragmática, con una media de 0,003 +/- 0,002 y un rango entre 0,003 y 0,017. No sucede esto en nuestro estudio, sin apreciar diferencias notables influenciadas por el tipo de malformación, como se observa en el gráfico XX donde hemos recogido las hernias diafragmáticas congénitas y las malformaciones renales por ser las más representativas.

También en este punto -como en el anterior- el peso pulmonar puede llevar consigo errores potenciales al estar falsamente incrementado. Asimismo, su proporción respecto al peso corporal puede ser alta en casos como los anencéfalos debido a la falta del peso correspondiente a la masa cerebral (50,61), o en casos de recién nacidos con bajo peso. Por el contrario, esta proporción puede estar disminuída en recién nacidos macrosomas.

5.2.2.3. Contaje alveolar radial: Como se ve en el gráfico XXI nuestros valores son notablemente inferiores a los hallados por otros autores en los grupos control, con una media en esos grupos de $6,2 \pm 0,1$ (66) y $4,9$ (64) según los distintos trabajos. Nos llama la atención por otro lado, la gran mayoría de casos con contajes menores a $3,10$, el $79,77\%$.

REALE y ESTERLY encuentran el contaje más bajo en los casos de anomalías renales con una media de $4,2 \pm 0,2$ (66).

En nuestro estudio también es mayor el número de casos de malformaciones renales con contaje alveolar radial bajo -como se ve en el gráfico XXII- siendo en 23 de los casos ($54,7\%$) menor a $2,59$; no obstante, no es muy notable esta diferencia comparándolos con los de las hernias diafragmáticas (14 casos, esto es $44,7\%$, también menor a $2,59$). Por el contrario, sí son valores ostensiblemente inferiores a los obtenidos por los anteriores autores citados.

Correlacionando esta variable con las dos anteriores -Peso pulmonar/peso pulmonar teórico y peso pulmonar/peso corporal- no se encuentra significación estadística en el segundo caso, pero sí en el primero, con una $p < 0,05$, siendo por tanto este parámetro más fiable en el diagnóstico de hipoplasia pulmonar.

Según TARROCH y cols. (85), tan solo un centímetro cúbico de tejido pulmonar obtenido mediante una mínima

toracotomía, es suficiente para realizar el contaje alveolar radial de un pulmón y poder asegurar así el diagnóstico de hipoplasia, constituyendo ésto uno de los parámetros más importantes en cuanto a la actitud quirúrgica y al comportamiento postquirúrgico, refiriéndose en su trabajo a niños con síndrome de DOWN que padecen un defecto cardíaco.

En nuestra opinión, tenemos nuestras dudas sobre la fiabilidad de un contaje alveolar realizado en tan poca cantidad de tejido, cuando lo correcto es hacer un mínimo de diez determinaciones (64,66). No obstante, es un dato a tener en cuenta que, quizás, podría ser de utilidad en casos como la hernia diafragmática congénita para sentar un pronóstico y -según él- una actitud terapéutica dependiendo del grado de hipoplasia asociado.

5.3. MALFORMACIONES ASOCIADAS:

En un 96,6 % de nuestros casos (n=86) existían otras malformaciones asociadas, coincidiendo con el estudio de SANCHEZ NAVARRO (14).

Prácticamente en todos los trabajos consultados, la anomalía más frecuentemente asociada a la hipoplasia pulmonar es la hernia diafragmática congénita (14,66,67,68,72,103), siendo seguida o igualada en frecuencia por las malformaciones renales (14,66,67,68), y en un porcentaje que varía entre 23,25 % (66) y 48,14 % (14) para las hernias diafragmáticas y 22,38 % (68) y 36,60 % (14) para las malformaciones renales.

En este trabajo se invierte la frecuencia de estos dos grupos de malformaciones asociadas, encontrando con mayor frecuencia malformaciones renales en una proporción de 47,2 % (42 casos), coincidiendo con el trabajo publicado por WIGGLEWORTH y DESAI (18), seguidas de las malformaciones de las vías urinarias y diafragmáticas con un porcentaje de 32,6 % ambas (29 casos cada una).

Los tipos de malformación renal hallados con mayor frecuencia en nuestros casos (Displasia quística bilateral y Agenesia renal bilateral) coinciden, aproximadamente, con los recogidos en las series de PAGE y STOCKER (68) y -sólo la agenesia renal- con la de REALE y ESTERLY (66).

Todos los casos de malformaciones de las vías urinarias iban asociadas a malformaciones renales, aunque

no viceversa.

Entre las hernias diafragmáticas asociadas con hipoplasia pulmonar, la encontrada en mayor número de casos en nuestro estudio fué la hernia diafragmática izquierda de BOCHDALEK (15 casos de 29, 51,7 %), coincidiendo con la más frecuente según la literatura (15).

Es ya conocida la participación de la facies descrita por Potter (103) (nariz aplanada, barbilla ahuecada, pliegue prominente bajo el labio inferior, un prominente surco infraorbitario que corre hacia abajo y afuera del canto interno, y grandes y planas orejas de baja implantación con anormal formación del hélix y antehélix) en la denominada tetra del oligohidramnios, junto con malposiciones de los miembros, crecimiento intrauterino retardado e hipoplasia pulmonar (29,35,109). En este trabajo la hemos hallado en 12 de los 27 casos con rasgos dismórficos; en 8 de ellos se asociaba a agenesia renal bilateral, encontrándose en los restantes cuatro casos, tres con displasia quística bilateral y uno con enfermedad poliquística renal tipo infantil. En tres de los embarazos se recogía la presencia de oligoamnios, aunque ya comentamos con anterioridad la dificultad existente en el diagnóstico de la patología del líquido amniótico, por lo que podrían ser más los casos existentes. En cuatro casos hubo un crecimiento intrauterino retardado y en cinco una malposición de los miembros. Así, la tetra completa del oligoamnios se reunía en cuatro casos aunque solo en tres de ellos se había

diagnosticado la falta de líquido amniótico.

En cuanto a la hiperplasia tímica encontrada en dos casos, sólo he hallado dos trabajos en la literatura en el que se asocia con hipoplasia pulmonar, siendo uno el caso de un recién nacido con un síndrome de BECKWITH - WIEDEMAN y una hiperplasia tímica masiva causante de la hipoplasia, probablemente por ocupación del espacio intratorácico (110), y otro un caso de síndrome de PENA - SHOKEIR (51). No sucede así en nuestros casos, en los que creemos debida la hipoplasia, al menos en mayor grado, a la hernia diafragmática acompañante, aunque pudiera contribuir algo la mencionada hiperplasia tímica. Lo mismo sucedería en el caso de hipertrofia.

La hipoplasia pulmonar asociada con hidrops fetalis parece ser debida a la compresión producida sobre los pulmones por los grandes derrames en las cavidades serosas (89). En dos de los tres casos de hidrops fetalis no inmunológico recogidos en nuestra serie, se asocia la presencia de polihidramnios, coincidiendo con los hallazgos de ANDERSEN y cols. (89) que lo consideran el signo clínico más constante asociado, por lo que ellos aconsejan la realización de ecografías y cardiotocografías para detectar estos casos y seleccionar el mejor momento para el parto. También en uno de estos casos se encontró hiperplasia de las células de LEYDIG, ya encontrada de forma común en el estudio de 40 casos de hidrops fetalis no inmune realizado por MOSTOUFI-ZADEH y

cols.(88).

NAKAMURA y cols.(111) sugieren en 1.985 estudiando casos con síndrome de POTTER, que los pulmones funcionalmente inmaduros podrían ser un rasgo de dicho síndrome, similar a la enfermedad de la membrana hialina. Son diez los casos encontrados en este trabajo en los que existe la asociación inmadurez pulmonar e hipoplasia, sin corresponder la primera a la edad gestacional. De ellos, tres se asociaban a agenesia renal bilateral (síndrome de POTTER) acompañando los restantes casos a dos hernias diafragmáticas, una displasia quística renal bilateral, una coartación aórtica con comunicación interventricular, una agenesia renal derecha con displasia quística izquierda, una agenesia renal izquierda con displasia quística derecha y uno con hidrops fetalis no inmunológico.

En cuanto a los tres casos recogidos con hipoplasia pulmonar sin otra malformación asociada destaca:

- Prematuridad en los tres casos (dos con 32 semanas de gestación y uno con 27 semanas).
- Historia materna de abortos anteriores en dos casos.
- Amenaza de aborto en los tres casos.
- Polihidramnios en uno de los casos.
- Contaje alveolar más bajo de toda la serie en un caso, hallándose también los otros dos en la segunda categoría inferior de la división establecida en este trabajo.

Si tenemos en cuenta la división en cinco categorías de los casos de hipoplasia primaria realizada por CURRARINO y WILLIAMS (62) y que describimos en la introducción, nuestros tres casos estarían dentro de la categoría de hipoplasias simples, siendo raros los casos recogidos en la literatura (62,112).

6. RESUMEN.

6. RESUMEN

Iniciamos este estudio sobre las hipoplasias pulmonares, formando parte de un grupo de trabajo constituido en el hospital Infantil, para efectuar un estudio colaborativo de las malformaciones en la infancia, por su gran papel en la mortalidad perinatal.

En él, estudiamos 89 casos de hipoplasia pulmonar, todos ellos procedentes del Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío y obtenidos, por un lado, mediante un estudio retrospectivo hasta Enero del 73 consiguiendo 75 de los casos estudiados; por otro lado, de un estudio prospectivo desde Noviembre del 85 a Enero del 89 obteniendo los 14 casos restantes.

Todos los casos debían ser exitus, ya que nuestro trabajo se basa en el estudio anatomoclínico de estas malformaciones, por lo que era imprescindible su estudio necrópsico.

El diagnóstico de hipoplasia pulmonar fué realizado tras el exámen anatomopatológico basándonos en los siguientes criterios:

- Relación peso pulmonar/peso pulmonar teórico, en cada caso, menor a uno.
- Relación peso pulmonar/peso corporal, en cada caso, menor a 0,022 (66).
- Contaje alveolar radial menor a 6,2 (66). Este último ha sido considerado condición fundamental para el

diagnóstico. Los dos primeros criterios se cumplen en la mayoría de los casos aunque no siempre.

En los casos recogidos de forma retrospectiva, fué condición necesaria una buena conservación de las preparaciones histológicas obtenidas al realizarse la necropsia, para poder efectuar este contaje alveolar.

Hay varias teorías embriopatogénicas sobre la producción de la hipoplasia pulmonar. Podríamos resumirlas en las siguientes condiciones necesarias para un correcto desarrollo del pulmón:

- Una presión intrapulmonar positiva, creada por la producción de "líquido pulmonar" que fluye saliendo por la orofaringe, la cual provoca esta resistencia o presión positiva a su paso (5,6,16).
- Movimientos respiratorios normales durante el transcurso de la vida fetal (6,17,18,19).
- Cantidad normal de líquido amniótico (34,35).
- No existencia de lesiones o alteraciones del tórax que ocupen espacio o creen un aumento de presión intratorácica, destacando como más demostrativa la hernia diafragmática congénita (6).

En estas condiciones nos basamos para analizar otro grupo de variable: Patología gestacional, rotura de membranas con su influencia en la cantidad de líquido amniótico, líquido amniótico, Apgar al minuto y malformaciones asociadas.

Estos y el resto de los datos estudiados, fueron conseguidos de las historias clínicas e informes

necrópsicos, analizándose en total los siguientes parámetros o variables: sexo, supervivencia, edad materna, paridad, patología gestacional, gestaciones anteriores, rotura de membranas, existencia de sufrimiento fetal, presentación, producto del parto, final del parto, líquido amniótico, edad gestacional, peso al nacer, Apgar al minuto, tipo de hipoplasia y malformaciones asociadas, además de los tres anteriores citados como criterios diagnósticos.

Encontramos una incidencia de 5,13 casos de hipoplasia pulmonar por cada 100 necropsias infantiles realizadas, con una distribución en los distintos años sin diferencias significativas.

Era ligeramente más frecuente en varones, con una relación varón:hembra de 1,61:1, y falleciendo el 91 % de los casos en las primeras 48 horas de vida. Los fallecimientos más precoces eran los casos asociados a malformaciones renales y de las vías urinarias y aquellos en que la hipoplasia era bilateral (82,2% de fallecimientos en las primeras 24 horas frente a solo un 43,7 % de las unilaterales). No encontramos relación estadísticamente significativa entre la edad de fallecimiento y el peso al nacer.

Tampoco era significativa la relación entre la aparición de las malformaciones aquí estudiadas y la edad materna, así como no existía una clara patología gestacional asociada, ni antecedentes de anteriores

gestaciones con productos anómalos que pudieran estar relacionados con hipoplasias pulmonares.

El porcentaje de RPM era sólo ligeramente más alto al límite superior de los encontrados por los distintos autores (7), pero -en ningún caso- se había producido antes de la 26 semana de gestación, ni había existido un periodo latente mayor a cinco semanas (condiciones que NIMROD y cols. (30) apuntan como de mayor riesgo de hipoplasia pulmonar).

Existía un alto porcentaje de sufrimiento fetal (32,6 % frente al 10 % del total de los partos recogido en la literatura (107)), con un elevado número de presentaciones de nalgas (17,9 % frente al 3-4 % de todos los partos (7)). El 78,5 % de éstas eran casos asociados a malformaciones renales ($p < 0,05$) y el 71,4 % presentaban rasgos dismórficos ($p < 0,01$).

En dos casos el embarazo fué múltiple.

Destacar también la alta frecuencia de partos con necesidad de "asistencia médica activa" (32,6 %).

Respecto a la patología del líquido amniótico encontramos oligoamnios en 6,7 % de los casos, todos ellos asociados con malformaciones renales ($p < 0,01$), y polihidramnios en el 9 % de los casos (frecuencia claramente superior que la de 0,002-0,08 % del total de partos (7)); en un 31,5 % el líquido era meconial (sólo un 8,8 % de 1.000 nacidos vivos en la serie de GREGORY (109)).

Encontramos una alta incidencia de gestaciones

finalizadas pretérmino (47,2 % frente a la máxima incidencia recogida en la literatura del 9,4 % (7)) y con bajo peso al nacer (38,2 % frente al 16 % (15)). Sólo 19,1 % de estos recién nacidos tenían una puntuación de Apgar al primer minuto de vida mayor a 7, frente a más del 90 % de todos los partos con este puntaje (55).

96,3 % de los casos con rasgos dismórficos sufrían algún grado de asfixia al minuto de vida, con una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) que no encontramos asociada al resto de las malformaciones.

En el estudio anatómico obtuvimos los siguientes resultados: Una elevada incidencia de casos bilaterales (82 %), siendo la mayoría de los unilaterales izquierdos (11,2 % del total) y asociados a hernia diafragmática ($p < 0,001$); en el 100 % de los casos con rasgos dismórficos ($p < 0,005$) la hipoplasia era bilateral.

La media obtenida en la relación peso pulmonar/peso pulmonar teórico fué de 0,47, con un 43 % de los casos con valores comprendidos entre 0,26-0,50.

En la relación peso pulmonar/peso corporal hallamos un valor medio de 0,0091, con un 31,3 % de los casos entre el intervalo de valores de 0,0070 a 0,0099.

El contaje alveolar radial medio obtenido fué de 2,637, con un contaje máximo de 4,9. El 79,77 % de los casos tenía un contaje inferior a 3,10 (Gráfico XXI), valores probablemente incompatibles con la vida. Relacionando esta variable con las dos anteriores

era significativo estadísticamente en el primer caso ($p < 0,05$), pero no en el segundo, siendo por tanto la proporción peso pulmonar/peso pulmonar teórico, un criterio diagnóstico más fiable que la relación peso pulmonar/peso corporal.

Un 96,6 % de nuestros casos tenían malformaciones asociadas siendo las más frecuentes las malformaciones renales (47,2 % de los casos), seguidas de las de las vías urinarias y diafragmáticas con un 32,6 % de casos cada una. Dentro de las renales, ha sido la displasia quística bilateral la malformación encontrada en mayor número de casos.

En cuanto a las hernias diafragmáticas, coincidimos con la literatura (15), son las de BOCHDALEK del lado izquierdo las más frecuentemente halladas con hipoplasia pulmonar.

Los contajes alveolares eran más bajos en los casos con malformaciones renales (gráfico XXII) como ya recogieron REALE y ESTERLY (66), aunque con una diferencia poco significativa respecto a las hernias diafragmáticas.

Los tres casos de hipoplasia pulmonar simple recogidos en nuestra serie presentaban unas características comunes: prematuridad, amenaza de aborto durante la gestación y contajes alveolares radiales menores a 2,60.

Por todo lo expuesto, consideramos que la hipoplasia pulmonar -excepto si es de tipo lobar o de grado leve- es una malformación congénita de muy mal pronóstico (fatal en la mayoría de los casos) y ante la cual -actualmente- no existe una actitud terapéutica satisfactoria, siendo solo posibles ante el diagnóstico medidas de sostén, útiles en muy pocos casos.

No obstante, hay que destacar la utilidad de un mayor conocimiento de las mismas y -con ello- un diagnóstico lo más precoz posible con vistas a:

- Posible tratamiento intraútero de alteraciones asociadas (ej. uropatías obstructivas productoras de oligohidramnios), previniendo el mal desarrollo pulmonar. Quizás, también la reparación intraútero de las hernias diafragmáticas congénitas sea, en un futuro próximo, una realidad más palpable.

- Tratamiento extrauterino, en los casos de malformaciones asociadas que sean tributarias del mismo, en las mejores condiciones posibles, permitiendo su detección prenatal el traslado materno con planeación del parto y reanimación inmediata, aunque -a pesar de todos estos esfuerzos- sea el grado de hipoplasia pulmonar el factor de mortalidad más importante.



7. CONCLUSIONES.

7. CONCLUSIONES

1. La incidencia de hipoplasias pulmonares encontradas en nuestro estudio es de 5,13 casos por cada 100 necropsias infantiles, con una distribución en el tiempo que no muestra diferencias significativas.

2. Respecto al sexo, tiene mayor incidencia en varones con una relación varón:hembra de 1,61:1. Su aparición no está relacionada con la edad materna.

3. Hay que pensar en ella ante cualquier alteración en la cantidad de líquido amniótico, tanto por defecto (oligohidramnios) como por exceso (polihidramnios).

4. Va unida a una mayor frecuencia de prematuridad, presentaciones de nalgas y recién nacidos de bajo peso.

5. La mayoría presentan una puntuación de Apgar al primer minuto menor a 7, con un aumento respecto al total de los partos de la existencia de sufrimiento fetal.

6. En cuanto al tipo de hipoplasia es más frecuentemente bilateral (hasta un 82 %), predominando la del lado izquierdo cuando es unilateral, yendo en estos últimos casos generalmente asociada a hernia diafragmática congénita.

7. En un porcentaje muy elevado (96,6 % de los casos de nuestro estudio) va asociada a otras malformaciones, principalmente renales y de las vías urinarias y a hernia diafragmática congénita. Dentro de las

malformaciones renales asociadas destaca con mayor frecuencia la displasia quística bilateral.

8.No es despreciable el número de casos que presentan rasgos dismórficos asociados (hasta un 30,3 % en nuestra serie), por lo que hay que descartar su existencia al encontrarnos un recién nacido con estas características.

9.Tienen muy mal pronóstico, falleciendo la mayoría en las primeras 24 horas (75,3 % en nuestro estudio).Son signos ominosos la bilateralidad, la existencia de malformaciones renales asociadas y la presencia de rasgos dismórficos, asociándose con frecuencia las tres condiciones.

10.El método diagnóstico más exacto pensamos que es el contaje alveolar radial, guardando correlación con el mismo la relación peso pulmonar/peso teórico ($p < 0,05$), pero no la existente con la relación peso pulmonar/peso corporal.

11.Creemos que son incompatibles con la vida aquellos casos con $CAR - \acute{o} = 3,09$, siendo estos casos los que fallecen generalmente -hasta un 78,87 %- en las primeras 24 horas.

12.No parece existir ningún tipo de herencia en su aparición (no existían antecedentes familiares en ningún caso, ni gestaciones anteriores con patología similar, ni incremento valorable de patología gestacional).

13.En nuestra serie no parece influir en la etiopatogenia la rotura prematura de membranas, con una

incidencia sólo ligeramente más alta a la recogida en la literatura (14,8 % frente al 14 % respectivamente (7)) y siendo solo en dos casos durante un periodo superior a cinco días y en cinco casos antes de las 37 semanas de gestación.

8.ICONOGRAFIA Y TABLAS.

<u>AÑO</u>	<u>EXITUS</u>	<u>NECROPSIAS</u>	<u>% NECRO</u>	<u>HIPOP.</u>	<u>CASOS</u>
1.973	393	275	70,00	10	7
1.974	390	280	71,79	4	-
1.975	373	237	63,53	6	3
1.976	361	214	59,27	12	12
1.977	313	170	54,31	8	8
1.978	305	141	46,22	11	10
1.979	257	110	42,80	9	9
1.980	241	81	33,60	4	4
1.981	244	92	37,70	6	6
1.982	218	83	38,07	6	6
1.983	172	51	30,02	4	4
1.984	151	58	38,41	5	5
1.985	203	58	28,57	3	1
1.986	160	56	35,00	7	7
1.987	168	48	28,57	6	5
1.988	164	31	18,90	3	1
1.989	164	40	24,39	1	1

Hipoplasia pulmonar

Sexo

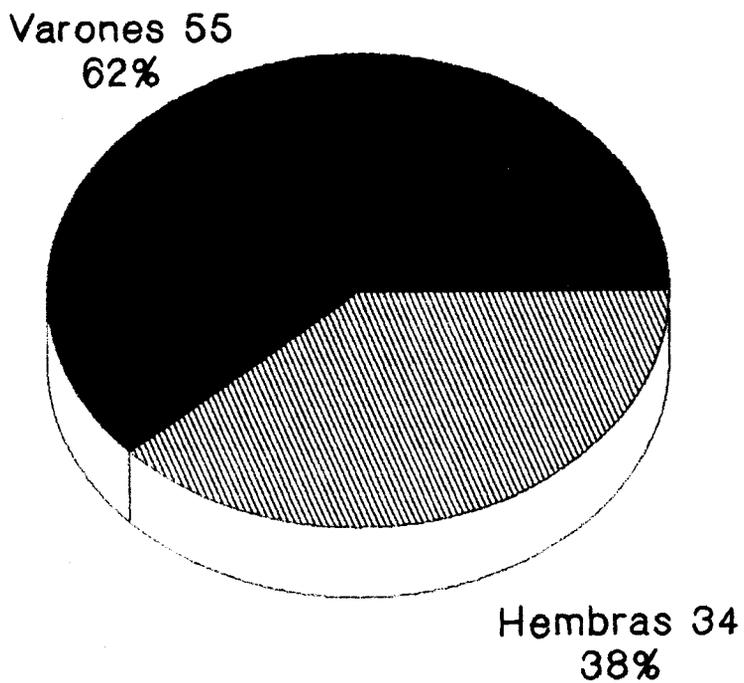


Gráfico I

Hipoplasia pulmonar

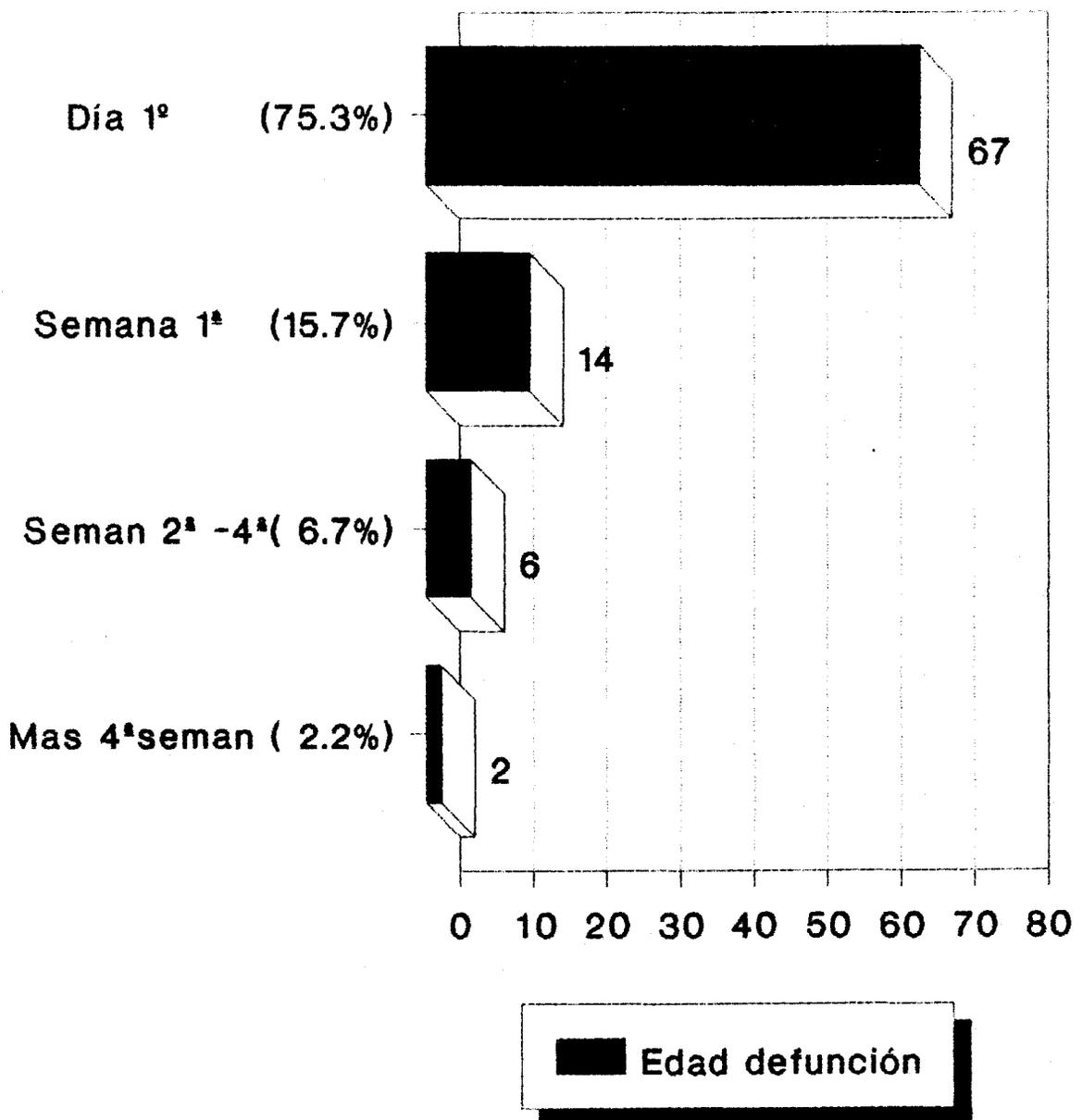


Gráfico II

Hipoplasia pulmonar Edad de la madre

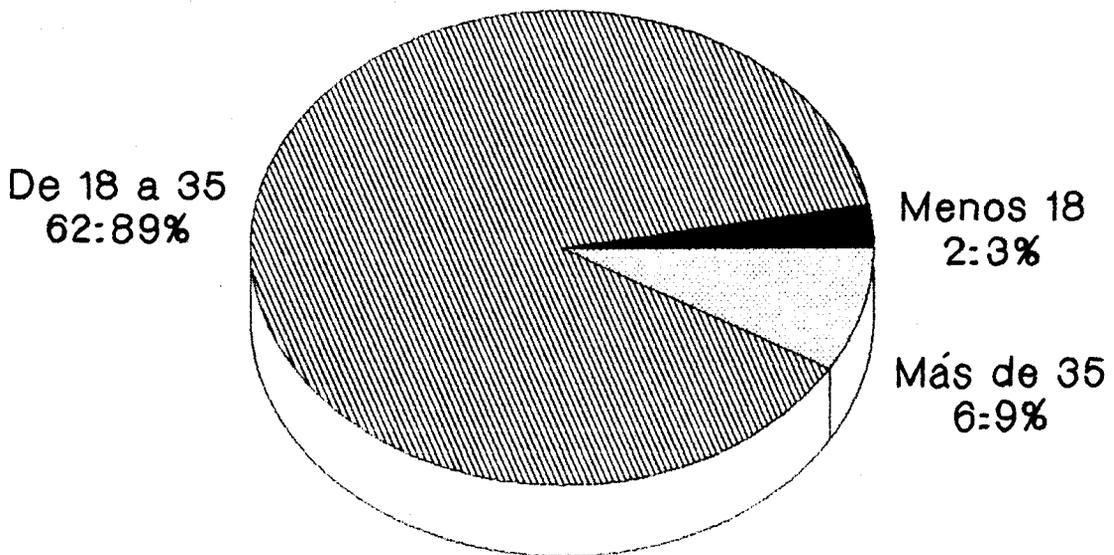


Gráfico III

Hipoplasia pulmonar Paridad

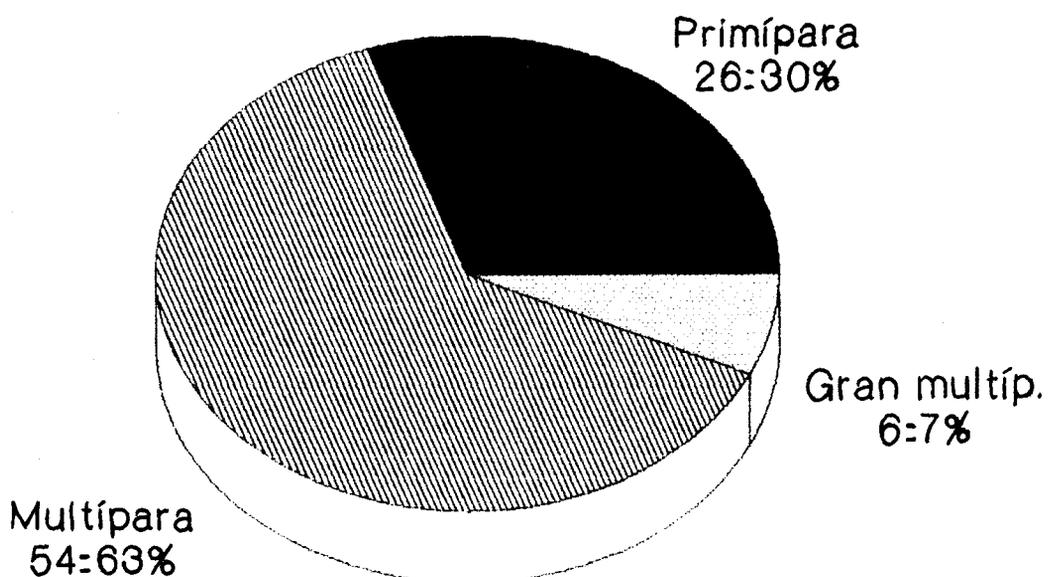


Gráfico IV

Hipoplasia pulmonar

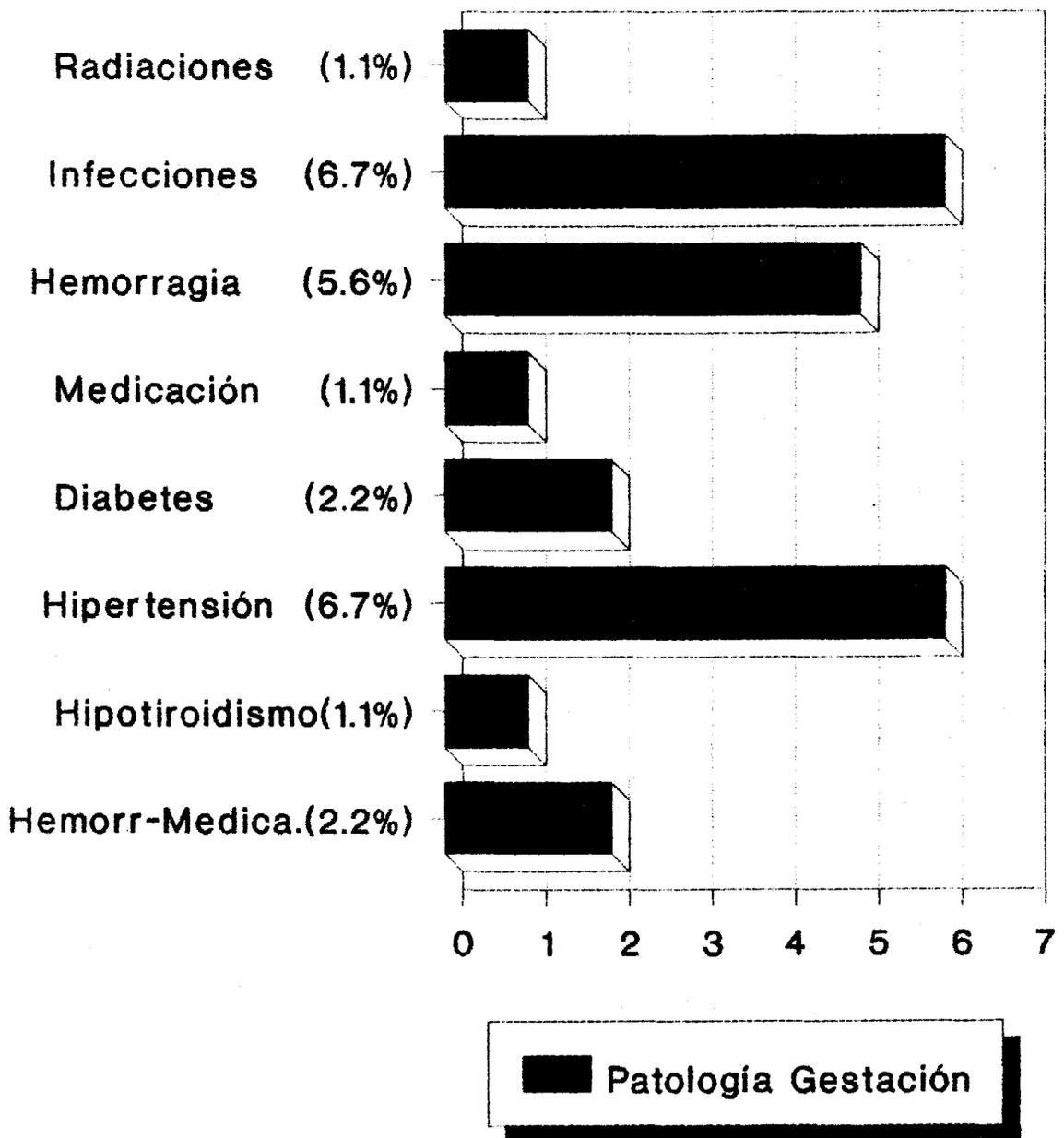


Gráfico V

Hipoplasia pulmonar

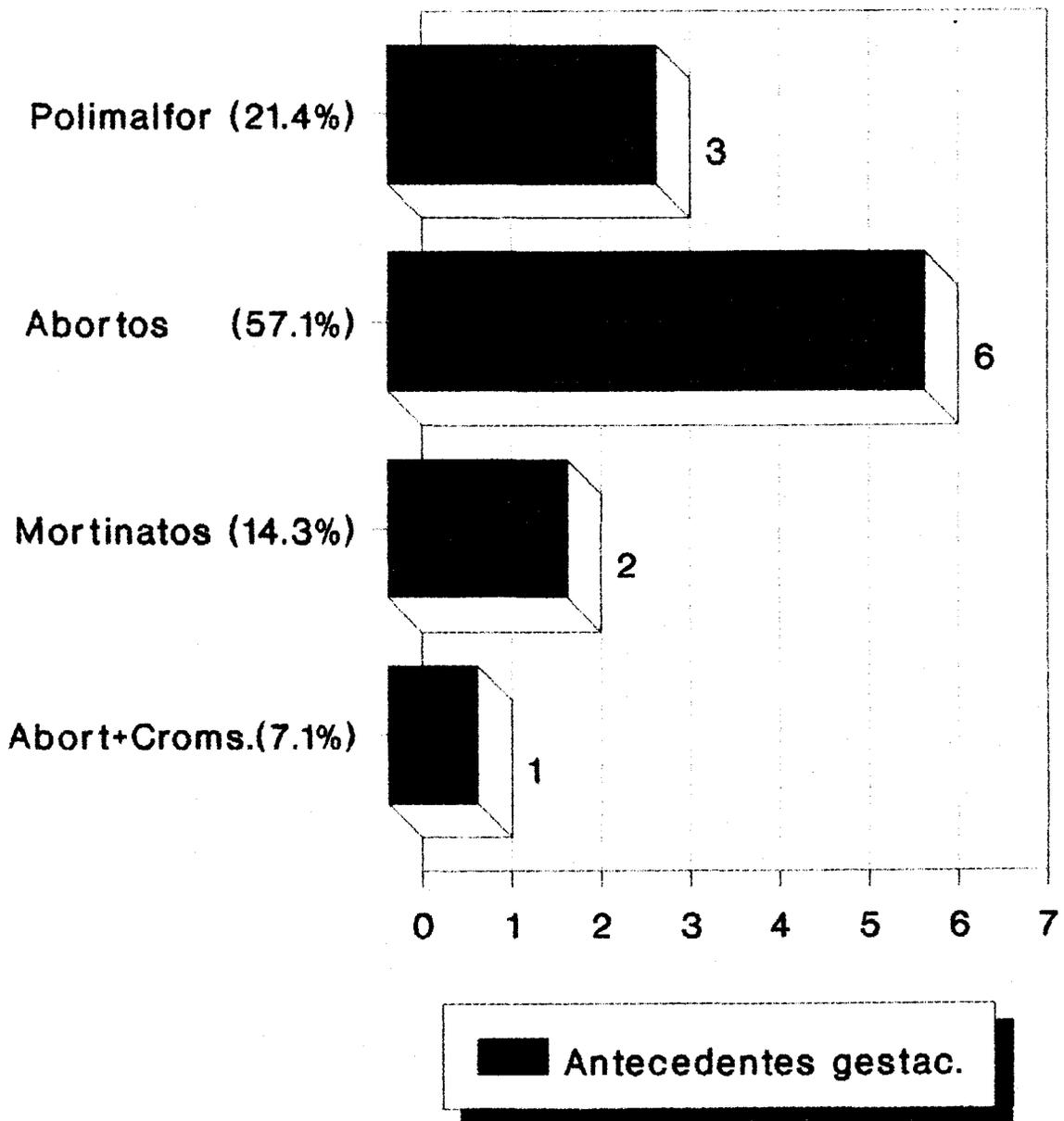
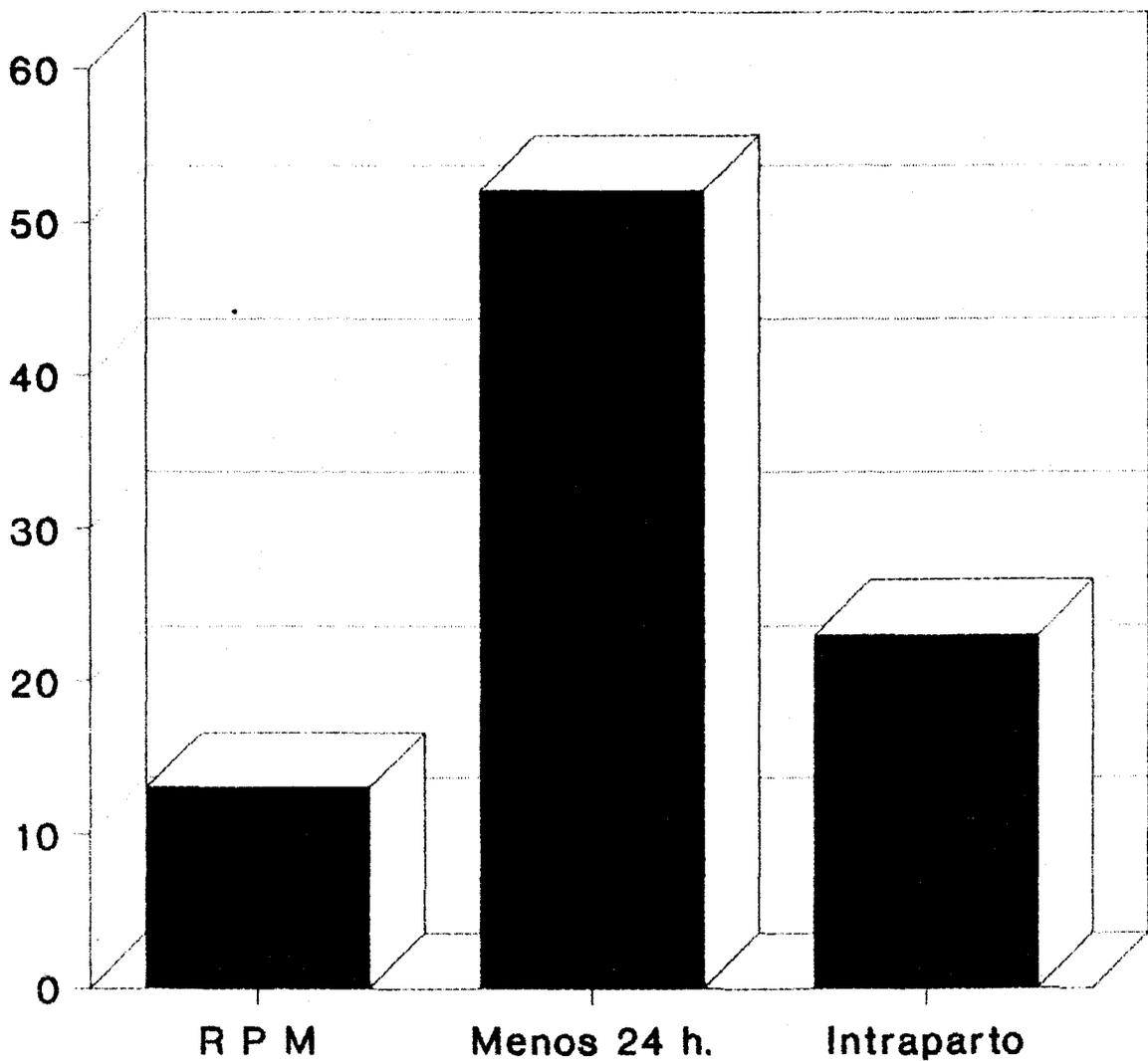


Gráfico VI

Hipoplasia pulmonar



Rotura de bolsa

Gráfico VII

Hipoplasia pulmonar Sufrimiento fetal

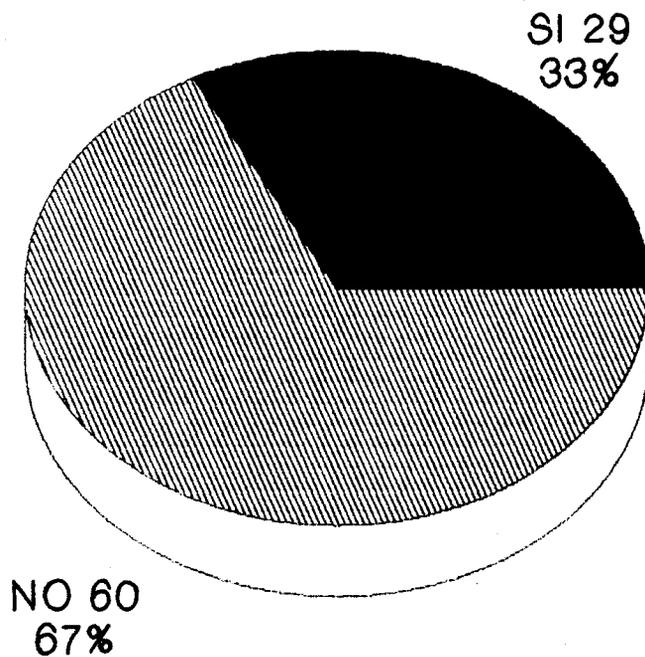


Gráfico VIII

Hipoplasia pulmonar

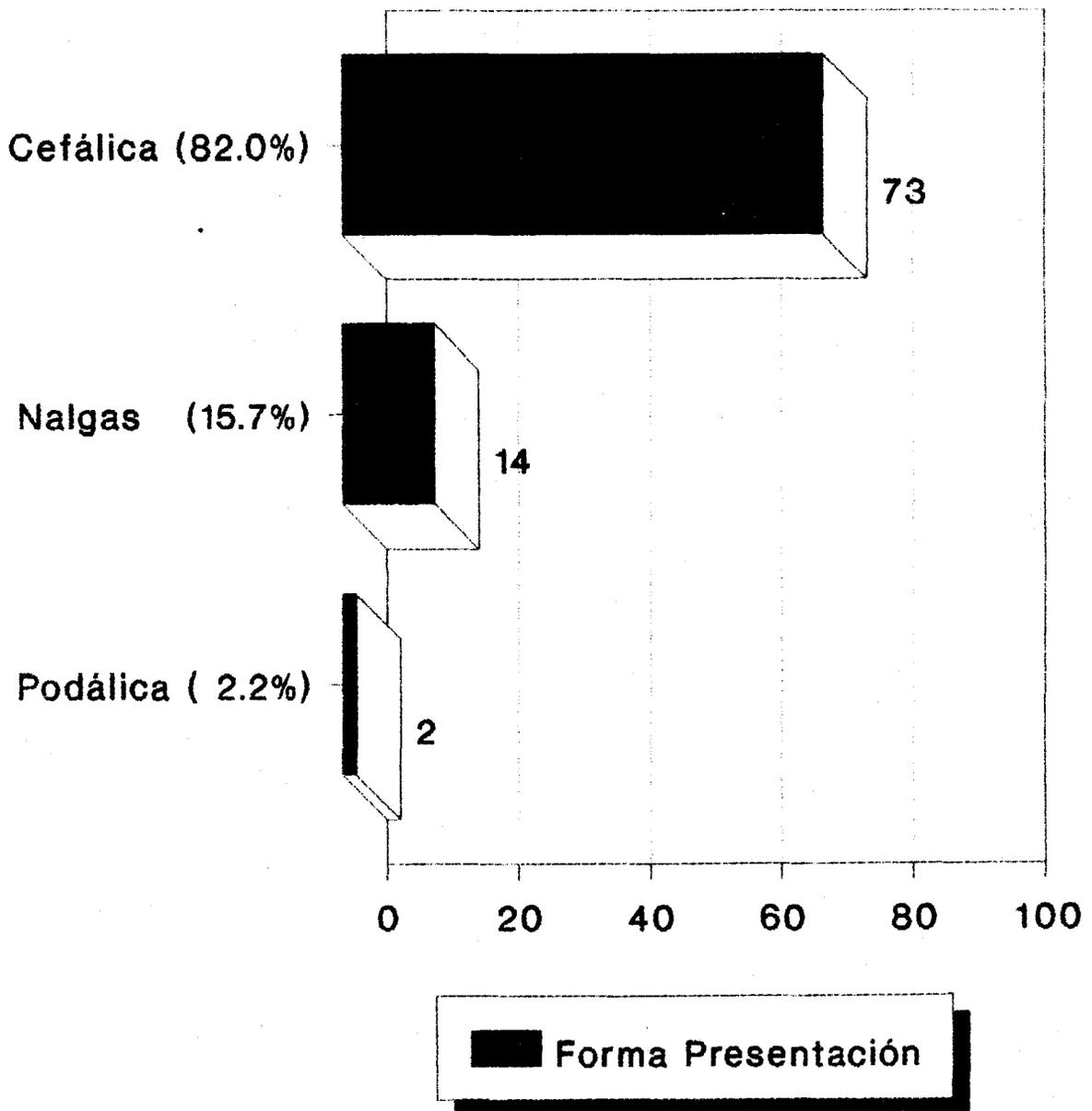


Gráfico IX

Hipoplasia pulmonar Producto de la gestación

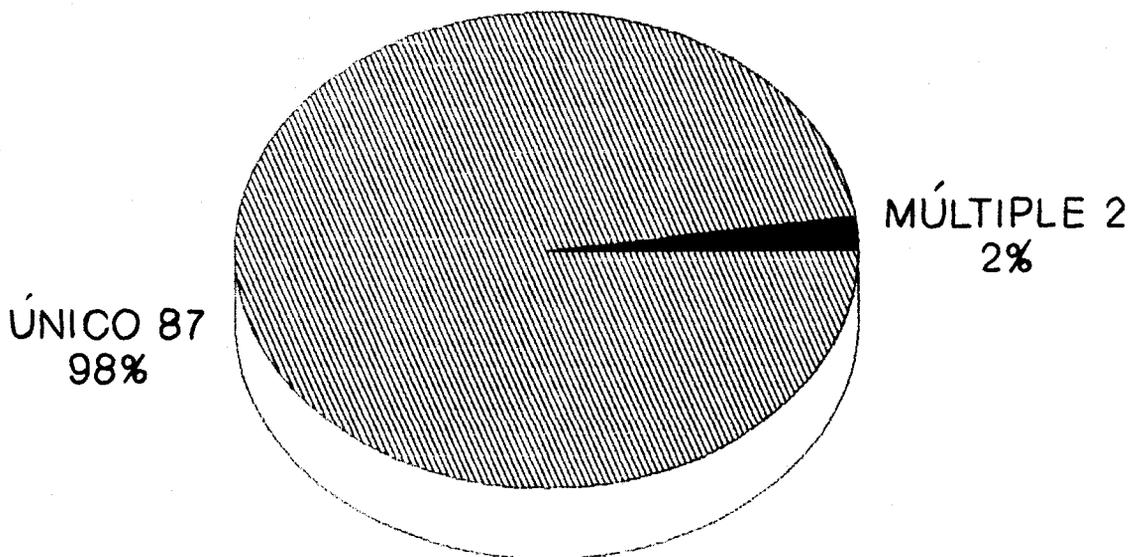


Gráfico X

Hipoplasia pulmonar

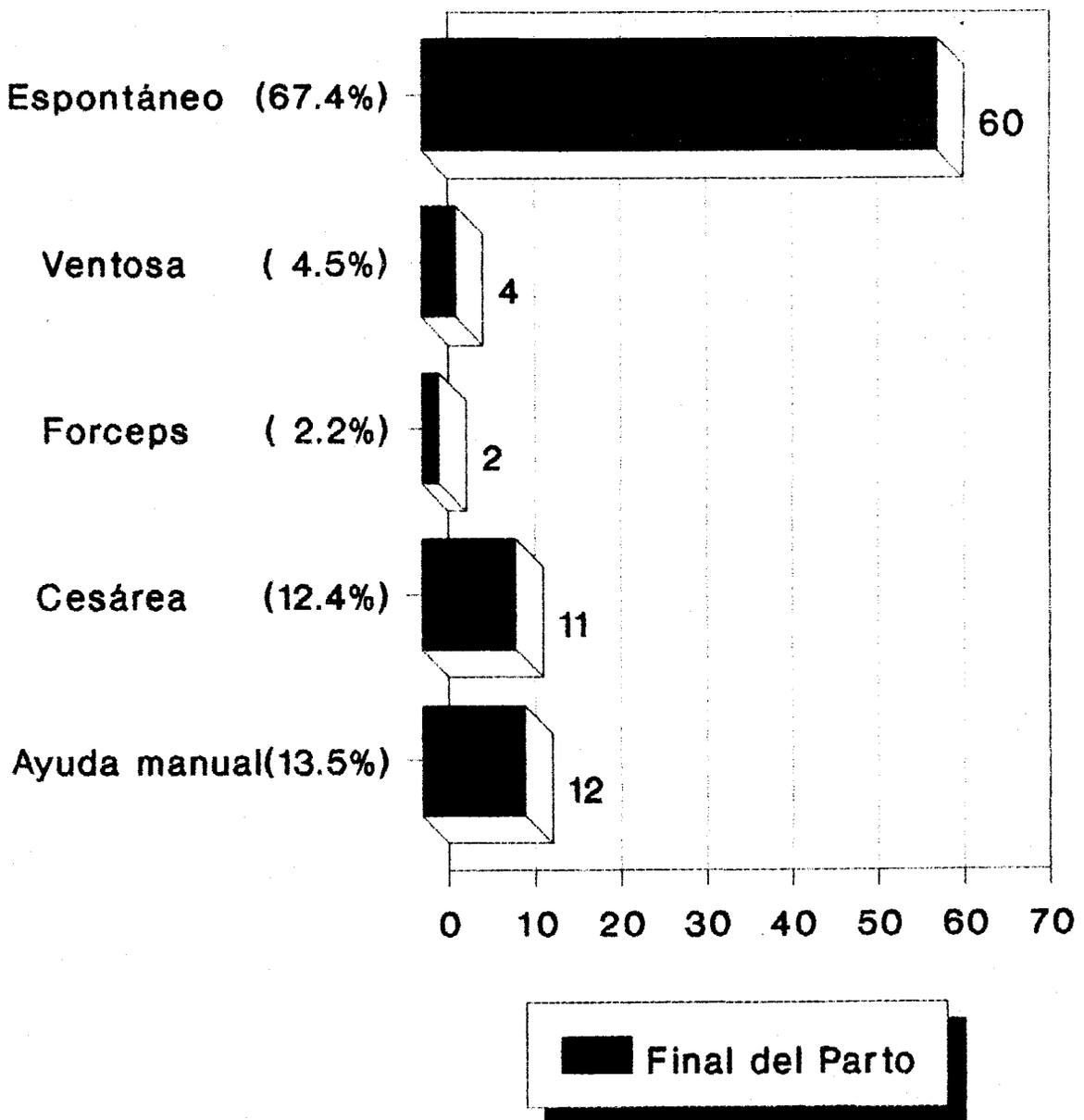


Gráfico XI

Hipoplasia pulmonar

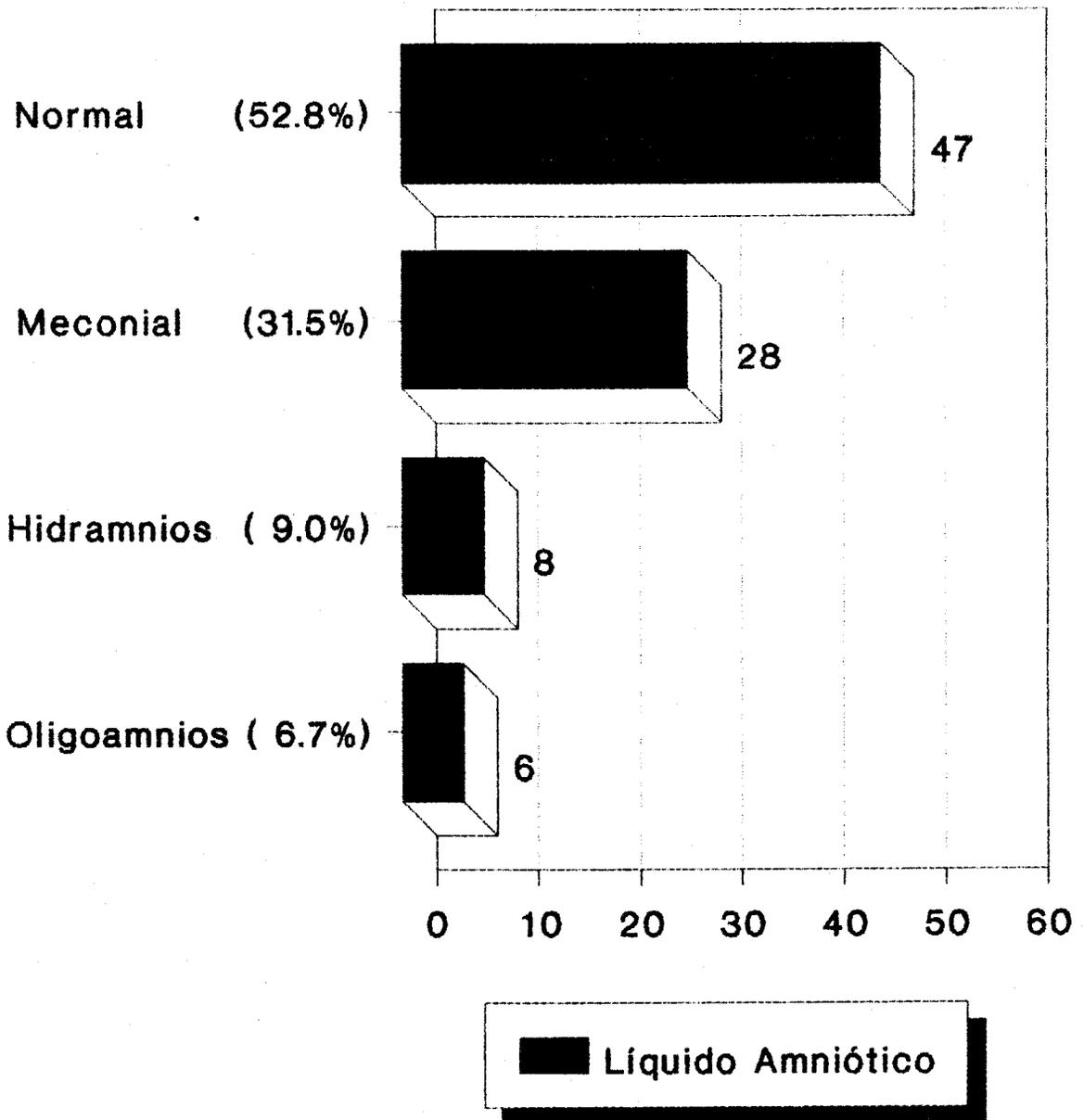
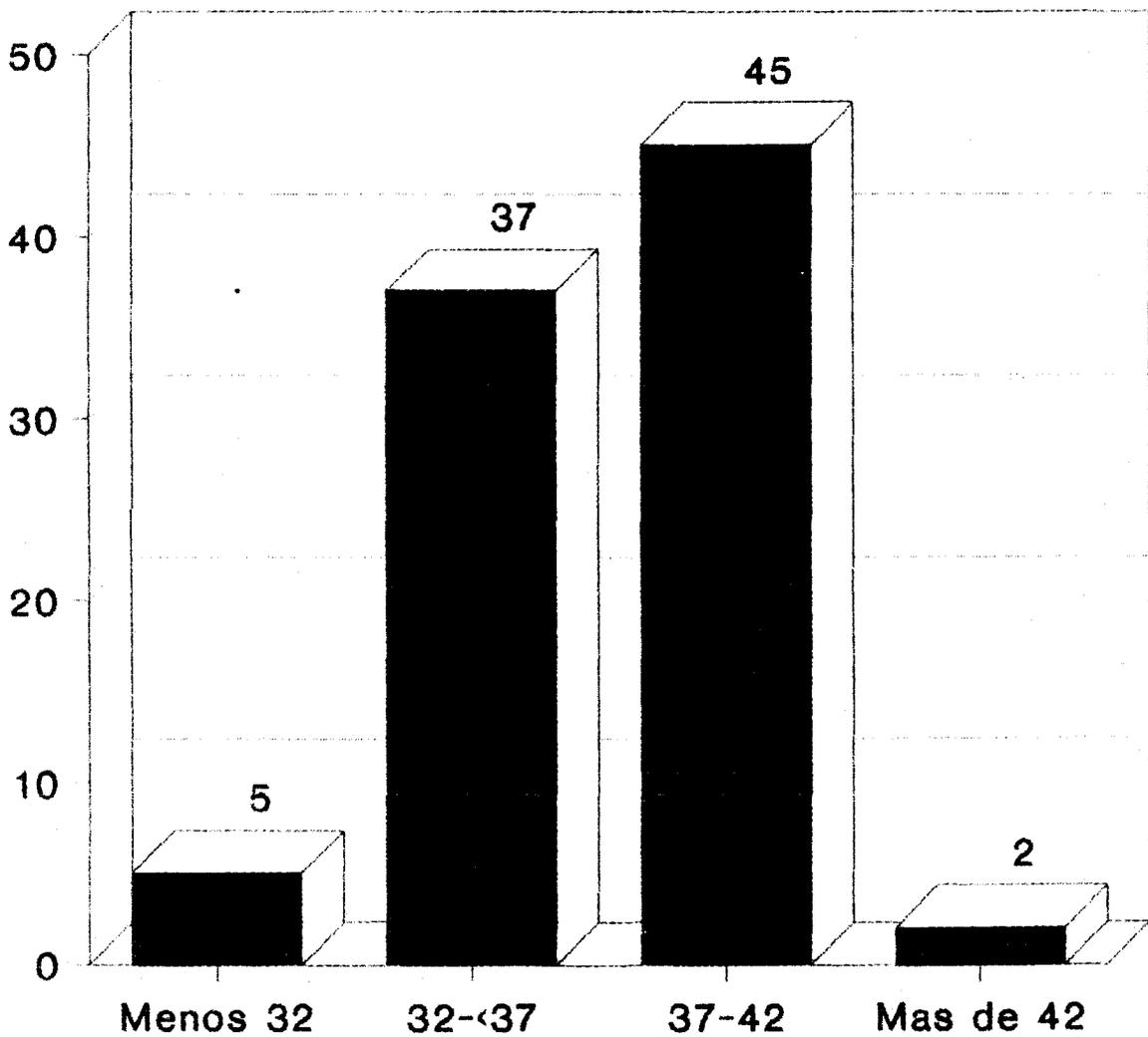


Gráfico XII

Hipoplasia pulmonar



■ Edad Gestacional

Gráfico XIII

Hipoplasia pulmonar Peso nacimiento

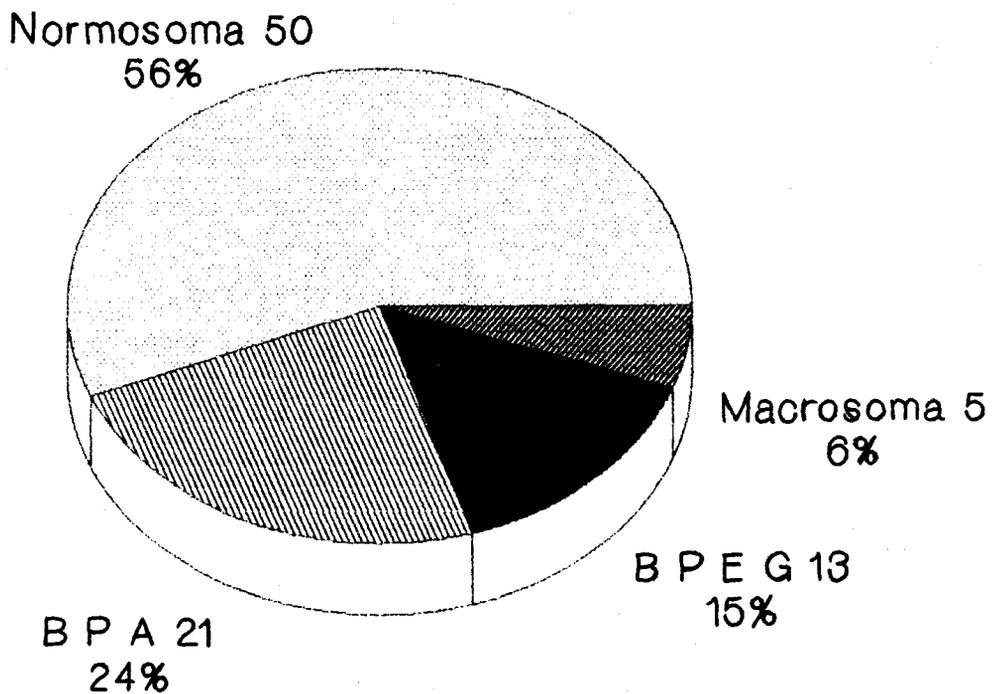


Gráfico XIV

Hipoplasia pulmonar

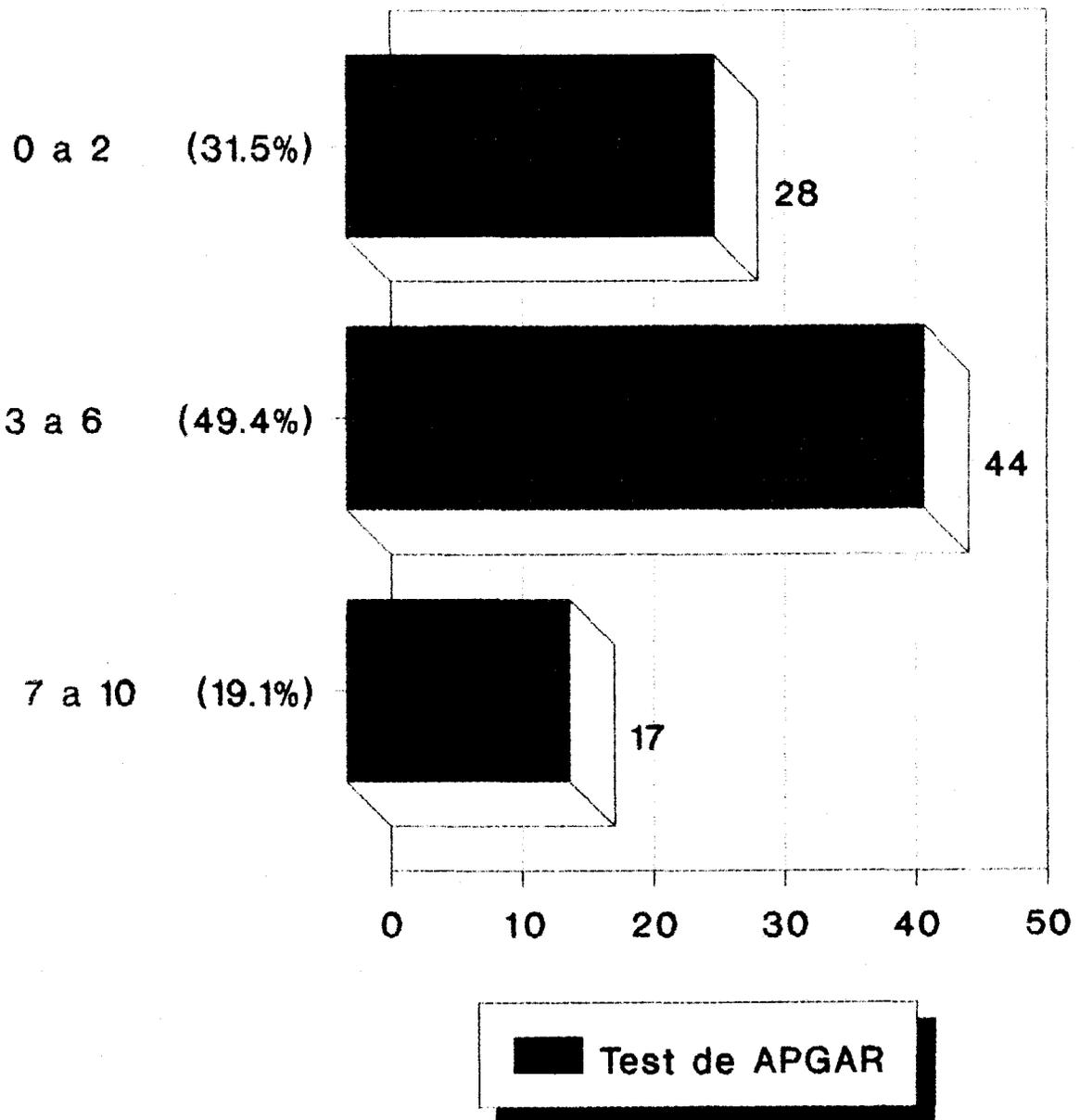


Gráfico XV

Hipoplasia pulmonar

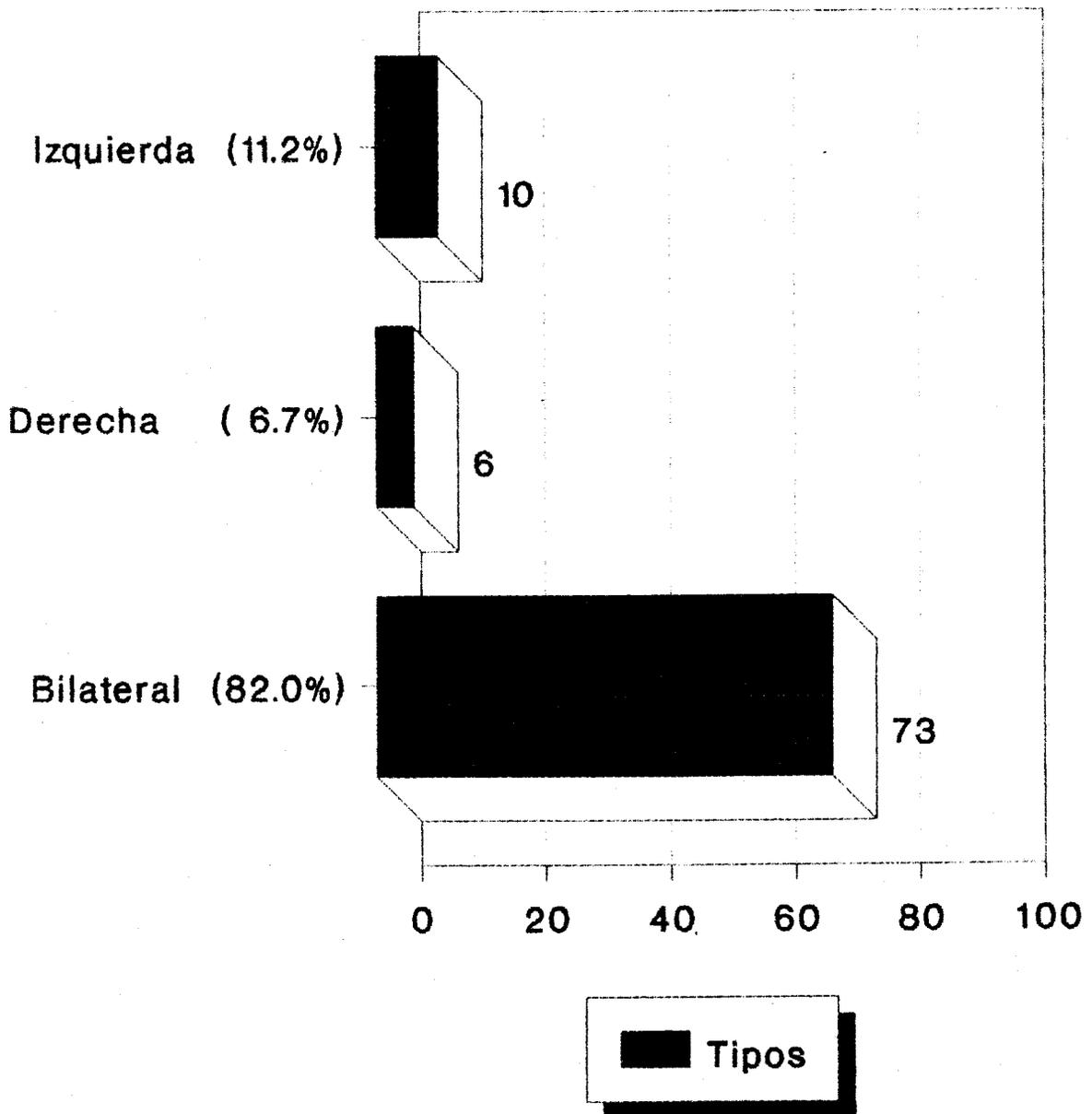


Gráfico XVI

Hipoplasia pulmonar

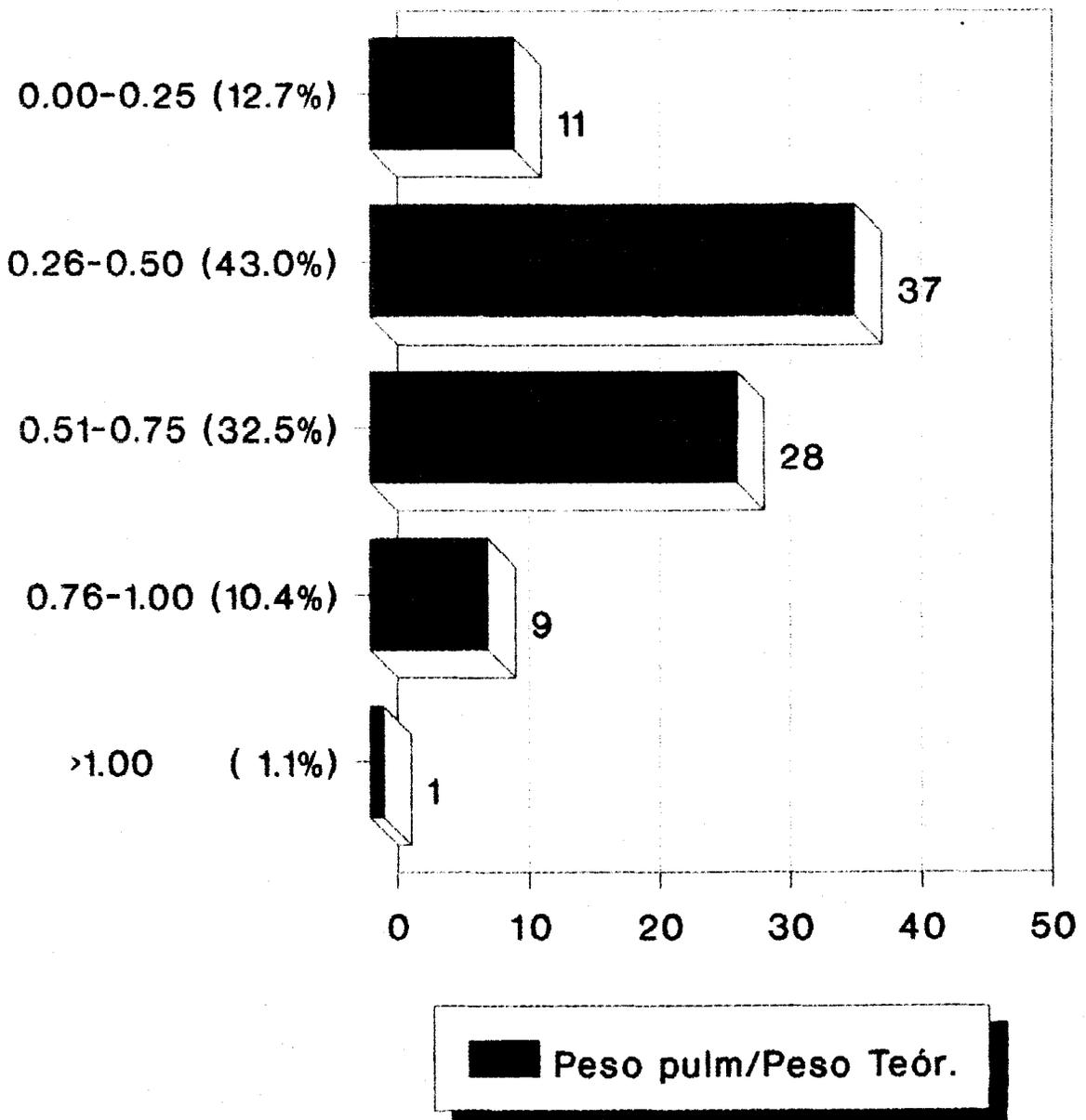


Gráfico XVII

Hipoplasia pulmonar

Peso pulmonar/Peso teórico

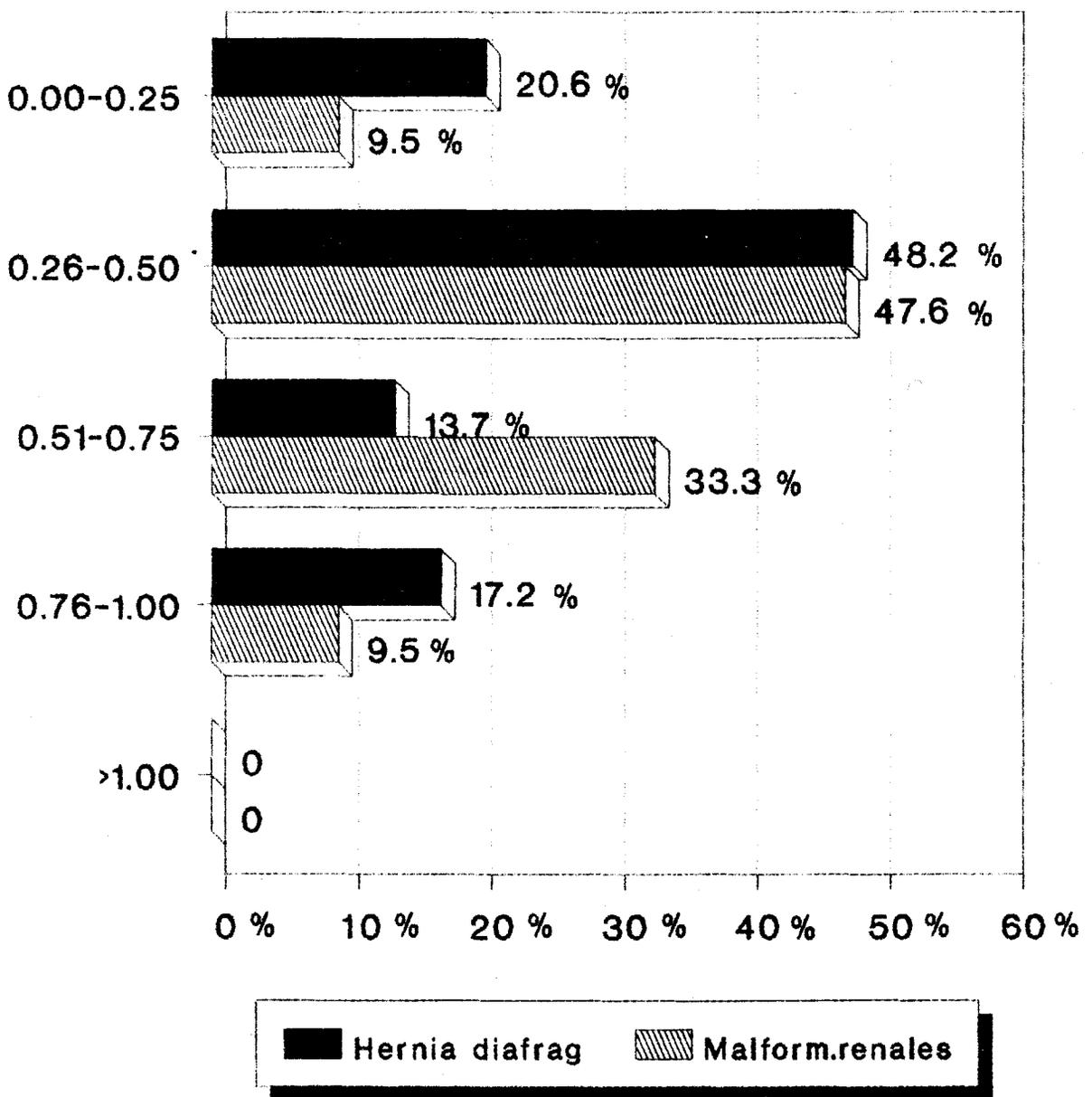


Gráfico XVIII

Hipoplasia pulmonar

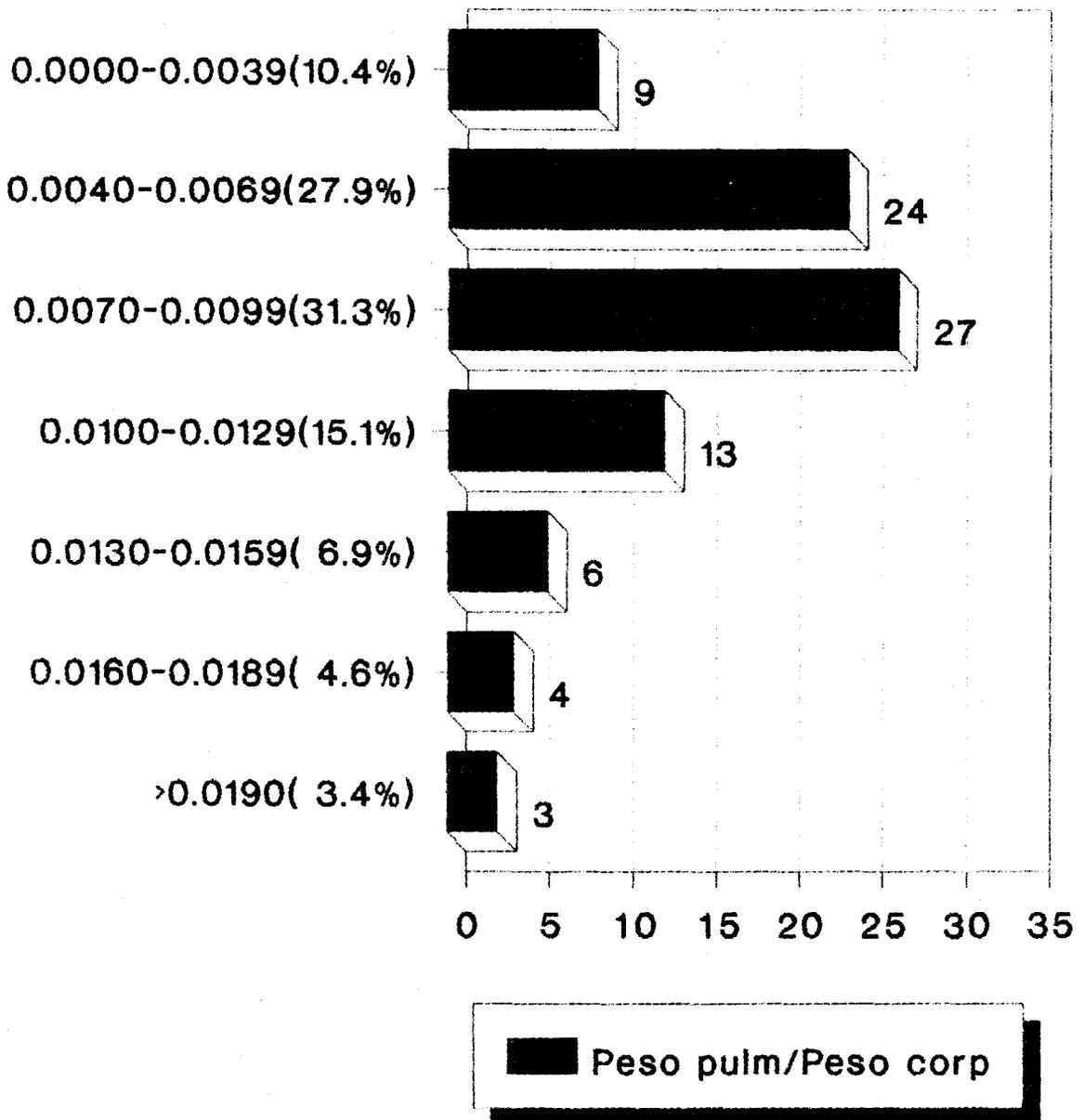


Gráfico XIX

Hipoplasia pulmonar

Peso pulmonar/Peso corporal

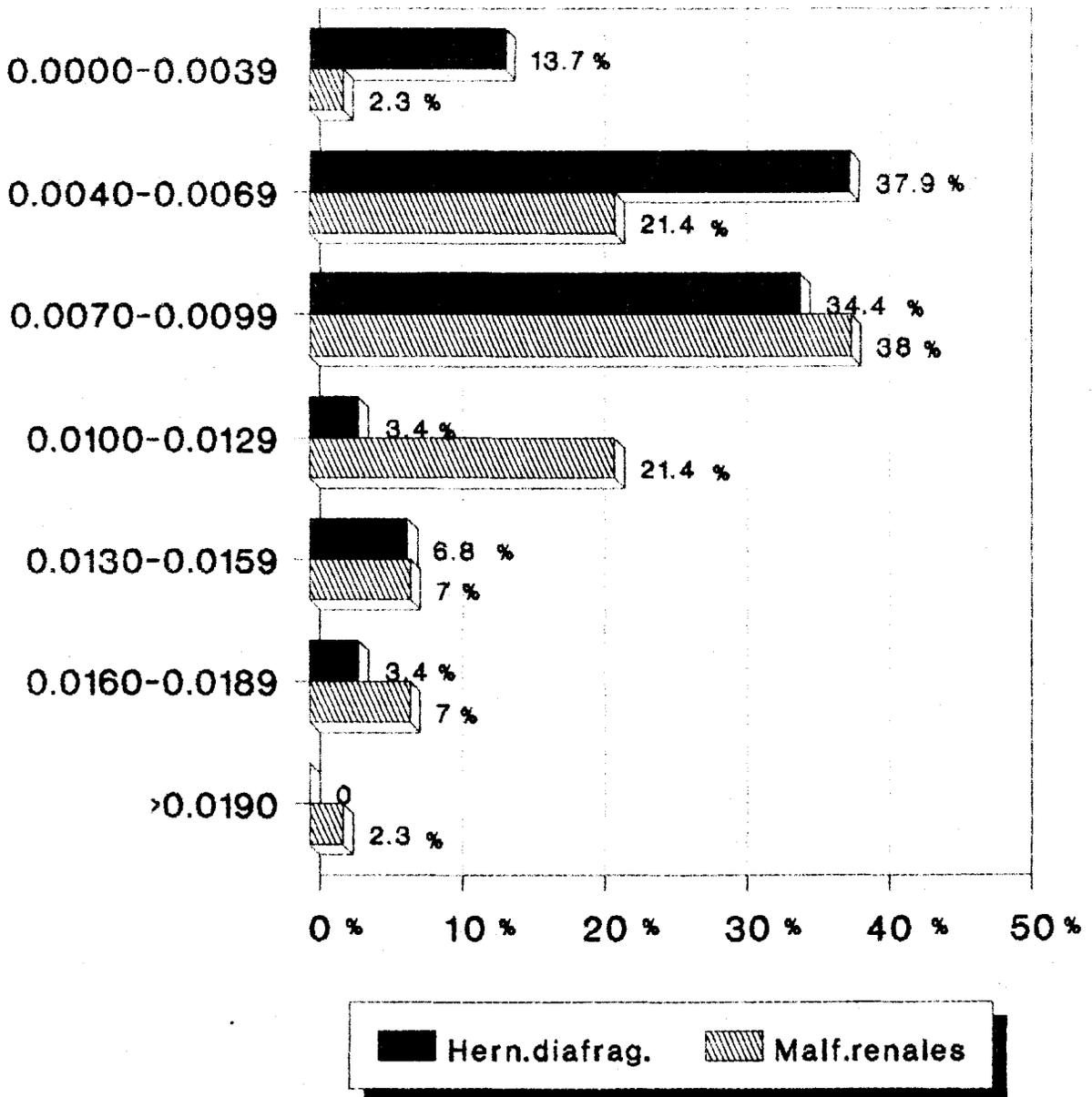


Gráfico XX



Hipoplasia pulmonar

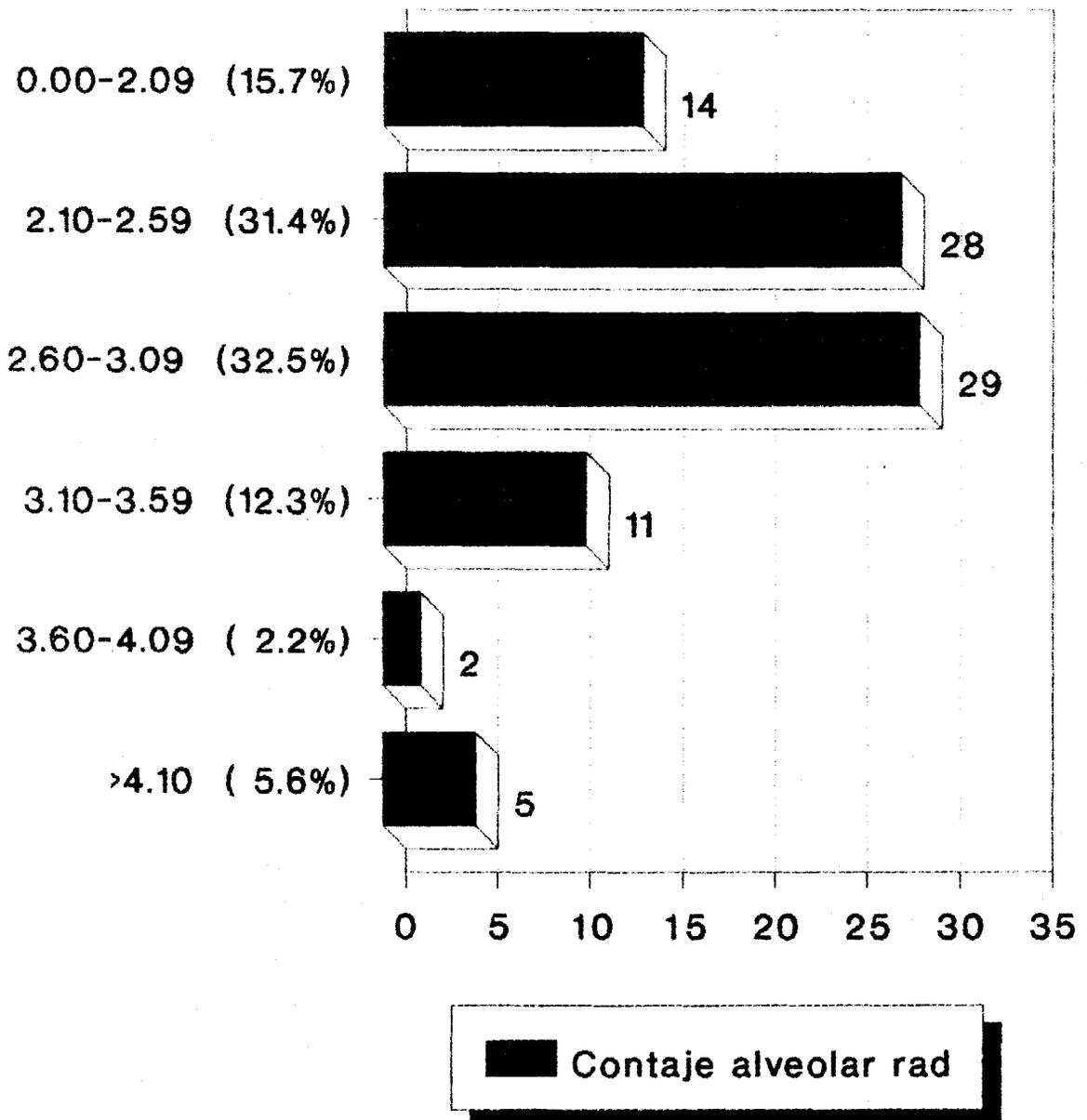


Gráfico XXI

Hipoplasia pulmonar Contaje alveolar radial

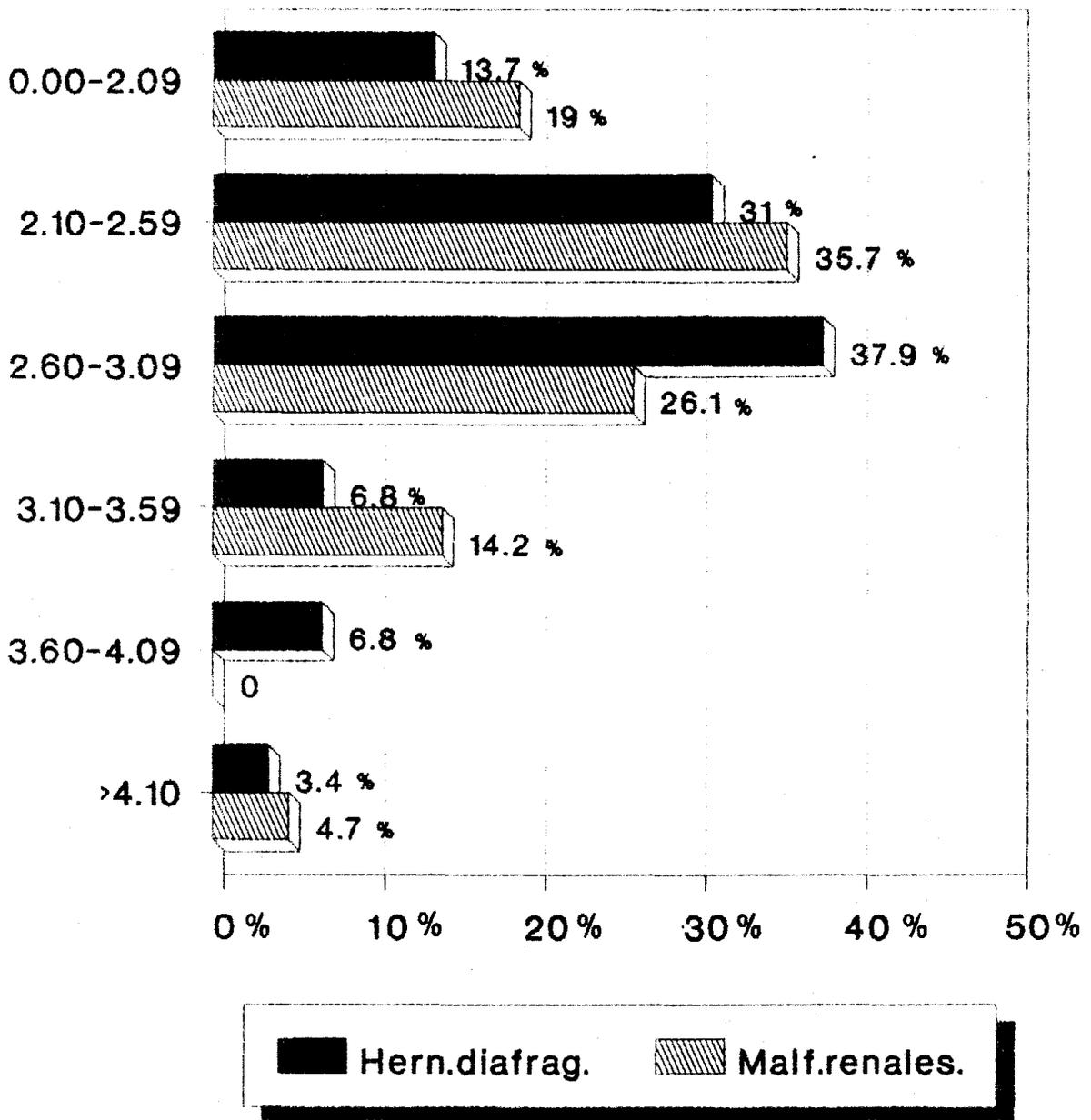
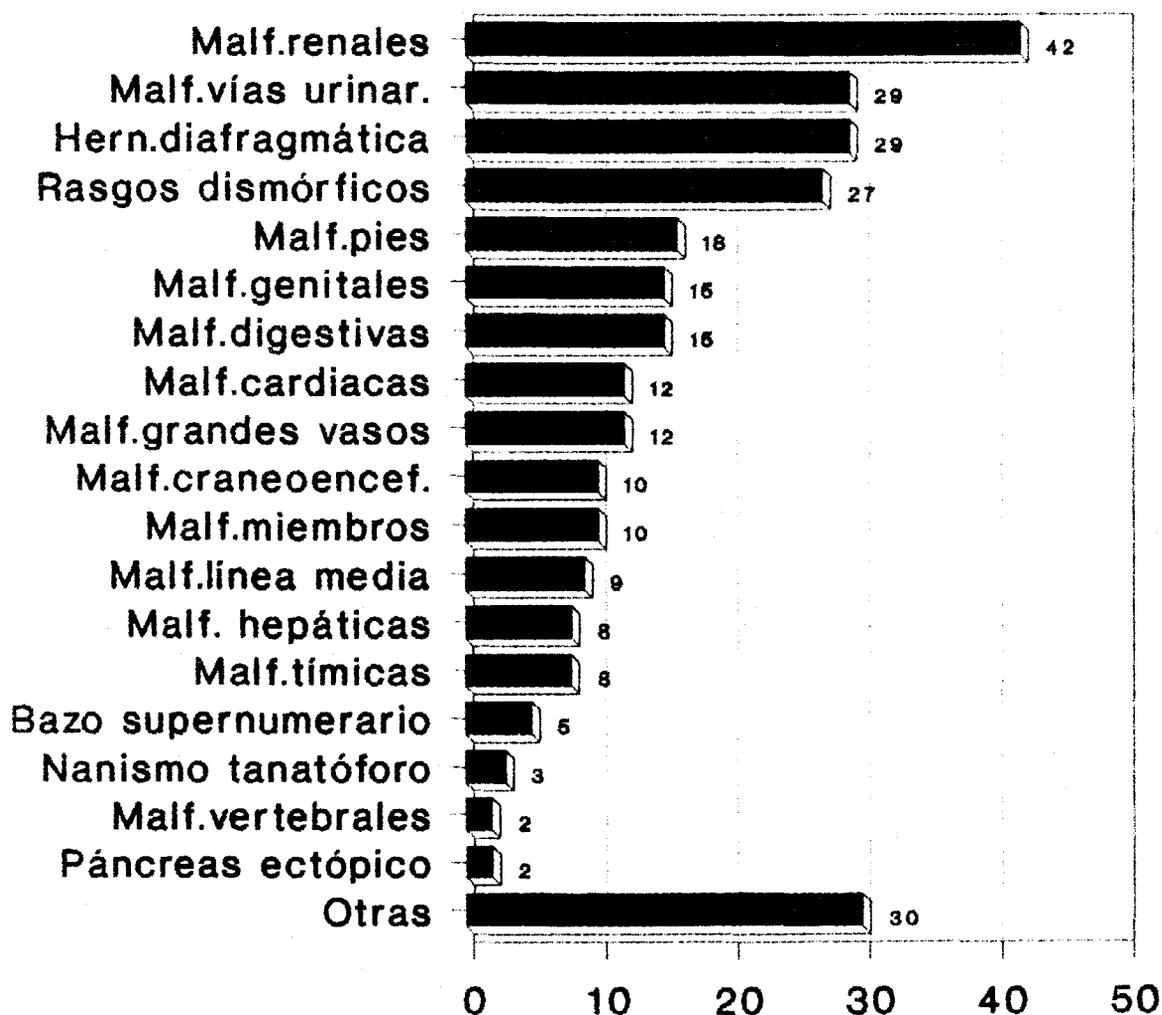


Gráfico XXII

Hipoplasia pulmonar



■ Malform.asociadas

Gráfico XXIII

Hipoplasia pulmonar

Peso pulmonar/Peso teórico

Media: 0.47174
Desviación Típica:0.19939
Mínimo:0.11
Máximo:1.19
Rango:1.08
Tamaño:86

Hipoplasia pulmonar

Peso pulmonar/peso corporal

Media:0.009137
Desviación típica:0.009191
Mínimo:0.001
Máximo:0.08
Rango:0.079
Tamaño:86

Hipoplasia pulmonar

Contaje alveolar radial

Media:2.6371
Desviación típica:0.73347
Mínimo:0.1
Máximo:4.9
Rango:4.8
Tamaño:89

Tabla III

Hipoplasia pulmonar

Relación Contaje alveolar y edad defunción

CAR Edad Defunción	0-3.09	>3.10
Día 1º	56(78.87%)	11(61.11%)
1ª Semana	10(14.08%)	4(22.22%)
2ª-4ª Sem.	5(7.04%)	1(5.55%)
Más 4 sem.	-	2(11.11%)

Tabla IV

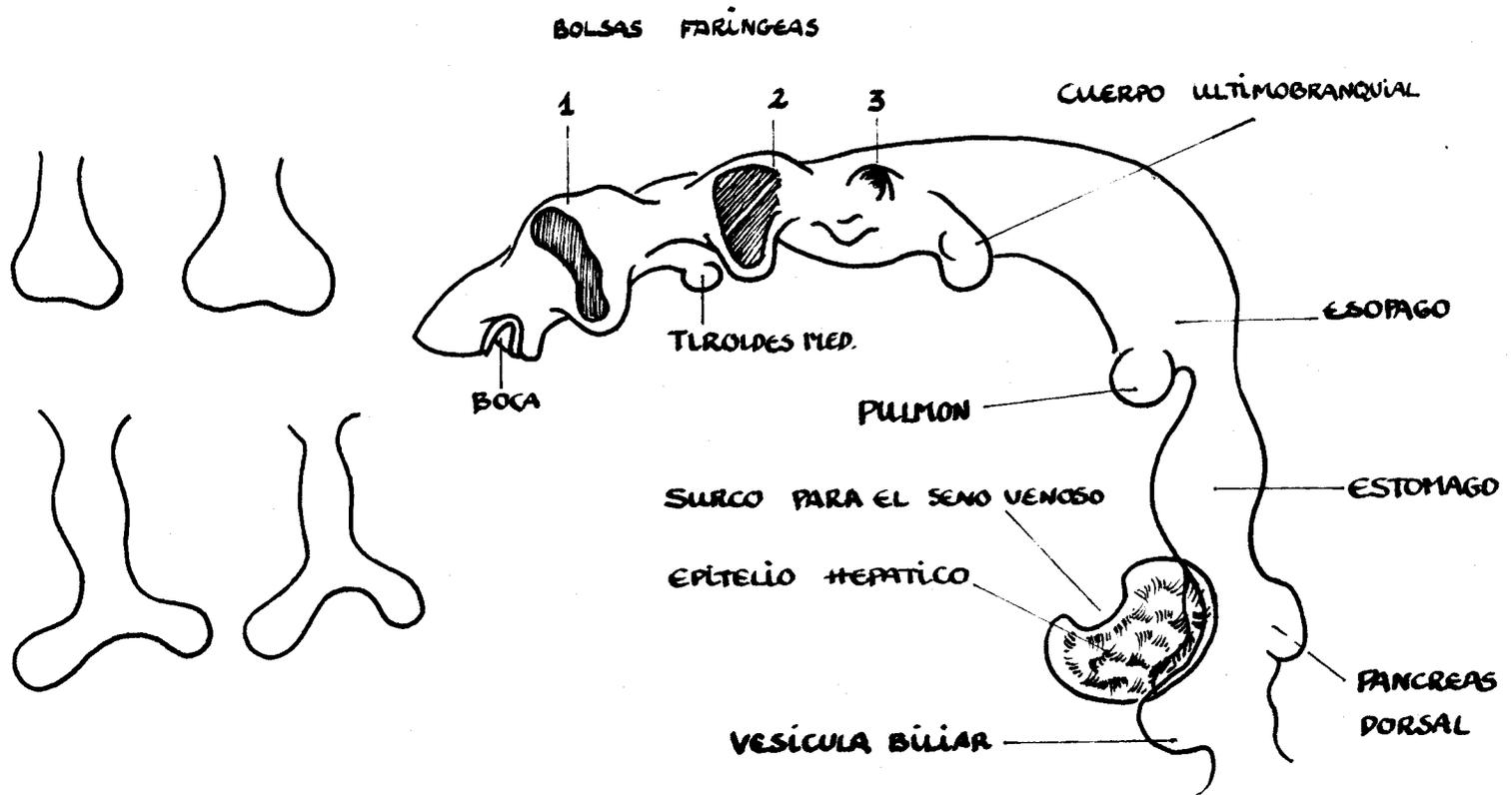


FIG 1 : ESBOZOS PULMONARES : CUATRO VISTAS ANTERIORES
Y VISTA LATERAL AL FINAL DE LA 5ª SEMANA.

A. Morano.

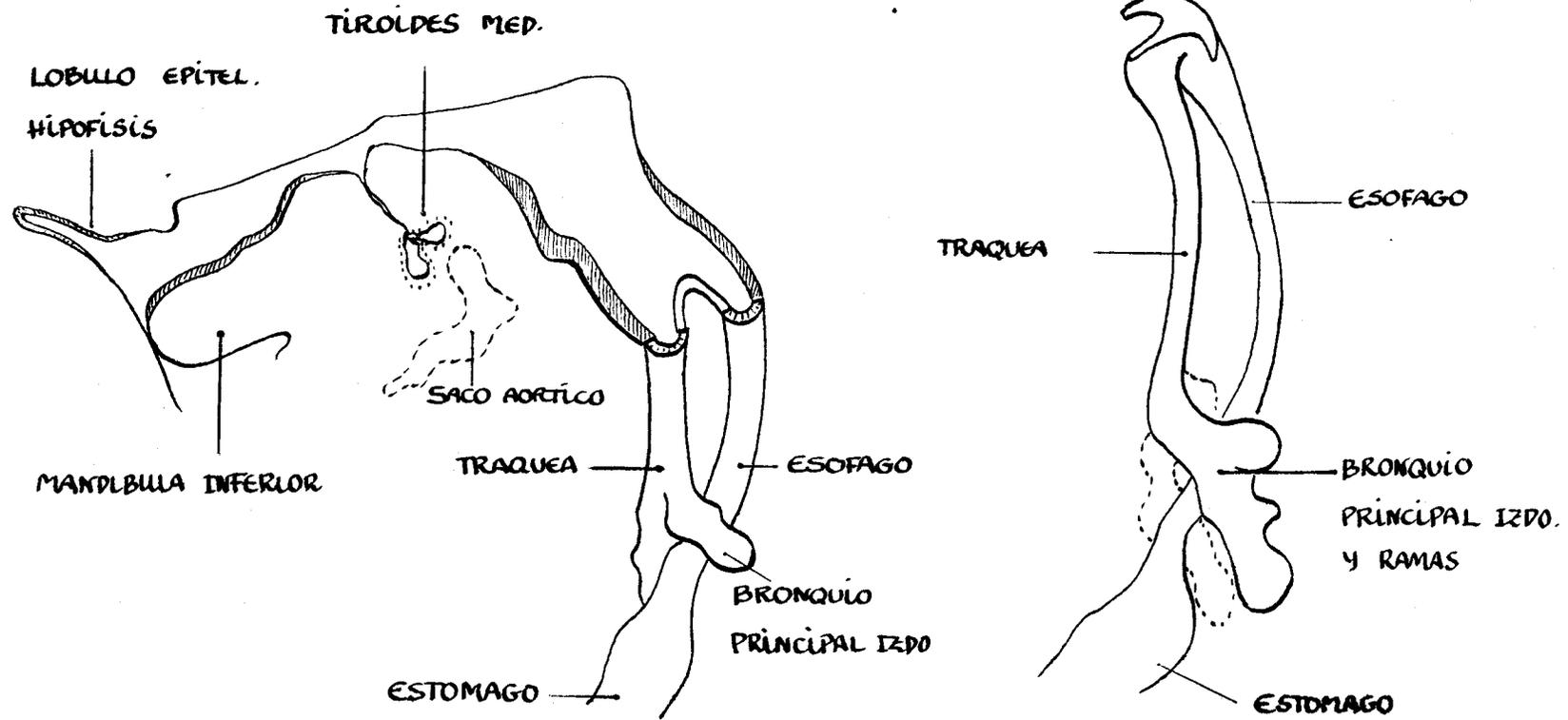


FIG. 2 : VISTA LATERAL DE LOS ESBOZOS PULMONARES A MEDIADOS (DCHA)
 Y FINAL DE LA SEXTA SEMANA (IZDA)

A. Moreno.

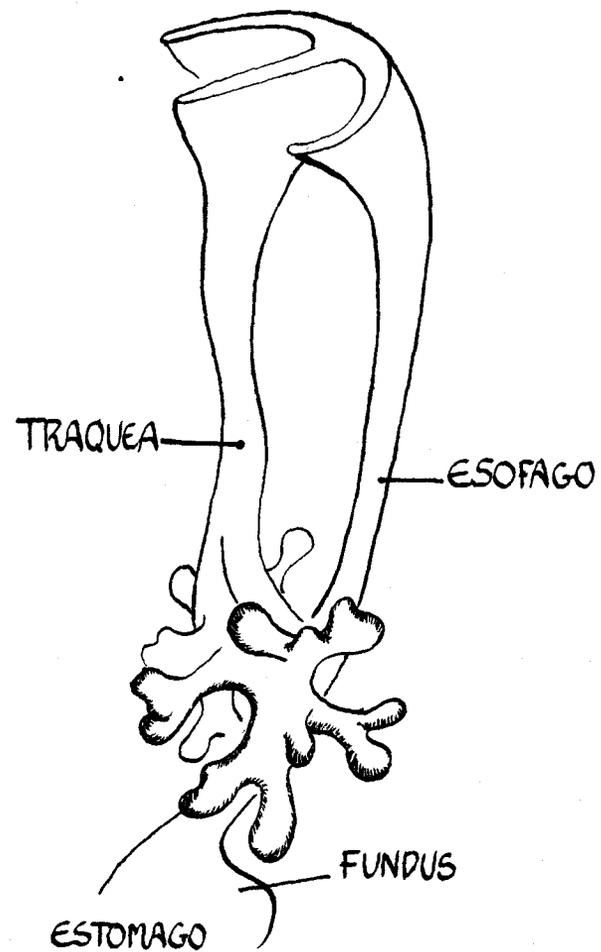
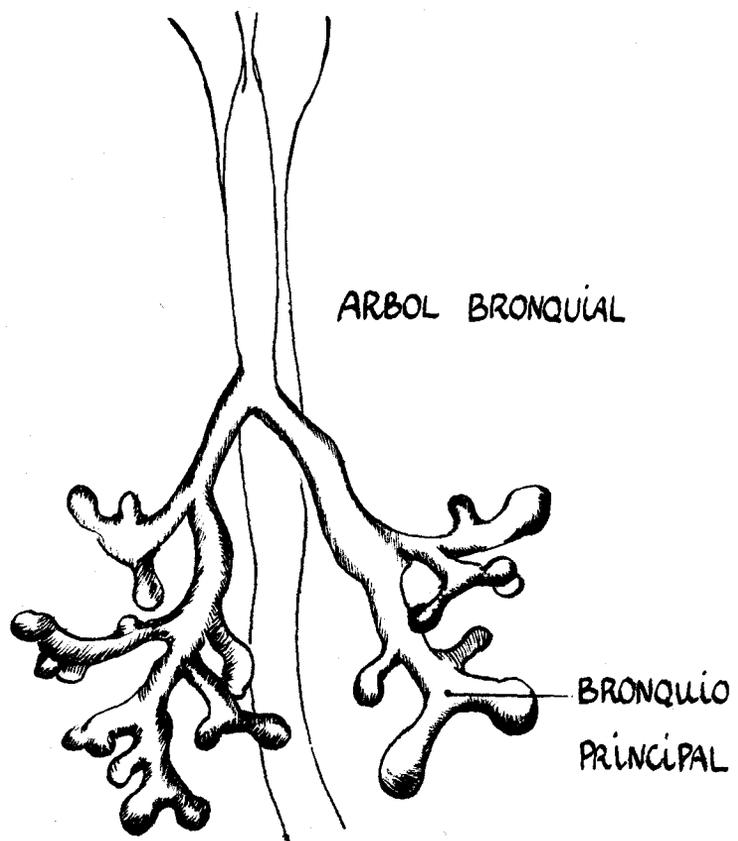


FIG 3 : DESARROLLO DE TRAQEA Y BRONQUIOS. VISTA ANTERIOR Y LATERAL A PRINCIPIOS DE LA SEMANA 6^a.

A. Moreno.

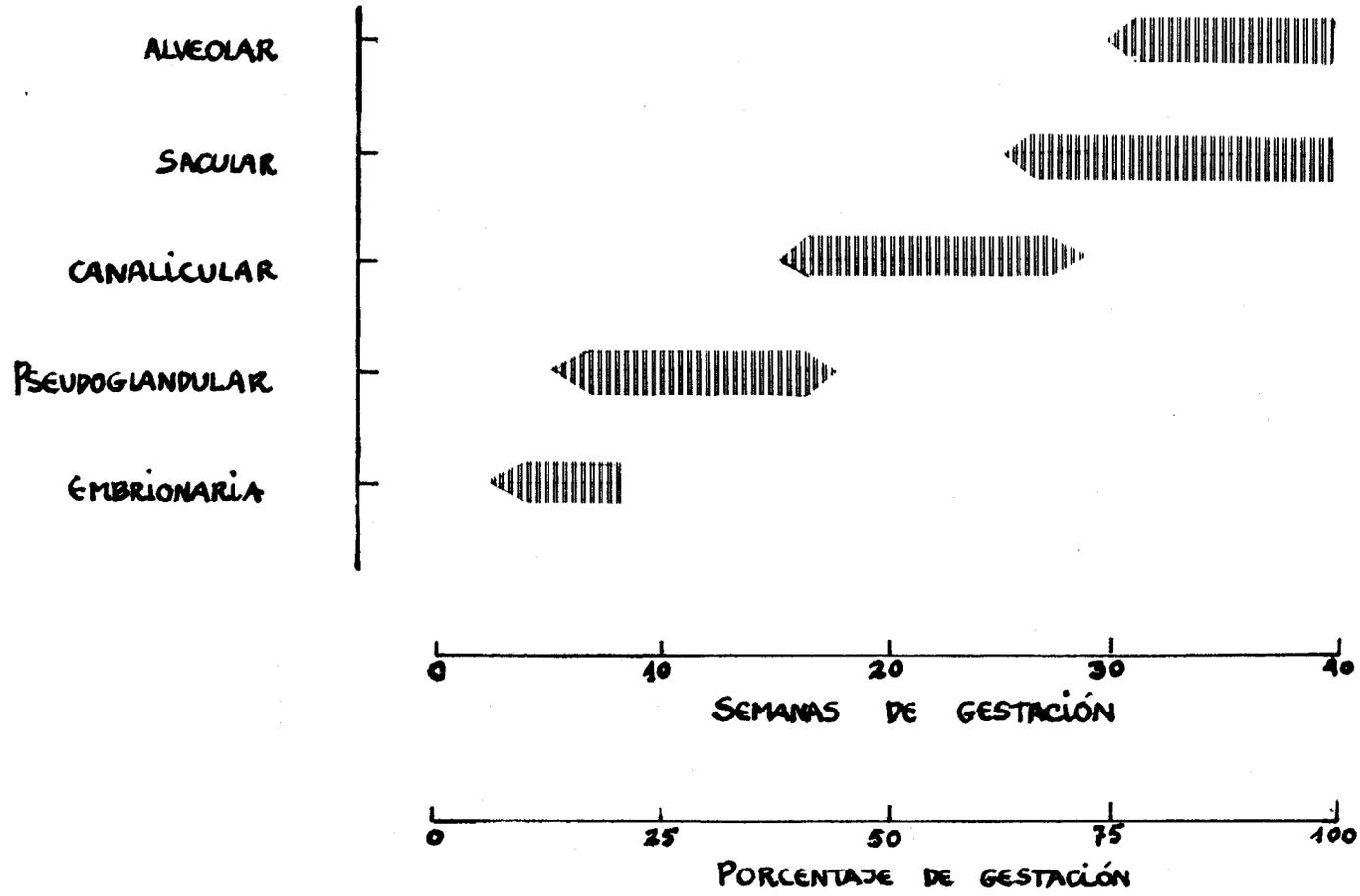


FIG. 4. DESARROLLO ESQUEMÁTICO DEL PULMÓN HUMANO.

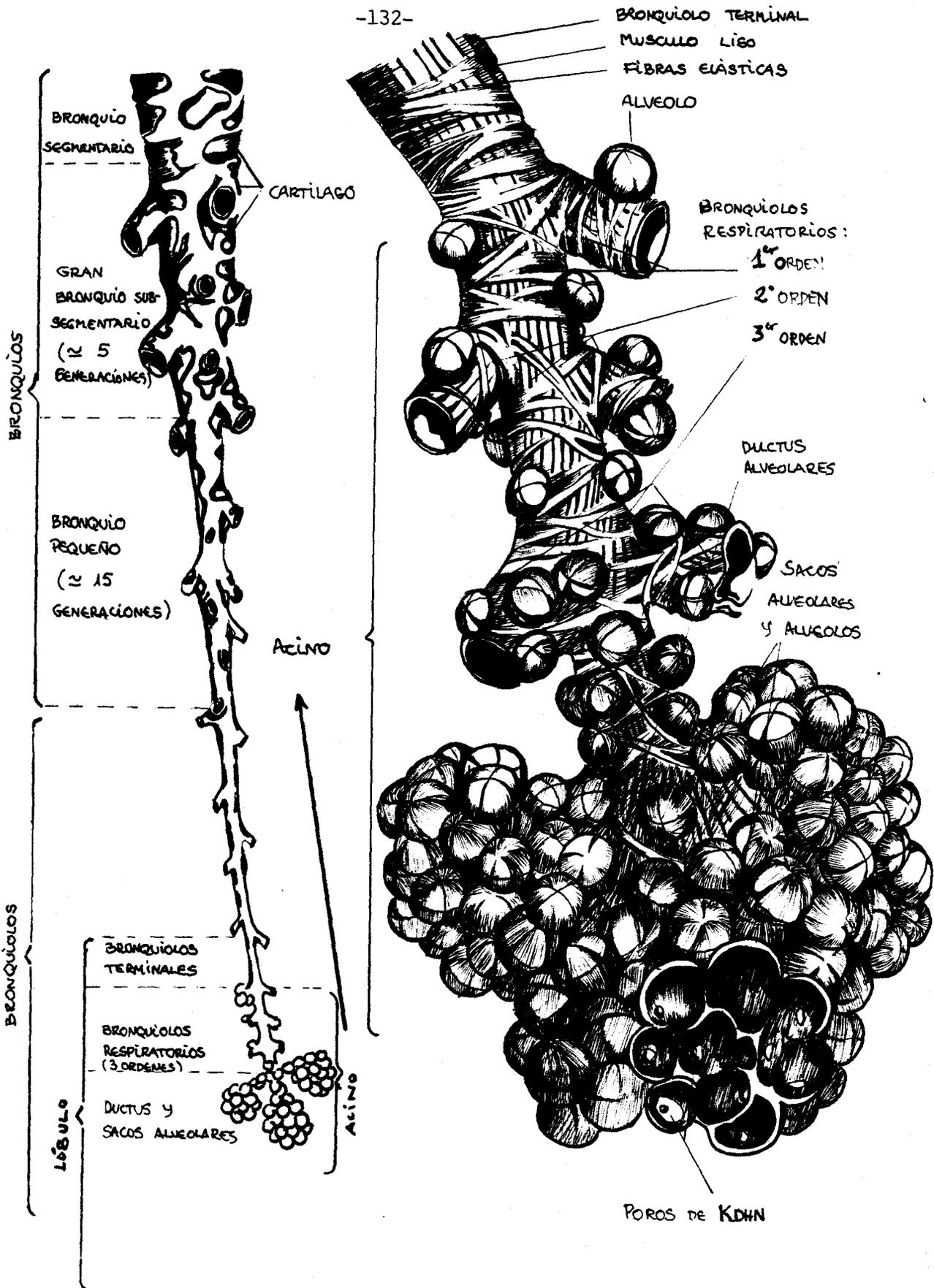
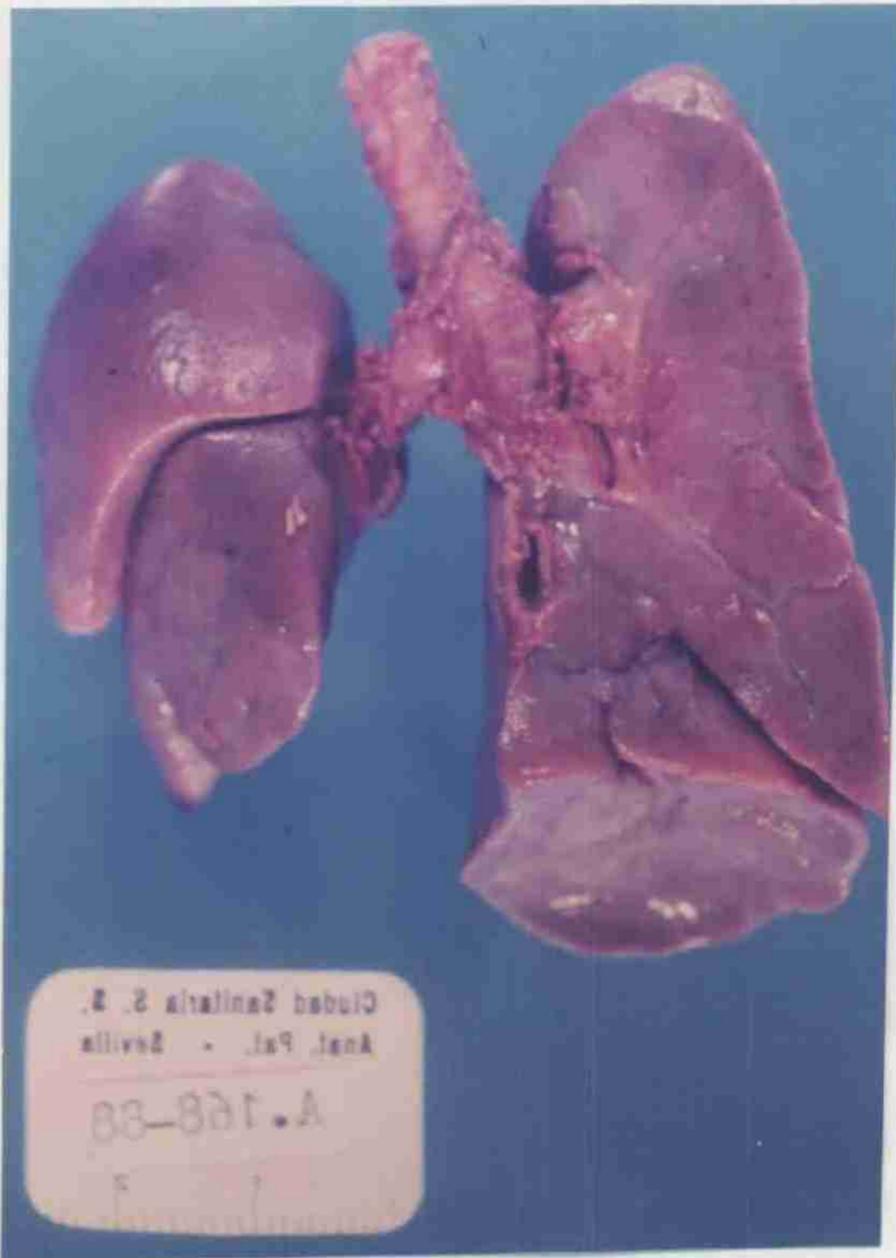
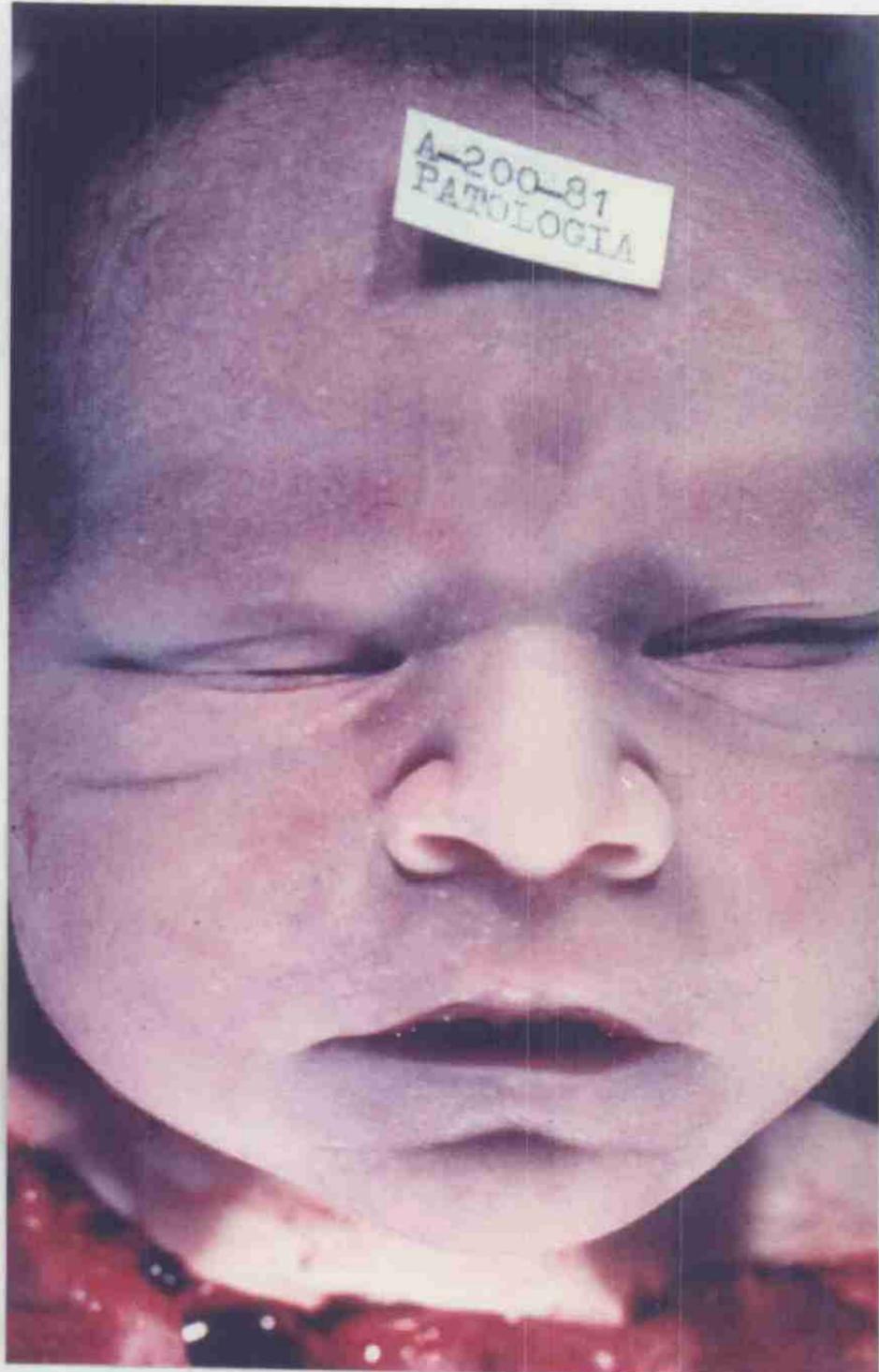
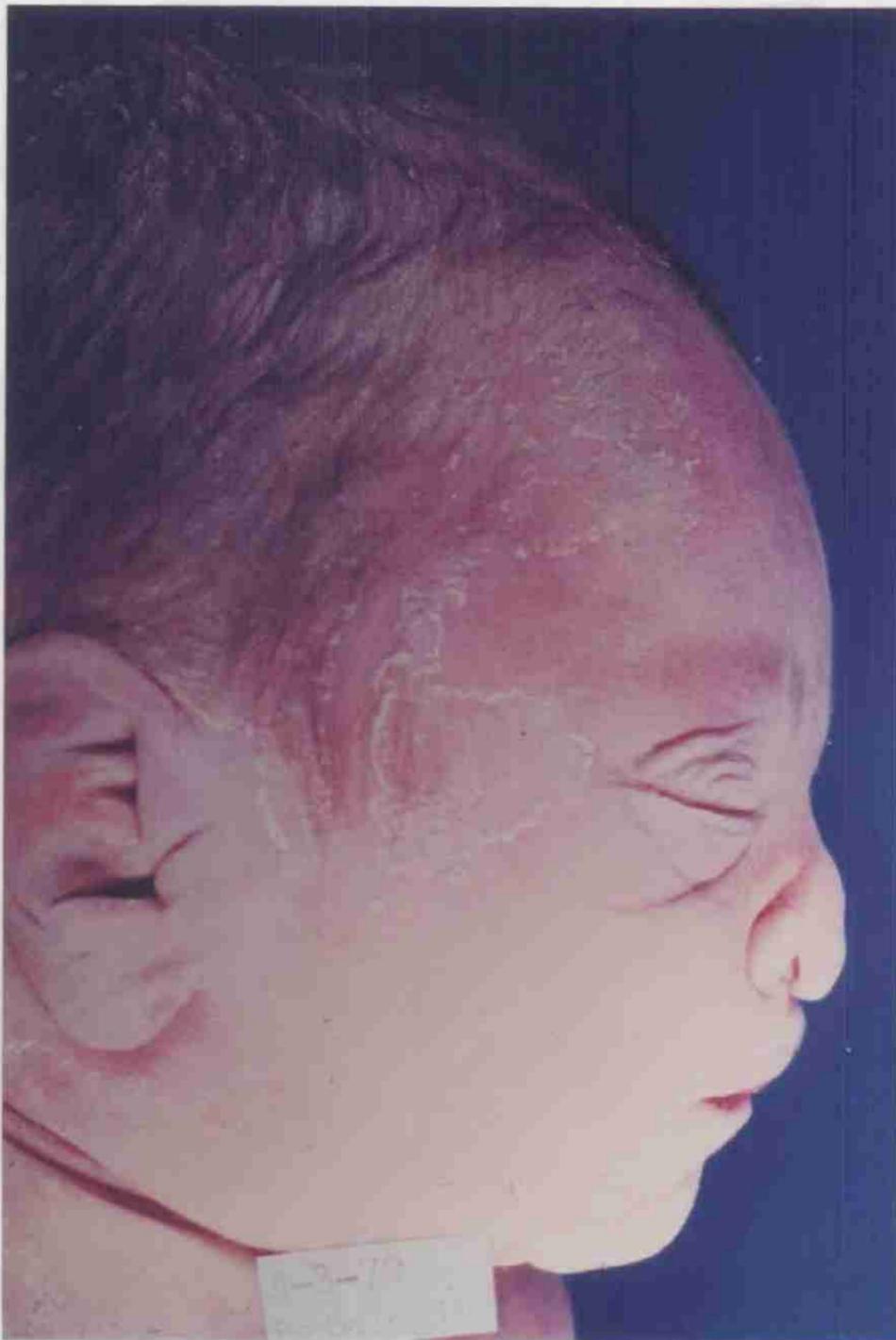


FIG. 5 : VÍA AÉREA INTRABRONQUIAL Y ACINOS



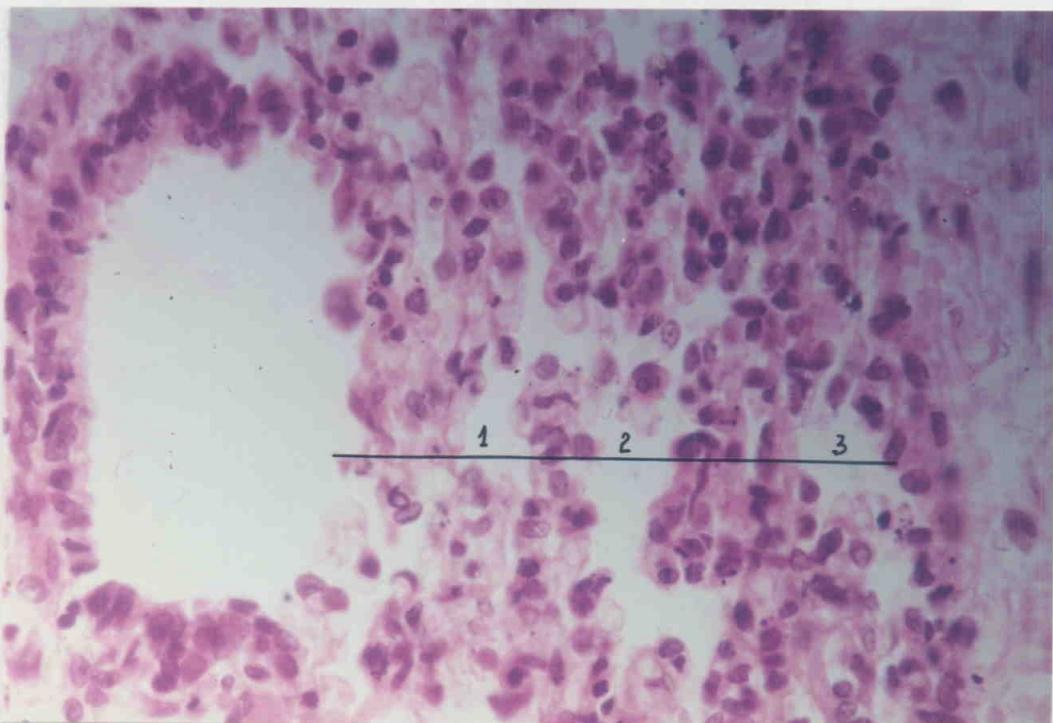
HIPOPLASIA PULMONAR
IZQUIERDA.

FACIES DE POTTER.





HIPOPLASIA PULMONAR
BILATERAL en R.N.
CON OSTEOGÉNESIS
IMPERFECTA.



CAR = 3

9. BIBLIOGRAFIA.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Piédrola G et al. Medicina Preventiva y Salud Pública. 8 ed. Editorial Salvat, 1.988; 899.
2. Fabre E et al. Perinatal mortality in twin pregnancy: An analysis of birth weight-specific mortality rates and adjusted mortality rates for birth weight distributions. J Perinatal Med 1.988; 16: 87.
3. Manning FA, Lange IR, Morrison I, Harman C. Tratamiento del feto intraútero: desarrollo de conceptos. Clin Obstet Ginecol 1.984; 2: 485-494.
4. Gray SW, Skandalakis JE. Anomalías congénitas (Embriogénesis, diagnóstico y tratamiento). Editorial Pediátrica. Barcelona 1.975; 315-320.325-329.
5. Maloney JE, Daine Alcorn, Bowes G, Wilkinson M. Development of the future respiratory system before birth. Seminars in Perinatology 1.980; 4: 251-260.
6. Pringle KC. Desarrollo pulmonar fetal humano y modelos animales relacionados. Clin Obstet Ginecol 1.986; 3: 639-653.
7. Iffy L, Kaminetzky HA. Obstetricia y Perinatología, Principios y Práctica. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1.985.
8. Inselman LS, Mellins RB. Growth and development of the lung. J Pediatr 1.981; 98: 1-15.
9. Hamilton WJ, Mossman HW. Human embryology. 4 ed. The MacMillan Press LTD. Londres 1.972; 326-333.

10. Spencer H. Pathology of the lung. 2 ed. Pergamon Press LTD. s.a. 1-67.
11. Warkany J. Congenital malformations. Year Book Medical Publishers INC. 1.971; 604-607.
12. Novak RW. Fisura laringotraqueoesofágica e hipoplasia pulmonar unilateral en gemelos. Pediatrics (ed. esp.) 1.981; 11: 370-372.
13. Fidalgo I, Vázquez C, Vita MS. Hipoplasia lobar en un niño con infecciones pulmonares de repetición. An Esp Pediatr 1.983; 19: 212-215.
14. Sánchez Navarro MJ, Alonso Ortiz T, Blanco Carreda ML et al. Hipoplasia pulmonar en el recién nacido. An Esp Pediatr 1.988; 28: 205-209.
15. Behrman RE, Vaughan UC. Nelson. Tratado de Pediatría. 9 ed. Editorial Interamericana 1.985.
16. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Villa RL, Finkbeiner W. Experimental pulmonary hypoplasia and oligohydramnios: relative contributions of lung fluid and fetal breathing movements. J Pediatr Surg 1.984; XIX: 658-665.
17. Wigglesworth JS. Pulmonary hypoplasia with phrenic nerve agenesis. J Pediatr 1.981; 98: 667.
18. Wigglesworth JR, Desai R. Is fetal respiratory function a major determinant of perinatal survival?. Lancet 1.982; 1: 264-267.
19. Liggins GC. Growth of the fetal lung. J Dev Physiol 1.984; 6: 237-248.

20. Collins MH, Moessinger AC, Kleinerman J et al. Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: a morphometric analysis. *Pediatr Res* 1.985; 19: 408-412.
21. Goldstein JD, Reid LM. Pulmonary hypoplasia resulting from phrenic nerve agenesis and diaphragmatic amyoplasia. *J Pediatr* 1.980; 97: 282-287.
22. Peleg D, Golichowski AM, Ragan WD. Fetal hydrothorax and bilateral pulmonary hypoplasia. Ultrasonic diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1.985; 64: 451-453.
23. Vilos GA, McLeod WJ, Carmichael L, Probert C, Harding PGR. Absence or impaired response of fetal breathing to intravenous glucose is associated with pulmonary hypoplasia in congenital myotonic dystrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1.984; 148: 558-562.
24. Bocking et al. Effects of intravenous glucose injections on human fetal breathing movements and gross fetal body movements at 38 to 40 week's gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1.982; 142: 606.
25. Fox HE, Moessinger AC. Fetal breathing movements and lung hypoplasia: preliminary human observations. *Am J Obstet Gynecol* 1.985; 151: 531-533.
26. Harrison MR, Ross N, Noall R, De Lorimier AA: Correction of congenital hydronephrosis in utero. The model: fetal urethral obstruction produces hydronephrosis and pulmonary hypoplasia in fetal lambs. *J Pediatr Surg* 1.983; 18: 247-256.

- 27.Schaffer AJ, Avery ME. Enfermedades del recién nacido. 4 ed. Editorial Salvat 1.981; 178-183.
- 28.Reid LM. Lung growth in health and disease. Br J Dis Chest 1.984; 78.
- 28.Thibeault DW, Beatty EC, Hall RT, Bowen SK, O'Neill DH. Neonatal pulmonary hypoplasia with premature rupture of fetal membranes and oligohydramnios. J Pediatr 1.985; 107: 273-277.
- 30.Nimrod C, Varela-Gittings F, Machin G, Campbell D, Wesenberg R. The effect of very prolonged membrane rupture on fetal development. Am J Obstet Gynecol 1.984; 148: 540-543.
- 31.Manning FA, Harman CR, Lange IR, Brown R, Decter A, MacDonald N. Antepartum chronic fetal vesicoamniotic shunts for obstructive uropathy: a report of two cases. Am J Obstet Gynecol 1.983; 145: 819-822.
- 32.Nakayama DK, Harrison MR, De Lorimier AA. Prognosis of posterior urethral valves presenting at birth. J Pediatr Surg 1.986; 21: 43-45.
- 33.McFadyen IR. Obstruction of the fetal urinary tract: a role for surgical intervention in utero?. Br Med J (Clin Res) 1.984; 288: 459-462.
- 34.Moessinger AC, Bassi GA, Ballantyne G, Collins MH, James LS, Blanc WA. Experimental production of pulmonary hypoplasia following amniocentesis and oligohydramnios. Early Hum Dev 1.983; 8: 343-350.

35. Perlman M, Williams J, Hirsch M. Neonatal pulmonary hypoplasia after prolonged leakage of amniotic fluid. Arch Dis Child 1.976; 51: 349-353.
36. Iritani I. Experimental study on embryogenesis of congenital diaphragmatic hernia. Anat Embryol 1.984; 169: 133-139.
37. Bohn A et al. Ventilatory predictors of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia, confirmed by morphologic assessment. J Pediatr 1.987; 111:423-431.
38. Sakai H et al. Effects of surgical repair on respiratory mechanics in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 1.987; 111: 432-438.
39. Nakayama DK, Harrison MR, Chinn DH et al. Prenatal diagnosis and natural history of the fetus with a congenital diaphragmatic hernia: initial clinical experience. J Pediatr Surg 1.985; 20: 118-124.
40. Harrison MR, Adzick NS, Nakayama DK, De Lorimier AA. Hernia diafragmática fetal: fisiopatología, historia natural y pronóstico. Clin Obstet Ginecol 1.986; 3: 625-638.
41. Levin DL. Congenital diaphragmatic hernia: a persistent problem. J Pediatr 1.987; 3: 390-392.
42. Geggel RL, Murphy JD, Laneleben D, Crowe RK, Vacanti JP, Reid LM. Congenital diaphragmatic hernia : arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. J Pediatr 1.985; 107: 457-464.

43. Pinckert TL, Golbus MS. Cirugía fetal. Clin Perinatol 1.988; 4: 995-1.006.
44. Houben JJ, De Laet MM, Godart S et al. La hernie diaphragmatique congenitale de Bochdalek: revue clinique de 114 cas. Acta Chir Belg 1.984; 84: 7-12.
45. Bohn AJ, James I, Filler RM et al. The relationship between PaCO₂ and ventilation parameters in predicting survival in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1.984; 19: 666-671.
46. Gruel Y, Bourdelat D, Babut JM. A new method of ventilation with a mixture of helium and oxygen in the management of congenital diaphragmatic hernia. A preliminary study. Acta Anaesthesiol Belg 1.985; 36: 119-126.
47. Tyson KR, Schwartz MZ, Marr CC. "Balanced" thoracic drainage is the method of choice to control intrathoracic pressure following repair of diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1.985; 20: 415-417.
48. Karl SR, Ballantine TV, Snider NT. High-frequency ventilation at rates of 375 to 1.800 cycles per minute in four neonates with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1.983; 18: 822-828.
49. Pena SDJ, Shokeir MHK. Syndrome of camptodactyly, multiple ankyloses, facial anomalies, and pulmonary hypoplasia: a lethal condition. J Pediatr 1.974; 85: 373-375.
50. Shenker L, Reed K, Anderson C, Hauck L, Spark R. Syndrome of Camptodactyly, ankyloses, facial anomalies,

and pulmonary hypoplasia (Pena-Shokeir syndrome). Obstetric and ultrasound aspects. Am J Obstet Gynecol 1.985; 152:303-307.

51.Ohlsson A, Fone KW, Rose TH, Moore DC. Prenatal sonography diagnosis of Pena-Shokeir syndrome type I, or fetal akinesia deformation sequence. Am J Med Genet 1.988; 29: 59-65.

52.Abe J, Nemoto K, Ohnishi Y, Kimura K, Honda T, Yoshizawa H. Pena-Shokeir I syndrome: a comparative pathological study. Am J Med Sci 1.989; 297: 123-127.

53.Punnet HH, Kistenmacher ML, Valdés-Dapena M, Ellison RT. Syndrome of ankylosys, facial anomalies and pulmonary hypoplasia. J Pediatr 1.974; 85: 375-377.

54.Herva R, Leisti J, Kirkinen P, Seppaenen V. A lethal autosomal recessive syndrome of multiple congenital contractures. Am J Med Genet 1.985; 20: 431-439.

55.Moerman P, Fryns JP, Goddeeris P, Lauweryns JM. Multiple ankyloses, facial anomalies, and pulmonary hypoplasia associated with severe antenatal spinal muscular atrophy. J Pediatr 1.983; 103: 238-241.

56.Smith DW. Recognizable patterns of human malformations. 3 ed. W.B.Saunders. Philadelphia 1.982.

57.Moessinger AC. Fetal akinesia deformation sequence: an animal model. Pediatrics 1.983; 72: 857-863.

58.Chen H, Blumberg B, Immken L et al. The Pena-Shokeir syndrome: report of five cases and further delineation of the syndrome. Am J Med Genet 1.983; 16: 213-224.

59. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. Editorial Marín S.A. 1.978.T.I: 613-618.
60. Spranger J et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. J Pediatr 1.982; 100: 160-165.
61. Cooney TP, Thurlbeck WM. Lung growth and development in anencephaly and hydranencephaly. Am Rev Res Dis 1.985; 132:596-601.
62. Currarino G, Williams B. Causes of congenital unilateral pulmonary hypoplasia: a study of 33 cases. Pediatr Radiol 1.985; 15: 15-24.
63. Dicker D, Samuel N, Felaberg D, Goldman JA. The antenatal diagnosis of Potter syndrome (Potter sequence). A lethal and not so rare malformation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1.984; 18: 17-24.
64. Emery JL, Mithal A. The number of alveoli in the terminal respiratory unit of man during late intrauterine life and childhood. Arch Dis Child 1.960; 35: 544-547.
65. Askenazi SS, Perlman M. Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis. Arch Dis Child 1.979; 54: 614-618.
66. Reale FR, Esterly JR. Pulmonary hypoplasia: a morphometric study of the lung of infants with diaphragmatic hernia, anencephaly and renal malformations. Pediatrics 1.973; 51: 91-96.
67. Lazjuk GI, Cherstvoy ED, Lurie IW, Nedzved MK. Pulmonary hypoplasia, multiple ankyloses and

camptodactyly: one syndrome or some related forms?. *Helv Paediat Acta* 1.978; 33: 73-79.

68. Page DV, Stocker JT. Anomalies associated with pulmonary hypoplasia. *Am Rev Res Dis* 1.982; 125: 216-221.

69. Driscoll SG, Smith CA. Neonatal pulmonary disorders. *Pediatr Clin North Am* 1.962; 9: 325-352.

70. Pryse-Davies J. Pathology of the perinatal lung. *Proceedings Royal Society Medicine* 1.972; 65: 823-824.

71. Sultana Z, Talib VH, Patil SO, Deshpande MS, Sharina KD. Hypoplasia of the lung in the newborn and autopsy study. *Ind J Pediatr* 1.973; 40: 419-412.

72. Knox WF, Barson AJ. Pulmonary hypoplasia in a regional perinatal unit. *Early Hum Dev* 1.986; 14:33-42.

73. Freyschuss U, Laennergren K, Frenckner B. Lung function after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Acta Paediatr Scand* 1.984; 73: 589-593.

74. Felson B. Pulmonary agenesis and related anomalies. *Sem Roentgenol* 1.972; 7: 17-30.

75. Cremin BJ, Bass EM. Retrosternal density: a sign of pulmonary hypoplasia. *Pediatr Radiol* 1.975; 3:145-148.

76. Redmond C, Heaton J, Calix J et al. A correlation of pulmonary hypoplasia, mean airway pressure, and survival in congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 1.987; 22: 1143-1149.

77. Helms P, Stocks J. Lung function in infants with congenital pulmonary hypoplasia. *J Pediatr* 1.982; 101:918-922.
78. Schmitt M, Pierre E, Prevot J, Lotte E, Droulle P. Les hernies diaphragmatiques congenitales. Diagnostic antenatal. Drainage thoracique. Ventilation a haute frequence. *Chir Pediatr* 1.985; 26: 8-12.
79. Mattison DR, Angtuaco T. Resonancia magnética nuclear en el diagnóstico prenatal. *Clin Obstet Ginecol* 1.988; 2: 363.
80. Blesa E, García Consuegra J, Guerrero J, Negro F, Ruza F. Hipoplasia pulmonar, atresia de esófago, fístula traqueo-esofágica y dextrocardia en un gemelo. *Rev Esp Pediatr* 1.974; XXX: 461-468.
81. Brereton RJ, Rickwood AM. Esophageal atresia with pulmonary agenesis. *J Pediatr Surg* 1.983; 18: 618-620.
82. Benson JE, Olsen MM, Fletcher BD. A spectrum of bronchopulmonary anomalies associated with tracheoesophageal malformations. *Pediatr Radiol* 1.985; 15: 377-380.
83. Jue KL, Amplatz K, Adams P, Anderson RC. Anomalies of great vessels associated with lung hypoplasia. The scimitar syndrome. *Am J Dis Child* 1.966; 111: 35.
84. Wright TC, Orkin RW, Destremes M, Kurnit DM. Increased adhesiveness of Down syndrome fetal fibroblasts in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1.984; 81: 2426-2430.

85. Tarroch X, Rovirosa M, Toran N, Lozano C. Hypoplasia and pulmonary hypertension in Down syndrome: prognostic evaluation using pulmonary biopsy. *Rev Esp Cardiol* 1.989; 42: 348-350.
86. Pflueger SM, Scott CI Jr, Moore CM. Trisomy 7 and Potter syndrome. *Clin Genet* 1.984; 25: 543-548.
87. Leichtman LG, Say B, Barber N. Primary pulmonary hypoplasia and arthrogryposis multiplex congenita. *J Pediatr* 1.980; 96: 950-951.
88. Mostoufi-Zadeh M, Weiss LM, Driscoll SG. Nonimmune hydrops fetalis: a challenge in perinatal pathology. *Hum Pathol* 1985;16:785-789.
89. Andersen HM, Drew JH, Beischer NA, Hutchinson AA, Fortune DW. Non-immune hydrops fetalis: changing contribution to perinatal mortality. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90: 636-639.
90. Turkel SB, Diehl EJ, Richmond JA. Necropsy findings in neonatal asphyxiating thoracic dystrophy. *J Med Genet* 1985;22:112-118.
91. Hershenson MB, Brouillette RT, Klemka L, Raffensperger JD, Poznanski AK, Hunt CE. Respiratory insufficiency in newborns with abdominal wall defects. *J Pediatr Surg* 1.985; 20: 348-353.
92. Chicarilli ZN, Polayes IM. Oromandibular limb hypogenesis syndromes. *Plast Reconstr Surg* 1.985; 76: 13-24.
93. Lucaya J, García-Conesa JA, Bernadó L. Pulmonary sequestration associated with unilateral pulmonary

hypoplasia and massive pleural effusion. A case report and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1.984; 14: 228-229.

94. Letulle M. *La pratique des autopsies*. C. Navol. París 1.903; citado por Baker RD. *Técnicas de necropsia*. Interamericana 1.969. Cap 2: 13.

95. Saphir O. *Autopsy, diagnosis and technic*. 4 ed. Pond B Hoeber, Inc New York 1.958.

96. Baker RD. *Exámen externo y extirpación de los órganos en técnicas de necropsia*. Interamericana 1.969. Cap.2:13

97. Potter EL. *Pathology of the fetus and the infant*. 2 ed. Ed Year Book Medical Publishers. Chicago 1.961; 234-272.

98. Carrasco JL. *El método estadístico en la investigación médica*. Ed Ciencia. Madrid 1.983; 3.

99. Domenech JM. *Bioestadística. Métodos estadísticos para investigadores*.

100. Rodríguez-Miñón P. *Estadística (aplicada a la Biología)*. Curso de nivelación A.T.S. Universidad Nacional de Educación a distancia. Madrid 1.981.

101. Bourke GJ, Daly LE, Megilvray J. *Interpretation and uses of medical statistics*. 3 ed. Blackwell Scientific Publications Oxford. London 1.985.

102. Barker DIP, Rose GA. *Epidemiología en la práctica médica*. Ed Salvat S.A. Barcelona 1.983.

103. Potter EL, Craig JM. *Pathology of the fetus and the infant*. 3 ed. Ed Lloyd-Luke. 1.975; 302-303.

104. *Manual de Diagnóstico Prenatal*. Instituto Dexeus,

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Barcelona 1.983.

105.El manejo prenatal de las enfermedades congénitas.Información terapéutica de la seguridad social. Fondo de investigaciones sanitarias 1.988; 12.

106.Cloherly JP, Stark AR. Manual de cuidados neonatales. Salvat ed. S.A.1.985.

107.Moore TR, Longo J, Leopold GR, Casola G, Gosink BB. The reliability and predictive value of an amniotic fluid scoring system in severe second-trimester oligohydramnios.Obstet Gynecol 1.989; 73: 739-742.

108.Gregory GA, Gooding CA, Phibbs H, Tooley WH. Meconium aspiration in infants: a prospective study. J Pediatr 1.974; 85: 848.

109.Thomas, Smith. Oligohydramnios, cause of the nonrenal features of Potter's syndrome, including pulmonary hypoplasia. J Pediatr 1.974; 84: 811.

110.Balcom RJ, Hakanson DO, Werner A, Gordon LP. Massive thymic hyperplasia in an infant with Beckwith-Wiedemann syndrome. Arch Pathol Lab Med 1.985; 109: 153-155.

111.Nakamura Y, Funatsu Y, Yamamoto I et al. Potter's syndrome associated with renal agenesis or dysplasia. Morphological and biochemical study of the lung. Arch Pathol Lab Med 1.985; 109: 441-444.

112.Marechal M, Guillerot Y, Chef R. L'hypoplasie pulmonaire. A propos d'une observation chez des jumeaux. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1.984; 13: 897-902.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal Integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. Julia Fijo Lopez-Viebo

titulada

"Hipoplasias pulmonares: aportaciones a
su estudio anatómico-clínico"

acordó otorgarle la calificación de Apto "Cum Laude"
por unanimidad

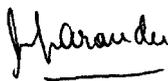
Sevilla, 22 de Octubre 19 90

El Vocal,



El Presidente

El Vocal,



El Secretario,

El Vocal,



El Doctorado,

