

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA, Y DE  
MEDICINA PREVENTIVA



Universitat Autònoma de Barcelona

## ***TESIS DOCTORAL***

***EVALUACIÓN MORFOMÉTRICA E  
INMUNOHISTOQUÍMICA  
EN HIPOPLASIA PULMONAR FETAL***

---

Julián Delgado Gutiérrez

Barcelona 2012

DIRECTORES :

**EDUARDO GRATACÓS SOLSONA  
NURIA TORÁN FUENTES  
ELENA CARRERAS MORATONAS**

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA, Y DE  
MEDICINA PREVENTIVA

***EVALUACIÓN MORFOMÉTRICA E  
INMUNOHISTOQUÍMICA  
EN HIPOPLASIA PULMONAR FETAL.***

PRESENTADA POR:

**Julián Delgado Gutiérrez**

BARCELONA 2012

Memoria presentada por Julián Delgado Gutiérrez  
para la obtención del Título de Doctor en Medicina por  
la Universidad Autónoma de Barcelona y  
realizada bajo la co-dirección de los Doctores  
Nuria Torán Fuentes, Eduardo Gratacós Solsona

y Elena Carreras Moratonas.

### **Certificación**

La Doctora Nuria Torán Fuentes , profesora asociada de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, el Doctor Eduardo Gratacós Solsona, profesor asociado de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y la Doctora Elena Carreras Moratonas, profesora asociada de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.

### **CERTIFICAN**

Que la tesis doctoral presentada por Julián Delgado Gutiérrez, con el título “EVALUACIÓN MORFOMÉTRICA E INMUNOHISTOQUÍMICA EN HIPOPLASIA PULMONAR FETAL”, ha sido realizada bajo nuestra dirección.

Y para constancia de todos los efectos oportunos, firman el presente certificado



A mis padres: Julián y Fabiola  
A mi esposa: Consuelo  
A mis hijas Laura y Marcela  
Por el amor que me entregan

***“El amor es eterno, incondicional y presente”***



## **AGRADECIMIENTOS**

Doy gracias a Dios por estar presente en cada momento de mi vida; en especial por sus manifestaciones a través de los seres que me rodean.

Muchas personas y entidades han contribuido para el logro de este trabajo. Cada una ha aportado para mi desarrollo personal, social, espiritual y profesional. El aporte de todos ellos me permite optar por la titulación de Doctorado.

De manera especial quiero agradecer al Dr. Francisco Javier De la Torre, Médico especialista en Anatomía Patológica quien de manera incondicional me acompañó y aportó las bases de anatomía patológica para la orientación y realización de la morfometría y la evaluación inmunohistoquímica de los tejidos pulmonares seleccionados, básicos para los análisis de este trabajo. También al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron., a su Jefe de Servicio el Dr. Santiago Ramón y Cajal Agüeras quien destinó el tiempo y los recursos físicos y de personal para la realización de los diferentes procesos en este estudio; a todo el personal de histología, archivo de muestras y a los diferentes jefes de área con quien tuve el honor de compartir las fases de este trabajo, su amabilidad y entusiasmo mantuvieron mi expectativa. Sin duda, al Dr. Luis Cabero Roura, Jefe de Servicio, catedrático y maestro, mi tutor adoptivo quien acompañó y potenció todo mi proceso de formación en el área Materno Fetal; su directriz y ejemplo constante estimulaba mi aprendizaje y mi visión, aún presente en mi actuar; reconocer el compromiso permanente del personal médico e institucional del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Vall d'Hebrón: María Ángeles Salvadores, secretaria del Departamento, Dra. Teresa

Higueras Sanz, Dra. María Ángeles Sánchez Durán, Dr. Manuel Casellas Caro, Dra. Elisa Llurba Olivé, Dra. María José Cerqueira Dapena, Dra. Inmaculada Farrán Codina , personal de Enfermería y administrativo de la Sala de Alto Riesgo Obstétrico, residentes en formación, personal de archivo de historias clínicas y mención especial al Dr. Juan Sagalá Martín, quién desplegó su sabiduría y razonamiento para dar fuerza a este proyecto personal y familiar.

La realización de este trabajo requirió además los aportes económicos del Instituto de investigación del Hospital Vall d'Hebrón y el despliegue logístico de la idea para la consecución de los recursos, agradezco su invaluable y preciso apoyo.

A mis tutores: Dr. Eduardo Gratacós Solsona, gestor de la idea del proyecto, inteligente en el direccionamiento de la perspectiva y proyección del estudio, a la Dra. Nuria Torán Fuentes, emprendedora, eminente, entusiasta y persistente en su compañía y la Dra. Elena Carreras Moratonas, por la pasión y el permanente empuje a la realización y finalización del proyecto; a ellos agradecimientos adicionales por la compañía, la paciencia, los aportes y la discusión de los resultados.

Mención adicional a mi grupo de trabajo en al área de Medicina Materno Fetal del Hospital Vall d'Hebrón: Dra. Ruthy Acosta Rojas, Dr. Edgar Hernández Andrade, Dr. José Enrique Sanín Blair, Dr. Jaime López Tenorio, Dr. Jorge Becker Valdivieso, Dr. Horacio Figueroa Diesel, compañeros en mi proyección y complementarios en mi aprendizaje y estudios

Finalmente, a todo el personal de salud que contribuye a la atención de los fetos y a la búsqueda de nuevos y numerosos mecanismos de enfermedad pulmonar

fetal. Espero que los lineamientos de este trabajo contribuyan a su trabajo y promuevan líneas de investigación de interés generalizado que beneficie a los fetos afectados y a sus padres que esperan grandes soluciones y resultados satisfactorios.

## **Conflicto de intereses**

Ni el doctorando, ni los directores de tesis, ni algún miembro del equipo investigador, habéis pertenecido a entidades vinculadas directa o indirectamente con las variables estudiadas, ni habéis tenido relación alguna ni ha recibido ningún soporte o ayudas específicas relacionadas.



	página
<b>RESUMEN</b>	<b>12</b>
<b>ABSTRACS</b>	<b>13</b>
<b>RESUM</b>	<b>14</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>20</b>
1.1. Desarrollo pulmonar fetal normal.	23
1.2. Factores físicos que influncian el crecimiento pulmonar fetal.	27
1.3. Factores de crecimiento en el desarrollo pulmonar	29
1.4. Modulación hormonal del desarrollo pulmonar.	37
1.5. Hipoplasia pulmonar: Aspectos clínicos y patológicos.	38
1.6. Diagnóstico prenatal y postnatal de hipoplasia pulmonar.	39
1.7. Hernia diafragmática y displasia renal en hipoplasia pulmonar	43
1.8. Justificación del trabajo.	44
<b>2. OBJETIVOS.</b>	<b>48</b>
2.1. Objetivos generales	49
2.2. Objetivos específicos.	49
<b>3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO.</b>	<b>52</b>
3.1. Hipótesis conceptual.	53
3.2. Hipótesis del trabajo	53
<b>4. METODOLOGÍA.</b>	<b>56</b>
4.1. Tipo de estudios	57
4.2. Muestra	57
4.2.1. Criterios de inclusión	58
4.2.2. Criterios de exclusión	58
4.3. Instrumentación	59
4.4. Determinaciones	61
<b>5. RESULTADOS.</b>	<b>70</b>
5.1. Características generales.	71
5.2. Morfometría pulmonar	72
5.3. Estado madurativo pulmonar.	74
5.4. Inmunohistoquímica.	74
5.5. Árbol de clasificación.	75
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>78</b>
6.1. Discusión general	85

<b>7. CONCLUSIONES.</b>	<b>94</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA.</b>	<b>97</b>
<b>9. ANEXOS.</b>	<b>113</b>
Indice de anexos	114



## RESUMEN

Con el objetivo de evaluar las modificaciones anatomopatológicas e inmunohistoquímicas en la hipoplasia pulmonar fetal, se ha realizado un estudio descriptivo observacional con materiales de autopsia fetal de pacientes sin patología pulmonar agrupados por grupos de edades gestacionales y pacientes con patología de hernia diafragmática congénita y displasia renal. Se realizó análisis comparativo bivariado de las mediciones en pulmones sanos y pulmones afectados por las condiciones hernia diafragmática y displasia renal.

Las variables de morfometría pulmonar más relevantes que describen las modificaciones estructurales de las unidades funcionales pulmonares corresponden a: relación peso pulmonar / peso fetal, recuento alveolar radial, densidad alveolar, densidad bronquial, grosor de la pared alveolar y estado madurativo pulmonar.

Las evaluaciones inmunohistoquímicas comparativas entre grupos muestran expresiones diferenciadas en los componentes del tejido pulmonar: estroma, alveolo, mesénquima para captación de las señales de factores involucrados en el crecimiento pulmonar: factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor transformador de crecimiento beta.

El presente estudio utiliza el material de autopsia fetal para mostrar las complejas interacciones relacionadas con el desarrollo pulmonar en fetos sanos y en fetos con patologías específicas y analiza las variables más relevantes en la morfometría e inmunohistoquímica pulmonar. Establece líneas de investigación para estimular el estudio del desarrollo pulmonar en fetos afectados de hipoplasia pulmonar.

## **ABSTRACS**

In order to evaluate the anatomopathological and immunohistochemical modifications in fetal pulmonary hypoplasia, a descriptive, observational study has been conducted with fetal autopsy material from patients with no pulmonary pathology grouped by gestational age, and patients with congenital diaphragmatic hernia and renal dysplasia pathology. A comparative bivariate analysis was conducted with measurements in healthy lungs and lungs subject to diaphragmatic hernia and renal dysplasia conditions.

The most relevant pulmonary morphometric variables describing the structural modifications of pulmonary functional units are the following: lung weight / body weight (LW/BW) ratio, radial alveolar count, alveolar density, bronchial density, thickness of alveolar wall and pulmonary maturity status.

Comparative immunohistochemical evaluations among groups show differentiated expressions within lung tissue components: stroma, alveoli, mesenchyme to get hold of signals of factors involved in pulmonary growth: epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF) and transforming growth factor – beta (TGF- $\beta$ ).

The present study uses fetal autopsy material to show the complex interactions connected with pulmonary development in healthy fetuses and fetuses with specific pathologies, and analyzes the most relevant pulmonary morphometric and immunohistochemistry. It sets research topics to encourage the study of pulmonary development in fetuses subject to pulmonary hypoplasia.

## RESUM

Amb l'objectiu d'avaluar les modificacions anatomopatològiques i immunohistoquímiques en la hipoplàsia pulmonar fetal, s'ha realitzat un estudi descriptiu observacional amb materials d'autòpsia fetal de pacients sense patologia pulmonar agrupats per grups d'edats gestacionals i pacients amb patologia d'hèrnia diafragmàtica congènita i displàsia renal. Es va realitzar anàlisi comparatiu bivariant dels mesuraments en pulmons sans i pulmons afectats per les condicions d'hèrnia diafragmàtica i displàsia renal.

Les variables de morfometria pulmonar més rellevants que descriuen les modificacions estructurals de les unitats funcionals pulmonars corresponen a: relació pes pulmonar / pes fetal, recompte alveolar radial, densitat alveolar, densitat bronquial, grossor de la paret alveolar i estat maduratiu pulmonar.

Les avaluacions immunohistoquímiques comparatives entre grups mostren expressions diferenciades ens els components de teixit pulmonar: estroma, alvèols, mesènquima per captació dels senyals de factors involucrats en el creixement pulmonar: factor de creixement epidèrmic, factor de creixement derivat de les plaquetes i factor transformador de creixement beta.

El present estudi utilitza el material d'autòpsia fetal per mostrar les complexes interaccions relacionades amb el desenvolupament pulmonar en fetus sans i en fetus amb patologies específiques i analitza les variables més rellevants a la morfometria i immunohistoquímica pulmonar. Estableix línees d'investigació per estimular l'estudi del desenvolupament pulmonar en fetus afectats d'hipoplàsia pulmonar.



## **1. INTRODUCCION**

## **1. INTRODUCCIÓN**

La hipoplasia pulmonar corresponde a un incompleto desarrollo del pulmón debido a la disminución en el número de células pulmonares, espacios aéreos y alvéolos con una disminución en el tamaño y peso del órgano<sup>1</sup>.

La hipoplasia pulmonar constituye la causa principal de muerte neonatal en una proporción de casos afectos de patología fetal<sup>2</sup>. La incidencia informada de hipoplasia pulmonar en la población general es cerca de 1 por 1000 nacidos vivos y es una de las más comunes anomalías simples encontradas en exámenes post-mortem (6-7%)<sup>2,3</sup>. Ocurre en un 1,4% de todos los nacidos y en un 6,7% de todos los mortinatos.

La hipoplasia pulmonar fetal, es la causa inmediata de muerte neonatal en un número de síndromes malformativos o como condición primaria en algunos infantes aparentemente normales<sup>4, 5,6</sup>. Las dos principales vías para el desarrollo de hipoplasia pulmonar son la anormal reducción del líquido amniótico (oligohidramnios)<sup>7</sup> y la compresión externa del pulmón (hernia diafragmática principalmente)<sup>8,9</sup>, las cuales se corresponden con dos situaciones clínicas bien diferenciadas.

El desarrollo pulmonar, incluyendo la morfogénesis, crecimiento y maduración corresponden a un complejo proceso que involucra múltiples líneas celulares,

mediante la interacción epitelio-mesénquima, en un proceso temporal mediado por hormonas y factores de crecimiento<sup>10</sup>.

En las pasadas dos décadas, los estudios moleculares del desarrollo pulmonar han empezado a mostrar la compleja serie de eventos que controlan la apropiada formación del pulmón. Un mejor entendimiento de las bases moleculares del desarrollo pulmonar podría guiar a la práctica clínica en el diseño de estrategias que imiten y estimulen la maduración pulmonar normal en un feto o en un infante prematuro<sup>11</sup>.

Hay una necesidad para determinar si los diferentes patrones estructurales de la hipoplasia pulmonar pueden ser explicados en base de modificaciones en el tiempo de la alteración del crecimiento, o si ellos reflejan diferencias en los mecanismos que interfieren con el crecimiento del pulmón en determinadas circunstancias<sup>12</sup>. La resolución de este problema proveería nueva información en los mecanismos que controlan el normal desarrollo del pulmón.

El poder caracterizar las vías moleculares que regulan el crecimiento pulmonar, especialmente las que se ven alteradas en situaciones clínicas de hipoplasia pulmonar, es potencialmente de gran relevancia<sup>13</sup>.

En esta revisión, nosotros resumimos el estado actual en el desarrollo pulmonar, enfocado en los mecanismos moleculares que controlan el crecimiento y la maduración pulmonar.

### 1.1. Desarrollo pulmonar fetal normal.

Funcionalmente el pulmón consiste de: vía aérea y vasos sanguíneos, los cuales distribuyen el aire y la sangre y de las unidades respiratorias, que se especializan en intercambio de gas entre el aire y la sangre. La anatomía e histología normal de varios componentes del pulmón tales como: el acino pulmonar, el bronquio y la pared bronquial, se conocen con gran detalle<sup>14</sup>.

La descripción del crecimiento y desarrollo de las estructuras pulmonares está basado en los estudios de función morfométrica y ventilatoria y en la correlación con las condiciones patológicas<sup>15</sup>.

Han sido definidos cuatro niveles del desarrollo pulmonar: 1. Embriogénesis: es el desarrollo de un embrión desde un huevo fertilizado. Incluye el establecimiento de un primordium del pulmón. 2. Morfogénesis: se relaciona con el desarrollo de la estructura del pulmón, envolviendo la superficie externa del pulmón, la vía aérea y la región de intercambio de gases. Incluye el establecimiento de complejidad tisular relacionada con la formación de alvéolos. 3. Maduración: basada en la madurez epitelial, una evaluación subjetiva de la edad del pulmón. Comprende la valoración del espesor del tejido conectivo, la proporción relativa y estructura del potencial espacio aéreo y la complejidad del tejido. 4. Diferenciación: es el desarrollo de células especializadas del pulmón desde las células precursoras primitivas. Esto es mejor estudiado en la células tipo II por métodos de análisis bioquímico o microscopía de luz o electrónica<sup>16</sup>.

Clásicamente, la fase prenatal tiene unos estadios caracterizados por distintos hallazgos histológicos y que han recibido distintos nombres en la literatura. Los términos sugeridos por la comisión de terminología embriológica para los periodos del desarrollo pulmonar son: pseudoglandular, canalicular, sacular y alveolar, que hacen referencia ante todo al componente aéreo, pero también tienen su paralelismo en el componente vascular. Aunque la transición entre estados ocurre gradualmente, hay considerable superposición de un estado en el siguiente, pero también, entre varias áreas del pulmón y entre varias edades gestacionales<sup>17</sup>.

Las características morfológicas y anatómicas de cada estadio son<sup>18-19</sup>: **Tabla 1**

Estadio pseudoglandular (6<sup>o</sup>- 16<sup>o</sup> semana de gestación)

Cubre el establecimiento de un sistema primordial no diferenciado y la aparición de un sistema bronquial y respiratorio.

Durante esta fase el pulmón tiene una discreta apariencia glandular, de aquí el término pseudoglandular. Hacia la 16<sup>o</sup> semana de gestación, ha sido formado el árbol traqueobronquial desde la tráquea a los bronquiolos terminales. Estas ramificaciones o vías aéreas pre-acinares, incrementan en tamaño en la medida que ocurre el crecimiento del pulmón. El mesénquima alrededor del divertículo pulmonar se diferencia para formar los rudimentos de cartílago, tejido conectivo, vasos sanguíneos y linfáticos. La interacción epitelio-mesénquima juega un papel determinante en la regulación del crecimiento y patrones de ramificación.

Estadio canalicular (16<sup>o</sup>-28<sup>o</sup> semanas de gestación)

La estructura básica de la porción del pulmón de intercambio de gases esta formada y vascularizada. La diferenciación de la vía aérea comienza con la amplitud de la luz, el gradual adelgazamiento del epitelio cuboidal y la proliferación de una abundante suplencia vascular. La capa epitelial de la unidad respiratoria contiene: células cuboidales tipo II y células epiteliales alveolares planas tipo I. En el período canalicular se inicia la formación del acino, porciones de intercambio gaseoso del árbol traquebronquial, compuestos de: bronquio terminal, dos o cuatro bronquiolos respiratorios y acumulaciones periféricas de seis o siete ramificaciones de yemas epiteliales, adicional al desarrollo de la circulación pulmonar distal.

Estadío sacular (28<sup>o</sup>-36<sup>o</sup> semanas de gestación)

Se caracteriza por el desarrollo de sacos terminales y adelgazamiento del epitelio hacia las 26-28 semanas. Los sáculos que corresponden a las estructuras terminales, son de paredes lisas y cilíndricas y su restructuración está causada por reacomodación del epitelio alveolar desde la pared sacular dentro del tejido conectivo que la rodea. En este período, las moléculas de la matriz extracelular continúan regulando la división, morfogénesis, citodiferenciación y alveolización pulmonar. Los capilares se aglutinan sobre los alvéolos primitivos en desarrollo; la red capilar prolifera con rapidez en el mesénquima que rodea los alvéolos con un desarrollo concomitante de capilares linfáticos. Durante el período sacular, el potencial total de superficie de intercambio gaseoso se incrementa, el intersticio se adelgaza y la red capilar se expande resultando en un aumento del volumen capilar y de la superficie de difusión.

Durante el período de 32-36 semanas, el neumocito tipo II madura, completando el desarrollo funcional del pulmón. Estas células secretan el surfactante, factor tensioactivo pulmonar, una combinación de fosfolípidos que se dispone como una película monolaminar sobre las paredes internas de los sacos terminales, disminuyendo la tensión superficial en la interfase aire-alvéolo.

Estado alveolar (36<sup>o</sup> semanas- término de la gestación)

Se caracteriza por la formación del alvéolo. El recubrimiento epitelial de los sacos terminales se atenúa hasta una capa epitelial escamosa extremadamente delgada. En el inicio del estadio alveolar, los alvéolos inmaduros se observan como pequeños abultamientos de pared delgada, en extremos de los bronquiolos respiratorios y sacos terminales, que se separan entre sí por tejido conectivo laxo. Las células alveolares se tornan tan delgadas que los capilares vecinos protruyen hacia el interior de los sacos terminales para ser posible el posterior intercambio de gases.

Durante este estadio, se produce el adelgazamiento de la barrera gas-sangre, el aumento del surfactante y la progresiva ramificación de las vías respiratorias. Se completa a los 8 años de edad con un mayor incremento del número de alvéolos en los primeros dos años de vida.

## 1.2. Factores físicos que influyen el crecimiento pulmonar fetal.

El desarrollo pulmonar fetal incorpora una combinación de dos procesos: el crecimiento pulmonar y la maduración pulmonar, los cuales están relacionados,

pero parecen estar controlados separadamente<sup>20</sup>. El crecimiento pulmonar normal se refiere al aumento en el número de células y parece estar influenciado primariamente por factores físicos tales como: espacio intrauterino y espacio intratorácico, volumen de líquido pulmonar y presión y movimientos respiratorios<sup>21</sup>. La maduración del pulmón se refiere a la distensibilidad o elasticidad del pulmón y está dividido en dos componentes: estructural y bioquímico (surfactante). La maduración estructural esta regulada por factores físicos, mientras que la maduración bioquímica parece estar controlada por varios órganos endocrinos (pituitaria, adrenal, tiroides) y una multitud de factores incluyendo corticotropina, cortisol, hormonas tiroideas y otros<sup>22</sup>.

#### 1.2.1. Espacio intrauterino.

La formación y reabsorción del líquido amniótico es un proceso dinámico, y una cantidad de líquido amniótico es importante para el desarrollo pulmonar. La reducción del espacio intrauterino produce compresión de la pared uterina sobre el tórax, con disminución del espacio para el crecimiento pulmonar y restricción de los movimientos respiratorios fetales; fundamentalmente produce la salida del líquido pulmonar del espacio aéreo pulmonar al espacio amniótico, lo cual disminuye la presión intrapulmonar necesaria para el adecuado desarrollo del pulmón<sup>23</sup>.

#### 1.2.2. Espacio intratorácico

Todas las condiciones fetales conocidas que resultan en una cavidad torácica más pequeña interfieren con el crecimiento pulmonar produciendo hipoplasia pulmonar. Las más frecuentes incluyen: hernia diafragmática, hidrops fetal, tumores del tórax

incluyendo malformación adenomatoide y anomalías esqueléticas que deformen la cavidad torácica. La hernia diafragmática inhibe la expansión del pulmón, y puede estar también asociada con una disminución de la generación de la unidad funcional de la vía aérea<sup>24</sup>.

#### 1.2.3. Volumen de líquido pulmonar:

El líquido pulmonar promueve el desarrollo pulmonar, su volumen debe ser mantenido para llevar a cabo el crecimiento pulmonar. El líquido pulmonar tiene su origen en la secreción activa desde el epitelio pulmonar, es retenido en el espacio intrapulmonar y mantenido a un volumen y presión alveolar específica. El gradiente de presión negativo del líquido intratraqueal (4- 6 mm Hg) respecto al del líquido amniótico (10-14 mm Hg), mantenido por la laringe, regula el flujo del volumen del líquido pulmonar desde la tráquea hasta el espacio amniótico el cual resulta esencial en el desarrollo pulmonar<sup>25</sup>.

La fisiopatología de la mayoría de condiciones y malformaciones que producen inadecuado crecimiento del pulmón y que llevan a hipoplasia pulmonar corresponde a la reducción del volumen de líquido pulmonar o a la compresión con disminución del grado de expansión pulmonar.

#### 1.2.4. Movimientos respiratorios:

En la gestación temprana, la respiración fetal es usualmente regular y esporádica, siendo más regulares después de la semana 28. Los movimientos respiratorios se definen como movimientos descendentes del diafragma con concomitantes movimientos de la pared torácica hacia adentro y de la pared abdominal hacia afuera los cuales producen significativos cambios en la presión intratorácica que pueden influenciar el desarrollo pulmonar. Las contracciones del diafragma

retrasan la pérdida del líquido pulmonar y ayudan a mantener la expansión cuando la laringe se abre y disminuye la resistencia de la vía aérea superior<sup>26</sup>.

La expansión intermitente causada por los movimientos respiratorios parece ser esencial para el desarrollo pulmonar. En su ausencia el desarrollo pulmonar se detiene. La resección del nervio frénico en ovejas, disminuye el crecimiento pulmonar y tiene un efecto negativo en la maduración de la pared alveolar<sup>27</sup>.

### 1.3. Factores de crecimiento en el desarrollo pulmonar

El pulmón es el resultado de un conjunto de interacciones complejas de desarrollo entre dos tejidos distintos: el epitelio (derivado del endodermo) y el mesodermo. De esta manera, la estructura final del pulmón y la decisión de la formación de bifurcaciones, está determinada por la actividad potencial del sistema epitelial o tubular y por los mecanismos o señales moleculares mediadoras<sup>28</sup>.

Las moléculas que se han postulado como mediadoras están constituidas por factores de crecimiento peptídico con reconocida acción inductora del desarrollo y diferenciación del mesodermo. Hay amplia evidencia de que estos factores de crecimiento pueden regular la proliferación y la diferenciación de células somáticas lo que apuntaría a que puedan actuar como morfógenos<sup>29</sup>.

Los factores de crecimiento que han sido estudiados en el desarrollo pulmonar incluyen: epidermal growth factor (EGF)<sup>30</sup>, fibroblast growth factor (FGF)<sup>31</sup>, hepatocyte growth factor (HGF)<sup>22</sup> y platelet derived growth factor (PDGF)<sup>33</sup>,

ejerciendo un efecto positivo en la morfogénesis pulmonar a través de conocidos receptores transmembrana de tirosina cinasa<sup>34</sup>; en contraste, factores como: transforming growth factor (TGF-  $\beta$ )<sup>35</sup>, los cuales actúan a través de receptores transmembrana serina-treonina cinasa ejercen un efecto inhibitorio en la proliferación celular epitelial pulmonar y a su vez regulan negativamente la morfogénesis pulmonar.

Las señales de los factores de crecimiento peptídicos, dirigen automáticamente millones de eventos repetitivos de divisiones estereotípicas y no-estereotípica durante las fases de desarrollo del pulmón, también como en la expansión de la superficie alveolar. La traducción de señales de los factores de crecimiento peptídico en estos centros es regulada a múltiples niveles<sup>36</sup>.

A continuación, describiremos más en detalle los factores de crecimiento:

### 1.3.1. Factores de crecimiento expresados en el epitelio pulmonar

#### 1.3.1.1. Epidermal growth factor o Transcripción growth factor $\alpha$ <sup>37, 38, 39, 40, 41, 42, 43</sup> (EGF o TGF- $\alpha$ )

Actúa por el receptor de tirosina kinasa. Localizado en región intersticial, perivascular y peribronquial. Promueve la diferenciación, proliferación y desarrollo bronquial durante la organogénesis pulmonar. Reduce el glicógeno citoplasmático, aumenta el número de cuerpos lamelares. Aumenta el contenido de surfactante A dentro de las células alveolares tipo II. Acelera la maduración epitelial en el desarrollo pulmonar. Aumenta la diferenciación celular epitelial respiratoria induciendo expresión de lípidos y proteínas del surfactante, sugiriendo un papel

durante el período sacular-alveolar. Tiene efecto en la reparación celular a través de la estimulación de la migración celular (quimiotáctico). Acelera la diferenciación pulmonar distal incluyendo reducción del glicógeno citoplasmático, aumento del número de cuerpos lamelares y aumento del surfactante A contenido en la célula alveolar tipo II.

El bloqueo del receptor EGF-R produce morfología pulmonar anormal caracterizada por atelectasias, dilatación bronquiolar terminal, engrosamiento del septo alveolar y disminución de inmuno-penetración de surfactante proteína A.

La administración de EGF acelera la maduración de las células epiteliales tipo II de manera mayor que la betametasona

#### 1.3.1.2. Surfactant protein A <sup>44, 45</sup>(SP-A).

Es producido por dos tipos celulares en el epitelio pulmonar: las células tipo II y las células distales pequeñas de la vía aérea. Es inicialmente expresado durante el estado pseudo-glandular del desarrollo pulmonar en el epitelio tubular distal. Los sitios celulares de producción en el adulto son la tráquea y las células glandulares bronquiales. En la vía aérea periférica pequeña, la expresión de SP-A aumenta rápidamente en el epitelio distal hasta llegar a los niveles de adulto al nacimiento. Regula la secreción lipídica y contribuye a los mecanismos de defensa local. La expresión inmunohistoquímica muestra una gran cantidad de captación en la periferia del pulmón normal lo cual parece ser secundario a la captación por el epitelio distal.

#### 1.3.1.3. Insuline growth factor <sup>46, 47, 48, 49</sup> (IGF).

El sistema IGF consiste de ligandos (IGF-I e IGF-II); receptores tipo 1 y tipo 2 y uniones proteicas IGFBP-1 al -6. Presente en el ambiente pericelular, promueve la

proliferación celular. IGF-I es abundante en todas las etapas del desarrollo pulmonar.

El papel biológico de IGF-II no está bien definido y aparentemente activa transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), es abundante en etapas tempranas y luego disminuye en la gestación tardía.

IGFR-1 es importante en la proliferación de la célula epitelial y el fibroblasto. IGFR-2 activa TGF- $\beta$  en la superficie de la célula epitelial. IGFR-I se localiza en el mesénquima pulmonar y epitelio e IGFR-II en el epitelio.

1.3.2. Factores de crecimiento expresados en el mesénquima pulmonar.

1.3.2.1. Fibroblast growth factor (FGF). Keratinocyte growth factor (KGF) <sup>50</sup>.

La familia FGF comprende al menos 23 miembros de proteínas, de bajo peso molecular, que regulan la proliferación celular, migración y diferenciación. Se unen a un receptor tirosina kinasa. Dos miembros de la familia FGF: FGF-7 o Keratinocyte growth factor y FGF-10 juegan un papel importante en el desarrollo pulmonar.

KGF es expresado en el mesénquima pulmonar y tiene un potente efecto estimulante en la proliferación de la célula epitelial tipo II madura. Es expresado en los sitios de morfogénesis bronquial activa. Induce dilatación quística del pulmón causando malformación adenomatoide quística en el pulmón fetal.

En particular, FGF10 ha sido asociado con interacciones mesénquima-epitelio, tales como las que ocurren durante la morfogénesis. Es un factor de crecimiento multifuncional. En el desarrollo pulmonar es expresado en el mesénquima distal en sitios donde posteriormente aparecerán los sacos epiteliales. Sin embargo, los patrones dinámicos de distribución y su disponibilidad para inducir expansión

epitelial han llevado a la hipótesis de que FGF10 gobierna el crecimiento del pulmón direccional hacia fuera durante la morfogénesis. Actúa como quimiotáctico, induciendo crecimiento direccional del saco pulmonar. Actúa en un complejo sistema de retroalimentación para determinar el sitio de saculación inicial y las derivaciones dicotómicas, por creación de gradientes de factores de crecimiento que determinan los sitios y subsecuentes crecimiento de los sacos pulmonares<sup>32</sup>.

Cada uno de los cuatro receptores (FGFR -1, -2, -3 y -4) se encuentran en el pulmón adulto. FGFR-1 es expresado en la tráquea, sacos pulmonares y mesénquima; FGFR-2 es encontrado en el epitelio traqueal, saco pulmonar y epitelio alveolar y FGFR-3 y FGFR-4 son importantes en la bifurcación secundaria del pulmón.

#### 1.3.2.2. Platelet derived growth factor. (PDGF) <sup>51</sup>.

Molécula dimérica compuesta de cadenas A o B o ambas, que ejercen sus funciones por interacción con dos receptores tirosina kinasa relacionados: PDGF receptor  $\alpha$  (PDGF- $\alpha$ ) y PDGF- $\beta$ . La cadena B es un ligando universal y el  $\alpha$  receptor es un receptor universal. PDGF- $\alpha$  receptor-célula positivo en el pulmón tiene una localización en el mio-fibroblasto alveolar.

Sintetizado y secretado por la célula mesénquima. Son activados en señales célula-célula durante el desarrollo pulmonar. Tiene múltiples funciones en el desarrollo prenatal de estructuras mesenquimales. Potente mitógeno y quimiotáctico de células de músculo liso y fibroblastos, también estimula la proliferación de la célula epitelial y endotelial. Los PDGF parecen regular la generación de poblaciones específicas de mio-fibroblastos durante el desarrollo de los mamíferos.

PDGF-AA. constituye la señal molecular para la comunicación epitelio-mesénquima pulmonar temprana. Su bloqueo inhibe la síntesis de DNA, disminuye el tamaño del saco pulmonar y limita la formación del saco terminal en el pulmón. Provee parte de las señales moleculares que estimulan la proliferación celular por fuerzas mecánicas tales como los movimientos respiratorios fetales.

La deficiencia de PDGF produce pérdida de la elastina madura y alteraciones de la alveogénesis. La falta de PDGF-A produce enfisema pulmonar, falla de la septación alveolar, pérdida de los mio-fibroblastos alveolares y de la elastina del parénquima.

#### 1.3.2.3. Bombesina like peptid (BLP). Gastrin release peptid (GRP)<sup>52, 53</sup>.

Son proteínas estructuralmente similares. Estimulan la proliferación de varios tipos de células pulmonares. La expresión es generalmente paralela al patrón proximal-distal del crecimiento de la vía aérea y primariamente localizado en las células neuroendocrinas pulmonares<sup>36</sup>.

#### 1.3.3. Factores de crecimiento de expresión en epitelio y mesénquima.

##### 1.3.3.1. Superfamilia Transforming growth factor $\beta$ (TGF- $\beta$ )<sup>54, 55, 56, 57</sup>

Consiste de más de 40 señales moleculares intracelulares. Consiste de tres ligandos relacionados (TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ 2 y  $\beta$ 3) que regulan la proliferación, la diferenciación celular y la formación de la matriz extracelular en el pulmón. TGF- $\beta$ 1 es expresada en el mesénquima, del punto de bifurcación epitelial distal; TGF- $\beta$ 2 esta localizado en el epitelio distal y TGF- $\beta$ 3 es expresado en el mesénquima proximal y mesotelio. Se unen a receptores transmembrana serina-treonina kinasa (receptor activina kinasa).

El prototipo para esta superfamilia genética es la proteína TGF- $\beta$ 1. Es una citokina multifuncional que parece jugar un papel crítico en la morfogénesis, desarrollo, regulación del crecimiento, diferenciación celular, expresión genética y remodelación tisular después de injuria. Inhibe la diferenciación y saculación del pulmón; disminuye la cito-diferenciación e inhibe la producción de VEGF y la vasculogénesis, implicado en cambios tempranos de remodelación vascular. No induce diferenciación epitelial; pero puede jugar un papel en la maduración del pulmón fetal inducida por glucocorticoides. Los cultivos de fibroblastos de pulmón fetal expresan TGF- $\beta$ 3 con un pico de expresión en células aisladas desde la etapa canalicular. Inmunohistoquímica: El aumento de TGF- $\beta$  está localizado primariamente en el punto de bifurcación del saco pulmonar, en la célula epitelial de la vía aérea periférica, en el mesénquima del epitelio bronquial distal, pared muscular de grandes vías aéreas y vasos.

#### 1.3.3.2. Vascular epidermal growth factor (VEGF)<sup>58</sup>

Es un factor de crecimiento crítico durante el desarrollo pulmonar embriogénico. Está difusamente distribuido en las células epiteliales y mesenquimales pulmonares y está involucrado en el control de la proliferación endotelial y el mantenimiento de la estructura vascular. Está localizado en la membrana basal de la célula epitelial. Las señales VEGF son responsables de la diferenciación de las células mesenquimales embriónicas en células endoteliales. La interacción entre el epitelio y el mesénquima contribuye en la neo-vascularización del pulmón. VEGF ha demostrado jugar un papel en el mantenimiento de la estructura alveolar.

#### 1.3.3.3. Otros factores de crecimiento<sup>59, 60</sup>.

Activina receptor-like kinasa (ALK) Corresponden a receptores tipo I a través de los cuales producen su respuesta celular los miembros de la superfamilia TGF- $\beta$ . (TGF- $\beta$ , activinas y BMP), que son los responsables de determinar la especificidad dentro de las complejas señales heteroméricas. El receptor tipo I para TGF- $\beta$ , ALK5 juega un papel durante el desarrollo vascular regulando la proliferación celular endotelial y el depósito y migración de matriz extracelular.

Laminina Es una glicoproteína de la matriz extracelular compuesta por tres cadenas polipeptidas ( $\alpha$ 1,  $\beta$ 1 y  $\gamma$ 1) que juegan un importante papel en el desarrollo temprano de eventos como morfogénesis bronquial, organización y diferenciación celular. Inmunohistoquímicamente se observa alta expresión de cadenas  $\beta$  en el epitelio y alrededor de las células mesenquimales.

Fibronectina. Es el mayor componente de la matriz extracelular que juega un papel en la morfogénesis y diferenciación pulmonar a través de promover el agrupamiento y migración celular por interacción con una integrina de la superficie celular. Localizado en todo el pulmón con excepción del epitelio de la vía aérea

Matrisilina. Es la más pequeña de las proteínas de la matriz extracelular expresada por la línea celular epitelial de las glándulas bronquiales y los conductos de las vías aéreas; proporciona una función homeostática común en el epitelio

#### 1.4. Modulación hormonal del desarrollo pulmonar.

Varios factores hormonales incluidos los glucocorticoides han sido implicados en la regulación del desarrollo pulmonar y la transición a la vida extrauterina. Hace 40

años, Liggins estudiando los procesos de iniciación del parto propuso un efecto positivo de los glucocorticoides en la maduración pulmonar fetal<sup>61</sup>

Los glucocorticoides juegan un papel crítico en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y del desarrollo. Varios mecanismos se han propuesto para explicar el efecto estimulante de los glucocorticoides en la maduración pulmonar; además de la estimulación de la síntesis de surfactante; tiene efectos en el desarrollo y crecimiento pulmonar, en las enzimas antioxidantes, en los factores de crecimiento tisular pulmonar, en los mediadores inflamatorios y en la regulación de la absorción del líquido pulmonar. Varios factores de crecimiento como transforming growth factor  $\beta$ 3, epitelial growth factor (EGF) y fibroblasto growth factor (FGF), responden al tratamiento con glucocorticoides<sup>62</sup>.

La terapia con esteroides estimula el desarrollo estructural, la citodiferenciación y condensación y la producción y secreción de surfactante, sugiriendo una actividad en las células epiteliales de las vías aéreas y en los fibroblastos mesenquimales. Además: incrementan la distensión pulmonar y el volumen máximo, reducen la disponibilidad de proteínas desde la vasculatura del espacio aéreo y parecen acelerar la depuración del líquido pulmonar antes del parto. Todos los componentes conocidos del surfactante son inducidos por la terapia: aumenta el contenido de las proteínas del surfactante A, B, C y D; estimulan la actividad de la sintetasa de ácidos grasos, la citidiltransferasa colina sulfato y la lisofosfatidil acil

CoA acil transferasa; aumenta el contenido de fosfatidil colina saturada y promueve el desarrollo de cuerpos lamelares, que son secretados en la luz del espacio aéreo. Las observaciones clínicas de múltiples efectos de la terapia esteroide son consistentes con el estímulo en la citodiferenciación o con cambios en las proteínas que regulan el desarrollo<sup>63</sup>.

Las hormonas tiroideas tienen un efecto similar pero más pequeño en las células pulmonares y en el tejido. El cortisol, la triiodotironina y la prolactina estimulan la síntesis de surfactante en ovejas fetales inmaduras y en los animales a término, modificando la curva de volumen-presión<sup>64</sup>.

#### 1.5. Hipoplasia pulmonar: Aspectos clínicos y patológicos.

La mayoría de los casos de hipoplasia pulmonar son secundarios a anomalías congénitas o complicaciones del embarazo que inhiben las vías del desarrollo pulmonar. Corresponden a anomalías renales u obstrucción de la vía urinaria con anhidramnios; hernia diafragmática congénita e hidrops fetal con derrame pleural. El embarazo complicado con ruptura prolongada de membranas y oligohidramnios constituye también una etiología frecuente<sup>65</sup>.

Los hallazgos histológicos no son muy específicos, el diagnóstico depende de la detección de un bajo peso pulmonar en relación con el peso fetal (LW/BW), o de un bajo recuento alveolar determinado por métodos morfométricos<sup>66</sup>.

El diagnóstico antenatal del grado de hipoplasia pulmonar en fetos afectados constituye un reto para la medicina fetal. Una información detallada del desarrollo y la hemodinámica vascular pulmonar fetal podría tener un importante impacto en la estimación del pronóstico y el manejo<sup>67</sup>.

Poca información morfométrica, histológica y bioquímica está disponible en el crecimiento pre y postnatal en humanos. La disponibilidad de evaluar la función ventilatoria en infantes ha sido muy difícil hasta el momento. Nuevas y mejores técnicas para evaluar la función ventilatoria en el infante y en el neonato están ahora disponibles para llevar a cabo estudios longitudinales.

#### 1.6. Diagnóstico prenatal y postnatal de hipoplasia pulmonar.

El diagnóstico de hipoplasia pulmonar se establece por la disminución de la relación del peso pulmonar con el peso corporal fetal, sin embargo, se han sugerido algunas alternativas a los criterios patológicos<sup>68</sup>.

Diferentes pruebas prenatales han sido propuestas para la detección de hipoplasia pulmonar, que incluyen: medidas torácicas<sup>69</sup>, medidas de áreas pulmonares<sup>70</sup>,

estimación del volumen pulmonar<sup>71</sup>, evaluación de la actividad respiratoria fetal y los estudios Doppler de la vasculatura pulmonar<sup>72</sup>.

Las medidas directas del pulmón parecen ser más sensibles que las medidas torácicas (en corte de cuatro cámaras o en cortes coronales) e incluyen: longitudes, áreas y diámetros pulmonares. Los volúmenes pulmonares han sido medidos usando resonancia magnética (MRI) y ecografía 3D<sup>73,74,75</sup>; sin embargo presentan algunas limitaciones como la visualización limitada por el oligohidramnios y dificultades para establecer los márgenes pulmonares. La actividad respiratoria fetal es afectada por muchos factores por lo que la evaluación de los movimientos respiratorios fetales no parece ser muy útil en el diagnóstico de hipoplasia pulmonar.

Los hallazgos clínicos están caracterizados por insuficiencia respiratoria severa después del nacimiento con capacidad pulmonar reducida y necesidad de altas presiones ventilatorias en ausencia de obstrucción o atelectasia. Los hallazgos radiológicos incluyen pequeños campos pulmonares con cúpulas diafragmáticas elevadas hasta la séptima costilla, costillas inclinadas hacia abajo, tórax en forma de campana, neumotórax o neumomediastino.

#### 1.6.1. Mediciones anatomopatológicas.

Los cambios en la apariencia histológica han sido correlacionados con la severidad y son independientes del tipo de malformación asociada.

La hipoplasia pulmonar puede ser cuantificada por medidas morfométricas. El grado relativo de hipoplasia pulmonar aumenta con la gestación. Se demuestra por: reducción en peso pulmonar, relación peso pulmonar/peso corporal, volumen de pulmón fijado, área de superficie de intercambio gaseoso, relación parénquima/no parénquima; relación parénquima espacio aéreo/tejido; Incremento de tejido conectivo no parénquima, del espacio aéreo, de la densidad de la superficie de intercambio de aire y carga capilar correlacionadas con las diferentes mediciones anatomopatológicas<sup>76,77</sup>.

Las mediciones anatomopatológicas incluyen: (Tabla No 3)

1.6.1.1. Relación peso pulmonar- peso corporal:

Relación de pesos pulmonares y corporales fetales. Se puede establecer como pesos pulmonares o como pesos individuales de cada pulmón.

1.6.1.2. Contaje Alveolar Radial. (RAC)<sup>78,79</sup>:

Una línea trazada desde el centro de cada bronquiolo respiratorio al septo del tejido conectivo más cercano en ángulo recto al epitelio. Se cuenta el número de septos alveolares cortados por esta línea.

1.6.1.3. Medición entre septos. Linear intercep (Lm)<sup>80</sup>:

Medición lineal promedio entre septos de las paredes alveolares.

1.6.1.4. Grosor de la pared glandular (thickness of linear intercep wall-Lmw)<sup>81,82</sup>

Corresponde al grosor del septo inter-alveolar.

#### 1.6.1.5. Área alveolar

Representa el espacio de superficie ocupado por cada alvéolo

#### 1.6.1.6. Densidad bronquial terminal media. Mean terminal bronchial density (MTBD)<sup>83,84</sup>

Corresponde al número de bronquiolos terminalles en un campo de alto poder (x400)

#### 1.6.1.7. Densidad alveolar<sup>85</sup>

Número de alvéolos en cada unidad arterial.

#### 1.6.1.8. Densidad arterial pulmonar<sup>86</sup>

Número de arterias en cada unidad respiratoria bronquial.

### 1.6.2. Variables neonatales. Evaluación función pulmonar <sup>87,88,89</sup>

1.6.2.1. Edad gestacional al nacimiento, peso al nacer, Apgar score, días de hospitalización.

1.6.2.2. Parámetros clínicos: (Si/No) y días: uso de surfactante (No de dosis), ventilación con presión positiva (IPPV), ventilación de alta frecuencia (VAFo), inspiración de Oxido Nítrico (iNO), oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), Oxígeno (O<sub>2</sub>).

1.6.2.3. Parámetros ventilatorios (durante la hospitalización en neonatos): presión inspiratoria máxima, máximo FiO<sub>2</sub>, mínimo O<sub>2</sub>, máximo pCO<sub>2</sub>, mínimo pCO<sub>2</sub>, índice de oxigenación.

1.6.2.4. Complicaciones (Si/No). Neumotórax, enfermedad intersticial, persistencia de ductus arterioso, hemorragia periventricular, leucomalasia periventricular y enterocolitis necrotizante.

1.6.2.5. Criterios radiológicos: Cualitativos: evaluación de campos pulmonares, niveles de las cúpulas diafragmáticas. Presencia de (Si/No): aplanamiento de costillas, tórax en forma de campana, neumotórax, neumomediastino.

1.6.2.6. Otros criterios clínicos: (Si/No) anomalías faciales, deformidades de extremidades

## 1.7. Hernia diafragmática y displasia renal en hipoplasia pulmonar

La hernia diafragmática corresponde a un defecto en el cierre del diafragma, y está asociado con importante morbilidad y mortalidad. Tiene una incidencia de 1 de cada 3000 nacidos vivos. Embriológicamente, el cierre del canal pleuro-peritoneal ocurre cerca de las 8-10 semanas, separando la pleura y las cavidades peritoneales y resultando en la formación del diafragma. La falla en este cierre, resulta en la formación de una hernia diafragmática congénita (HDC). La mortalidad guarda relación directa con la presencia de anomalías asociadas y con el grado de hipoplasia pulmonar. Varios mecanismos han sido postulados en la inducción de hipoplasia pulmonar asociada con HDC, incluyendo una anomalía primaria en el saco pulmonar, pérdida de la oposición de la elasticidad con disminución de la presión pleural negativa, reducción del volumen torácico y compresión del desarrollo pulmonar por la víscera herniada<sup>90</sup>.

La detección temprana de la HDC en un feto se puede realizar por ecografía, y los casos pueden ser identificados antes de la semana 20 de gestación, abriendo la vía para el desarrollo de la intervención fetal. La adaptación del feto a la vida intrauterina requiere que el pulmón desarrolle la anatomía para la función del

intercambio gaseoso. Esto depende del adecuado desarrollo estructural y madurez de la superficie de intercambio de aire y el lecho vascular dentro del parénquima del pulmón<sup>91</sup>

La displasia renal bilateral corresponde a la alteración funcional o ausencia anatómica del tejido renal que causa disminución de la producción de orina fetal. La agenesia renal bilateral o la alteración de la función renal debido a displasia renal bilateral con o sin formación de quistes, ha estado asociado a la presencia de hipoplasia pulmonar. En 1946 fue descrito los hallazgos conocidos como síndrome de Potter, que incluyen: oligohidramnios, características faciales y deformidades de extremidades e hipoplasia pulmonar, hoy relacionados con la llamada “secuencia oligohidramnios”<sup>92,93</sup>.

En fetos con oligohidramnios, la alteración del crecimiento y maduración pulmonar es debida a la pérdida de la capacidad para retener líquidos dentro de la vía aérea fetal. El crecimiento y la maduración se alteran al afectarse la parte periférica de los acinos. En agenesia y displasia renal, el número arterial está reducido y probablemente es seguido por reducción en el número de vías aéreas<sup>94</sup>.

#### 1.8. Justificación del trabajo.

El estudio del desarrollo y maduración pulmonar es importante debido a los avances en la biología pulmonar desde la perspectiva de las ciencias básicas y clínicas. Hay un interés en descifrar la serie de eventos moleculares, bioquímicos y biológicos regulados coordinadamente, que van desde el endodermo del intestino primitivo hacia el pulmón, un órgano de intercambio gaseoso, que

comprende más de 40 tipos celulares diferentes, donde se realizan interacciones de vías aéreas, vasos sanguíneos paralelos y parénquima asociado. Sin embargo, la morfogénesis pulmonar es un proceso continuo que se ha subdividido desde el punto de vista del desarrollo biológico, en base a los hallazgos histológicos pero que, involucra una multitud de señales moleculares que guían el ordenado y complejo proceso de bifurcación, alveolización y vascularización.

En las pasadas dos décadas, estudios moleculares del desarrollo pulmonar han empezado a dar luz a la compleja serie de eventos que controlan la apropiada formación del pulmón. De manera que, un mejor entendimiento de las bases moleculares del desarrollo pulmonar guiara a los médicos en el diseño de estrategias para imitar la maduración pulmonar normal en un infante prematuro.

La interacción y mecanismos de los factores que influyen el crecimiento pulmonar intrauterino atraen un número creciente de estudios pero se halla en una fase preliminar. Las limitaciones fundamentales son el desconocimiento todavía importante de los factores implicados, y la escasez de fuentes de material humano, que dificultan la extrapolación de los resultados obtenidos en animales de experimentación.

Este proyecto pretende contribuir al desarrollo de esta línea de conocimiento mediante la aportación de datos originales en tejido humano. El objetivo es incluir información sobre el desarrollo morfométrico e inmunohistoquímico del pulmón

normal e hipoplásico. Para ello se propone explotar una fuente de material (casos de interrupción y muerte fetal) de la que disponen muy pocos centros, lo que permite asegurar la originalidad e interés del estudio propuesto.

Necesitamos determinar si los diferentes patrones estructurales de la hipoplasia pulmonar pueden ser explicados en base de alteraciones del crecimiento, o si ellos reflejan diferencias en los mecanismos que interfieren con el crecimiento del pulmón en diferentes circunstancias. La resolución de este problema proveería nueva información en los mecanismos que controlan el normal desarrollo del pulmón.



## **2. OBJETIVOS**

## **2. OBJETIVOS.**

### 2.1. Objetivos generales

2.1.1. Evaluar las características morfométricas y la expresión de factores de crecimiento potencialmente implicados en el desarrollo pulmonar en función de la edad gestacional.

2.1.2. Evaluar las características morfométricas e inmunohistoquímicas en hipoplasia pulmonar por diferentes causas en comparación con fetos normales.

### 2.2. Objetivos específicos.

2.2.1. Realizar las mediciones morfométricas en tejido pulmonar fetal por grupos de edad gestacional correlacionado por el desarrollo pulmonar fetal normal.

2.2.2. Establecer las diferencias en los parámetros morfométricos entre el pulmón fetal normal y el pulmón fetal afectado por hernia diafragmática congénita y por oligohidramnios secundario a displasia renal bilateral

2.2.3. Realizar la valoración del estado madurativo pulmonar en pulmones de fetos normales y de fetos con patologías hernia diafragmática y displasia renal bilateral.

2.2.4. Evaluar las diferencias en la expresión inmunohistoquímica de factores de crecimiento pulmonar en tejido pulmonar fetal normal y en tejido pulmonar

afectado por hernia diafragmática congénita y en tejido pulmonar afectado por oligohidramnios secundario a displasia renal bilateral.

2.2.6. Establecer por análisis de los resultados, algunas vías moleculares de activación del desarrollo pulmonar que permitan proponer mecanismos fisiopatológicos en hipoplasia pulmonar fetal por diferentes causas y sus implicaciones en la terapéutica.



### **3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO**

### **3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO**

#### 3.1. Hipótesis conceptual.

El proceso del desarrollo pulmonar corresponde a la interacción fisiológica de anatomía, histología, maduración y diferenciación celular que permite la formación secuencial del pulmón maduro. El estudio anatómico y estructural combinado con la exploración de las posibles señales moleculares dadas por factores de crecimiento que estimulan el desarrollo pulmonar, permitirá expresar y aumentar nuestro conocimiento en las implicaciones clínicas de la hipoplasia pulmonar por diferentes causas.

#### 3.2. Hipótesis del trabajo

La cuantificación e interpretación de la información del material de autopsia fetal por evaluación morfométrica e inmunohistoquímica nos permite: evaluar los cambios estructurales del desarrollo normal, conectar los datos anatomopatológicos de las medidas desde células de la jerarquía del pulmón y unir la información estructural a la fisiología, bioquímica y biología molecular.

El análisis comparativo de las valoraciones realizadas en fetos afectados de patología que compromete el desarrollo pulmonar hace posible interpretar los mecanismos asociados con hipoplasia pulmonar en estas patologías.

El entendimiento de la interacción compleja de las señales que dirigen la morfogénesis pulmonar podría proveer la comprensión de la patogénesis de enfermedades pulmonares congénitas y adquiridas, lo cual nos permitiría avanzar

en el diagnóstico y en el tratamiento de enfermedades pulmonares en el futuro. Es necesaria una comprensión de las moléculas individuales y sus interacciones específicas en el contexto del desarrollo pulmonar para la construcción de un mapa morfométrico de este órgano vital, como también para el desarrollo de una aproximación innovadora a la enfermedad pulmonar congénita.



## **4. METODOLOGÍA**

## **4. METODOLOGÍA**

El presente estudio fue llevado a cabo en el Servicio de Anatomía Patológica y en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Materno Infantil Vall d'Hebrón en Barcelona.

### 4.1. Tipo de estudios

Se desarrolla en dos sub-estudios que corresponden a cada uno de los objetivos generales.

4.1.1. Estudio descriptivo longitudinal de las características morfométricas e inmunohistoquímicas del desarrollo pulmonar: para la valoración de la morfometría y factores de crecimiento en el pulmón normal.

4.1.2. Estudio retrospectivo con varios subestudios de casos y controles de las características morfométricas e inmunohistoquímicas en hipoplasia pulmonar por causa hernia diafragmática y displasia renal bilateral en comparación con los fetos controles normales.

### 4.2. Muestra

Se realiza revisión de todos los informes de autopsia fetal del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Vall d'Hebrón en el período 1995-2002, ambos incluidos; seleccionando los controles y los casos.

#### 4.2.1. Criterios de inclusión

Controles: Fetos o neonatos con estudio de autopsia en el período 1995- 2002, realizados por el Servicio de Anatomía Patológica procedentes de interrupción voluntaria del embarazo, muerte fetal o muerte neonatal menor de 72 horas. Se consideran elegibles: muerte o interrupción del embarazo por enfermedad materna grave; patología obstétrica, muerte o interrupción del embarazo por patología fetal única del sistema nervioso central, agrupados por grupos de edades gestacionales: 10-16 semanas, 17-22 semanas, 23-28 semanas y 29 – 40 semanas, correspondiendo estos períodos a los estadios de desarrollo morfológico pulmonar normal.

Casos: Fetos o neonatos con estudios de autopsia fetal o neonatal realizado por el Servicio de Anatomía Patológica en el período correspondiente, procedentes de interrupción legal del embarazo, muerte fetal o neonatal menor de 72 horas, con diagnóstico único de hipoplasia pulmonar clasificados en dos patologías: hernia diafragmática congénita o displasia renal bilateral congénita.

#### 4.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyen en los controles aquellos con informe de historia clínica y hallazgos de: sepsis, alteraciones de líquido amniótico, patología pulmonar, torácica, cardíaca o abdominal. También se excluyen en el material de estudio los casos o controles con tejido pulmonar con marcada autólisis o signos de inflamación aguda o crónica.

Dada la ausencia de datos previos, se definió el tamaño de muestra de forma arbitraria en 40 controles, distribuidos en 10 en cada uno de los grupos de edad gestacional y 20 casos, distribuidos en 10 con diagnóstico de hernia diafragmática congénita y 10 con diagnóstico de displasia renal bilateral congénita.

#### 4.3. Instrumentación

Se revisan los informes de autopsia fetal y neonatal en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Materno Infantil de Vall d'Hebrón en el período 1995- 2002. Hallazgos anatómicos criterios de inclusión y exclusión y principales medidas de la valoración macroscópica.

Se revisa las historias clínicas de la madre y base de datos de las características clínicas patológicas, para identificación de casos y controles, verificación de la información y búsqueda de criterios de inclusión en el Servicio de archivo de historias clínicas del Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron.

Se realiza la selección de la muestra con casos y controles encontrados, con números aleatorios hasta obtener el tamaño de muestra elegido en cada grupo.

Se selecciona los bloques de parafina, almacenadas en el archivo del Servicio de Anatomía patológica del Hospital Vall d'Hebrón con identificación y preparación de todos los bloques correspondientes a tejido pulmonar, los cuales fueron recolectados y archivados de acuerdo al protocolo de autopsia fetal, para

evaluación microscópica: fijación, sección, preparaciones para morfometría e inmunohistoquímica.

Se realiza estudio morfométrico y de inmunohistoquímica siendo las muestras identificadas de acuerdo al número asignado en el Servicio de Anatomía Patológica

La recolección de datos se realiza en formatos y fichas específicas para el estudio: variables del informe de Anatomía Patológica; variables de la historia clínica materna y/o neonatal según la característica fetal o neonatal.

Para efectos de la digitalización de la información, se construyó una base de datos en la hoja de cálculo Microsoft EXCEL® para la recolección, control y depuración primaria de los datos. Los análisis estadísticos, así como también los gráficos y demás se realizarán en el paquete estadístico R (A language and environment for statistical computing, R Foundation, Viena). y el software STATA 11,

El análisis de los datos se dividirá en dos segmentos: los datos cuantitativos: las evaluaciones morfométricas y los datos semicuantitativos: las caracterizaciones inmunohistoquímicas.

En cuanto al análisis estadístico de las morfometrías, se realiza tanto análisis descriptivo como inferencial de las variables, en términos de medidas de tendencia

central como el promedio aritmético o medianas y medidas de dispersión como la desviación estándar o Rangos intercuartílicos.

En el análisis inferencial se realizan comparaciones de controles y casos con las patologías descritas. Además se consideraran comparaciones mediante grupos etarios de los sujetos observados como medida de estratificación de la cohorte y a manera de realiza comparaciones validas para casos y controles usando pruebas de comparación de promedios de t-student o pruebas no paramétricas como la U de Mann-Whitney. Se utilizaran gráficos, ya sean histogramas o de tipo cajas y alambres para representar y observar el comportamiento de las tendencias en cada grupo de observación.

Para el análisis de las variables semicuantitativas: evaluaciones inmunohistoquímicas, se esquematiza en tablas y gráficos de barras que representan el comportamiento de la valoración bronquial, alveolar y estromas de los sujetos de estudio, mediante escala de valoración ordinal. Las comparaciones entre los grupos se realizaran mediante pruebas Chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher (según sea el caso) en comparación de grupos similares.

#### 4.4. Determinaciones

##### 4.4.1. Características clínicas patológicas:

Edad gestacional, ecografías previas, diagnóstico por ecografía previa, cariotipo fetal, modo de finalización del embarazo (interrupción legal del embarazo, muerte fetal o muerte neonatal), indicación de interrupción del embarazo, diagnóstico anatomopatológico, causa de muerte

Cuadro de relaciones:

1. Edad gestacional de los controles.
2. Edad gestacional en casos y controles.

4.4.2. Evaluaciones macroscópicas:

Hallazgos anatómicos gruesos, peso pulmonar individualizado y total y peso fetal.

4.4.2.1. Peso pulmonar- Peso corporal.

Relación de pesos pulmonares y corporales fetales. Se puede establecer como pesos pulmonares o como pesos de cada uno de los pulmones.

Cuadros de relaciones:

1. Peso pulmonar por edad gestacional en casos y controles.
2. Relación peso pulmonar/peso corporal por edad gestacional en casos y controles.

4.4.3. Evaluaciones microscópicas: índices morfométricos:

Contaje alveolar radial (RAC), medición entre septos (Linear intercep- Lm), grosor de la pared de intercepción lineal (thickness of linear intercep wall. Lmw), Densidad bronquial principal terminal (mean terminal bronchial density- MTBD), densidad numérica arteriolar intraacinar y estado madurativo pulmonar (pseudoglandular, canalicular, sacular o alveolar). **Tabla 2**

#### 4.4.3.1. Contaje Alveolar Radial. (RAC).

Magnificación x40. Una línea trazada desde el centro de cada bronquiolo respiratorio al septo del tejido conectivo más cercano en ángulo recto al epitelio. Se cuenta el número de septos alveolares cortados por esta línea. Al menos 10 recuentos por cada paciente principalmente desde 2-3 secciones histológicas.

Cuadros de relaciones.

1. RAC por edad gestacional
2. RAC en casos y controles.

#### 4.4.3.2. Medición entre septos. Linear intercep (Lm).

Medición linear promedio entre septos de las paredes alveolares. Un alveolo fue definido como un espacio aéreo cubierto total o parcialmente por epitelio respiratorio con el límite continuo formado por una línea imaginaria que conecta el final de los dos septos. Se realizará en 25 alvéolos por pulmón utilizando una lente métrica para objetivar el tamaño en micras a través de un factor de corrección de medida y el programa Image J, para las imágenes en jpg calibradas y analizadas de acuerdo a la guía de usuario <http://imagej.nih.gov/ij/docs/user-guide.pdf>

Cuadro de relaciones:

1. Lm por edad gestacional.
2. Lm en casos y controles.

#### 4.4.3.3. Densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo

El punto medio del campo se indica por la intersección de líneas cruzadas perpendiculares (cross hair). Diez campos serán analizados por cada sección y al menos cuatro secciones por cada caso o control.

Se cuantificará:

##### 4.4.3.3.1. Número de bronquiolos terminales en un campo de alto poder 25x.

Densidad media terminal bronquial (MTBD-Mean terminal bronchial density).

Inversamente relacionado con el número de alvéolos suplidos por cada bronquiolo.

##### 4.4.3.3.2. Número de alvéolos alrededor de un bronquiolo por campo 40x.

##### 4.4.3.3.3. Número de arteriolas alrededor de un bronquiolo por campo de 40x.

Volumen/densidad. Realiza un cálculo del porcentaje del espacio aéreo intraacinar, tejido interalveolar y vasos no musculares.

##### 4.4.3.4. Grosor de la pared glandular (Thickness of linear intercep wall-Lmw)

El grosor del septo interalveolar será medido en el punto más cerrado al centro de cada campo tal que una línea conecte el centro de dos alvéolos adyacentes atraviese la pared pero no pase por los vasos sanguíneos pre- y post-capilares o tejido conectivo extra-alveolar. Se realizará en 25 alvéolos por pulmón utilizando una lente métrica para objetivar el tamaño en micras a través de un factor de corrección de medida y el programa Image J, para las imágenes en jpg calibradas y analizadas de acuerdo a la guía de usuario <http://imagej.nih.gov/ij/docs/user-guide.pdf>

Cuadro de relaciones.

1. Lmw en cada edad gestacional.
2. Lmw en casos y controles.

#### 4.4.4. Estado madurativo pulmonar

Evalúa el estado alveolar del desarrollo pulmonar intrauterino; teniendo en cuenta la valoración

Se codificará: 1.Pseudoglandular. 2. Pseudoglandular/Canalicular. 3. Canalicular. 4. Canalicular/Sacular. 5. Sacular. 6. Sacular/Alveolar. 7. Alveolar.

Cuadro de relaciones:

1. Estado madurativo en cada edad gestacional en controles
2. Estado madurativo en casos y controles

#### 4.4.5. Evaluaciones inmunohistoquímicas

Para la identificación inmunohistoquímica de los factores involucrados en el crecimiento y desarrollo pulmonar decidimos utilizar: surfactante proteína –A (SP-A), epidermal growth factor (EGF), platelet derived growth factor (PDGF) y transforming growth factor-Beta (TGF- $\beta$ ). Estos factores representan expresiones esperadas en el epitelio, mesénquima y epitelio-mesénquima. **Tabla 3.**

Se realizó la recuperación antigénica en secciones de 5 micras, montadas sobre portaobjetos tratados con poli-L-lisina. Se desparafinaron las secciones en xileno y se hidrataron mediante concentraciones decrecientes de alcohol etílico y agua destilada. A continuación se realizó el desenmascaramiento antigénico de los

cortes, en un tapón de citrato pH 6, mediante calentamiento en olla a presión durante 1 minuto y 30 segundos. Las tinciones inmunohistoquímicas siguieron la recomendación del fabricante, con el ajuste de tinción evaluando el control positivo.

Para evaluar la expresión inmunohistoquímica se consideró la distribución espacial, efectuando: determinación del tipo de células positivas, recuento de células positivas y determinación del porcentaje de células positivas sobre el total celular. El análisis mediante una escala de graduación semicuantitativa: +: 0-25%; ++: 26-50%; +++: 51-75% y ++++: 76-100%.

4.4.5.1. Evaluación inmunohistoquímica de pneumocito tipo II. Antisurfactante proteína A (SP-A).

Anticuerpo monoclonal de ratón (Novacastra Lab. UK). Corresponde a la clase IgG2a, reacciona con la proteína procarriota recombinante correspondiente a la región de aminoácidos 104-246 de la molécula prosurfactante A humana. Dilución: 1/100-1/200. Requiere altas temperaturas para la técnica de desenmascaramiento antigénico, incubación del anticuerpo primario a 25° C durante 60 minutos. Tinción en el complejo avidina biotina (ABC). Control positivo: tejido pulmonar normal.

4.5.5.2. Evaluaciones inmunohistoquímicas de factores de crecimiento: distribución espacial y análisis cuantitativo de la expresión e factores de crecimiento: Factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor- EGF); Factor transformador de crecimiento beta (transforming growth factor  $\beta$ - TGF  $\beta$ ),

factor de crecimiento derivado de las plaquetas (Platelet derived growth factor PDGF).

4.4.5.2.1. Factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor- EGF):

Anticuerpo policlonal purificado de conejo (Santa Cruz Biotech, Inc.). Corresponde a anticuerpo IgG. Reacciona con EGF humano específico. Dilución: 1/200. Control positivo: piel.

4.4.5.2.2. Factor transformador de crecimiento beta (transforming growth factor  $\beta$ -TGF  $\beta$ ).

Anticuerpo monoclonal de ratón (Novacastra Lab., UK). Corresponde a la clase de IgG2a, reacciona con la proteína procariota recombinante correspondiente a la longitud completa de la molécula TGF-  $\beta$ 1. Dilución 1/20- 1/40. Requiere altas temperaturas para la técnica de desenmascaramiento antigénico, incubación del anticuerpo primario a 25°C durante 60 minutos. Tinción en el complejo avidina biotina (ABC). Control positivo: placenta.

4.4.5.2.3. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (Platelet derived growth factor PDGF).

Anticuerpo de afinidad policlonal purificado de conejo, que se une al carboxilo terminal del PDGF humano (Santa Cruz Biotech, Inc.). Corresponde a un anticuerpo IgG. Reacción con PDGF-A humano. Dilución 1/200. Control positivo: sistema nervioso central

Cuadro de relaciones:

1. Inmunohistoquímica por cada factor de crecimiento en cada edad gestacional en controles
2. Inmunohistoquímica por cada factor de crecimiento en casos y controles.

#### 4.4.6. Árbol de clasificación

Se realiza la técnica de árbol de clasificación para variables dicotómicas o cualitativas (<http://www.statsoft.com/textbook/classification-and-regression-trees/>); el cual enfoca el desarrollo de una secuencia de modelo predictivo multivariable para clasificación de acuerdo a resultados dicotómicos para identificar la variable simple o punto de corte que divide los datos en dos regiones o nodos de manera que separe los resultados de la mejor forma.

Se construye una secuencia de asociación con controles y con casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal en cada variable.



## **5. RESULTADOS.**

## **5. RESULTADOS.**

### 5.1. Características generales.

Se revisan un total de 2741 informes de autopsia fetales del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Materno Infantil Vall d'Hebrón correspondientes al período de estudio: 1995- 2002. Se seleccionaron por revisión individual de cada informe de autopsia un total de 217 controles de los cuales 61 corresponden a edad gestacional de 10-16 semanas, 63 corresponden a la edad gestacional de 17-22 semanas, 31 corresponden a la edad gestacional de 23- 28 semanas y 62 corresponden a la edad gestacional de 29- 40 semanas. Además, 23 corresponden a autopsia realizadas con diagnósticos finales de hernia diafragmática congénita y 51 corresponden a autopsias realizadas con diagnóstico de displasia renal bilateral. **Figura 1.**

Se seleccionaron por aleatorización al azar un total de: grupo 1: 10- 16 semanas: 5 pacientes; grupo 2: 17- 22 semanas: 10 pacientes; grupo 3: 23- 28 semanas: 10 pacientes; grupo 4: 29- 40 semanas: 11 pacientes; Grupo 5: pacientes con hernia diafragmática congénita: 10 pacientes; grupo 6: pacientes con displasia renal bilateral 10 pacientes para las valoraciones de las características generales, mediciones morfométricas e inmunohistoquímicas

La tabla 4 y la figura 2 a la figura 9, muestran la distribución de las características generales referentes a peso pulmonar en cada pulmón (derecho e izquierdo) y peso pulmonar total, peso fetal y relación peso pulmonar y peso fetal en los diferentes grupos en cada grupo de edades gestacionales.

La tabla 5 realiza la comparación entre los casos: hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral y los controles.

Se realiza además una comparación estableciendo controles con edades gestacionales similares a los casos: correspondiente al grupo de edad gestacional 17-28 semanas comparativo con los casos. Mostrada en las tabla 6 y tabla 7.

La dispersión del peso pulmonar total y el peso corporal total se realiza para cada grupo de estudio y se muestra en las figura 10, figura 11.1, figura 11.2 y figura 12,

Las figuras 14 y 15 muestran los índices de correlación de las medidas del peso pulmonar y del peso corporal total entre los casos: hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral.

## 5.2. Morfometría pulmonar

Las tablas 8 presenta la evaluaciones microscópicas referentes a los índices morfométricos: conteo alveolar radial, medición entre septos- linear intercep (Lm)

y grosor de la pared glandular- thickness of linear intercep wall (Lmw); la figura 16 a la figura 26 muestran la distribución de las diferentes variables de acuerdo a cada uno de los grupos de estudio: contaje alveolar radial, medición entre septos- linear intercep (Lm) y grosor de la pared glandular- thickness of linear intercep wall (Lmw); en cada pulmón y los valores medios y máximos.

En la tabla 9 se presentan las diferencias significativas en las medidas de contaje alveolar radial y medición entre septos- linear intercep (Lm) entre los controles: todas las edades gestacionales y los casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. La selección comparativa ajustada por edad gestacional entre controles: edad gestacional 17- 28 semanas y los casos se muestra en la tabla 10 con la prueba de significancia de medias (prueba de t) en la tabla 11.

Las tablas 12 presenta la evaluaciones microscópicas referentes a los índices morfométricos de: área alveolar, densidad bronquial principal terminal (MTBD) densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo de los pacientes en estudio. Las figura 27 a figura 38 muestran la distribución de las diferentes variables de acuerdo a cada uno de los grupos de estudio: área alveolar, densidad bronquial principal terminal (MTBD) densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo; en cada pulmón y los valores medios y máximos.

En la tabla 13 se presentan las diferencias significativas en las medidas de área alveolar, densidad media terminal de bronquios (MTBD) densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo entre los controles: todas las

edades gestacionales y los casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. La selección comparativa ajustada por edad gestacional entre controles: edad gestacional 17- 28 semanas y los casos se muestra en la tabla 14 con la prueba de significancia de medias en la tabla 15.

El resumen del test de medias (prueba t) para las características clínicas, evaluaciones macroscópicas y evaluaciones microscópicas en los diferentes grupos comparativos: controles todas las edades gestacionales vs casos se presentan en la Tabla 16 y controles ajustados por edad gestacional vs casos se observan en la tabla 17.

### 5.3. Estado madurativo pulmonar.

La figura 39 muestra la distribución de la evaluación microscópica de la madurez pulmonar fetal en los grupos de estudio.

### 5.4. Inmunohistoquímica.

En la tabla 18.1 y la tabla 18.2 y en las figura 40 a figura 49, se muestran las evaluaciones microscópicas de la inmunohistoquímica de los pacientes en estudio relativas a surfactante proteína A en bronquio y alvéolo; factor de crecimiento epidérmico (Epidermal growth factor. EGF) en bronquio y alvéolo; factor transformante de crecimiento (transforming growth factor. TGF) bronquial, alveolar y

estromal y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (Platelet derived growth factor. PDGF) bronquial, alveolar y estromal,

Las tabla 19.1 y la tabla 19.2, muestran la comparación entre grupos de controles ajustados por edad gestacional correspondientes a fetos de 17- 28 semanas y el grupo de fetos con patología: hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral.

En las tablas 20.1 y 20.2 se establecen las valoraciones comparativas entre los controles de edad gestacional 29-40 semanas y los casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares.

#### 5.5. Árbol de clasificación.

En la figura 50 se presenta el árbol de clasificación para los pacientes del estudio controles en cada grupo de las edades gestacionales vs casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal. Las variables relacionadas corresponden a: contaje alveolar radial pulmón izquierdo Left RAC ( $\leq 4$  y  $>4$ ); relación peso pulmón derecho/peso corporal RL.WB ( $\leq 0,16$  y  $> 0,16$ ); densidad alveolar/bronquiolo mediana- Alv Dens Medio ( $\leq 17$  y  $>17$ ) y MTBD Medio ( $\leq 14$  y  $>14$ ), que se presentan en 5 nodos terminales

La figura 51, establece el árbol de clasificación comparativa entre los controles de todas las edades gestacionales vs casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal. Las variables relacionadas en los nodos corresponden: contaje alveolar radial pulmón izquierdo- Left RAC ( $\leq 3$  y  $>3$ ); relación peso pulmón derecho/peso corporal- RL.WB ( $\leq 0,011$  y  $> 0,011$ ). En este árbol los casos se representan por el número 1 (color gris oscuro), mientras que los controles están catalogados como 0 (gris claro).

La figura 52, muestra el árbol de clasificación comparativa entre los controles de las edades gestacionales 17-28 semanas vs casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal. La variable relacionada en los nodos corresponde al contaje alveolar radial pulmón izquierdo Left RAC ( $\leq 3$  y  $>3$ ).



## **6. DISCUSIÓN.**

## **6. DISCUSIÓN.**

La hipoplasia pulmonar se diagnostica en 7-10% de las autopsias neonatales y en la mitad de las autopsias en fetos con anomalías congénitas.<sup>95</sup>

Las técnicas de morfometría e inmunohistoquímica han hecho posible analizar separadamente varios componentes estructurales y funcionales del pulmón y detectar la presencia de hipoplasia pulmonar y definir los grados de participación relativa cada uno de ellos. La alteración de las características generales, de la morfometría o de la inmunohistoquímica deben ser interpretadas de acuerdo a la secuencia del desarrollo pulmonar fetal<sup>96</sup>.

Las descripciones de la embriología pulmonar son muy recientes; sin embargo, se ha avanzado y generado progresos en la identificación de las moléculas determinantes de la morfogénesis y la diferenciación de las células y estructura del pulmón.

Nuestros resultados se enfocan a la descripción de las características generales de la población de estudio con base en las mediciones de peso corporal, peso pulmonar y relaciones peso pulmonar y peso fetal las cuales no difieren de los encontrados en los variados estudios morfométricos pulmonares publicados.<sup>97,98.</sup>

Los avances además modifican rápidamente nuestro entendimiento de la patología molecular en la enfermedad pulmonar humana por diferentes causas.

La descripción de la normalidad desde las características generales: peso pulmonar, relación peso pulmonar/peso corporal; la morfometría única o combinada de los diferentes componentes de la estructura del acino y la inmunohistoquímica específica; deben constituir normativa en la evaluación del tejido pulmonar en autopsias fetales o neonatales por patologías pulmonares; elementos con los cuales se intentarán explicar los estímulos en diferentes estadios del desarrollo del pulmón.

En nuestro estudio se observa el aumento esperado del peso pulmonar con cada grupo de la edad gestacional y en los pesos pulmonares individuales y totales en cada grupo de edad gestacional. Las características generales, correspondientes a peso pulmonar, peso corporal fetal en función de la edad gestacional en fetos normales muestran una correlación progresiva positiva con el avance del embarazo, Estas variables cuantitativas se diferencian entre las edades gestacionales de manera esperada y entre los grupos de estudio controles y casos incluidos a la misma edad gestacional; se establece una disminución del desarrollo pulmonar cuantificado como peso pulmonar y sus diferentes relaciones con el peso corporal total en los casos de los fetos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral<sup>99,100</sup>

Los pesos pulmonares derechos e izquierdos y totales, aumentan con la edad gestacional; al igual que los pesos corporales totales con una correlación igual a

0,82, indicando que los pesos pulmonares aumentan a una tasa comparativa menor que los pesos corporales fetales.

Comparativo entre los grupos casos: hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral y los controles, se observa una disminución significativa en la relación peso pulmonar/ peso corporal total; por disminución de los pesos pulmonares en cada pulmón y en el peso total de ambos pulmones. El análisis comparativo de las características generales: pesos pulmonares y peso corporales entre fetos normales y fetos afectados de patología hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral; muestran menor peso pulmonar derecho, y menor peso pulmonar izquierdo y peso pulmonar total que el grupo control de cada edad gestacional; al realizar el ajuste por la edad gestacional en los grupos, los fetos afectados de hernia diafragmática y displasia renal bilateral presentan un menor peso pulmonar en cada peso fetal y una curva de correlación significativamente más baja, lo que representa un menor desarrollo pulmonar y menor crecimiento del pulmón en cada edad gestacional y peso fetal.

A iguales edades gestacionales se establecen diferencias significativas en la relación peso pulmonar/ peso corporal total; por disminución de los pesos pulmonares en cada pulmón y en el peso total de ambos pulmones, donde observamos la evolución de la relación del peso pulmonar/peso fetal con la edad gestacional con correlación significativa en los grupos 17-22 sem. y 28-40 semanas y el análisis comparativo de controles y casos con una diferencia significativa entre casos y controles; que se conserva cuando se ajustan por edad

gestacional; controles: edades gestacionales 17-22 y 23- 28 semanas comparativo con casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. La valoración de la relación peso pulmonar /peso corporal fetal entre los casos difiere en hernia diafragmática congénita comparativa con los casos con displasia renal bilateral, por lo que se considera diferentes alteraciones en los estímulos para el desarrollo pulmonar en estas dos entidades. <sup>101,102.</sup>

Los índices de correlación de las medidas del peso pulmonar y del peso corporal total entre los casos: hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral presentan diferencias estadísticas que se observa como diferencia en el patrón de correlación cuando se elimina un valor extremo en los datos relacionados con hernia diafragmática congénita. La realización de las comparaciones entre fetos afectados por las patologías: hernia diafragmática y displasia renal bilateral referente a peso fetal y peso pulmonar muestra como en fetos con hernia diafragmática congénita hay una correlación más baja y observación de correlación negativa del peso pulmonar y el peso corporal total; este hallazgo sugiere mecanismos de alteración del desarrollo pulmonar más acentuados en fetos con hernia diafragmática congénita; por la pérdida de estímulos al crecimiento y diferenciación pulmonar.

Se establecen diferencias entre los controles y casos ajustados por edad gestacional en el conteo alveolar radial. La evaluación de las características de la morfometría pulmonar en fetos normales: conteo alveolar radial (RAC), medición entre septos (linear intercep-Lm) y el grosor de la pared glandular. (thickness of

linear intercept wall. Lmw) entre el grupo control y los grupos casos con patología pulmonar hernia diafragmática congénita e hipoplasia pulmonar fetal implica menor contaje alveolar radial y menor tamaño alveolar en los pulmones de los fetos afectados por las patologías en referencia; lo que reconoce un menor número de alvéolos y además de menor tamaño. No se observan modificaciones significativas comparativas en la medición del grosor de la pared alveolar entre los grupos. El ajuste por edad gestacional con los controles está representado por la disminución significativa en el contaje alveolar radial (RAC) en los pulmones de los fetos afectos por patología hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. Las características de la morfometría pulmonar en fetos normales: contaje alveolar radial (RAC), medición entre septos (linear intercept-Lm) y el grosor de la pared glandular. (thickness of linear intercept wall. Lmw), muestra un aumento del número de alvéolos, con un aumento del tamaño relativo de los mismos y una disminución del grosor de la pared glandular con el aumento de la edad gestacional, se establecen una mayor cantidad y tamaño de unidades dependientes de los alvéolos con una menor superficie de contacto entre los alvéolos.

Se establecen diferencias entre los controles y casos ajustados por edad gestacional en la densidad media terminal de bronquios (MTBD) y en la densidad alveolar/bronquiolo. Las evaluaciones microscópicas, índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo: área alveolar, densidad media terminal bronquial. (mean terminal bronchial density MTBD), densidad alveolar y densidad arterial pulmonar entre el pulmón fetal

normal de los controles y el pulmón fetal de fetos afectados con patología hernia diafragmática congénita e hipoplasia pulmonar fetal se diferencian por las menores: área alveolar, densidad media terminal bronquial. (mean terminal bronchial density MTBD) y densidad alveolar en los pulmones de los fetos afectados por las patologías; reflejando menor porcentaje de espacio aéreo con un bronquio supliendo mayor número de alvéolos.

Las mediciones morfométricas del pulmón, muestran en el estudio diferencias en las mediciones del contaje alveolar radial y de la densidad bronquial terminal media entre el grupo de casos y controles. El número de alvéolos es significativamente menor en el grupo de casos con patología de hernia diafragmática congénita y con patología de displasia renal bilateral comparativo con los controles de todas las edades gestacionales y específicos ajustados por edad gestacional, por tanto se establece una disminución de los estímulos de formación de alvéolos ya descrita por análisis previos en grupos con hernia diafragmática o malformación adenomatoide quística <sup>103,104</sup> Observamos sin embargo, no detrimento del espesor del alvéolo o del grosor de la pared alveolar, ni de la formación de arterias de intercambio <sup>105</sup>. No se encontraron modificaciones en las mediciones relacionadas con los bronquiolos lo que sugiere una alteración del crecimiento y diferenciación pulmonar después de la semana 16 de embarazo.

La valoración del estado madurativo pulmonar en pulmones de fetos normales muestra las modificaciones histológicas secuenciales en cada grupo de edades gestacionales; la aparición del estadio canalicular en el grupo 17-24 semanas, la

presencia de estadío sacular en el grupo de edad gestacional 25- 28 semanas y la mayor visualización del estadío alveolar en fetos con 29- 40 semanas de edad gestacional. Comparativo con pulmones de fetos con patologías hernia diafragmática y displasia renal bilateral muestra diferencias con el grupo de edades gestacionales de 29-40 semanas y evaluación del estado madurativo pulmonar sin modificaciones con el grupo de controles apareados por edad gestacional; esto representa la presencia o secuencia de las modificaciones histológicas similares en las edades gestacionales independiente de las patologías; el estado madurativo pulmonar no permite realizar diferencias entre casos y controles en este estudio.

La valoración microscópica del estado madurativo permite establecer la secuencia de modificaciones en la morfología de las bifurcaciones pulmonares; los casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral presentan menor desarrollo en su estado madurativo con parada en estados canalicular y en ocasiones sacular, representando el bloqueo de los estímulos de la organogénesis intrínseco relacionado con la patología.<sup>106</sup>

Inmunohistoquímica. muestras diferencias significativas en la captación de surfactante proteína A alveolar con mayor expresión inmunohistoquímica en el grupo de fetos con 29-40 semanas.

la comparación entre grupos de controles ajustados por edad gestacional correspondientes a fetos de 17- 28 semanas y el grupo de fetos con patología :

hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. muestra la diferencia en la captación inmunohistoquímica del surfactante proteína A. alveolar, con mayor captación en el grupo de casos o fetos con las patologías, lo cual expresa la presencia de células específicas en hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral de aparición en edades gestacionales más tempranas.

las valoraciones comparativas entre los controles de edad gestacional 29-40 semanas y los casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares encontrando diferencias significativas en el resultado de inmunohistoquímica de surfactante proteína A en alvéolo (SPA. Alv.), factor de crecimiento epidérmico en alvéolo (EGF. Alv), factor de crecimiento derivado de las plaquetas en bronquio (PDGF. Br) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el estroma (PDGF. Est.).

La evaluación comparativa de la expresión inmunohistoquímica de fetos con edad gestacional de 29-40 semanas y fetos afectados con patología hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral se representa por las diferencias significativas en la expresión de los factores: surfactante proteína A alveolar (SPA-Alveolar), factor de crecimiento epidérmico alveolar(EGF alveolar) con mayor captación inmunohistoquímica en fetos controles y factor de crecimiento derivado de las plaquetas bronquial y estromal ( PDGF bronquial, PDGF estromal) con mayor expresión inmunohistoquímica en los casos, lo cual manifiesta mayor diferenciación de células alveolares y receptores específicos de factores de

crecimiento para la alveolización e intercambio gaseoso en los controles y factores de crecimiento diferenciales para la septación y estímulo para la formación y bifurcación del pulmón.

La localización inmunohistoquímica de los factores de crecimiento en este estudio relaciona los diferentes factores con su ubicación específica en el alvéolo, bronquio o estroma en las patologías que afectan la morfogénesis y bifurcación del árbol bronquial y alveolar y la vasculogénesis; los resultados muestran una diferencia en la expresión de algunos factores de crecimiento del desarrollo pulmonar evaluados en este estudio comparativo entre controles y casos: surfactante proteína A, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento derivado de las plaquetas; sugiriendo una función específica de estos factores en el crecimiento y desarrollo del pulmón fetal que se altera con la presencia de las patologías hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. <sup>12, 19, 22, 107</sup>

La construcción del árbol de clasificación permite establecer que las variables: contaje alveolar radial pulmón izquierdo Left RAC ( $\leq 4$ ); relación peso pulmón derecho/peso corporal RL.WB ( $\leq 0,016$ ); densidad alveolar/bronquiolo mediana Alv Dens Medio ( $\leq 17$ ) y densidad bronquio terminal media. mediana MTBD Medio ( $\leq 14$ ). discriminan casi en su totalidad los grupos de fetos afectados por las patologías de interés: hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. La selección de grupos con contaje alveolar radial pulmón izquierdo Left RAC ( $\leq 3$ ) y relación peso pulmón derecho/peso corporal RL.WB ( $\leq 0,011$ ) discrimina todos los casos con hipoplasia pulmonar y el contaje alveolar radial en el pulmón izquierdo

Left RAC ( $\leq 3$ ) discrimina los casos de estudio con las patologías hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. En este árbol, se observa que los sujetos con contaje alveolar radial pulmón izquierdo-left RAC  $\leq 4$ , una razón de peso pulmonar derecho/peso corporal total-RW/WB  $\leq 0.016$  y una densidad media bronquio terminal. Mediana- MTBD medio  $\leq 14$ , discrimina casi en su totalidad los grupos de fetos afectados por las patologías de interés, a excepción de un solo sujeto (1/19 para un 5.2%) del grupo control de edad gestacional 23-28 semanas, que aparece clasificado en este nodo terminal; del grupo de fetos afectados por hernia diafragmática congénita (grupo 5) se encuentran 8 sujetos (42.1%) del total de 19 sujetos de este nodo, mientras que para el grupo de fetos afectados de displasia renal bilateral (grupo 6) están 10/19 (52.63%) del total. Recordemos que los grupos de fetos con hernia diafragmática congénita y de fetos con displasia renal bilateral constan de 10 observaciones, lo que indica que el grupo de fetos con displasia renal bilateral (grupo 6) queda perfectamente discriminado en este nodo.

El nodo 4 presenta 11 observaciones, de las cuales 10 (90.1%) pertenecen al grupo de controles de edad gestacional entre 29-40 semanas (grupo 4) y una observación al grupo de fetos controles de edad gestacional 17-22 semanas (grupo 2). Este nodo discrimina bien lo que sucede en el grupo de controles de edad gestacional entre 29-40 semanas (grupo 4). Este grupo presenta los sujetos que poseen RAC alveolar del pulmón izquierdo  $> 4$  y una densidad alveolar  $\leq 17$ .

En general, este árbol discrimina bien los sujetos con hipoplasia pulmonar y aun mejor los que presentaron displasia renal y discrimina igualmente los fetos con edad gestacional mayores de 29 semanas.

Se aprecia que los sujetos con contaje alveolar radial pulmón izquierdo- Left RAC  $\leq 3$  y que además tienen la relación peso pulmón derecho/peso corporal- RL.WB  $\leq 0.011$ , en su totalidad se clasificaron como casos o con presencia de alguna de las patologías de interés (solo 3 sujetos de 20 no fueron clasificados correctamente, correspondiente al 15% del total de sujetos denominados como “casos”). Vemos que la gran mayoría de los sanos están clasificados con contaje alveolar radial pulmón izquierdo- Left RAC  $> 3$  (solo 4 observaciones en los controles no se clasificaron en este nodo). Se denota entonces la influencia que posee el contaje alveolar radial pulmón izquierdo- Left RAC en la discriminación de las patologías

Se observa además que el árbol solo falla en la clasificación de un solo sujeto en ambos grupos y los divide o distingue solo con la variable contaje alveolar radial pulmón izquierdo Left RAC, lo que confirma su importancia en las patologías de interés de este estudio

El complemento de embriología, histología e inmunohistoquímica asociado a las teorías del desarrollo pulmonar permitirá inferir los mecanismos determinantes de la normalidad o la alteración en la patología pulmonar fetal o neonatal.

El entendimiento de las complejas interacciones acerca de las señales que dirigen la morfogénesis pulmonar de enfermedades pulmonares congénitas proporcionara grandes avances en el diagnóstico y terapia de alteraciones pulmonares en el futuro.

Algunas dificultades y limitaciones de este estudio se establecen por: publicación de pocos estudios descriptivos y observacionales de las características morfométricas e inmunohistoquímicas múltiples del desarrollo pulmonar. Constituye además, un estudio retrospectivo con recolección de información procesada y evaluada, específico para las variables involucradas en el desarrollo o función del pulmón.

Sin embargo: hay marcado y permanente interés en la descripción de las vías moleculares y bioquímicas y hormonales del desarrollo del pulmón como órgano necesario para la supervivencia extrauterina; que contribuya a la caracterización de los mecanismos moleculares del desarrollo pulmonar y en paralelo del desarrollo de otros órganos vitales o importantes: cerebro, corazón, riñón.

La utilización de material anatomopatológico de humanos para evaluación de las vías descritas del crecimiento pulmonar fetal y su expresión clínica en hipoplasia pulmonar por diferentes causas y diferentes momentos de alteración del desarrollo pulmonar corresponde a un método posible y disponible en nuestros servicios de Anatomía Patológica, que puede potenciarse para profundizar cada día el

establecimiento de mecanismos de embriología molecular del desarrollo de los órganos..

Siendo la etiología de las enfermedades pulmonares en el feto de características multifactoriales como resultantes de una expresión o función alterada de un proceso normal se deben hacer esfuerzos para continuar con el entendimiento de los mecanismos moleculares que controlan el desarrollo y crecimiento del pulmón,

Los investigadores y clínicos podemos llevar a cabo evaluaciones desde las bases histológicas, morfológicas e inmunohistoquímicas en cada patología que produce hipoplasia pulmonar.<sup>108</sup>

Se proponen estudios prospectivos de anatomía patológica en fetos afectados de diferentes patologías comparativos con fetos normales pareados por edad gestacional. Las mediciones generales y los índices morfométricos determinarán el momento embriológico de la alteración y la inmunohistoquímica intentará esclarecer las teorías propuestas en la secuencia del desarrollo para los diferentes órganos comprometidos. La complementariedad con la valoración inmunohistoquímica permitirá diferenciar en estudios prospectivos los diferentes mecanismos de alteración en las patologías que modifican el desarrollo pulmonar

Las estrategias de terapia intrauterina con sus objetivos de detener o revertir un proceso patológico que implicaría alta mortalidad neonatal, podrían ser beneficiadas con propuestas de estímulos mecánicos o químicos en determinadas

etapas del desarrollo pulmonar comprometido por la patología específica; tienen relevancia las terapias para hernia diafragmática congénita; ruptura prematura de membranas lejos del término; displasia renal bilateral, malformación adenomatoide quística y derrame pleural bilateral.<sup>109,110,111,112.</sup>

Hay grandes necesidades clínicas para nuevas estrategias que modifiquen el desarrollo o la enfermedad pulmonar, los cuales incluyen la implementación de ingeniería funcional de tejido pulmonar<sup>113,114,115,116..</sup>



## **7. CONCLUSIONES.**

## **7. CONCLUSIONES.**

**1. EL DESARROLLO PULMONAR NORMAL SE CARACTERIZA POR UN INCREMENTO PROGRESIVO DE PESO PULMONAR Y DE LA RELACIÓN PESO PULMONAR/ PESO CORPORAL TOTAL, ADEMÁS DEL AUMENTO DE LAS MEDICIONES MORFOMÉTRICAS CONTAJE ALVEOLAR RADIAL, DE LA MEDICIÓN ENTRE SEPTOS Y DE LA DENSIDAD ARTERIAL, UNA REDUCCIÓN DE EL GROSOR DE LA PARED GLANDULAR, DE LA DENSIDAD BRONQUIAL PRINCIPAL TERMINAL Y DE LA DENSIDAD ALVEOLAR.**

**2. LA HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA SE CARACTERIZA FUNDAMENTALMENTE POR DISMINUCIÓN DEL PESO PULMONAR, DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE ALVÉOLOS Y DISMINUCIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL SURFACTANTE.**

**3. TANTO LA HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA COMO LA DISPLASIA RENAL BILATERAL CON OLIGOHIDRAMNIO SECUNDARIO, PRESENTAN UNA DISRUPCIÓN DE LA MADURACIÓN PULMONAR COMPARATIVO CON PULMONES CONTROLES NORMALES.**

**4. LA EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE FACTORES IMPLICADOS EN EL CRECIMIENTO DEL TEJIDO PULMONAR FETAL NORMAL PRESENTA UNA SOBREENPRESION DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO EN LAS SEMANAS 17-28 DE EDAD GESTACIONAL; FACTOR TRASFORMADOR DE CRECIMIENTO EN TODO EL RANGO DE SEMANAS Y SURFACTANTE PROTEINA A EN EL PERÍODO 29-40 SEMANAS.**

**5. LOS FETOS CON HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA Y DISPLASIA RENAL BILATERAL CON OLIGOHIDRAMNIOS SECUNDARIO PRESENTAN UNA SOBRE EXPRESIÓN DE FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS EN ALVÉOLO Y DE FACTOR TRASFORMADOR DE CRECIMIENTO EN BRONQUIOS Y UNA SUBEXPRESION DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO Y SURFACTANTE PROTEINA A ALVEOLAR.**

**6. LOS RESULTADOS SUGIEREN QUE LAS VIAS PRINCIPALES IMPLICADAS EN LA HIPOPLASIA PULMONAR DE LA HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA Y DE LA DISPLASIA RENAL BILATERAL CON OLIGOHIDRAMNIOS SECUNDARIO CORRESPONDEN A LA ALTERACIÓN LA MADUREZ PULMONAR POR DIFERENCIAS EN LOS ESTÍMULOS POR LOS FACTORES DE CRECIMIENTO QUE SE EXPRESAN EN LAS ALTERACIONES MORFOMÉTRICAS PULMONARES.**

## **8. BIBLIOGRAFIA.**

## **8. BIBLIOGRAFIA.**

1. Laudi J, Wladimiroff JW. The fetal lung 2: pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 482-494.
2. Merkus P, ten Have-Opbroek A, Quenjer P. Human lung growth: a review. *Pediatrics Pulm* 1996; 21: 383-397
3. Whitsett JA, Haitchi HM, Maeda Y. Intersections between pulmonary development and disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(4):401-6.
4. Laudi J, Wladimiroff JW. The fetal lung 1: developmental aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 284-290
5. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev*. 2007; 83(12):789-94
6. Price WA, Stiles AD. New insights into lung growth and development. *Curr Opin Pediatr*. 1996 ; 8(3):202-8.
7. Hislop A, Hey E, Reid L. The lungs in congenital bilateral renal agenesis and dysplasia. *Arch Dis Child*. 1979; 54(1):32-8
8. Keijzer R, Puri P. Congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 2010; 19(3):180-5. Review.
9. Kinane TB. Lung development and implications for hypoplasia found in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007 ; 145C (2):117-24. Review
10. DiFiore JW, Wilson JM. Lung development. *Semin Pediatr Surg*. 1994; 3(4):221-32. Review

11. Groenman F, Unger S, Post M. The molecular basis for abnormal human lung development. *Biol Neonate*. 2005; 87(3):164-77.
12. Perrett EA. Role of growth factors in lung repair and diseases. *Curr Opin Pediatr*. 1995 Jun; 7(3):242-9.
13. Kotecha S. Lung growth for beginners. *Paediatr Respir Rev*. 2000 Dec; 1(4):308-13. Review
14. Boyden E.A. The mode of origin of pulmonary acini and respiratory bronchioles in the fetal lung. *Am. J. Anat*. 1974;141:317–328
15. Reale FR, Esterly JR. Pulmonary hypoplasia: a morphometric study of the lungs of infants with diaphragmatic hernia, anencephaly, and renal malformations. *Pediatrics*. 1973; 51(1):91-6.
16. Warburton D, Zhao J, Berberich MA, Bernfield M. Molecular embryology of the lung: then, now, and in the future. *Am J Physiol* 1999; 276(5 Pt. 1): L697-704.
17. Cardoso WV. Molecular regulation of lung development. *Annu. Rev. Physiol*. 2001, 63: 471–494
18. Shi W, Bellusci S, Warburton D. Lung Development and Adult Lung Diseases. *Chest* 2007;132;651-656
19. Warburton D, Schwarz M, Tefft D, Flores-Delgado G, Anderson KD, Cardoso WV. The molecular basis of lung morphogenesis. *Mech. Dev*. 2000; 92: 55–81
20. Waters CM, Sporn PH, Liu M, Fredberg JJ. Cellular biomechanics in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002 Sep;283(3):L503-9
21. Correia-Pinto J, Gonzaga S, Huang Y, Rottier R. Congenital lung lesions--underlying molecular mechanisms. *Semin Pediatr Surg*. 2010; 19(3):171-9. Review.

22. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev.* 2007; 83(12):789-94
23. Christopher M. Waters, Peter H. S. Sporn, Mingyao Liu and Jeffrey J. Fredberg. Cellular biomechanics in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 283: L503–L509.
24. Bargy F, Beaudoin S, Barbet P. Fetal lung growth in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther.* 2006; 21(1):39-44.
25. Katz C, Bentur L, Elias N. Clinical implication of lung fluid balance in the perinatal period. *J. Perinatol.* 2011 Apr; 31(4):230-5. Review
26. Greenough A. Factors adversely affecting lung growth. *Paediatr Respir Rev.* 2000; 1(4):314-20.
27. Hasan SU, Bharadwaj B, Remmers JE, Patel A, Rigaux A, Schneider J. Pulmonary feedback and gestational age-dependent regulation of fetal breathing movements. *Can J Physiol Pharmacol.* 2008; 86(10): 691-9.
28. Demayo F, Minoo P, Plopper CG, Schuger L, Shannon J, Torday JS. Mesenchymal-epithelial interactions in lung development and repair: are modeling and remodeling the same process? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002; 283(3):L510-7.
29. Desai TJ, Cardoso WV. Growth factors in lung development and disease: friends or foe? *Respir Res.* 2002; 3:2.
30. Dancey JE, Freidlin B Targeting epidermal growth factor receptor--are we missing the mark? *Lancet.* 2003; 362(9377):62-4.

31. Bellusci S, Grindley J, Emoto H, Itah N, Hogan BL. Fibroblast growth factor 10 (FGF10) and branching morphogenesis in the embryonic mouse lung. *Development*, 1997; 124: 4867–4878.
32. Panganiban RA, Day RM. Hepatocyte growth factor in lung repair and pulmonary fibrosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2011; 32(1):12-20.
33. Han RN, Liu J, Tanswell AK, Post M. Ontogeny of platelet-derived growth factor receptor in fetal rat lung. *Microsc Res Tech* 1993 Dec 1; 26(5):381-8.
34. Schnitzer JJ. Control and regulation of pulmonary hypoplasia associated with congenital diaphragmatic hernia *Semin Pediatr Surg*. 2004; 13(1):37-43.
35. Qiu L, Deng C, Fu Z, Guo C. The role of transforming growth factors beta1 and beta3 in pre- and post-natal pulmonary surfactant development. *Cell Biol Int*. 2011; 35(3):287-92.
36. Nielsen HC, Martin A, Volpe MV, Hatzis D, Vosatka RJ. Growth factor control of growth and epithelial differentiation in embryonic lungs. *Biochem Mol Med*. 1997; 60(1):38-48.
37. Stahlman MT, Orth DN, Gray ME. Immunocytochemical localization of epidermal growth factor in the developing human respiratory system and in acute and chronic lung disease in the neonate. *Lab Invest*. 1989; 60(4):539-47.
38. Miettinen PJ. Epidermal growth factor receptor in mice and men--any applications to clinical practice? *Ann Med* 1997; 29(6):531-4.
39. Villanueva D, McCants D, Nielsen HC Effects of epidermal growth factor (EGF) on the development of EGF-receptor (EGF-R) binding in fetal rabbit lung organ culture. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29(1):27-33.

40. Hundertmark S, Lorenz U, Weitzel HK, Ragosch V. Effect of epidermal growth factor on enzymes of phospholipid biosynthesis in lung and liver of fetal rat in vivo and in vitro. *Horm Metab Res* 1999 Jan; 31(1):8-13.
41. Sundell HW, Gray ME, Serenius FS, Escobedo MB, Stahlman MT. Effects of epidermal growth factor on lung maturation in fetal lambs. *Am J Pathol* 1980; 100: 707-25
42. Warburton D, Seth R, Shum L, et al. Epigenetic role of epidermal growth factor expression and signalling in embryonic mouse lung morphogenesis. *Dev Biol* 1992; 149: 123-33
43. Catterton WZ, Escobedo MB, Sexson WR, Gray ME, Sundell HW, Stahlman MT. Effect of epidermal growth factor on lung maturation in fetal rabbits. *Pediatr Res* 1979; 13: 104-8.
44. Khubchandani KR, Snyder JM. Surfactant protein A (SP-A): the alveolus and beyond. *FASEB J*. 2001; 15(1):59-69. Review.
45. Kaneko K, Shimizu H, Arakawa H, Ogawa Y. Pulmonary surfactant protein A in sera for assessing neonatal lung maturation. *Early Hum Dev*. 2001; 62(1): 11-21.
46. Moats-Staats BM, Price WA, Xu L, Jarvis HW, Stiles AD. Regulation of the insulin-like growth factor system during normal rat lung development. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995; 12(1):56-64.
47. Wallen LD, Han VK. Spatial and temporal distribution of insulin-like growth factors I and II during development of rat lung. *Am J Physiol*. 1994; 267(5 Pt 1):L531-42.
48. Cazals V, Mouhieddine B, Maitre B, Le Bouc Y, Chadelat K, Brody JS, Clement A. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and transforming growth factor-

- beta 1 in oxidant-arrested lung alveolar epithelial cells. *J Biol Chem.* 1994; 269(19):14111-7
49. Chetty A, Faber S, Nielsen HC. Epithelial-mesenchymal interaction and insulin-like growth factors in hyperoxic lung injury. *Exp Lung Res* 1999; 25(8):701-18
50. Mc Cabe AJ, Carlino U, Hala BA, Glick P. Upregulation of keratinocyte growth factor in the trachea ligation lamb model of congenital diaphragmatic hernia. *J Ped Surg* 2001; 36(1):128-132.
51. Dingemann J, Doi T, Ruttenstock E, Puri P. Abnormal platelet-derived growth factor signaling accounting for lung hypoplasia in experimental congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2010; 45(10):1989-94
52. Kresch M, Christian C, Zhu L, Obe M, Sanders MM, Hussain N. Bombesin inhibits apoptosis in developing fetal rat lung. *Lung* 1999;177(4):241-51
53. Emanuel RL, Torday JS, Mu Q, Asokanathan N, Sikorski KA, Sunday ME. Bombesin-like peptides and receptors in normal fetal baboon lung: roles in lung growth and maturation. *Am J Physiol.* 1999; 277(5 Pt 1):L1003-17.
54. Ruocco, S., A. Lallemand, J. M. Tournier, and D. Gaillard. Expression and localization of epidermal growth factor, transforming growth factor, and localization of their common receptor in fetal human lung development. *Pediatr. Res.* 1996; 39: 448-455,
55. Whitsett, J. A., T. E. Weaver, M. A. Lieberman, J. C. Clark, and C. Daugherty. Differential effects of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta on synthesis of  $M_r = 35,000$  surfactant-associated protein in fetal lung. *J. Biol. Chem.* 1987;262: 7908-7913.

56. Chinoy MR, Zgleszewski SE, Cilley RE, Blewett CJ, Krummel TM, Reisher SR, Feinstein SI. Influence of epidermal growth factor and transforming growth factor beta-1 on patterns of fetal mouse lung branching morphogenesis in organ culture. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25(4):244-56
57. Pelton RW, Saxena B, Jones M, et al: Immunohistochemical localization of TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 and TGF- $\beta$ 3 in the mouse embryo: Expression patterns suggest multiple roles during embryonic development. *J Cell Biol* 1991; 115:1091-1105.
58. Boussat S, Eddahibi S, Coste A, Fataccioli V, Gouge M, Housset B. Expression and regulation of vascular endothelial growth factor in human pulmonary epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000; 279(2):L371-8.
59. Cardoso WV, Lu J. Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies. *Development* 2006; 133(9):1611–1624.
60. Warburton D, Bellusci S, De Langhe S, Del Moral PM, Fleury V, Mailleux A, et al.. Molecular mechanisms of early lung specification and branching morphogenesis. *Pediatr Res* 2005; 57:26R–37R.
61. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972; 50(4):515-25.
62. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Jul; 32(1):76-91
63. Newnham JP, Moss TJ, Nitsos I, Sloboda DM. Antenatal corticosteroids: the good, the bad and the unknown. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002; 14(6):607-12.

64. Merrill JD, Ballard RA. Antenatal hormone therapy for fetal lung maturation. Clin Perinatol. 1998 Dec; 25(4):983-97.
65. Aghabiklooei A, Goodarzi P, Kariminejad MH. Lung hypoplasia and its associated major congenital abnormalities in perinatal death: an autopsy study of 850 cases. Indian J Pediatr. 2009 Nov; 76(11):1137-40
66. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. Obstet Gynecol. 1995 Sep; 86(3):466-75. Review
67. Vergani P. Prenatal diagnosis of pulmonary hypoplasia. Curr Opin Obstet Gynecol. 2012 Mar; 24(2):89-94
68. Bolender RP, Hyde DM, Dehoff RT. Lung morphometry: a new generation of tools and experiments for organ, tissue, cell, and molecular biology. Am J Physiol. 1993 Dec; 265(6 Pt 1):L521-48.
69. Wood BP, Davitt MA, Metlay LA. Lung disease in the very immature neonate: radiographic and microscopic correlation. Pediatr Radiol 1989;20(1-2):33-40
70. Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. How useful is the lung-to-head ratio in predicting outcome in the fetus with congenital diaphragmatic hernia? A systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 30(6):897-906.
71. Britto IS, de Silva Bussamra LC, Araújo Junior E, Tedesco GD, Nardoza LM, Moron AF, Aoki T. Fetal lung volume: comparison by 2D- and 3D-sonography in normal fetuses. Arch Gynecol Obstet. 2009;280(3):363-8
72. Cruz-Martinez R, Hernandez-Andrade E, Moreno-Alvarez O, Done E, Deprest J, Gratacós E. Prognostic value of pulmonary Doppler to predict response to tracheal occlusion in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Fetal Diagn Ther. 2011; 29(1):18-24. Review

73. Sandaite I, Claus F, De Keyzer F, Donè E, Van Mieghem T, Gucciardo L, DeKoninck P, Jani J, Cannie M, Deprest JA. Examining the relationship between the lung-to-head ratio measured on ultrasound and lung volumetry by magnetic resonance in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 29(1):80-7.
74. Deprest J, Jani J, Van Schoubroeck D, Cannie M, Gallot D, Dymarkowski S, Fryns JP, Naulaers G, Gratacós E, Nicolaidis K. Current consequences of prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2006; 41(2):423-30
75. Ohlsson A, Fong K, Rose T, Hannah M, Black D, Heyman Z, Gonen R. Prenatal ultrasonic prediction of autopsy-proven pulmonary hypoplasia. *Am J Perinatol.* 1992; 9(5-6):334-7.
76. Escolar JD, Gallego B, Tejero C, Escolar MA. Changes occurring with increasing age in the rat lung: morphometrical study. *Anat Rec.* 1994 Jul; 239(3):287-96.
77. Laudy JA, Tibboel D, Robben SG, de Krijger RR, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia: clinical, biometric, and Doppler velocity correlates. *Pediatrics.* 2002; 109(2):250-8.
78. Askenazi SS, Perlman M. Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis. *Arch Dis Child.* 1979 Aug; 54(8):614-8.
79. Alcorn DG, Adamson TM, Maloney JE, Robinson PM. A morphologic and morphometric analysis of fetal lung development in the sheep. *Anat Rec.* 1981; 201(4):655-67.
80. Frey U, Hislop A, Silverman M. Branching properties of the pulmonary arterial tree during pre- and postnatal development. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004; 139(2):179-89

81. Escolar JD, Tejero C, Escolar MA, Montalvo F, Garisa R. Methodological contributions for the morphometric study of the lung: approximation to the ideal sample size and quantification of collagen fiber. *Anat Rec.* 1997 Apr; 247(4):501-11.
82. Oberholzer M, Dalquen P, Wyss M, Rohr HP. The applicability of the gland/wall ratio (Reid-Index) to clinicopathological correlation studies. *Thorax.* 1978; 33(6):779-84.
83. Margraf LR, Tomashefski JF Jr, Bruce MC, Dahms BB. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Feb; 143(2):391-400.
84. Docimo SG, Crone RK, Davies P, Reid L, Retik AB, Mandell J. Pulmonary development in the fetal lamb: morphometric study of the alveolar phase. *Anat Rec.* 1991; 229(4):495-8.
85. Escolar JD, Gallego B, Tejero C, Escolar MA. Changes occurring with increasing age in the rat lung: morphometrical study. *Anat Rec.* 1994; 239(3):287-96.
86. Tyler WS. Comparative subgross anatomy of lungs. Pleuras, interlobular septa, and distal airways. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(2 Pt 2):S32-6
87. Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin Perinatol.* 2006; 33(4):803-30;
88. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care.* 2003; 48(3):279-86; discussion 286-7.
89. Parker LA. State of the art. Neonatal respiratory failure. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 1999; 11(4):493-9.

90. Bargy F, Beaudoin S, Barbet P. Fetal lung growth in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther.* 2006; 21(1):39-44.
91. Claus F, Sandaite I, DeKoninck P, Moreno O, Cruz Martinez R, Van Mieghem T, Gucciardo L, Richter J, Michielsen K, Decraene J, Devlieger R, Gratacós E, Deprest JA. Prenatal anatomical imaging in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 29(1):88-100.
92. Vanderheyden T, Kumar S, Fisk NM. Fetal renal impairment. *Semin Neonatol.* 2003; 8(4):279-89.
93. Winyard P, Chitty LS. Dysplastic kidneys. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13(3):142-51.
94. Kemper MJ, Mueller-Wiefel DE. Prognosis of antenatally diagnosed oligohydramnios of renal origin. *Eur J Pediatr.* 2007; 166(5):393-8
95. Copland I, Post M. Lung development and fetal lung growth. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5 Suppl A: S259-64. Review.
96. Kreiger PA, Ruchelli ED, Mahboudi S, Hedrick H, Adzick SN, Russo PA. Fetal pulmonary malformations: defining histopathology. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 643–649.
97. Wigglesworth JS, Hislop AA, Desai R. Biochemical and morphometric analyses in hypoplastic lungs. *Pediatr Pathol.* 1991; 11(4):537-49.
98. Heerema AE, Rabban JT, Sydorak RM, Harrison MR, Jones KD. Lung pathology in patients with congenital diaphragmatic hernia treated with fetal surgical intervention, including tracheal occlusion. *Pediatr Dev Pathol.* 2003; 6(6):536-46

99. Wigglesworth JS, Desai R, Guerrini P. Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and their possible significance. *Arch Dis Child*. 1981; 56(8):606-15.
100. Lipsett J, Cool JC, Runciman SI, Ford WD, Kennedy JD, Martin AJ, Parsons DW. Morphometric analysis of preterm fetal pulmonary development in the sheep model of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Dev Pathol*. 2000; 3(1):17-28.
101. Perl AK, Whitsett JA. Molecular mechanisms controlling lung morphogenesis. *Clin Genet*. 1999; 56(1):14-27.
102. Keijzer R, van Tuyl M, Tibboel D. Hormonal modulation of fetal pulmonary development: relevance for the fetus with diaphragmatic hernia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Sep; 92(1):127-33. Review
103. IJsselstijn H, Tibboel D. The lungs in congenital diaphragmatic hernia: do we understand? *Pediatr Pulmonol*. 1998; 26(3):204-18. Review.
104. Kluth D, Tenbrinck R, von Ekesparre M, Kangah R, Reich P, Brandsma A, Tibboel D, Lambrecht W. The natural history of congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia in the embryo. *J Pediatr Surg*. 1993; 28(3):456-62.
105. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev*. 2010 Oct; 90(4):1291-335. Review.
106. Post M, Smith BT. Histochemical and immunocytochemical identification of alveolar type II epithelial cells isolated from fetal rat lung. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Mar; 137(3):525-30.

107. Bloom SR, Polak JM. Regulatory peptides and the lung. *Pediatr Pulmonol.* 1985; 1(3 Suppl):S30-6. Review.
108. Beers MF, Morrisey EE. The three R's of lung health and disease: repair, remodeling, and regeneration. *J Clin Invest.* 2011 Jun;121(6):2065-73
109. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH. Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Feb;14(1):2-7
110. Lipsett J, Tamblyn M, Madigan K, Roberts P, Cool JC, Runciman SI, McMillen IC, Robinson J, Owens JA. Restricted fetal growth and lung development: a morphometric analysis of pulmonary structure. *Pediatr Pulmonol.* 2006 Dec; 41(12):1138-45.
111. van Loenhout RB, Tibboel D, Post M, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: comparison of animal models and relevance to the human situation. *Neonatology.* 2009; 96(3):137-49.
112. Tibboel D, Gaillard JL, Spritzer R, Wallenburg HC. Pulmonary hypoplasia secondary to oligohydramnios with very premature rupture of fetal membranes. *Eur J Pediatr.* 1990; 149(7):496-9.
113. McCormack FX. Functional mapping of surfactant protein A. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001; 20(4):293-318. Review
114. Plopper CG, St George JA, Read LC, et al. Acceleration of alveolar type II cell differentiation in fetal rhesus monkey lung by administration of EGF. *Am J Physiol* 1992; 262: L313-21.
115. Goetzman B. W., L. C. Read, C. G. Plopper, A. F. Tarantal, C. George-Nascimento, T. A. Merritt, J. A. Whitsett, and D. Styne. Prenatal exposure to

epidermal growth factor attenuates respiratory distress syndrome in rhesus infants. *Pediatr. Res.* 1994; 35: 30-36

116. Green MR. Targeting targeted therapy. *N Engl J Med.* 2004 May 20; 350 (21):2191-3



## **9. ANEXOS.**

## **9. ANEXOS.**

### **INDICE ANEXOS:**

#### **TABLAS.**

Tabla 1. Esquema del desarrollo anatómico y morfológico del pulmón humano

Tabla 2. Información sobre evaluaciones morfométricas en tejido pulmonar

Tabla 3. Evidencias disponibles sobre la potencial implicación de factores de crecimiento en el desarrollo pulmonar.

#### **TABLAS MORFOMETRIAS PULMONARES. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Tabla 4. Características clínicas y evaluaciones macroscópicas de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 5. Tabla comparativa controles y casos de las características clínicas y evaluaciones macroscópicas de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 6. Tabla comparativa de características generales pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6 Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 7. Tabla comparativa de características generales pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6. Resumen de significancias para test de medias

Tabla 8. Evaluaciones microscópicas: índices morfométricos de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 9. Tabla comparativa controles y casos de las evaluaciones microscópicas: índices morfométricos de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 10. Tabla comparativa de evaluaciones microscópicas: índices morfométricos pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6.

Tabla 11. Tabla comparativa de evaluaciones microscópicas: índices morfométricos pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6. Resumen de significancias para test de medias

Tabla 12. Evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 13. Tabla comparativa controles y casos de las evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 15. Tabla comparativa de las evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6.

Tabla 16. Tabla comparativa de las evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6. Resumen de significancias para test de medias

Tabla 16. Tabla comparativa controles y casos de las características clínicas, evaluaciones macroscópicas y evaluaciones microscópicas. Resumen de significancias para test de medias

Tabla 17. Tabla comparativa controles y casos de las características clínicas, evaluaciones macroscópicas y evaluaciones microscópicas. Resumen de significancias para test de medias para cada variable.

#### **TABLAS: INMUNOHISTOQUÍMICA**

Tabla 18.1. Evaluaciones microscópicas: inmunohistoquímica de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 18.2. Evaluaciones microscópicas: inmunohistoquímica de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 19.1. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 2 y 3 con grupos 5 y 6.

Tabla 19.2. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 2 y 3 con grupos 5 y 6.

Tabla 20.1. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 4 con grupos 5 y 6

Tabla 20.2. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 4 con grupos 5 y 6.

## **FIGURAS**

Figura 1. Inscripción y resultados de la selección de los controles y los casos

Figura 2. Distribución de los grupos de estudio por edad gestacional.

Figura 3. Distribución de los grupos de estudio por peso pulmón derecho

Figura 4. Distribución de los grupos de estudio por peso pulmón izquierdo

Figura 5. Distribución de los grupos de estudio por peso pulmonar total

Figura 6. Distribución de los grupos de estudio por peso corporal fetal.

Figura 7. Distribución de los grupos de estudio por relación peso pulmón derecho/peso corporal fetal.

Figura 8. Distribución de los grupos de estudio por relación peso pulmón izquierdo/peso corporal fetal.

Figura 9. Distribución de los grupos de estudio por relación peso pulmón total/peso corporal fetal.

Figura 10. Gráfico de dispersión comparando todos los grupos presentes en el análisis (individualmente).Peso pulmonar total (lung to) vs Peso corporal total (weigh body).

Figura 11.1. Correlación de medidas morfométricas características generales peso pulmonar total vs peso fetal en cada grupo de estudio

Figura 11.2. Correlación de medidas morfométricas características generales peso pulmonar total vs peso fetal en cada grupo de estudio

Figura 12. Gráfico de dispersión comparando controles y casos Peso corporal total (lung to) vs Peso corporal total (weigh body).

Figura 13. Gráfico de dispersión comparando controles (Grupo 2, 3) y casos (Grupos 5,6). Peso pulmonar total (lung to) vs. Peso corporal total (weigh body).

Figura 14. Gráfico de dispersión comparando casos Grupo 5 vs Grupo 6. Peso pulmonar total (lung to) vs. Peso corporal total (weigh body).

Figura 15. Gráfico de dispersión comparando casos Grupo 5 vs Grupo 6. Se ha eliminado uno de los valores extremos en el grupo 5. Peso pulmonar total (lung to) vs. Peso corporal total (weigh body).

Figura 16. Distribución de los grupos de estudio por medición del contaje alveolar radia (RAC) en el pulmón derecho.

Figura 17. Distribución de los grupos de estudio por medición del contaje alveolar radial (RAC) en el pulmón izquierdo.

Figura 18. Distribución de los grupos de estudio por medición del linear intercep (Lm) en pulmón derecho

Figura 19. Distribución de los grupos de estudio por la medición entre septos (linear intercep -Lm) máxima en pulmón derecho

Figura 20. Distribución de los grupos de estudio por la medición entre septos (linear intercep -Lm) en pulmón izquierdo

Figura 21. Distribución de los grupos de estudio por la medición entre septos (linear intercep -Lm) máxima en pulmón izquierdo

Figura 22. Distribución de los grupos de estudio por la medición entre septos (linear intercep -Lm) medio

Figura 23. Distribución de los grupos de estudio por la medición entre septos (linear intercep -Lm) máximo

Figura 24. Distribución de los grupos de estudio por la medición del grosor de la pared glandular. (thickness of linear intercep wall. Lmw) pulmón derecho

Figura 25. Distribución de los grupos de estudio por medición del grosor de la pared glandular ( thickness of linear intercep wall (Lmw) pulmón izquierdo

Figura 26. Distribución de los grupos de estudio por medición del grosor de la pared glandular ( thickness of linear intercep wall (Lmw) medio

Figura 27. Distribución de los grupos de estudio por medición del área alveolar pulmón derecho

Figura 28. Distribución de los grupos de estudio por medición del área alveolar pulmón izquierdo

Figura 29. Distribución de los grupos de estudio por medición área alveolar media. Ambos pulmones.

Figura 30. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad media terminal bronquial (mean terminal bronchial density. MTBD) pulmón derecho

Figura 31. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad media terminal bronquial (mean terminal bronchial density. MTBD) pulmón izquierdo

Figura 32. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad bronquial principal terminal (mean terminal bronchial density. MTBD) media ambos pulmones

Figura 33. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad alveolar pulmón derecho

Figura 34. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad alveolar pulmón izquierdo

Figura 35. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad alveolar media ambos pulmones

Figura 36. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad arteriolar pulmón derecho

Figura 37. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad arteriolar pulmón izquierdo

Figura 38. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad arteriolar media ambos pulmones

### **ESTADO MADURATIVO PULMONAR FIGURAS.**

Figura 39. Distribución de la evaluación microscópica de la madurez pulmonar fetal en los grupos de estudio

### **INMUNOHISTOQUIMICA. FIGURAS**

Figura 40. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Surfactante Proteína A en el Bronquio principal (SPA.BrPPAL) en los grupos de estudio

Figura 41. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Surfactante Proteína A en el alvéolo (SPA.Alv) en los grupos de estudio

Figura 42. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor epidérmico de crecimiento en el Bronquio principal (Epidermal growth factor. EGF.Br) en los grupos de estudio

Figura 43. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor epidérmico de crecimiento en el alvéolo (Epidermal growth factor. EGF.Alv) en los grupos de estudio

Figura 44. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor transformador de crecimiento en el bronquio (transforming growth factor. TGF.Br) en los grupos de estudio

Figura 45. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor transformador de crecimiento en el alvéolo (Transforming growth factor. TGF.Alv) en los grupos de estudio

Figura 46. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor transformador de crecimiento en el estroma pulmonar (Transforming growth factor. TGF.Est) en los grupos de estudio

Figura 47. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el bronquio. (Platelet derived growth factor. PDGF.Br) en los grupos de estudio

Figura 48. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el alvéolo (Platelet derived growth factor. PDGF.Alv) en los grupos de estudio.

Figura 49. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el estroma del pulmón (Platelet derived growth factor. PDGF.Est) en los grupos de estudio

#### **ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN PARA LOS SUJETOS DEL ESTUDIO**

Figura 50. Árbol de clasificación para los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Figura 51. Árbol de clasificación comparativa para los pacientes en estudio; grupo de controles todas las edades gestacionales (grupo 1, 2, 3 y 4) vs casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. (grupos 5 y 6). Autopsias fetales 1995-2002

Figura 52. Árbol de clasificación comparativa para los pacientes en estudio; grupo de controles edades gestacionales ajustadas 17- 28 semanas (grupo 2 y 3) vs casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. (grupos 5 y 6). Autopsias fetales 1995-2002

**TABLAS**

**Tabla 1. Esquema del desarrollo morfológico del pulmón humano**

<b>Períodos del desarrollo pulmonar humano</b>	
<b>Estadio</b>	<b>Evento Mayor</b>
<b>Pseudoglandular</b>	<b>Desarrollo del primordio pulmonar Diferenciación en bronquio, bronquiolos y conductos respiratorios</b>
<b>Canalicular</b>	<b>Vascularización. Continuación del desarrollo de los acinos</b>
<b>Sacular</b>	<b>Subdivisión de los sáculos alveolares</b>
<b>Alveolar</b>	<b>Desarrollo y ampliación del alvéolo Maduración microvascular</b>

**Tabla 2. Información sobre evaluaciones morfométricas y estado madurativo en tejido pulmonar**

<b>Evaluación morfométrica</b>	<b>Significado</b>	<b>Descripción</b>
Contaje alveolar radial (RAC)	Medida simple, objetiva de la relativa disminución de los alveolos.	Se traza una línea desde el centro de cada bronquiolo respiratorio, hasta el tejido conectivo más cercano en ángulo recto al epitelio. Se realiza el contaje de septos alveolares cortados por esta línea
Medición entre septos Lm (linear intercep)	Índice del tamaño alveolar	Promedio linear entre septos de las paredes alveolares.
Grosor de la pared glandular-Lmw (thickness of linear intercep wall)	Medida del grosor de la pared glandular.	Medida de la relación glándula-pared(Reid-index)
Densidad media terminal bronquial MTBD (mean terminal bronchial density)	Inversamente relacionada con el número de alvéolos suplidos por cada bronquiolo	Número de bronquiolos terminales en un campo de gran aumento (400x)
Estado madurativo pulmonar (pseudoglandular, canalicular, sacular o alveolar)	Evalúa el estado del desarrollo pulmonar intrauterino.	Grosor del intersticio alveolar Área de superficie alveolar .

**Tabla 3. Evidencias disponibles sobre la potencial implicación de factores de crecimiento en el desarrollo pulmonar**

Factor	Descripción	Funciones básicas	Papel en el desarrollo pulmonar	Distribución
Epidermal Growth Factor (EGF)	Unión a receptor específico EGF-Receptor que estimula un receptor de tiroxina-cinasa	Diferenciación de las células tipo II alveolares. Expresión y modulación de SP-A. Estimula la síntesis de fosfatidilcolina en el alvéolo.	Acelera la maduración del pulmón fetal, aumenta la alveolización (ovejas) Aumenta la distensibilidad pulmonar. Aumenta la producción de surfactante asociado a fosfolípidos (conejos). Estimula la síntesis de SP-A. Aumenta la diferenciación alveolar (monos). Estimula la síntesis de surfactante asociado a fosfolípidos y la diferenciación de las células tipo II alveolar. Estimula la morfogénesis bronquial. (in vitro- pulmón de ratas)	Inmunohistoquímica: Célula epitelial de la vía aérea en pulmón de ratones y humanos
Transforming Growth Factor $\beta$ (TGF)	Proteína dimérica. 40% homologa con EGF.	Regula la matriz extracelular. Aumenta la síntesis y secreción de proteínas de la matriz extracelular Inhibidor de la proliferación celular. Estimula la acumulación de matriz, Es quimiotáctico para fibroblastos, monocitos. Es angiogénico y puede inducir su propia transcripción.	Remodelación vascular pulmonar en ovejas	Inmunohistoquímica: Membrana basal del epitelio respiratorio. Mesénquima del pulmón
Platelet derived growth factor. (PDGF)	28 kD	Mitogénico y quimiotáctico para células musculares lisas y fibroblastos. Estimula la producción de células epiteliales y endoteliales.		
Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1)	Proteína nuclear de 38kD	Regulador del crecimiento pulmonar. Controlador de la expresión de proteínas del surfactante. Activa la transcripción de las proteínas del surfactante pulmonar.	Sin modificaciones en la distribución entre controles y casos con hernia diafragmática (Ovejas) (Humanos). Baja expresión de TTF-1 en el modelo de hernia diafragmática en ratas.	Inmunoanálisis TTF-1: Distribución nuclear continua en el epitelio bronquial y discontinua en la periferia del pulmón.
Keratinocyte growth factor (KGF) o Fibroblast Growth Factor 7	Producido en el mesénquima	Inductor del crecimiento pulmonar. Estimulador del pneumocito tipo II epitelial, in vivo e in vitro	Disminución de KGF en ovejas con Hernia Diafragmática. Hiperplasia de pneumocitos tipo II al introducirlo en tráquea de ratas.	Inmunohistoquímica: Mesénquima y epitelio celular epitelial
Insulin like growth factor I	Unión a receptor específico IGFI-Receptor	Estimula la diferenciación y proliferación celular. Modulador del crecimiento fetal. Estimula la proliferación de fibroblastos pulmonar	Disminución de IGF-I en hipoplasia pulmonar. (ovejas). Disminución de la expresión IGF-mRNA en CDH experimental	Western blot: Célula epitelial.
Bombesin like peptides (BLP)		Proliferación celular y diferenciación de las células tipo II y de células neuroendocrinas pulmonares. Induce diferenciación de múltiples tipos celulares Efecto mitogénico en el epitelio bronquial y fibroblastos.	Promueve el desarrollo pulmonar fetal. Inhibe la apoptosis del mesénquima en el desarrollo pulmonar fetal en ratas	Inmunoanálisis en células neuroendocrinas pulmonares.

## Tablas morfometrias pulmonares. Características generales

Tabla 4. Características clínicas y evaluaciones macroscópicas de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

<b>Morfometrias pulmonares Generales</b> Media ± DE	<b>Grupo 1</b> (n=5)	<b>Grupo 2</b> (n=10)	<b>Grupo 3</b> (n=10)	<b>Grupo 4</b> (n=11)	<b>Grupo 5</b> (n=10)	<b>Grupo 6</b> (n=10)
<b>Edad Gestacional</b>						
Media ± DE	14,4 ± 1,51	21 ± 1,94	24,1 ± 0,87	33,1 ± 3,6	21,7 ± 4,78	20,5 ± 1,51
Mediana (RIQ)	14 (13.5-16)	21.5 (20.2-22)	24 (24-24)	33 (31-34.5)	20.5 (19.2-21)	20.5 (19.5-22)
<b>Peso Pulmonar</b>						
Derecho	2,5 ± 0,94	7,8 ± 4,05	9,6 ± 4,5	21,9 ± 12,05	2,71 ± 3,1	4,04 ± 1,92
Izquierdo	1,9 ± 0,62	6,8 ± 4,2	7,33 ± 3,45	17,5 ± 8,8	2,25 ± 3,2	3,5 ± 1,5
Total	4,4 ± 1,56	14,6 ± 8,3	16,5 ± 7,2	39,4 ± 20,8	4,9 ± 6,3	7,5 ± 3,44
<b>Peso corporal</b>	107,2 ± 63,1	430,6 ± 181,4	669,7 ± 342,1	1722,9 ± 846,1	511,3 ± 484,8	513,1 ± 160,4
<b>Razón peso pulmonar/peso corporal</b>						
Derecho	0,024 ± 0,004	0,18 ± 0,005	0,15 ± 0,005	0,012 ± 0,004	0,005 ± 0,003	0,008 ± 0,002
Izquierdo	0,019 ± 0,0036	0,16 ± 0,0071	0,011 ± 0,0047	0,0102 ± 0,0025	0,0038 ± 0,0021	0,00704 ± 0,0025
Total	0,044 ± 0,0082	0,034 ± 0,013	0,026 ± 0,0101	0,023 ± 0,007	0,0093 ± 0,0044	0,015 ± 0,005

Tabla 5. Tabla comparativa controles y casos de las características clínicas y evaluaciones macroscópicas de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Grupos 1,2,3 y 4 Vs Grupos 5 y 6	Controles (Grupos 1, 2, 3 y 4)		Valor de P
	n = 36	n = 20	
	Media ± DE	Media ± DE	
<b>Edad gestacional</b>	24,63 ± 6,8	21,1 ± 3,507	0.0054
<b>Peso Pulmonar</b>			
Derecho	11,87 ± 10,087	3,37 ± 2,628	<0.001
Izquierdo	9,54 ± 7,87	2,86 ± 2,54	<0.001
Total	21,31 ± 17,85	6,24 ± 5,12	<0.001
<b>Peso corporal</b>	847 ± 788,25	512,21 ± 351,46	0.1061
<b>Razón peso pulmonar/peso corporal</b>			
Derecho	0,0166 ± 0,00645	0,00673 ± 0,00293	<0.001
Izquierdo	0,0135 ± 0,00578	0,00546 ± 0,00281	<0.001
Total	0,03015 ± 0,01205	0,0121 ± 0,00544	<0.001

Tabla 6. Tabla comparativa de características generales pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6

Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Grupos 2 y 3 Vs Grupos 5 y 6	Sanos (grupos 2,3)	Casos (grupos 5 y 6)	Valor P
	n = 20 Media ± DE	n = 20 Media ± DE	
<b>Edad gestacional</b>	22,55 ± 2,16	21,1 ± 3,507	0.0025
<b>Peso Pulmonar</b>			
Derecho	8,695 ± 4,27	3,375 ± 2,628	<0.001
Izquierdo	7,095 ± 3,769	2,865 ± 2,5404	<0.001
Total	15,59 ± 7,59	6,24 ± 5,12	<0.001
<b>Peso corporal</b>	550,19 ± 293,32	512,21 ± 351,46	<0.001
<b>Razón peso pulmonar/peso corporal</b>			
Derecho	0,0167 ± 0,00595	0,00673 ± 0,0029	<0.001
Izquierdo	0,0139 ± 0,0063	0,00546 ± 0,00281	<0.001
Total	0,0306 ± 0,01218	0,01219 ± 0,00544	<0.001

Tabla 7. Tabla comparativa de características generales pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6 .Resumen de significancias para test de medias

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable	Prueba t	Df	Valor p	IC 95%	Media grupo 2-3	Media grupo 5-6
Edad gestacional	1.5734	31.629	0.1256	-0.43-3.33	22.55	21.10
Peso pulmón derecho	4.7424	31.574	$4.316 \times 10^{-6}$	3.03-7.61	8.695	3.375
Peso pulmón izquierdo	4.1619	33.310	0.00021	2.16-6.29	7.095	2.865
Peso pulmonar total	4.5664	33.322	$6.46 \times 10^{-5}$	5.19-13.51	15.59	6.24
Peso fetal	0.371	36.822	0.7127	-169.46-245.42	550.19	512.22
Peso pulmón derecho/Peso fetal	6.7443	27.726	$2.664 \times 10^{-7}$	0.0069-0.0131	0.0167	0.0067
Peso pulmón izquierdo / Peso fetal	5.425	26.137	$1.08 \times 10^{-5}$	0.0053-0.0116	0.0139	0.0054
Peso pulmonar total / peso fetal	6.1913	26.291	$1.43 \times 10^{-6}$	0.0123-0.0246	0.0306	0.0122

## Tablas evaluaciones microscópicas e índices morfométricos

Tabla 8. Evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a: conteo alveolar radial (RAC) pulmonar, medición entre septos (linear intercep-Lm) y grosor de la pared glandular (thickness of linear intercep wall – Lmw) de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Índices morfométricos Media ± DE	Grupo 1 (n=5)	Grupo 2 (n=10)	Grupo 3 (n=10)	Grupo 4 (n=11)	Grupo 5 (n=10)	Grupo 6 (n=10)
<b>Contaje alveolar radial. (RAC) Pulmonar</b>						
Derecho	3 ± 0,71	4,3 ± 1,06	5,2 ± 0,63	5,8 ± 0,404	2,8 ± 0,78	2,9 ± 0,99
Izquierdo	2,6 ± 0,54	4,5 ± 0,85	5,1 ± 0,87	5,27 ± 0,46	2,5 ± 0,71	2,7 ± 0,82
<b>Medición entre septos. Linear intercep (Lm)</b>						
Derecho	0,0201 ± 0,0044	0,019 ± 0,0043	0,022 ± 0,0055	0,03 ± 0,0061	0,02 ± 0,0122	0,017 ± 0,004
Derecho max	0,026 ± 0,0046	0,026 ± 0,0074	0,03 ± 0,008	0,033 ± 0,007	0,025 ± 0,015	0,023 ± 0,0072
Izquierdo	0,018 ± 0,002	0,0202 ± 0,0059	0,021 ± 0,0035	0,03 ± 0,006	0,022 ± 0,014	0,0158 ± 0,0032
Izquierdo max	0,024 ± 0,004	0,027 ± 0,0092	0,03 ± 0,0057	0,034 ± 0,0078	0,0276 ± 0,017	0,0205 ± 0,0042
Medio	0,019 ± 0,003	0,027 ± 0,0049	0,022 ± 0,0043	0,029 ± 0,006	0,021 ± 0,013	0,016 ± 0,0037
Max general	0,026 ± 0,0046	0,029 ± 0,008	0,031 ± 0,0072	0,0353 ± 0,0074	0,0277 ± 0,0174	0,023 ± 0,00605
<b>Grosor de la pared glandular. Thickness of linear intercep wall (Lmw)</b>						
Derecho	0,0267 ± 0,0057	0,0213 ± 0,0045	0,0195 ± 0,0051	0,0168 ± 0,0028	0,0221 ± 0,0059	0,0198 ± 0,00208
Izquierdo	0,028 ± 0,0096	0,0193 ± 0,0034	0,0197 ± 0,00547	0,0174 ± 0,00217	0,0209 ± 0,0055	0,0196 ± 0,0055
Medio	0,0262 ± 0,0054	0,0203 ± 0,00371	0,0196 ± 0,0052	0,0171 ± 0,0024	0,0215 ± 0,0044	0,0197 ± 0,0033

Tabla 9. Tabla comparativa controles y casos de las evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a: contaje alveolar radial (RAC) pulmonar, medición entre septos (linear intercep-Lm) y grosor de la pared glandular (thickness of linear intercep wall – Lmw) de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002  
Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Grupos 1,2,3 y 4 Vs Grupos 5 y 6	Sanos (Grupos 1, 2, 3 y 4)	Casos (Grupos 5 y 6)	Valor de P
	n = 36 Media ± DE	n = 20 Media ± DE	
<b>Contaje alveolar radial (RAC) Pulmonar</b>			
Derecho	4,833 ± 1,183	2,85 ± 0,875	<0.001
Izquierdo	4,638 ± 1,125	2,6 ± 0,754	<0.001
<b>Medición entre septos. Linear intercep (Lm)</b>			
Derecho	0,02335 ± 0,0065	0,01904 ± 0,0091	0.0028
Derecho máx.	0,0299 ± 0,00744	0,02411 ± 0,0115	0.0022
Izquierdo	0,0231 ± 0,0065	0,0191 ± 0,0105	0.0004
Izquierdo máx.	0,0294 ± 0,00803	0,0241 ± 0,0129	0.0008
Medio	0,0232 ± 0,0063	0,0191 ± 0,0097	0.0003
Max general	0,0313 ± 0,00787	0,0256 ± 0,0128	0.0012
<b>Grosor de la pared glandular. Thickness of linear intercep wall (Lmw)</b>			
Derecho	0,0202 ± 0,0053	0,0209 ± 0,0044	0.2663
Izquierdo	0,0201 ± 0,0058	0,0202 ± 0,00471	0.7004
Medio	0,0199 ± 0,00488	0,02064 ± 0039	0.4117

Tabla 10. Tabla comparativa de evaluaciones microscópicas: índices morfométricos pulmonares correspondientes a: conteo alveolar radial (RAC) pulmonar, medición entre septos (linear intercep-Lm) y grosor de la pared glandular (thickness of linear intercep wall – Lmw) de los grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6.

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Grupos 2 y 3 Vs Grupos 5 y 6	Sanos (grupos 2,3)	Casos (grupos 5 y 6)	Valor P
	n = 20 Media ± DE	n = 20 Media ± DE	
<b>Contaje alveolar radial. (RAC) Pulmonar</b>			
Derecho	4,75 ± 0,966	2,85 ± 0,875	<0.001
Izquierdo	4,8 ± 0,894	2,6 ± 0,754	<0.001
<b>Medición entre septos. Linear intercep (Lm)</b>			
Derecho	0,02106 ± 0,0052	0,01904 ± 0,00915	0.0515
Derecho max	0,0285 ± 0,0076	0,0241 ± 0,0115	0.0284
Izquierdo	0,02072 ± 0,0047	0,0191 ± 0,010507	0.0102
Izquierdo max	0,0278 ± 0,0075	0,0241 ± 0,0129	0.0149
Medio	0,0208 ± 0,00468	0,0191 ± 0,0097	0.0080
Max general	0,0303 ± 0,0079	0,0256 ± 0,0128	0.0149
<b>Grosor de la pared glandular. Thickness of linear intercep wall (Lmw)</b>			
Derecho	0,0204 ± 0,0048	0,02097 ± 0,00447	0.5161
Izquierdo	0,0195 ± 0,0044	0,0202 ± 0,00471	0.8076
Medio	0,0199 ± 0,0044	0,0206 ± 0,0039	0.6359

Tabla 11. Tabla comparativa de evaluaciones microscópicas: índices morfométricos pulmonares correspondientes a: conteo alveolar radial (RAC) pulmonar, medición entre septos (linear intercep-Lm) y grosor de la pared glandular (thickness of linear intercep wall – Lmw) de los grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6. Resumen de significancias para test de medias

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable	Prueba t	Df	Valor p	IC 95%	Media grupo 2-3	Media grupo 5-6
Contaje alveolar radial (RAC) Pulmón derecho	6.5169	37.631	$1.166 \times 10^{-7}$	1.31-2.49	4.75	2.85
Contaje alveolar radial (RAC) Pulmón izquierdo	8.4106	36.942	$4.158 \times 10^{-10}$	1.67-2.73	4.8	2.6
Linear intercep (Lm) Pulmón derecho	0.8593	30.125	0.397	-0.0027-0.0068	0.021	0.019
Linear intercep máximo (Lm-máx.) Pulmón derecho	1.4369	32.984	0.160	-0.0018-0.0107	0.029	0.024
Linear intercep (Lm) Pulmón izquierdo	0.06213	26.432	0.540	-0.0036-0.0191	0.021	0.019
Linear intercep máximo (Lm-máx.) Pulmón izquierdo	1.1201	30.531	0.271	-0.0030-0.0105	0.028	0.024
Linear intercep medio (Lm-med.)	0.7526	27.392	0.4581	-0.0031-0.0067	0.021	0.019
Linear intercep máximo (Lm-máx.)	1.3711	31.682	0.18	-0.0023-0.0115	0.030	0.026
Lmw (thickness of linear intercep wall) Lmw Pulmón derecho	-0.3935	37.793	0.6962	-0.0036-0.0024	0.020	0.021
Lmw (thickness of linear intercep wall) Lmw Pulmón izquierdo	-0.4991	37.863	0.621	-0.0037-0.0022	0.020	0.020
Lmw (thickness of linear intercep wall) Lmw mediana	-0.4914	37.467	0.626	-0.0033-0.0020	0.020	0.021

Tabla 12. Evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo: área alveolar, densidad terminal bronquial media. (Mean terminal bronchial density MTBD), densidad alveolar y densidad arterial pulmonar de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Indices morfométricos Media ± DE	Grupo 1 (n=5)	Grupo 2 (n=10)	Grupo 3 (n=10)	Grupo 4 (n=11)	Grupo 5 (n=10)	Grupo 6 (n=10)
<b>Área alveolar pulmonar</b>						
Derecha	0,00029 ± 0,000088	0,00029 ± 0,00015	0,00041 ± 0,00021	0,00066 ± 0,00041	0,00043 ± 0,00053	0,00023 ± 0,000104
Izquierda	0,000284 ± 0,000069	0,00032 ± 0,00012	0,00032 ± 0,00012	0,00072 ± 0,000405	0,00054 ± 0,00074	0,000203 ± 0,000071
Medio	0,00028 ± 0,000068	0,000322 ± 0,0000187	0,00037 ± 0,000162	0,000697 ± 0,000407	0,00049 ± 0,000642	0,00022 ± 0,000084
<b>Densidad media terminal bronquial. Mean terminal bronchial density (MTBD)</b>						
Derecho	14 ± 5,04	24,7 ± 8,92	17,8 ± 3,765	16,1 ± 9,235	11,4 ± 6,27	6,4 ± 2,796
Izquierdo	14 ± 5,049	21,8 ± 7,067	18,1 ± 4,77	16,54 ± 8,14	11,7 ± 5,41	5,5 ± 2,83
Medio	14 ± 5,049	23,25 ± 7,524	17,95 ± 3,52	16,32 ± 8,58	11,55 ± 5,479	5,95 ± 2,733
<b>Densidad alveolar</b>						
Derecha	22,8 ± 8,04	24,5 ± 7,16	21,5 ± 2,953	12,181 ± 3,97	17,7 ± 6,481	20,1 ± 3,81
Izquierda	22,8 ± 8,04	23,7 ± 6,25	20,5 ± 4,24	12,36 ± 4,08	19,3 ± 7,83	19,9 ± 5,85
Medio	22,8 ± 8,043	24,1 ± 6,017	21,1 ± 2,99	12,27 ± 4,041	17,5 ± 6,32	20 ± 4,84
<b>Densidad arterial pulmonar</b>						
Derecha	1,4 ± 0,547	2,2 ± 0,421	2,2 ± 0,918	2,09 ± 1,13	2,2 ± 1,135	2,3 ± 0,823
Izquierda	1,2 ± 0,4472	3 ± 1,825	2 ± 0,942	2,091 ± 1,044	1,6 ± 0,699	2,3 ± 0,823
Medio	1,3 ± 0,447	2,6 ± 0,994	2,1 ± 0,906	2,091 ± 1,07	1,9 ± 0,774	2,3 ± 0,714

Tabla 13. Tabla comparativa controles y casos de las evaluaciones microscópicas, índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo: área alveolar, densidad media terminal bronquial. (Mean terminal bronchial density MTBD), densidad alveolar y densidad arterial pulmonar de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

GRUPOS 1, 2, 3 Y 4 (n = 36) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Grupos 1,2,3 y 4 Vs Grupos 5 y 6	Sanos (Grupos 1, 2, 3 y 4)	Casos (Grupos 5 y 6)	Valor de P
	n = 36	n = 20	
	Media ± DE	Media ± DE	
<b>Área alveolar pulmonar</b>			
Derecha	0,00044 ± 0,000306	0,0003 ± 0,00039	0.0019
Izquierda	0,00044 ± 0,00031	0,000374 ± 0,00054	0.0010
Medio	0,00044 ± 0,000305	0,000354 ± 0,000467	0.0006
<b>Densidad media terminal bronquial. Mean terminal bronchial density (MTBD)</b>			
Derecho	18,66 ± 8,197	8,9 ± 5,379	<0.001
Izquierdo	18,083 ± 6,901	8,6 ± 5,275	<0.001
Medio	18,375 ± 7,253	8,75 ± 5,1003	<0.001
<b>Densidad alveolar</b>			
Derecha	19,66 ± 7,348	18,9 ± 5,32	0.6130
Izquierda	19,22 ± 7,04	19,6 ± 6,73	0.7190
Medio	19,47 ± 6,95	18,75 ± 5,48	0.7129
<b>Densidad arterial pulmonar</b>			
Derecha	2,055 ± 0,86	2,25 ± 0,966	0.5540
Izquierda	2,194 ± 1,33	1,95 ± 0,825	0.7712
Medio	2,125 ± 0,988	2,1 ± 0,753	0.8748

Tabla 14. Tabla comparativa de las evaluaciones microscópicas, índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo: área alveolar, densidad media terminal bronquial. (Mean terminal bronchial density MTBD), densidad alveolar y densidad arterial pulmonar grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6.

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Grupos 2 y 3 Vs Grupos 5 y 6	Sanos (grupos 2,3)	Casos (grupos 5 y 6)	Valor P
	n = 20	n = 20	
	Media ± DE	Media ± DE	
<b>Área alveolar pulmonar</b>			
Derecha	0,00035 ± 0,000191	0,00033 ± 0,00039	0.0313
Izquierda	0,000335 ± 0,00018	0,000374 ± 0,000545	0.0336
Medio	0,000348 ± 0,00017	0,00035 ± 0,00046	0.0185
<b>Densidad media terminal bronquial. Mean terminal bronchial density (MTBD)</b>			
Derecho	21,25 ± 7,54	8,9 ± 5,38	<0.001
Izquierdo	19,955 ± 6,16	8,6 ± 5,275	<0.001
Medio	20,6 ± 6,33	8,75 ± 5,10	<0.001
<b>Densidad alveolar</b>			
Derecha	23 ± 5,553	18,9 ± 5,32	0.0319
Izquierda	22,1 ± 5,45	19,6 ± 6,73	0.4312
Medio	22,6 ± 4,876	18,75 ± 5,485	0.0617
<b>Densidad arterial pulmonar</b>			
Derecha	2,2 ± 0,696	2,25 ± 0,966	0.8881
Izquierda	2,5 ± 1,504	1,95 ± 0,825	0.2930
Medio	2,35 ± 0,961	2,1 ± 0,754	0.4154

Tabla 15. Tabla comparativa de las evaluaciones microscópicas, índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo: área alveolar, densidad media terminal bronquial. (Mean terminal bronchial density MTBD), densidad alveolar y densidad arterial pulmonar grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6. Resumen de significancias para test de medias

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable	Prueba t	Df	Valor p	IC 95%	Media grupo 2-3	Media grupo 5-6
Área alveolar Pulmón derecho	0.2719	27.575	0.788	-0.0002-0.0002	0.0004	0.0003
Área alveolar Pulmón izquierdo	-0.2997	23.129	0.7671	-0.0003-0.0004	0.0003	0.0004
Área alveolar mediana	-0.0539	24.103	0.9575	-0.0002-0.0002	0.0004	0.0004
Densidad media terminal bronquial (MTBD) Pulmón derecho	5.9602	34.349	9.34 x 10 <sup>-7</sup>	8.14-16.56	21.25	8.9
Densidad media terminal bronquial (MTBD) Pulmón izq.	6.2536	37.107	2.81 x 10 <sup>-7</sup>	7.67-15.03	19.95	8.60
Densidad media terminal bronquial (MTBD) mediana	6.5179	36.351	1.36 x 10 <sup>-7</sup>	8.16-15.54	20.6	8.75
Densidad alveolar Pulmón derecho	2.3841	37.93	0.022	0.6184-7.58	23.0	18.9
Densidad alveolar Pulmón izq.	1.2894	36.426	0.021	-1.431-6.431	22.1	19.6
Densidad alveolar Mediana	2.3458	37.485	0.024	0.526-7.174	22.6	18.75
Densidad arterial Pulmón derecho	-0.1878	34.525	0.8522	-0.5909-0.4909	2.20	2.25
Densidad arterial Pulmón izq.	1.4334	29.493	0.1623	-0.234-1.334	2.50	1.95
Densidad arterial Mediana	0.9153	35.961	0.3661	-.0304-0.804	2.35	2.10

Tabla 16. Tabla comparativa controles y casos de las características clínicas, evaluaciones macroscópicas y evaluaciones microscópicas. Resumen de significancias para test de medias

GRUPOS 1, 2, 3 Y 4 (n = 36) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

<b>Variable Comparativo 1,2,3,4 vs 5,6</b>	<b>p valor</b>	<b>Diferencia significativa</b>	<b>Variable Comparativo 1,2,3,4 vs 5,6</b>	<b>p valor</b>	<b>Diferencia significativa</b>
Edad gestacional	0.0132	Si	thickness of linear intercep wall (Lmw) Pulmón derecho	0.5587	No
Peso pulmón derecho	0.00002122	Si	Thickness of linear intercep wall (Lmw) Pulmón izquierdo	0.8999	No
Peso Pulmón izquierdo	0.00002568	Si	Thickness of linear intercep wall (Lmw) Mediana	0.5915	No
Peso pulmón Total	$2,33 \times 10^{-2}$	si	Área alveolar Pulmón Derecho	0.2766	no
Peso corporal	0.03325	Si	Área alveolar Pulmón izquierdo	0.5862	no
Peso pulmón derecho/ peso corporal	$2,12 \times 10^{-7}$	Si	Área alveolar Mediana	0.4331	No
Peso pulmón izquierdo / peso corporal	0.00004134	Si	Mean terminal bronchial density (MTBD) Pulmón derecho	0.0001865	Si
Peso pulmón total / peso corporal	$4,39 \times 10^{-7}$	Si	Mean terminal bronchial density (MTBD) Pulmón izquierdo	0.000572	Si
Contaje alveolar radial.(RAC) Pulmón derecho	0.00003837	Si	Mean terminal bronchial density (MTBD) Mediana	0.0004389	Si
Contaje alveolar radial (RAC) Pulmón izquierdo	9,40E-08	Si	Densidad alveolar Pulmón derecho	0.6554	no
Linear intercep (Lm) Pulmón derecho	0.07255	si	Densidad Alveolar Pulmón izquierdo	0.8442	No
Linear intercep (Lm) máxima Pulmón derecho	0.05347	si	Densidad Alveolar Mediana	0.6706	no
Linear intercep (Lm) Pulmón izquierdo	0.132	No	Densidad Arterial Pulmón derecho	0.4583	no
Linear intercep (Lm) máxima Pulmón izquierdo	0.01036	Si	Densidad Arterial Pulmón izquierdo	0.4	no
Linear intercep (Lm) Mediana	0.09502	no	Densidad Arteriolar Mediana	0.916	no
Linear intercep (Lm) Máxima	0.1036	no			

Tabla 17. Tabla comparativa controles y casos de las características clínicas, evaluaciones macroscópicas y evaluaciones microscópicas. Resumen de significancias para test de medias para cada variable

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable Comparativo 2, 3 vs 5,6	p valor	Diferencia significativa	Variable Comparativo 2, 3 vs 5,6	p valor	Diferencia significativa
Edad gestacional	0,12	No	Thickness of linear intercep wall (Lmw) Pulmón derecho	0.6962	No
Peso pulmón derecho	$4,32 \times 10^{-2}$	si	Thickness of linear intercep wall (Lmw) Pulmón izquierdo	0.6206	No
Peso Pulmón izquierdo	0.0002092	Si	Thickness of linear intercep wall (Lmw) Mediana	0.626	No
Peso pulmón Total	$6.46 \times 10^{-5}$	si	Área alveolar Pulmón Derecho	0.7877	no
Peso corporal	0.7127	no	Área alveolar Pulmón izquierdo	0.7671	no
Peso pulmón derecho/ peso corporal	$2,66 \times 10^{-4}$	Si	Área alveolar Mediana	0.9575	no
Peso pulmón izquierdo / peso corporal	$1,08 \times 10^{-5}$	Si	Mean terminal bronchial density (MTBD) Pulmón derecho	$9,34 \times 10^{-7}$	si
Peso pulmón total / peso corporal	$1,44 \times 10^{-3}$	si	Mean terminal bronchial density (MTBD) Pulmón izquierdo	$2,82 \times 10^{-4}$	Si
Contaje alveolar radial.(RAC) Pulmón derecho	$1,17 \times 10^{-4}$	si	Mean terminal bronchial density (MTBD) Mediana	$1,36 \times 10^{-4}$	Si
Contaje alveolar radial (RAC) Pulmón izquierdo	$4,16 \times 10^{-7}$	Si	Densidad alveolar Pulmón derecho	0.02223	no
Linear intercep (Lm) Pulmón derecho	0.397	No	Densidad Alveolar Pulmón izquierdo	0.2054	No
Linear intercep (Lm) máxima Pulmón derecho	0.1602	No	Densidad Alveolar Mediana	0.02438	si
Linear intercep (Lm) Pulmón izquierdo	0.5397	no	Densidad Arterial Pulmón derecho	0.8522	no
Linear intercep (Lm) máxima Pulmón izquierdo	0.2714	No	Densidad Arterial Pulmón izquierdo	0.1623	No
Linear intercep (Lm) Mediana	0.4581	No	Densidad Arterial Mediana	0.3661	No
Linear intercep (Lm) Máxima	0.18	No			

## Tablas: Inmunohistoquímica

Tabla 18.1. Evaluaciones microscópicas: inmunohistoquímica de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)	P-Valor*
<b>SPA</b>							
<b>Bronquial</b>							
0	2 (40)	3 (30)	2 (20)	4 (36,4)	1 (10)	2 (20)	
+	0	3 (30)	3 (30)	3 (27,3)	2 (20)	1 (10)	
++	2 (40)	3 (30)	4 (40)	1 (0,09)	4 (40)	4 (40)	
+++	1 (20)	1 (10)	1 (10)	3 (27,3)	3 (30)	3 (30)	0,858
<b>SPA Alveolar</b>							
0	4 (80)	8 (80)	6 (60)	1 (0,09)	2 (20)	5 (50)	
+	1 (20)	0	0	4 (36,4)	5 (50)	3 (30)	
++	0	0	1 (10)	3 (27,3)	3 (30)	2 (20)	
+++	0	2 (20)	3 (30)	3 (27,3)	0	0	0,015**
<b>EGF</b>							
<b>Bronquial</b>							
0	4 (80)	6 (60)	6 (60)	11 (100)	6 (60)	8 (80)	
+	1 (20)	3 (30)	3 (30)	0	3 (30)	2 (20)	
++	0	1 (10)	1 (10)	0	0	0	
+++	0	0	0	0	1 (10)	0	0,565
<b>EGF Alveolar</b>							
0	4 (80)	7 (70)	8 (80)	5 (45,4)	8 (80)	8 (80)	
+	1 (20)	2 (20)	2 (20)	6 (54,6)	2 (20)	2 (20)	
++	0	1 (10)	0	0	0	0	
+++	0	0	0	0	0	0	0,446
<b>TGF</b>							
<b>Bronquial</b>							
0	1 (20)	2 (20)	2 (20)	4 (36,4)	1 (10)	2 (20)	
+	2 (40)	6 (60)	6 (60)	6 (54,5)	7 (70)	4 (40)	
++	2 (40)	2 (20)	2 (20)	1 (0,09)	2 (20)	3 (30)	
+++	0	0	0	0	0	1 (10)	0,853

Tabla 18.2. Evaluaciones microscópicas: inmunohistoquímica de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)	P-Valor*
<b>TGF Alveolar</b>							
0	1 (20)	7 (70)	6 (60)	7 (63,6)	4 (40)	3 (30)	
+	4 (80)	3 (30)	4 (40)	3 (27,3)	5 (50)	5 (50)	
++	0	0	0	1 (0,09)	1 (10)	2 (20)	
+++	0	0	0	0	0	0	0,4
<b>TGF Estroma</b>							
0	4 (80)	8 (80)	7 (70)	9 (81,8)	4 (40)	6 (60)	
+	1 (20)	2 (20)	3 (30)	2 (18,2)	0	3 (30)	
++	0	0	0	0	6 (60)	1 (10)	
+++	0	0	0	0	0	0	0,402
<b>PDGF Bronquial</b>							
0	3 (60)	4 (40)	3 (30)	8 (72,3)	1 (10)	4 (40)	
+	1 (20)	1 (10)	3 (30)	2 (18,2)	2 (20)	3 (30)	
++	1 (20)	3 (30)	2 (30)	1 (0,09)	7 (70)	3 (30)	
+++	0	2 (20)	2 (20)	0	0	0	0,116
<b>PDGF Alveolar</b>							
0	1 (20)	6 (60)	7 (70)	10 (90,9)	7 (70)	7 (70)	
+	2 (40)	3 (30)	3 (30)	1 (0,09)	3 (30)	2 (20)	
++	1 (20)	1 (10)	0	0	0	1 (10)	
+++	1 (20)	0	0	0	0	0	0,201
<b>PDGF Estroma</b>							
0	2 (40)	6 (60)	4 (40)	9 (81,8)	3 (30)	3 (30)	
+	2 (40)	4 (40)	5 (50)	1 (0,091)	7 (70)	0	
++	1 (20)	0	1 (10)	1 (0,091)	0	7 (70)	
+++	0	0	0	0	0	0	0,147

Tabla 19.1. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 2 y 3 con grupos 5 y 6

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Inmunohistoquímica	Grupos 2 y 3 (n = 20)		Grupos 5 y 6 (n = 20)		Valor P (chi cuadrado tendencia)
	Frec	%	Frec	%	
<b>Madurez</b>					
Autolisis	1	5	0	0	
Canalicular	11	55	11	55	
Pseudoglandular	1	5	3	15	
Sacular	7	35	6	30	
Alveolar	0		0		0,557
<b>Spa. Br. ppal</b>					
0	5	25	3	15	
+	6	30	3	15	
++	7	35	8	40	
+++	2	10	6	30	0,312
<b>Spa. alv</b>					
0	14	70	7	35	
+	0	0	8	40	
++	1	5	0	0	
+++	5	25	5	25	<0,001
<b>Egf. br</b>					
0	15	75	16	80	
+	4	20	4	20	
++	1	5	0	0	
+++	0	0	0	0	0,355
<b>Egf. alv</b>					
0	15	75	16	80	
+	4	20	4	20	
++	1	5	0	0	
+++	0	0	0	0	0,597

Tabla 19.2. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 2 y 3 con grupos 5 y 6.

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Inmunohistoquímica	Grupos 2 y 3 (n = 20)		Grupos 5 y 6 (n = 20)		Valor P (chi cuadrado tendencia)
	Frec	%	Frec	%	
<b>Tgf. br</b>					
0	4	20	3	15	0,73
+	12	60	11	55	
++	4	20	5	25	
+++	0	0	1	5	
<b>Tgf. alv</b>					
0	13	65	7	35	0,07
+	7	35	0	0	
++	0	0	3	15	
+++	0	0	0	0	
<b>Tgf. est</b>					
0	15	75	10	50	0,208
+	5	25	9	45	
++	0	0	1	5	
+++	0	0	0	0	
<b>Pdgf. br</b>					
0	7	35	5	25	0,106
+	4	20	5	25	
++	5	25	10	50	
+++	4	20	0	0	
<b>Pdg. alv</b>					
0	13	65	14	70	0,938
+	6	30	5	25	
++	1	5	1	5	
+++	0	0	0	0	
<b>Pdgf. est</b>					
0	10	50	6	30	0,214
+	9	45	14	70	
++	1	5	0	0	
+++	0	0	0	0	

Tabla 20.1. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 4 con grupos 5 y 6.

GRUPOS 4 (n = 10) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 4: 29-40 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable	control		casos		Valor P
	Grupo 4 (n = 11)		Grupos 5 y 6 (n = 20)		
	Frec	%	Frec	%	
<b>Madurez</b>					
Canalicular	1	9,1	11	55	
Pseudoglandular	0	0	3	15	
Sacular	8	72,7	6	30	
Alveolar	2	18,2	0	0	0,007
<b>Spa. Br ppal</b>					
0	4	36,4	3	15	
+	3	27,3	3	15	
++	1	9,1	8	40	
+++	3	27,3	6	30	0,227
<b>Spa. alv</b>					
0	1	9,1	7	35	
+	4	36,4	8	40	
++	3	27,3	0	0	
+++	3	27,3	5	25	0,062
<b>Egf. br</b>					
0	11	100	14	70	
+	0	0	5	25	
++	0	0	0	0	
+++	0	0	1	5	0,129
<b>Egf. alv</b>					
0	5	45,5	16	80	
+	6	54,5	4	20	
++	0	0	0	0	
+++	0	0	0	0	0,049

Tabla 20.2. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 4 con grupos 5 y 6.

GRUPOS 4 (n = 10) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 4: 29-40 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable	control		casos		Valor P
	Grupo 4 (n = 11)		Grupos 5 y 6 (n = 20)		
	Frec	%	Frec	%	
<b>Tgf. br</b>					
0	4	36,4	3	15	
+	6	54,5	11	55	
++	1	9,1	5	25	
+++	0	0	1	5	0,405
<b>Tgf. alv</b>					
0	7	63,6	7	35	
+	3	27,3	10	50	
++	1	9,1	3	15	
+++	0	0	0	0	0,308
<b>Tgf. est</b>					
0	9	81,8	10	50	
+	2	18,2	9	45	
++	0	0	1	5	
+++	0	0	0	0	0,206
<b>Pdgf. br</b>					
0	8	72,7	5	25	
+	2	18,2	5	25	
++	1	9,1	10	50	
+++	0	0	0	0	0,025
<b>Pdgf. alv</b>					
0	10	90,9	14	70	
+	1	9,1	5	25	
++	0	0	1	5	
+++	0	0	0	0	0,391
<b>Pdgf. est</b>					
0	9	81,8	6	30	
+	1	9,1	14	70	
++	1	9,1	0	0	
+++	0	0	0	0	0,004

**FIGURAS**

Figura 1. Inscripción y resultados de la selección de los controles y los casos

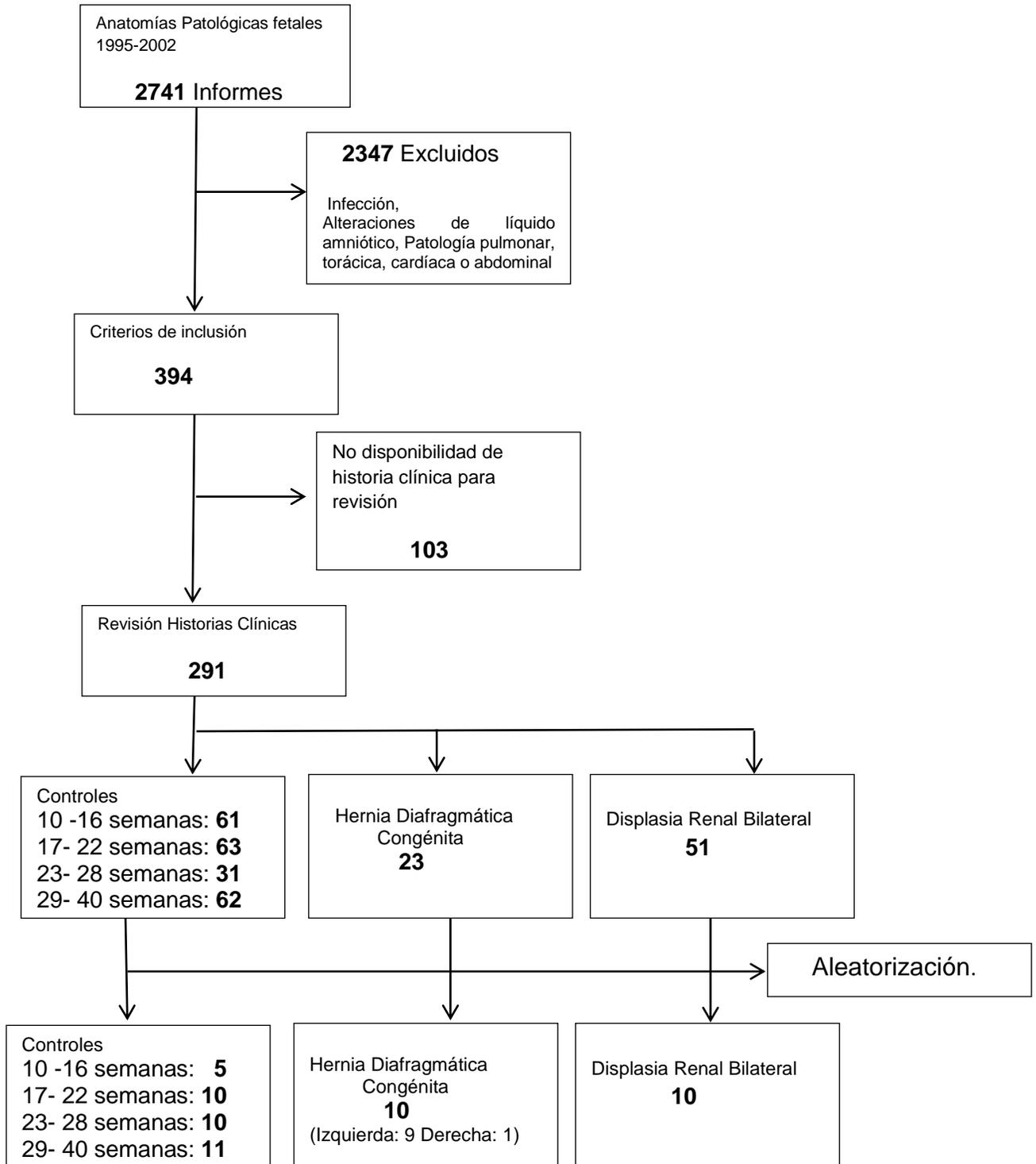
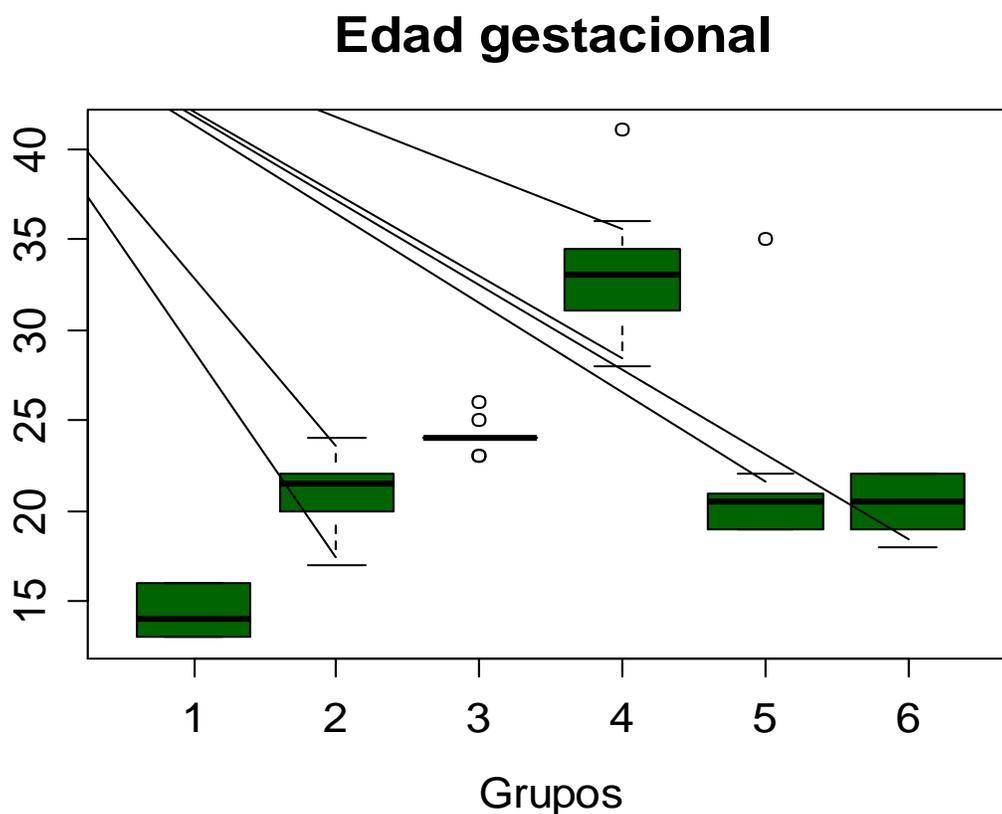


Figura 2. Distribución de los grupos de estudio por edad gestacional.

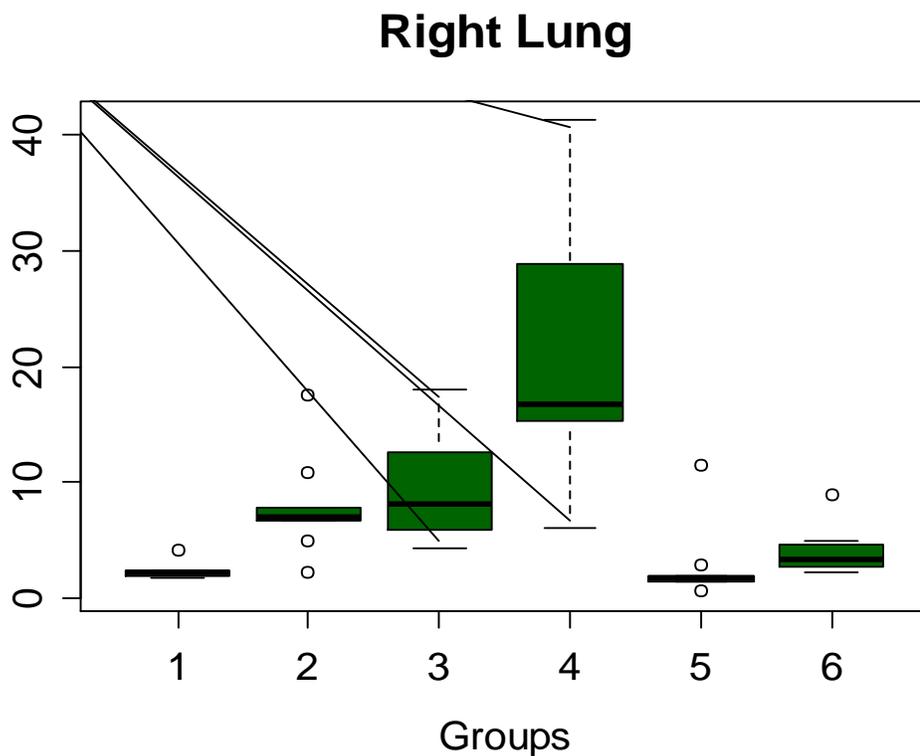
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Grupo	Edad gestacional promedio	Edad gestacional desv. std	Edad gestacional media	Edad gestacional mínima	Edad gestacional máxima	Número observaciones
1	14.4	1.51	14.0	13	16	5
2	21.0	1.94	21.5	17	24	10
3	24.1	0.87	24.0	23	26	10
4	33.1	3.61	33.0	28	41	11
5	21.7	4.78	20.5	19	35	10
6	20.5	1.51	20.5	18	22	10

Figura 3. Distribución de los grupos de estudio por peso pulmón derecho.

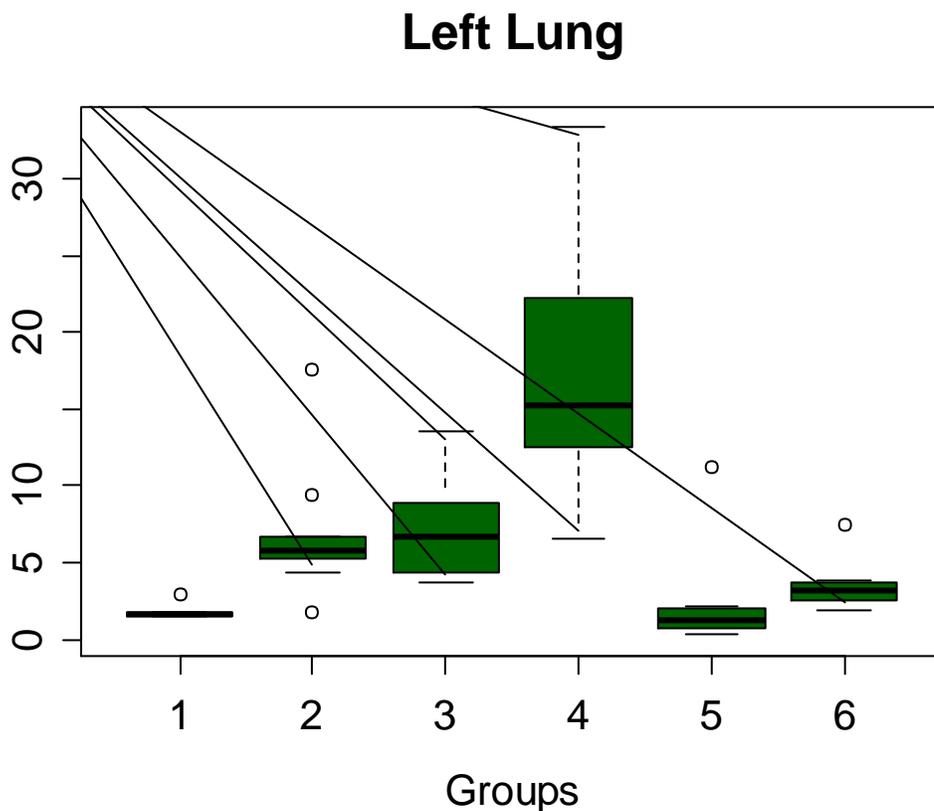
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Grupo	Peso pulmón der promedio	Peso pulmón der Desv. Std.	Peso pulmón der mediana	Peso pulmón der. mínimo	Peso pulmón der. máximo	Peso pulmón derecho Observaciones
1	2.48	0.94	2.2	1.7	4.1	5
2	7.81	4.04	7.0	2.3	17.6	10
3	9.58	4.51	8.2	4.3	18.0	10
4	21.94	12.06	16.7	6.0	41.2	11
5	2.71	3.14	1.8	0.6	11.5	10
6	4.04	1.93	3.4	2.3	9.0	10

Figura 4. Distribución de los grupos de estudio por peso pulmón izquierdo.

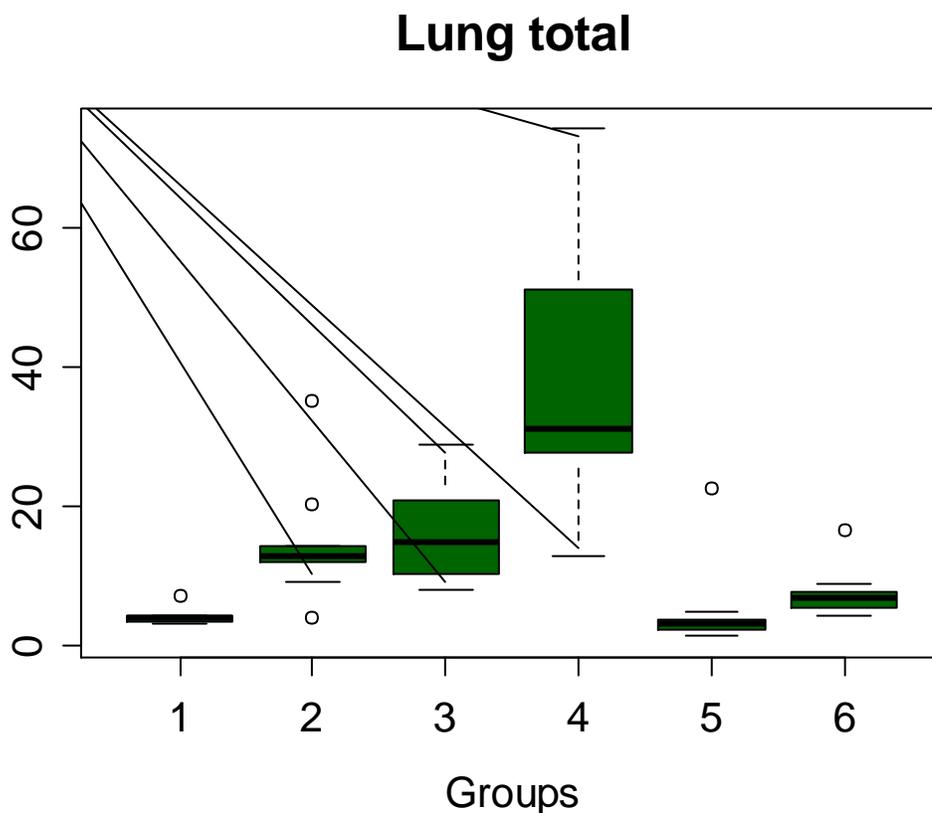
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Grupo	Peso pulmón izq. promedio	Peso pulmón izq. Desv. Std.	Peso pulmón izq. mediana	Peso pulmón izq. mínimo	Peso pulmón izq. máximo	Peso pulmón izquierdo Observaciones
1	1.90	0.63	1.70	1.5	3.0	5
2	6.86	4.23	5.75	1.8	17.6	10
3	7.33	3.46	6.75	3.7	13.5	10
4	17.48	8.90	15.2	6.6	33.3	11
5	2.25	3.21	1.25	0.3	11.2	10
6	3.48	1.57	3.25	1.9	7.5	10

Figura 5. Distribución de los grupos de estudio por peso pulmonar total.

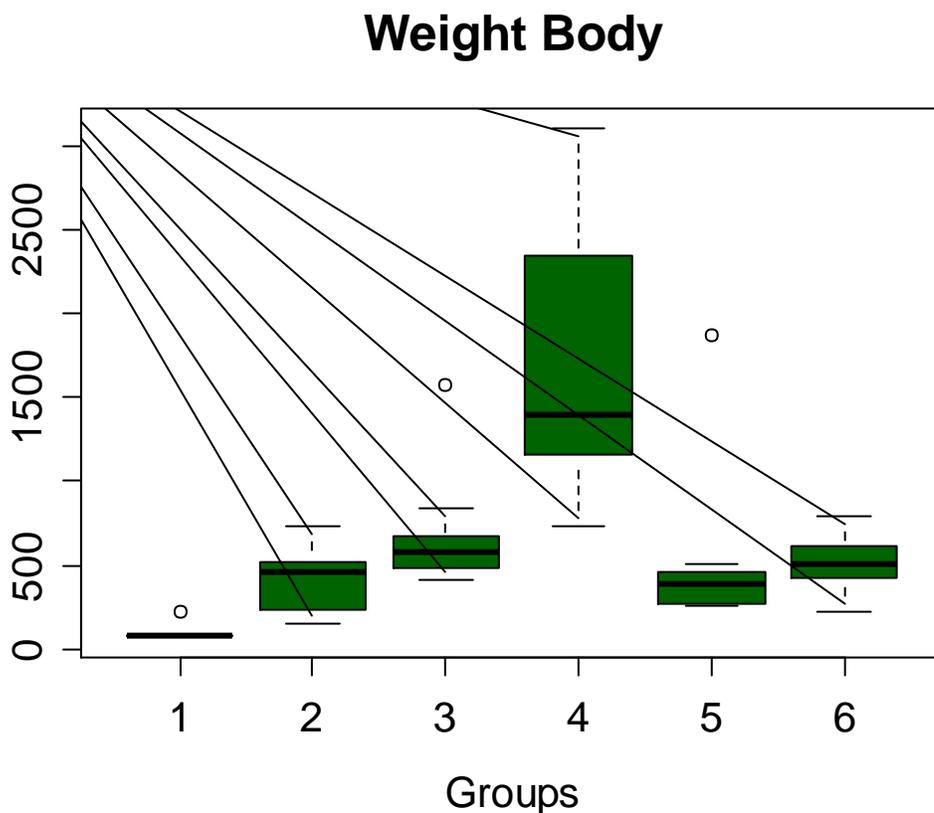
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Grupo	Peso Pulmón tot. promedio	Peso Pulmón tot. Desv. Std.	Peso Pulmón tot. mediana	Peso Pulmón tot. mínimo	Peso Pulmón tot. máximo	Peso pulmón total Observaciones
1	4.38	1.57	3.9	3.2	7.1	5
2	14.67	8.26	12.9	4.1	35.2	10
3	16.51	7.18	14.9	8.0	29.0	10
4	39.42	20.88	31.2	13.0	74.3	11
5	4.96	6.31	3.3	1.3	22.7	10
6	7.52	3.45	6.9	4.2	16.5	10

Figura 6. Distribución de los grupos de estudio por peso corporal fetal.

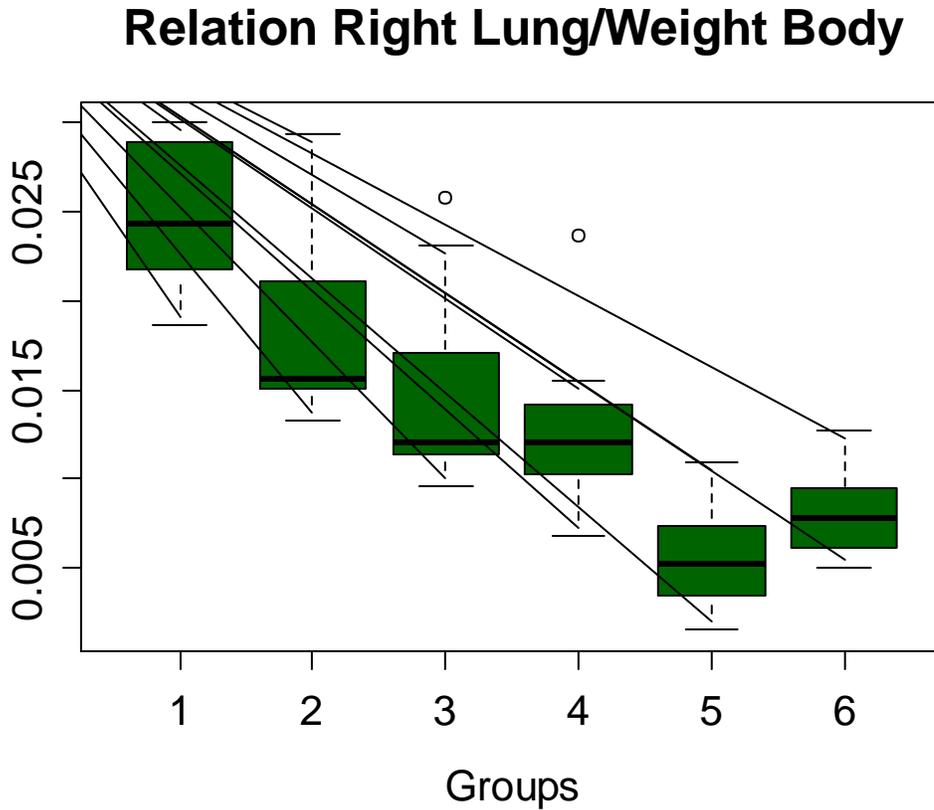
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Grupo	Peso corporal promedio	Peso corporal. Desv. Std.	Peso corporal mediana	Peso corporal mínimo	Peso corporal máximo	Peso corporal Observaciones
1	107.220	63.08	80.0	76.1	220	5
2	430.670	181.46	455.0	153.0	736	10
3	669.720	342.01	575.1	410.0	1580	10
4	1722.909	846.10	1400.0	730.0	3100	11
5	511.280	484.82	384.0	262.0	1870	10
6	513.150	160.39	512.1	220.0	790	10

Figura 7. Distribución de los grupos de estudio por relación peso pulmón derecho/peso corporal fetal.

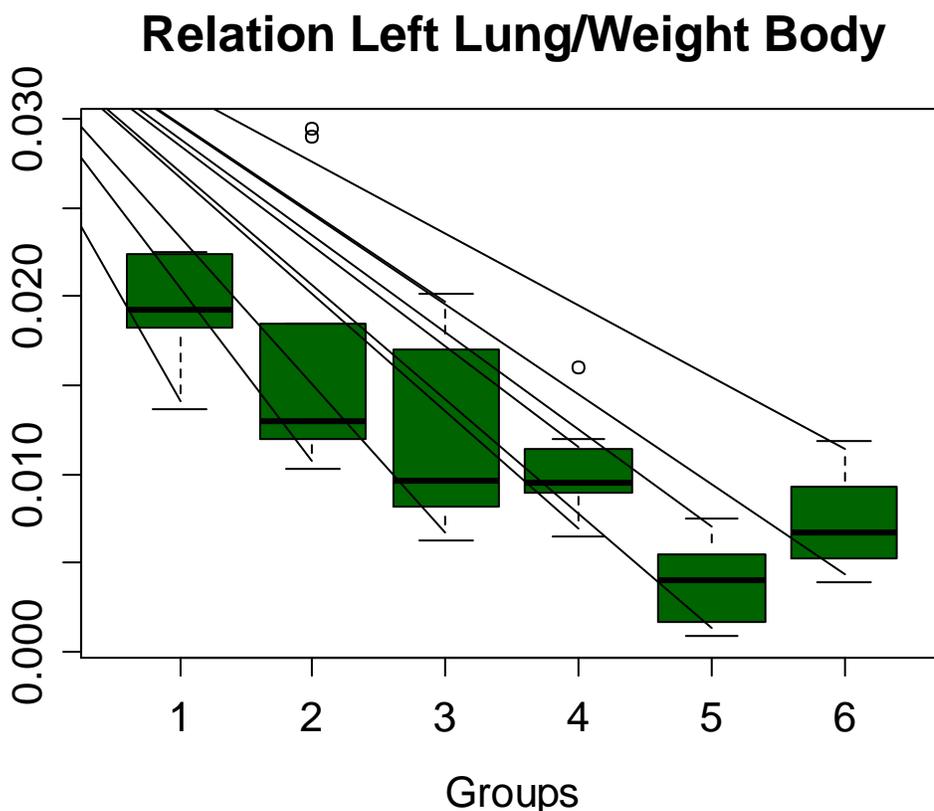
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Grupo	Peso Pulmón der/peso corporal. promedio	Peso Pulmón der/peso corporal Desv. Std.	Peso Pulmón der/peso corporal mediana	Peso Pulmón der/peso corporal. mínimo	Peso Pulmón der/peso corporal máximo	Peso Pulmón der/peso corporal Observaciones
1	0.0247	0.0047	0.0243	0.0186	0.0300	5
2	0.0186	0.0593	0.0156	0.0132	0.0294	10
3	0.0149	0.0056	0.0120	0.0096	0.0258	10
4	0.0127	0.0044	0.0120	0.0068	0.0237	11
5	0.0054	0.0028	0.0052	0.0015	0.0109	10
6	0.0080	0.0026	0.0078	0.0050	0.0127	10

Figura 8. Distribución de los grupos de estudio por relación peso pulmón izquierdo/peso corporal fetal.

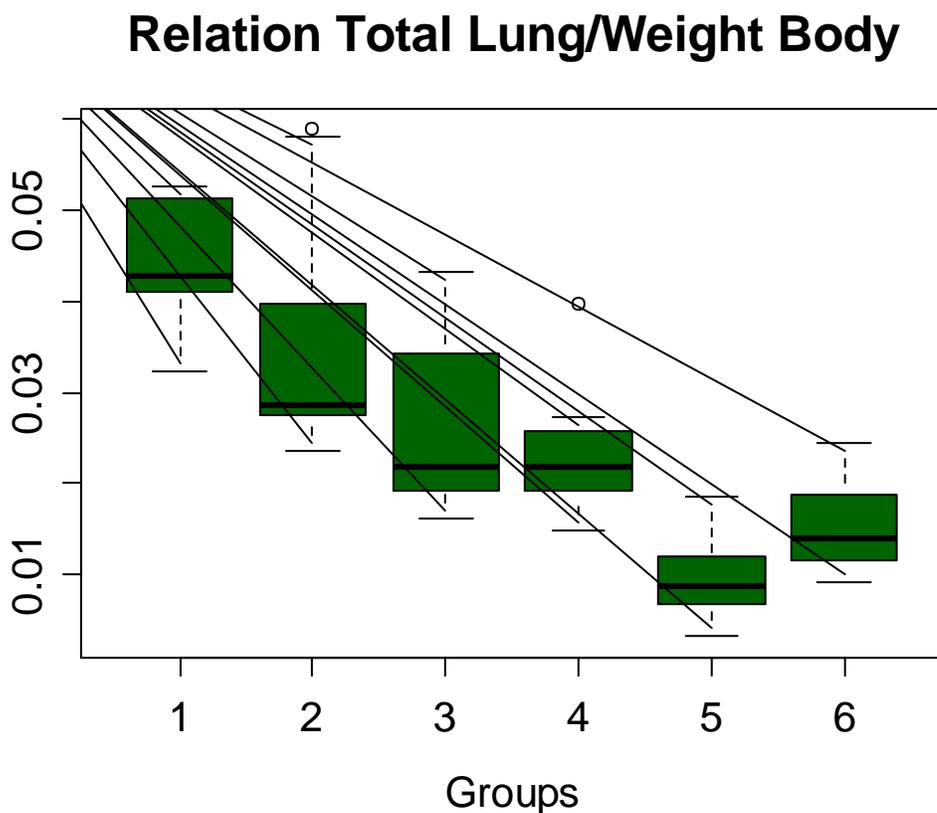
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Grupo	Peso Pulmón izq. /peso corporal. promedio	Peso Pulmón izq. /peso corporal Desv. Std.	Peso Pulmón izq./peso corporal mediana	Peso Pulmón izq. /peso corporal. mínimo	Peso Pulmón izq. /peso corporal máximo	Peso Pulmón izq. /peso corporal Observaciones
1	0.0192	0.0036	0.0192	0.0136	0.0225	5
2	0.0163	0.0071	0.0129	0.0103	0.0294	10
3	0.0156	0.0048	0.0097	0.0062	0.0202	10
4	0.0103	0.0025	0.0095	0.0064	0.0160	11
5	0.0039	0.0022	0.0040	0.0008	0.0076	10
6	0.0070	0.0025	0.0068	0.0040	0.0118	10

Figura 9. Distribución de los grupos de estudio por relación peso pulmón total/peso corporal fetal.

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Grupo	Peso Pulmón total /peso corporal. promedio	Peso Pulmón total /peso corporal Desv. Std.	Peso Pulmón total /peso corporal mediana	Peso Pulmón total /peso corporal. mínimo	Peso Pulmón total /peso corporal máximo	Peso Pulmón total /peso corporal Observaciones
1	0.0439	0.0083	0.0427	0.0322	0.0525	5
2	0.0349	0.0131	0.0287	0.0235	0.0588	10
3	0.0265	0.0102	0.0218	0.0161	0.0433	10
4	0.0230	0.0686	0.0218	0.0148	0.0397	11
5	0.0093	0.0044	0.0087	0.0032	0.0184	10
6	0.0150	0.0050	0.0140	0.0091	0.0246	10

Figura 10. Dispersión comparando todos los grupos presentes en el análisis (individualmente). Peso corporal total (lung to) vs Peso corporal total (weigh body).

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

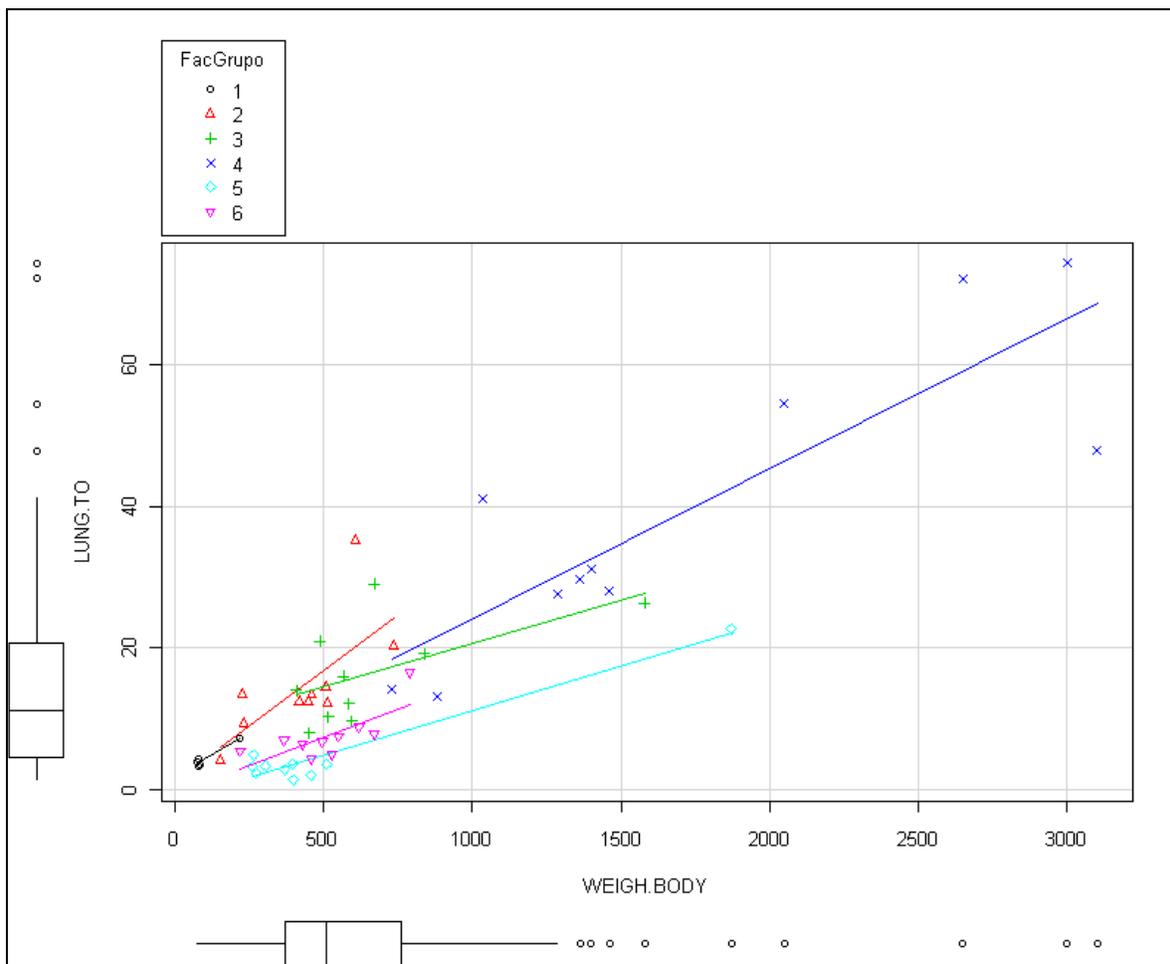


Figura 11.1. Correlación de medidas morfométricas características generales peso pulmonar total vs peso fetal en cada grupo de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.

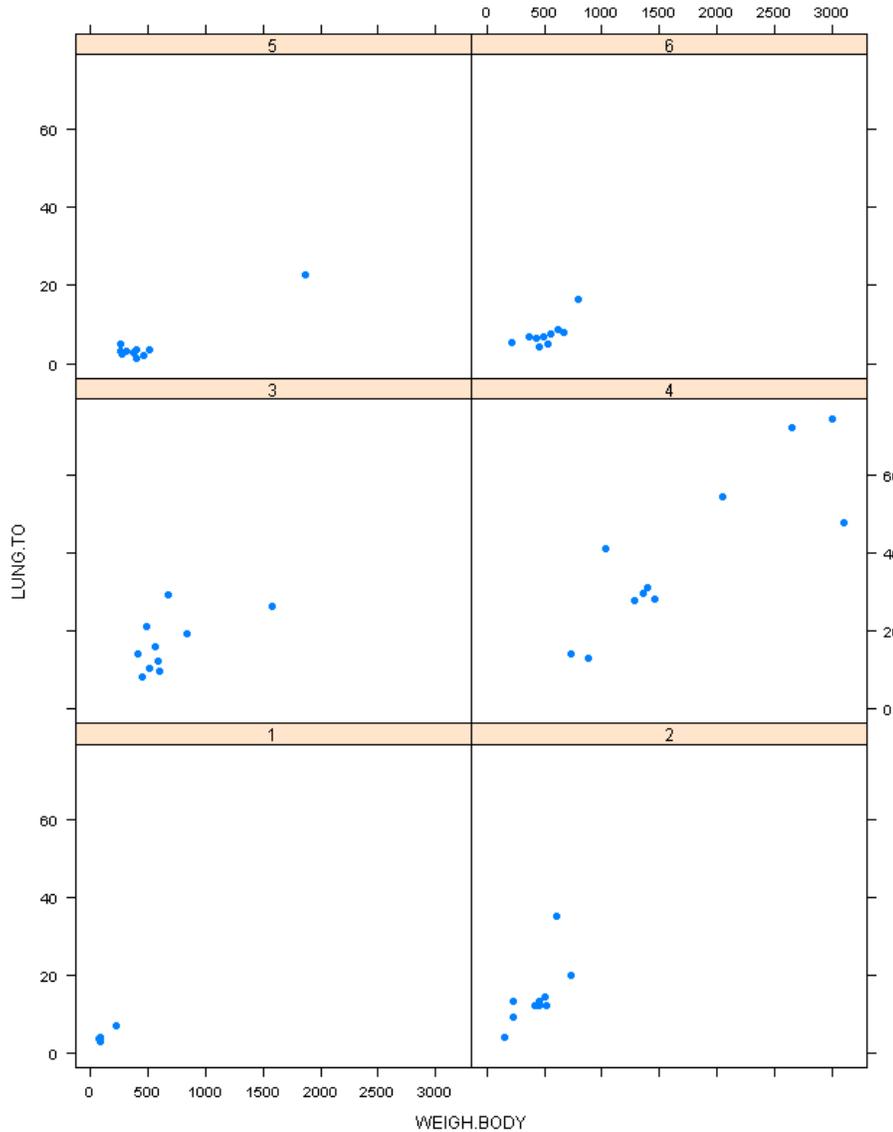
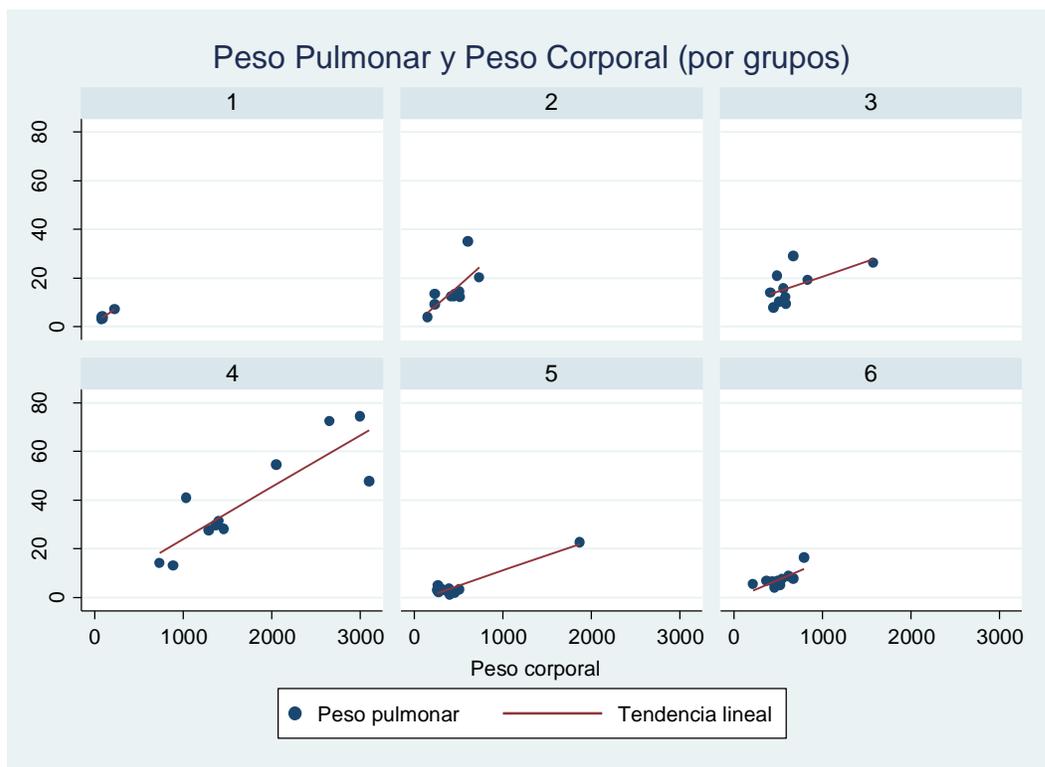


Figura 11.2. Correlación de medidas morfométricas características generales peso pulmonar total vs peso fetal en cada grupo de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Correlaciones de Spearman para cada grupo

Correlación peso pulmonar y corporal		
Grupo	Correlación	P-valor
1	0,50	0,391
2	0,67	0,034*
3	0,503	0,138
4	0,82	0,002*
5	0,09	0,8
6	0,71	0,02*

\*Significativos estadísticamente al 5%

Figura 12. Dispersión comparando controles y casos Peso pulmonar total (lung to) vs Peso corporal total (weigh body).

GRUPOS 1, 2, 3 Y 4 (n = 36)  $R^2$  ajustado: 0,821 vs  
GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)  $R^2$  ajustado: 0,7678

Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

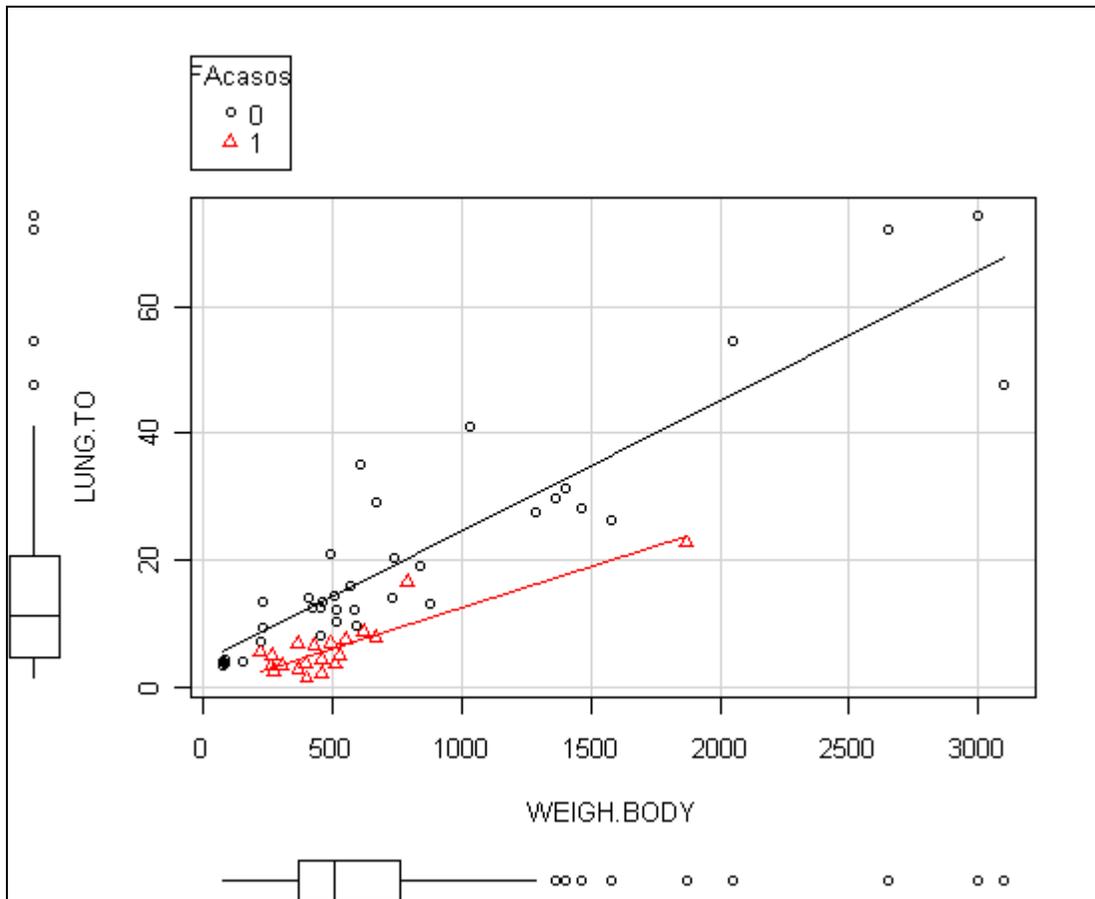


Figura 13. Dispersión comparando controles (Grupo 2, 3) y casos (Grupos 5,6).  
Peso pulmonar total (lung to) vs. Peso corporal total (weigh body).

GRUPOS 2 y 3 (n = 21)  $R^2$  ajustado: 0,2990 vs  
GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)  $R^2$  ajustado: 0,7678

Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

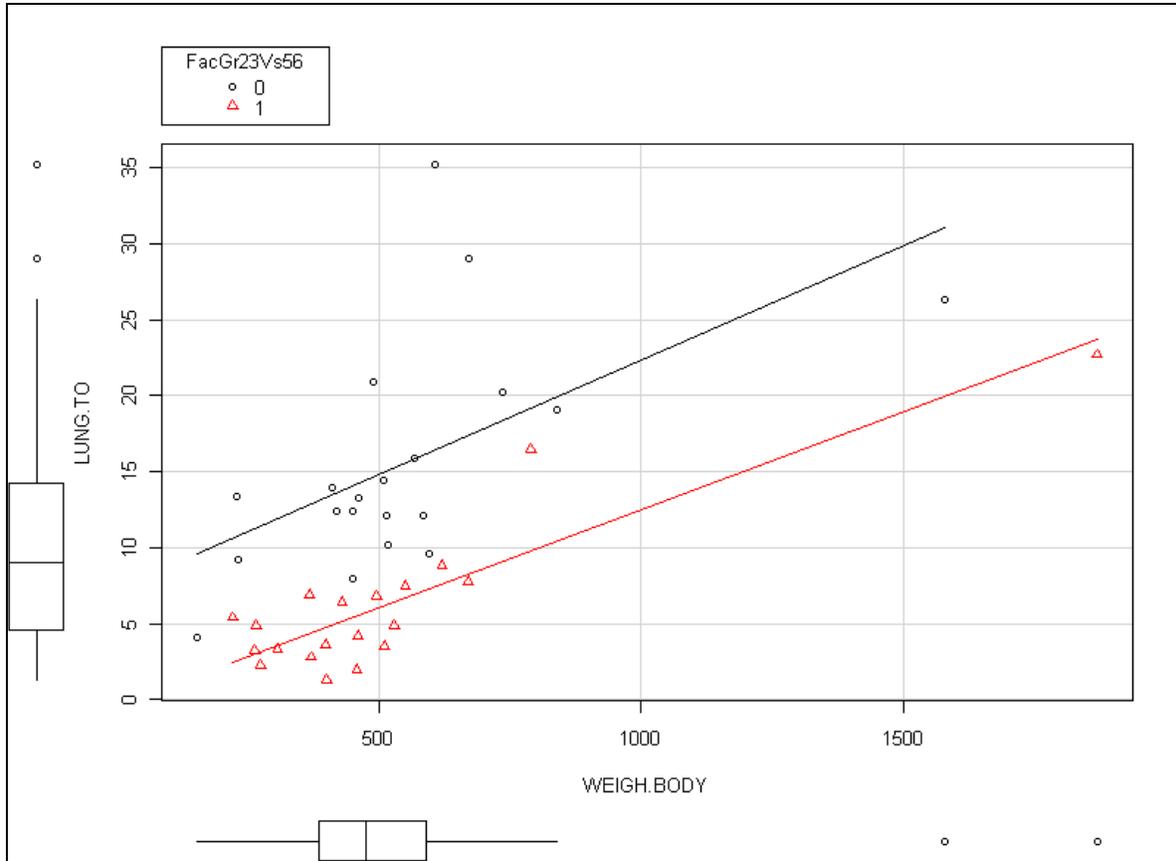


Figura 14. Dispersión comparando casos Grupo 5 vs Grupo 6. Peso pulmonar total (lung to) vs. Peso corporal total (weigh body).

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.

Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

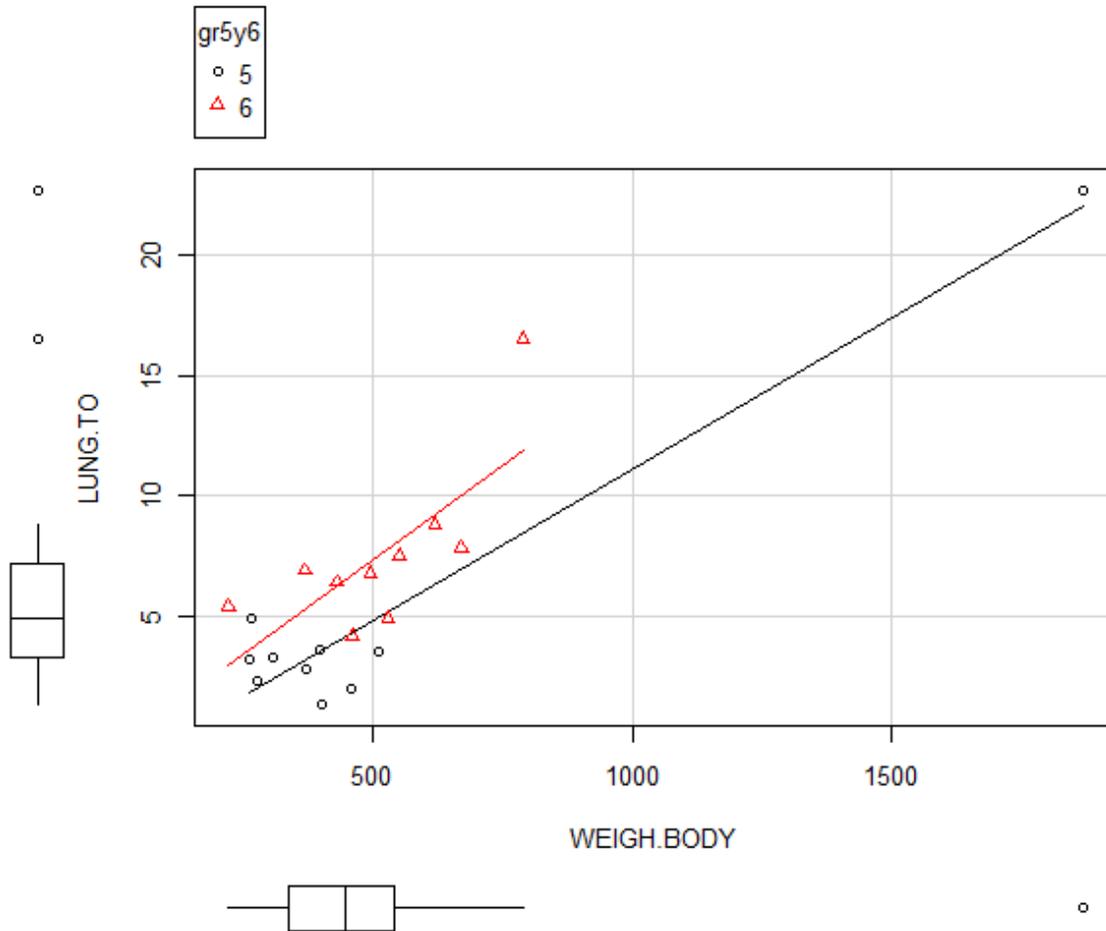


Figura 15. Dispersión comparando casos Grupo 5 vs Grupo 6. Se ha eliminado uno de los valores extremos en el grupo 5. Peso pulmonar total (lung to) vs. Peso corporal total (weigh body).

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.

Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

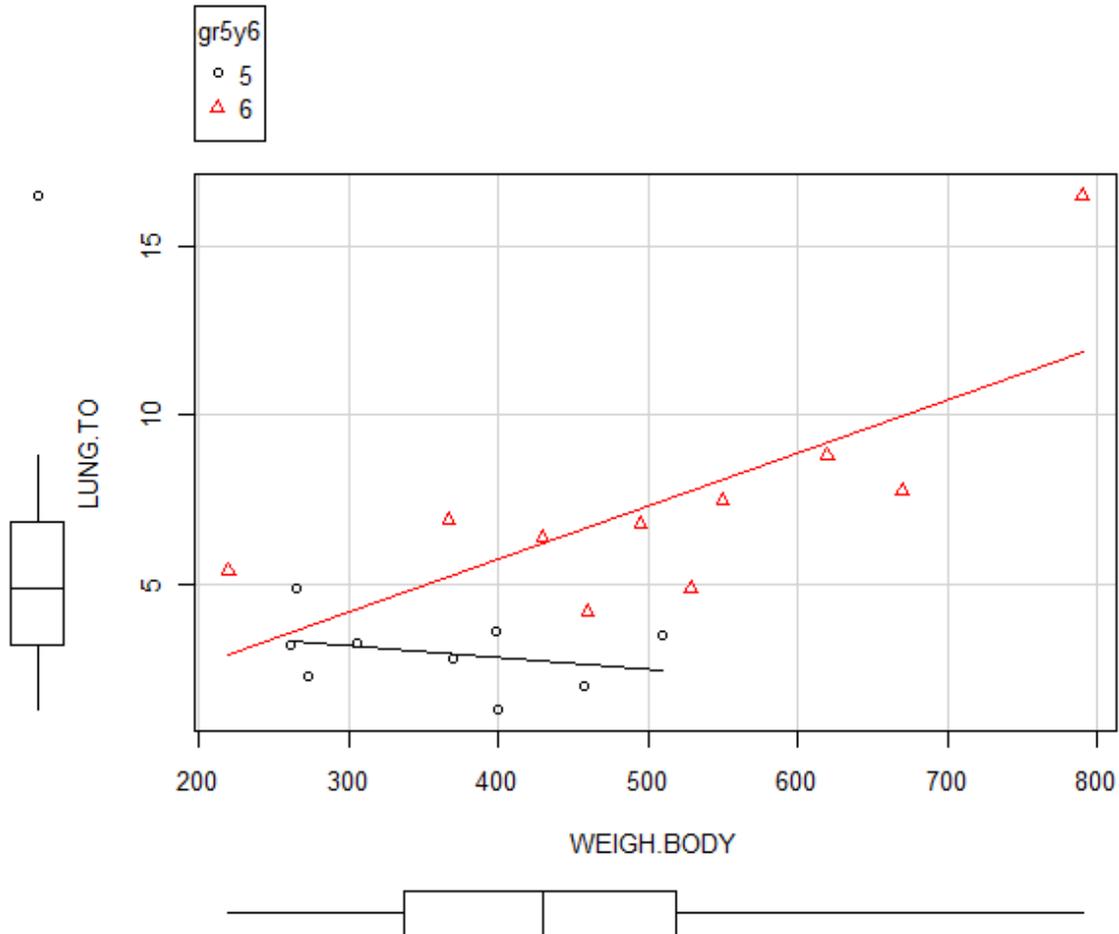
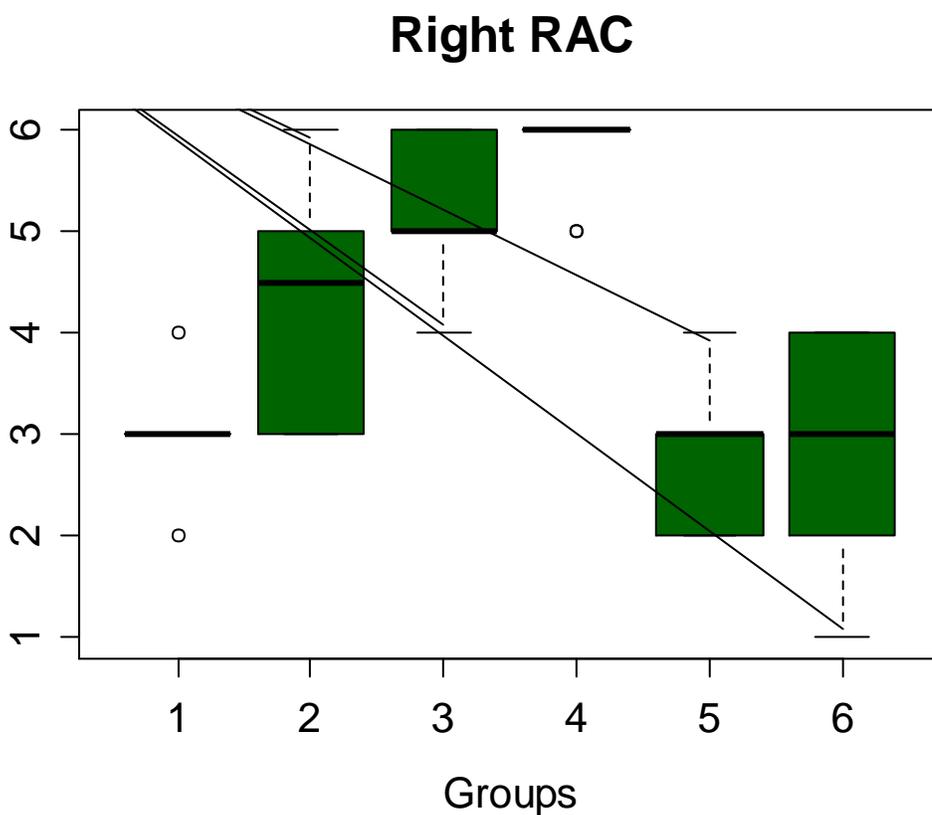


Figura 16. Distribución de los grupos de estudio por medición del conteje alveolar radia (RAC) en el pulmón derecho.

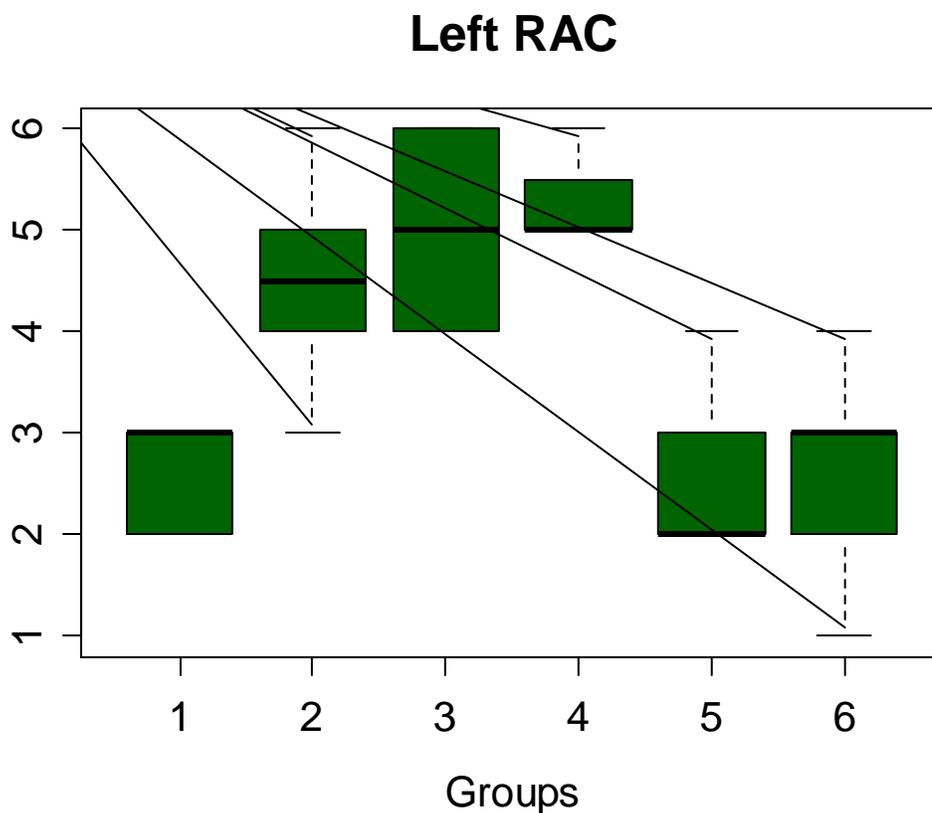
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón der. Contaje alveolar radial (RAC) promedio	Pulmón der. Contaje alveolar radial (RAC) Desv. Std.	Pulmón der. Contaje alveolar radial (RAC) mediana	Pulmón der. Contaje alveolar radial (RAC). mínimo	Pulmón der. Contaje alveolar radial (RAC) máximo	Pulmón der. Contaje alveolar radial (RAC) Observaciones
1	3.00	0.707	3.0	2	4	5
2	4.30	1.059	4.5	3	6	10
3	5.20	0.632	5.0	4	6	10
4	5.81	0.405	6.0	5	6	11
5	2.08	0.788	3.0	2	4	10
6	2.90	0.994	3.0	1	4	10

Figura 17. Distribución de los grupos de estudio por medición del contejo alveolar radial (RAC) en el pulmón izquierdo.

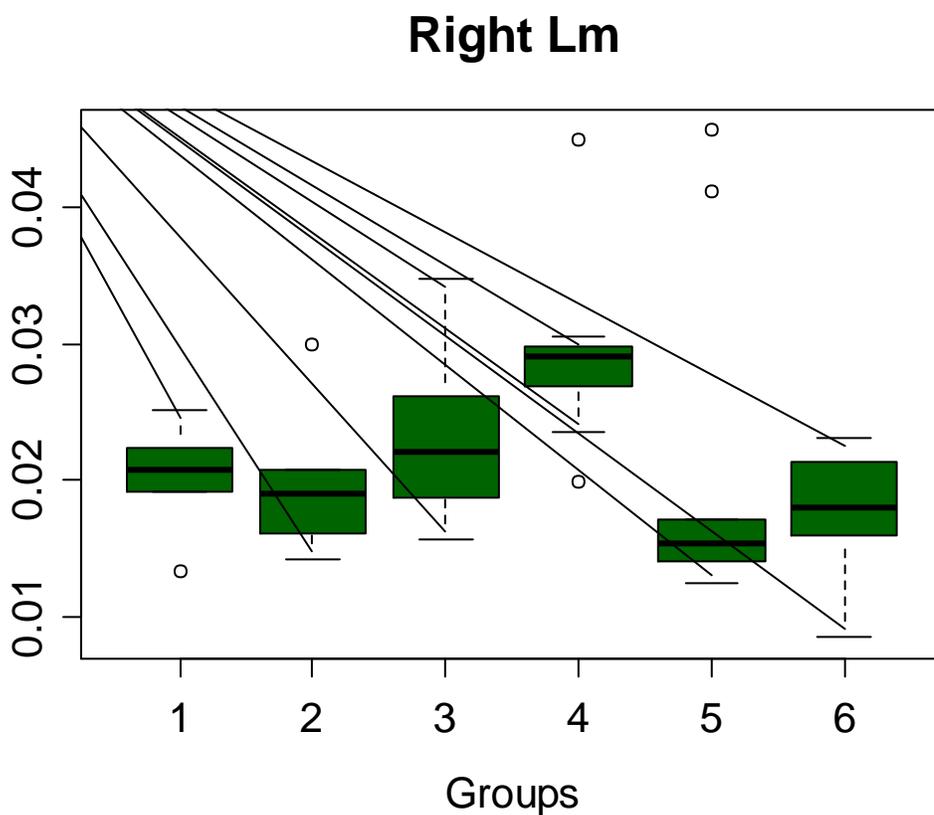
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Grupo	Pulmón izq. Contaje alveolar radial (RAC) promedio	Pulmón izq. Contaje alveolar radial (RAC) Desv. Std.	Pulmón izq. Contaje alveolar radial (RAC) mediana	Pulmón izq. Contaje alveolar radial (RAC). mínimo	Pulmón izq. Contaje alveolar radial (RAC) máximo	Pulmón izq. Contaje alveolar radial (RAC) Observaciones
1	2.60	0.548	3.0	2	3	5
2	4.50	0.850	4.5	3	6	10
3	5.10	0.876	5.0	4	6	10
4	5.27	0.467	5.0	5	6	11
5	2.50	0.707	2.0	2	4	10
6	2.70	0.823	3.0	1	4	10

Figura 18. Distribución de los grupos de estudio por medición del linear intercep (Lm) en pulmón derecho

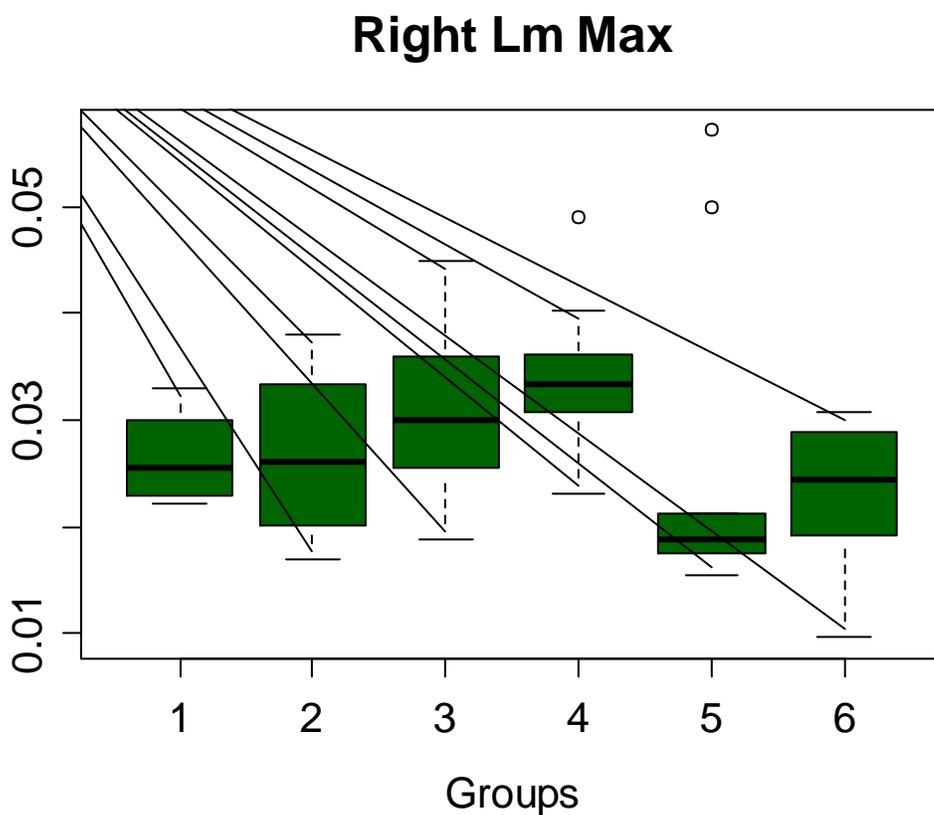
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón der. Linear intercep (Lm) Promedio	Pulmón der. Linear intercep (Lm) Desv. Std.	Pulmón der. Linear intercep (Lm) mediana	Pulmón der. Linear intercep (Lm) mínimo	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máximo	Pulmón der. Linear intercep (Lm) Observaciones
1	0.020	0.005	0.022	0.016	0.035	5
2	0.019	0.004	0.019	0.014	0.0030	10
3	0.023	0.005	0.022	0.016	0.035	10
4	0.029	0.006	0.029	0.019	0.045	11
5	0.021	0.012	0.015	0.012	0.046	10
6	0.017	0.048	0.018	0.008	0.023	10

Figura 19. Distribución de los grupos de estudio por medición entre septos (linear intercep-Lm) máxima en pulmón derecho

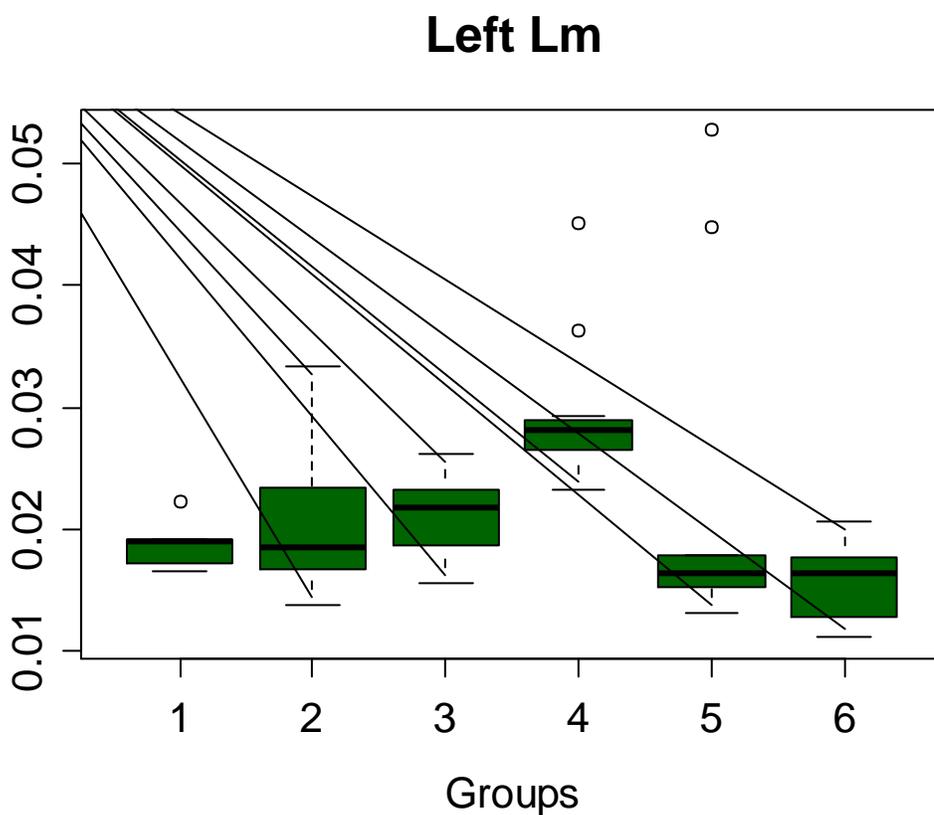
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máxima Promedio	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máxima Desv. Std.	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máxima mediana	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máxima mínimo	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máxima máximo	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máxima Observaciones
1	0.027	0.0047	0.026	0.022	0.033	5
2	0.027	0.007	0.026	0.017	0.038	10
3	0.030	0.007	0.030	0.019	0.045	10
4	0.034	0.007	0.033	0.023	0.049	11
5	0.025	0.015	0.019	0.015	0.057	10
6	0.023	0.007	0.025	0.010	0.030	10

Figura 20. Distribución de los grupos de estudio medición entre septos (linear intercep-Lm) en pulmón izquierdo

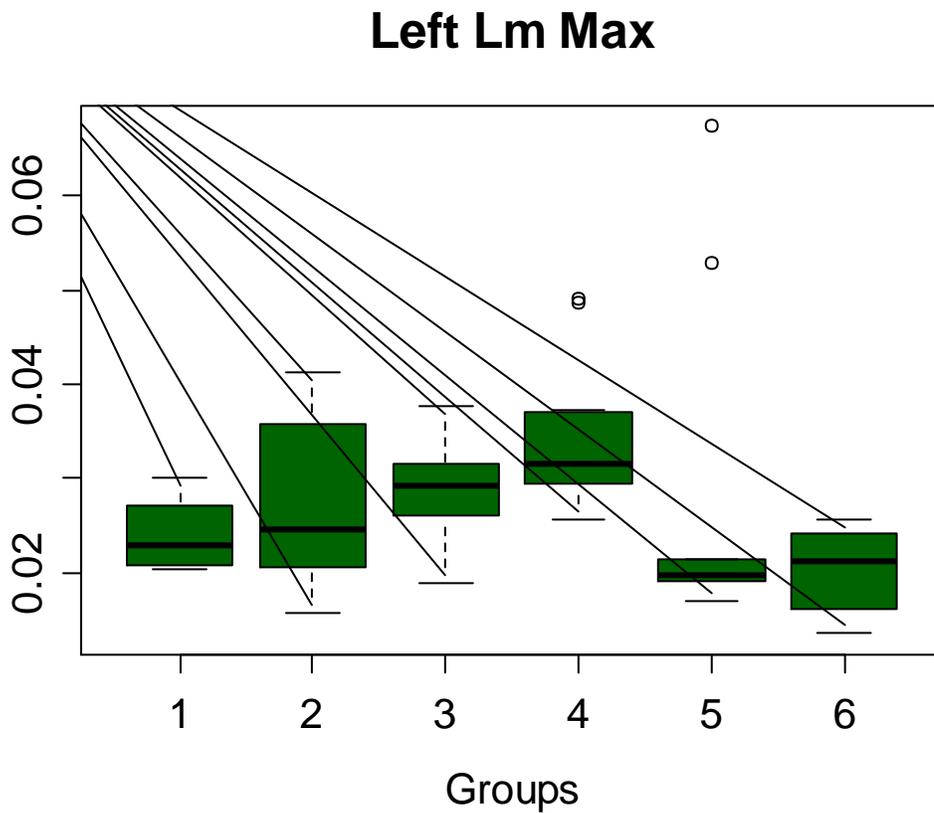
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) Promedio	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) Desv. Std.	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) mediana	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) mínimo	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máximo	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) Observaciones
1	0.019	0.002	0.019	0.017	0.022	5
2	0.020	0.006	0.019	0.014	0.033	10
3	0.021	0.004	0.022	0.016	0.026	10
4	0.030	0.006	0.028	0.023	0.045	11
5	0.023	0.014	0.016	0.013	0.053	10
6	0.016	0.003	0.016	0.011	0.021	10

Figura 21. Distribución de los grupos de estudio por medición entre septos (linear intercep-Lm) máxima en pulmón izquierdo

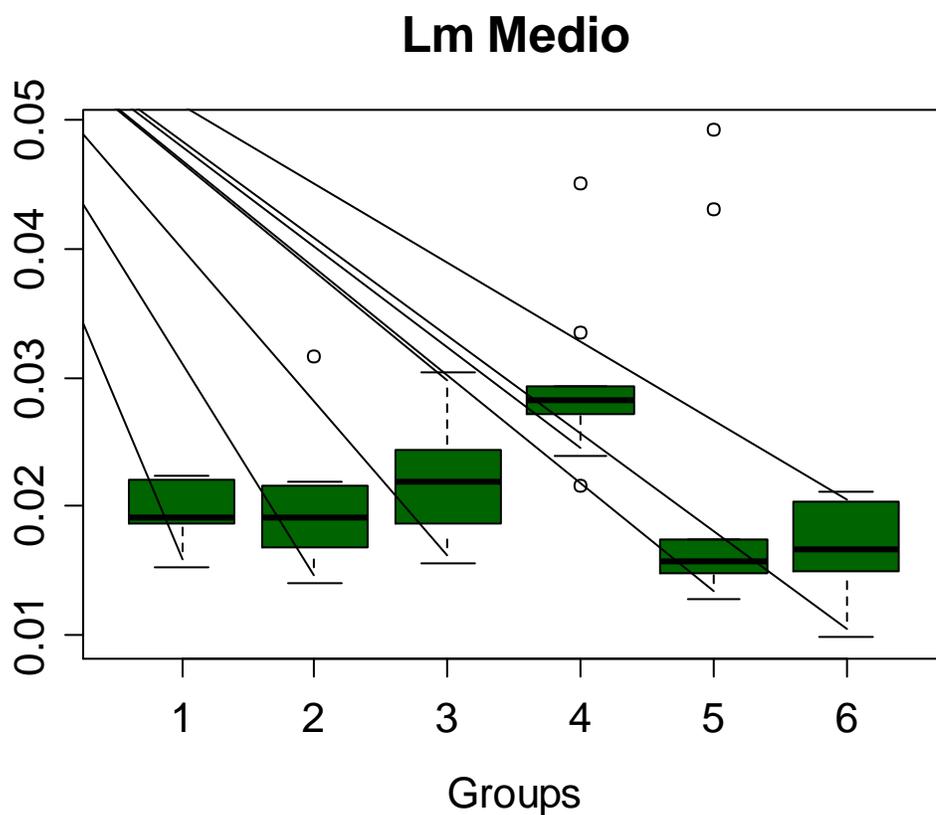
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máxima Promedio	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máxima Desv. Std.	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máxima mediana	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máxima mínimo	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máxima máximo	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máxima Observaciones
1	0.024	0.004	0.023	0.020	0.030	5
2	0.027	0.009	0.025	0.016	0.041	10
3	0.029	0.006	0.029	0.019	0.038	10
4	0.035	0.008	0.032	0.026	0.049	11
5	0.028	0.018	0.020	0.017	0.067	10
6	0.021	0.004	0.021	0.014	0.026	10

Figura 22. Distribución de los grupos de estudio medición entre septos (linear intercep-Lm) medio

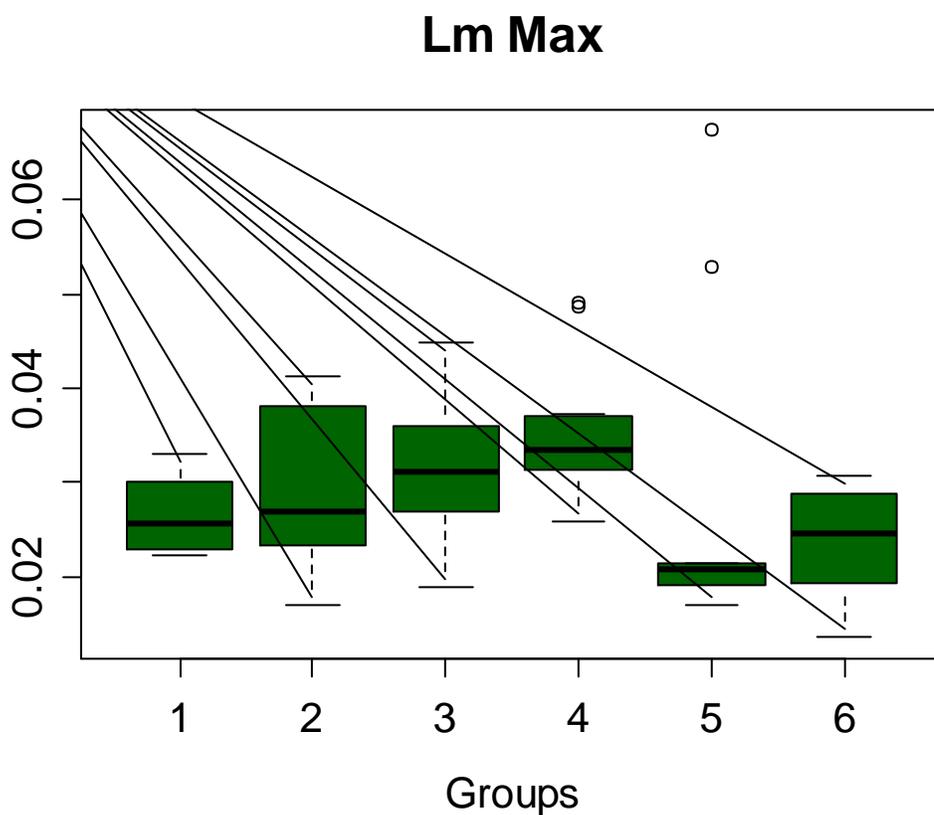
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Linear intercep (Lm) medio Promedio	Linear intercep (Lm) medio Desv. Std.	Linear intercep (Lm) medio mediana	Linear intercep (Lm) medio mínimo	Linear intercep (Lm) medio máximo	Linear intercep (Lm) medio Observaciones
1	0.020	0.003	0.019	0.015	0.022	5
2	0.020	0.005	0.019	0.014	0.032	10
3	0.022	0.004	0.022	0.016	0.030	10
4	0.029	0.006	0.028	0.022	0.045	11
5	0.022	0.013	0.016	0.013	0.050	10
6	0.017	0.004	0.017	0.010	0.021	10

Figura 23. Distribución de los grupos de estudio medición entre septos (linear intercep-Lm) máximo

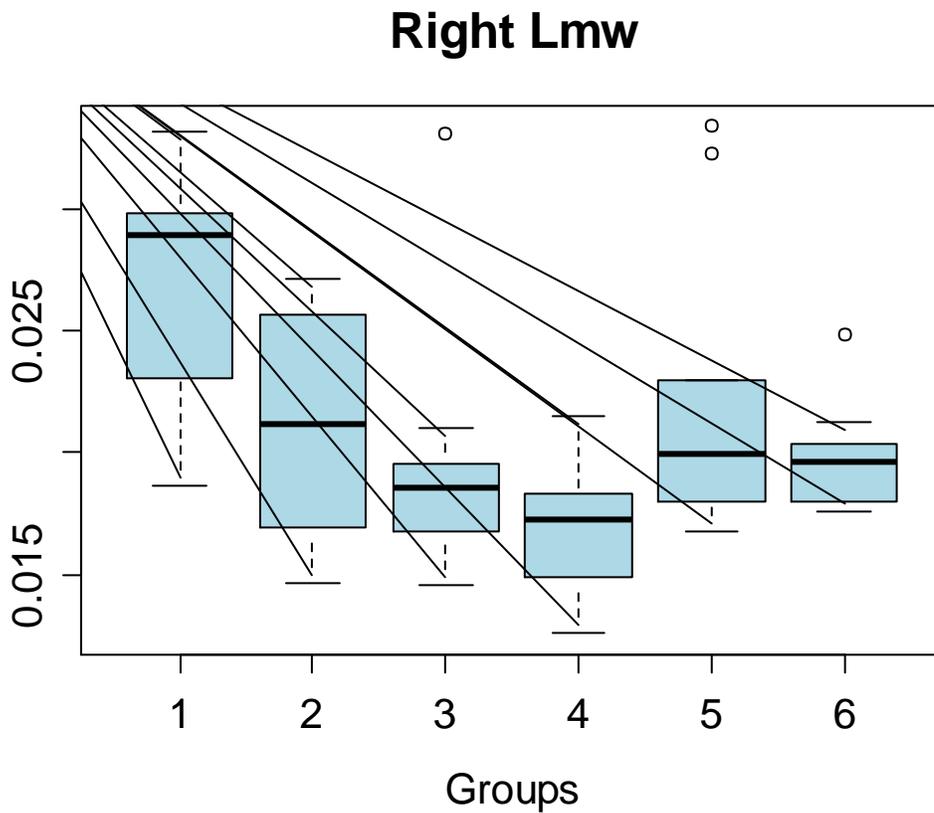
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Linear intercep (Lm) máximo Promedio	Linear intercep (Lm) máximo Desv. Std.	Linear intercep (Lm) máximo mediana	Linear intercep (Lm) máximo mínimo	Linear intercep (Lm) máximo máximo	Linear intercep (Lm) máximo Observaciones
1	0.027	0.005	0.026	0.022	0.033	5
2	0.029	0.009	0.027	0.017	0.041	10
3	0.031	0.007	0.031	0.019	0.045	10
4	0.035	0.008	0.033	0.026	0.050	11
5	0.028	0.017	0.021	0.017	0.067	10
6	0.024	0.006	0.025	0.014	0.031	10

Figura 24. Distribución de los grupos de estudio por medición del grosor de la pared glandular. (thickness of linear intercep wall. Lmw) pulmón derecho

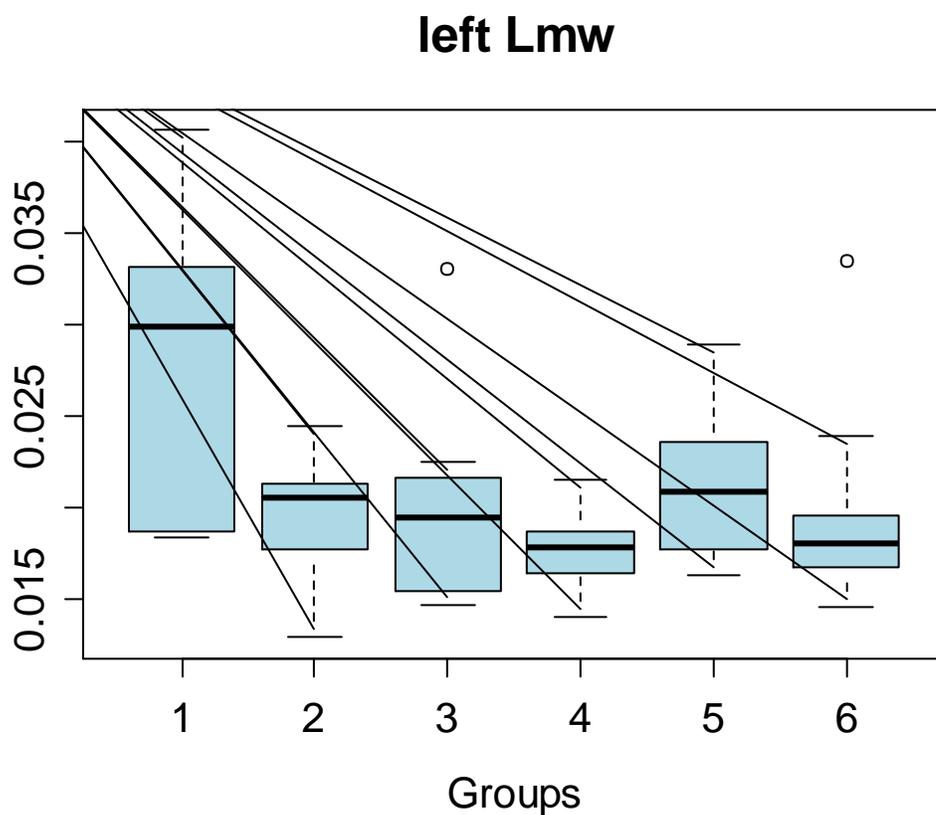
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón der. Linear thickness intercep wall (Lmw) Promedio	Pulmón der. Linear thickness intercep wall (Lmw) Desv. Std.	Pulmón der. Linear thickness intercep wall (Lmw) mediana	Pulmón der. Linear thickness intercep wall (Lmw) mínimo	Pulmón der. Linear thickness intercep wall (Lmw) máximo	Pulmón der. Linear thickness intercep wall (Lmw) Observaciones
1	0.027	0.006	0.029	0.019	0.033	5
2	0.021	0.045	0.021	0.015	0.027	10
3	0.020	0.005	0.019	0.015	0.033	10
4	0.017	0.003	0.017	0.013	0.022	11
5	0.022	0.059	0.020	0.017	0.033	10
6	0.020	0.02	0.020	0.018	0.025	10

Figura 25. Distribución de los grupos de estudio por medición del grosor de la pared glandular. (thickness of linear intercep wall. Lmw) pulmón izquierdo

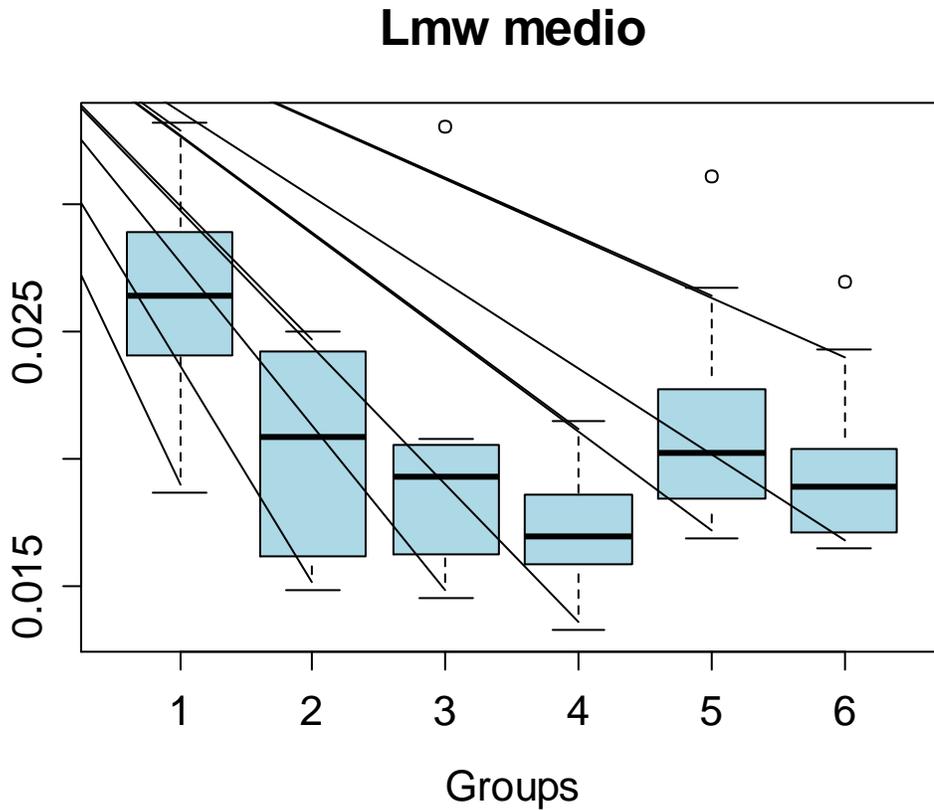
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Linear thickness intercep wall (Lmw) Promedio	Pulmón izq. Linear thickness intercep wall (Lmw) Desv. Std.	Pulmón izq. Linear thickness intercep wall (Lmw) mediana	Pulmón izq. Linear thickness intercep wall (Lmw) mínimo	Pulmón izq. Linear thickness intercep wall (Lmw) máximo	Pulmón izq. Linear thickness intercep wall (Lmw) Observaciones
1	0.028	0.010	0.030	0.018	0.041	5
2	0.019	0.003	0.021	0.013	0.024	10
3	0.020	0.006	0.020	0.015	0.033	10
4	0.017	0.002	0.018	0.014	0.022	11
5	0.021	0.004	0.021	0.016	0.029	10
6	0.020	0.006	0.018	0.015	0.034	10

Figura 26. Distribución de los grupos de estudio por medición del grosor de la pared glandular. (thickness of linear intercep wall. Lmw) medio

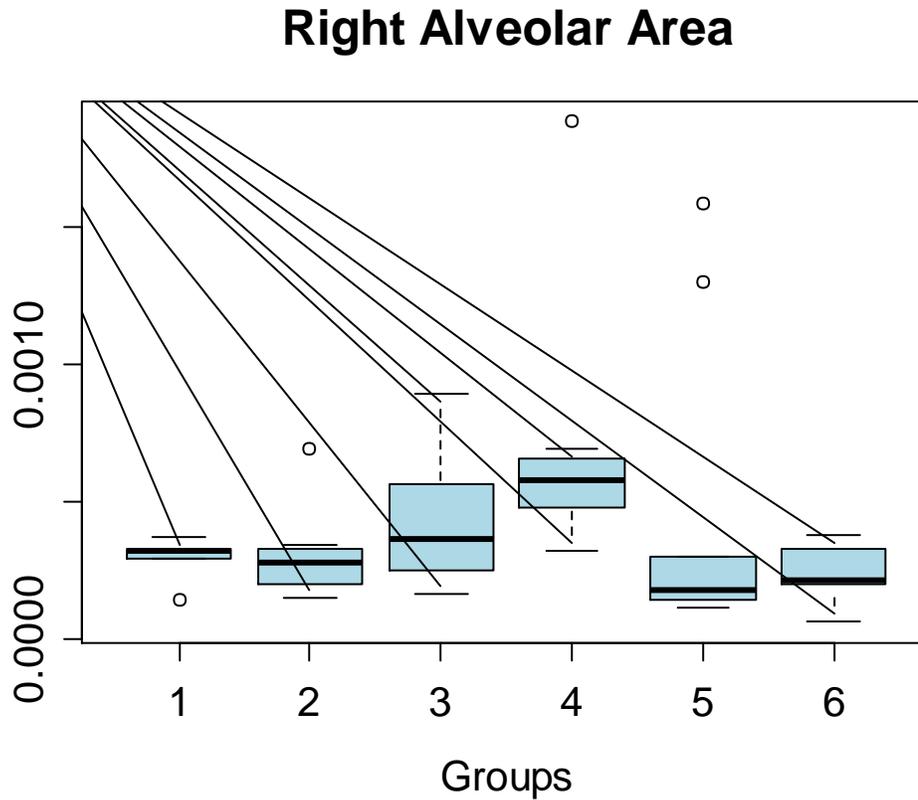
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Linear thickness intercep wall (Lmw) medio Promedio	Linear thickness intercep wall (Lmw) medio Desv. Std.	Linear thickness intercep wall (Lmw) medio mediana	Linear thickness intercep wall (Lmw) medio mínimo	Linear thickness intercep wall (Lmw) medio máximo	Linear thickness intercep wall (Lmw) medio Observaciones
1	0.026	0.005	0.026	0.019	0.033	5
2	0.020	0.003	0.021	0.015	0.025	10
3	0.020	0.005	0.019	0.015	0.033	10
4	0.017	0.002	0.017	0.013	0.022	11
5	0.022	0.004	0.020	0.017	0.031	10
6	0.020	0.003	0.019	0.017	0.027	10

Figura 27. Distribución de los grupos de estudio por medición del área alveolar pulmón derecho

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.

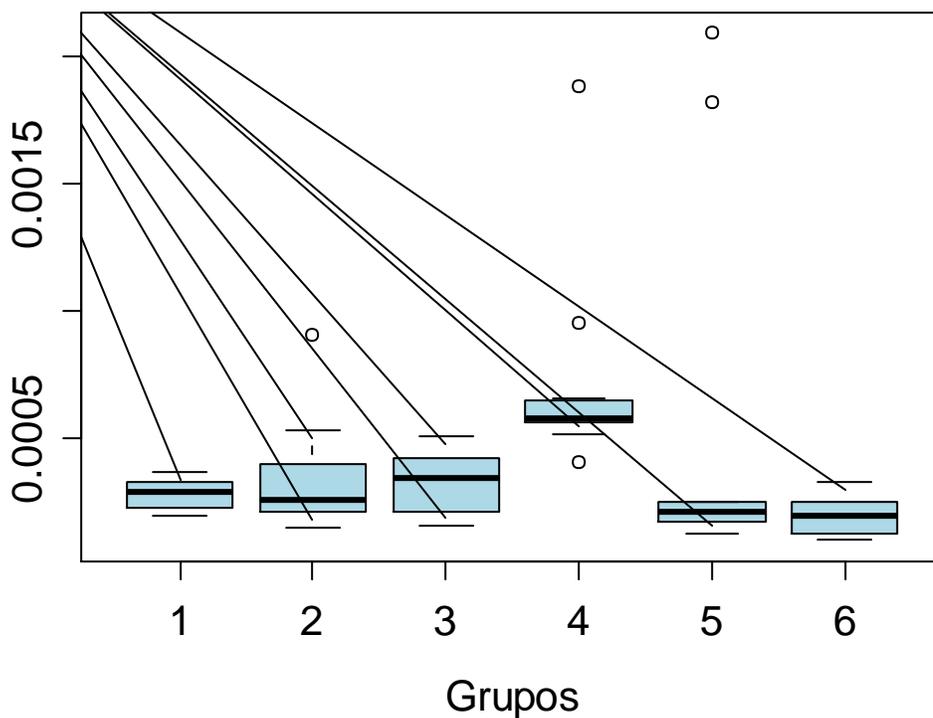


Grupo	Pulmón der. Área alveolar Promedio	Pulmón der. Área alveolar Desv. Std.	Pulmón der. Área alveolar mediana	Pulmón der. Área alveolar mínimo	Pulmón der. Área alveolar máximo
1	0.000290	$8.86 \times 10^{-5}$	0.000320	0.00014	0.00037
2	0.000297	$1.53 \times 10^{-4}$	0.000275	0.00015	0.00069
3	0.000416	$2.14 \times 10^{-4}$	0.000360	0.00016	0.00089
4	0.000667	$4.18 \times 10^{-4}$	0.000580	0.00032	0.00188
5	0.00043	$5.39 \times 10^{-4}$	0.000180	0.00011	0.00158
6	0.000230	$1.04 \times 10^{-4}$	0.000210	0.00006	0.00038

Figura 28. Distribución de los grupos de estudio por medición del área alveolar pulmón izquierdo

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.

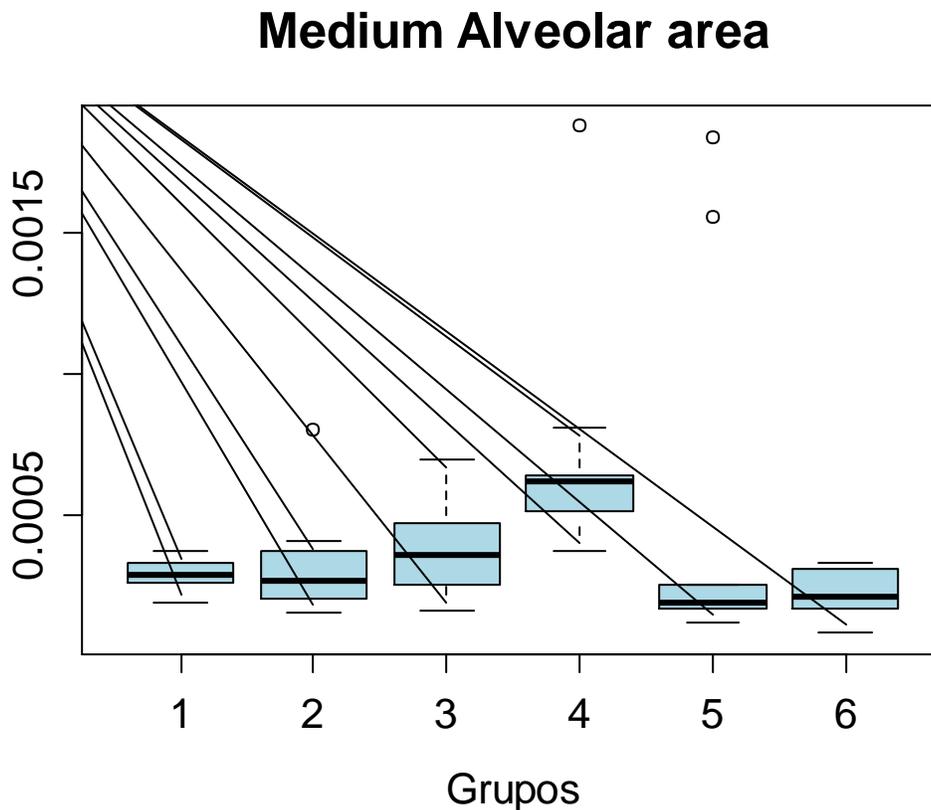
### Left Alveolar area



Grupo	Pulmón izq. Área alveolar Promedio	Pulmón izq. Área alveolar Desv. Std.	Pulmón izq. Área alveolar mediana	Pulmón izq. Área alveolar mínimo	Pulmón izq. Área alveolar máximo
1	0.000284	$6.98 \times 10^{-5}$	0.000290	0.00020	0.00037
2	0.000343	$2.31 \times 10^{-4}$	0.000260	0.00015	0.00091
3	0.000328	$1.24 \times 10^{-4}$	0.000345	0.000016	0.00051
4	0.000724	$4.05 \times 10^{-4}$	0.000580	0.00041	0.00188
5	0.000545	$7.46 \times 10^{-4}$	0.000210	0.00013	0.00209
6	0.000203	$7.14 \times 10^{-4}$	0.000200	0.00010	0.00033

Figura 29. Distribución de los grupos de estudio por medición área alveolar media. Ambos pulmones.

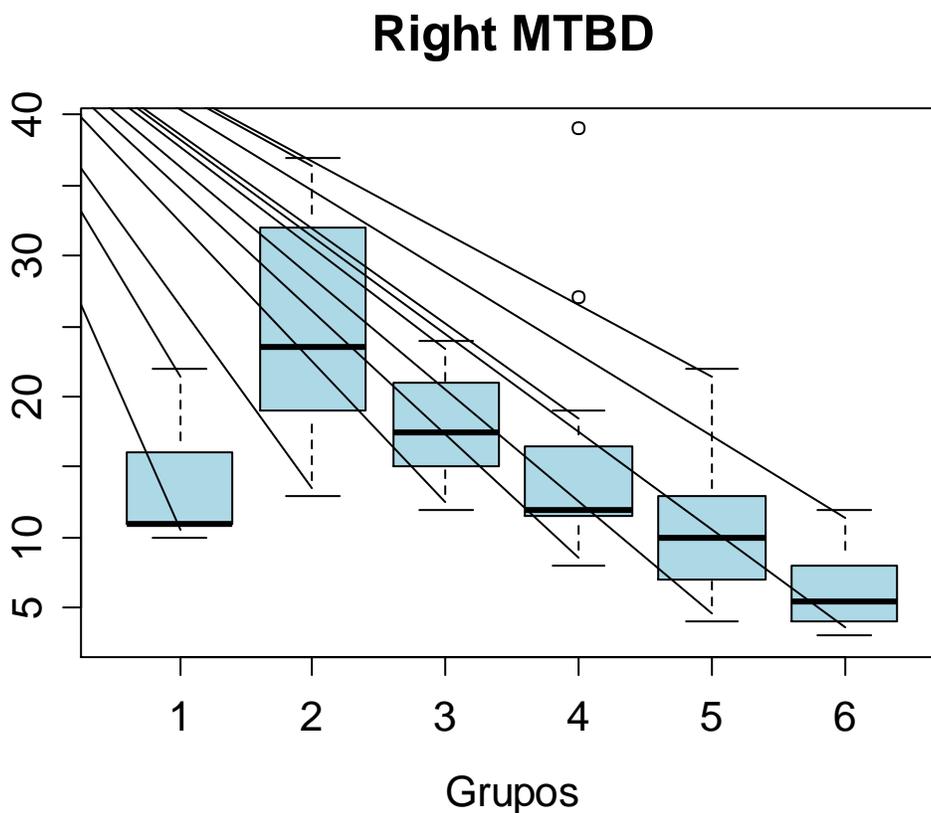
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Área alveolar media Promedio	Área alveolar media Desv. Std.	Área alveolar media mediana	Área alveolar media mínimo	Área alveolar media máximo
1	0.000288	$6.80 \times 10^{-5}$	0.000290	0.00019	0.00037
2	0.000322	$1.87 \times 10^{-4}$	0.000265	0.00015	0.00080
3	0.000374	$1.62 \times 10^{-4}$	0.000355	0.00016	0.00070
4	0.000697	$4.07 \times 10^{-4}$	0.000620	0.00037	0.00188
5	0.000490	$6.42 \times 10^{-4}$	0.000190	0.00012	0.00184
6	0.000218	$8.43 \times 10^{-4}$	0.000210	0.00008	0.00033

Figura 30. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad media terminal bronquial (mean terminal bronchial density. MTBD) pulmón derecho

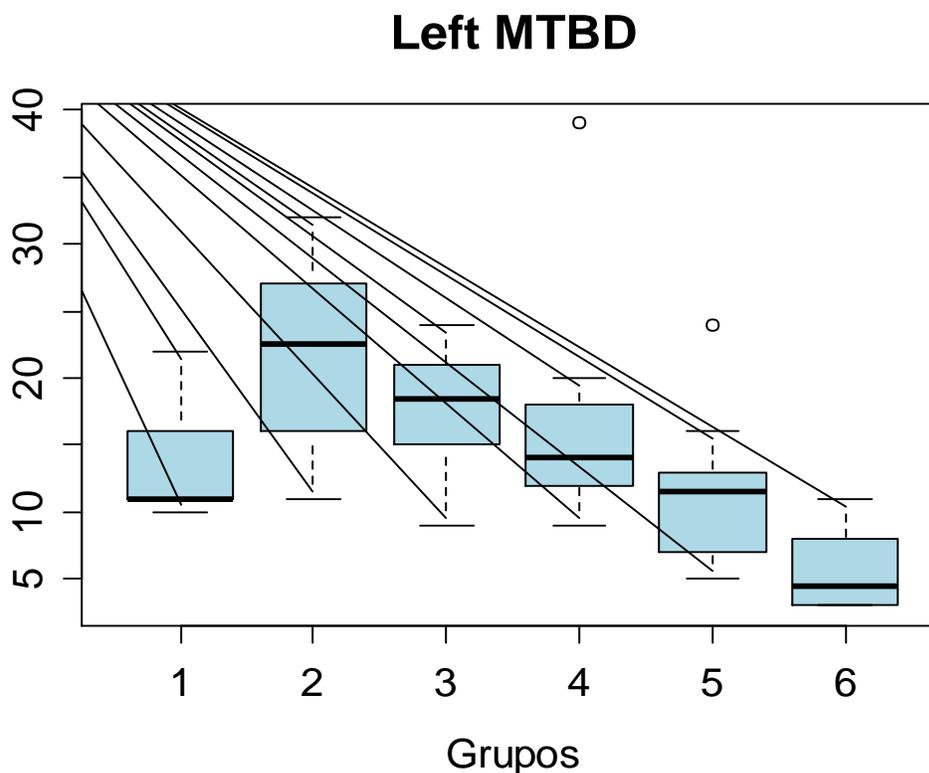
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón derecho Densidad media terminal bronquial (MTBD) Promedio	Pulmón derecho Densidad media terminal bronquial (MTBD) Desv. Std.	Pulmón derecho Densidad media terminal bronquial (MTBD) mediana	Pulmón derecho Densidad media terminal bronquial (MTBD) mínimo	Pulmón derecho Densidad media terminal bronquial (MTBD) máximo
1	14.0	5.0497	11.0	10	22
2	24.7	8.9200	23.5	13	37
3	17.8	3.7653	17.5	12	24
4	16.1	9.2353	12.0	8	39
5	11.4	6.2751	10.0	4	22
6	6.4	2.7968	5.5	3	12

Figura 31. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad media terminal bronquial (mean terminal bronchial density. MTBD) pulmón izquierdo

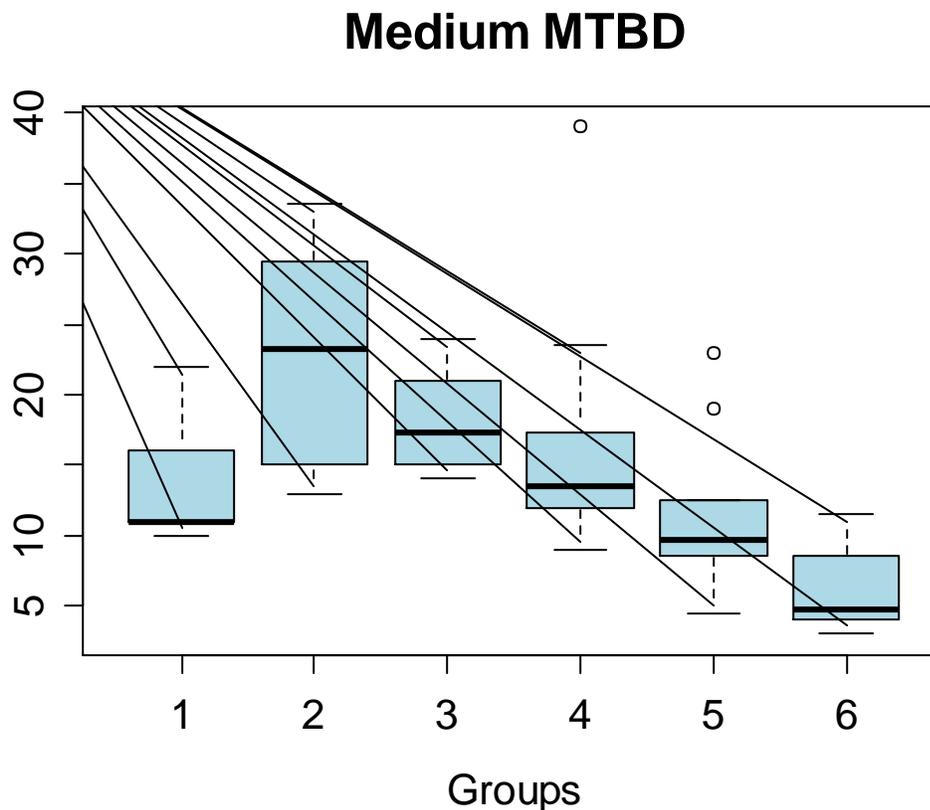
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafrágica congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Densidad media terminal bronquial (MTBD) Promedio	Pulmón izq. Densidad media terminal bronquial (MTBD) Desv. Std.	Pulmón izq. Densidad media terminal bronquial (MTBD) mediana	Pulmón izq. Densidad media terminal bronquial (MTBD) mínimo	Pulmón izq. Densidad media terminal bronquial (MTBD) máximo
1	14.0	5.0497	11.0	10	22
2	21.8	7.0679	22.5	11	32
3	18.1	4.7714	18.5	9	24
4	16.6	8.1408	14.0	9	39
5	11.7	5.4170	11.5	5	24
6	5.50	2.8382	4.5	3	11

Figura 32. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad bronquial principal terminal (mean terminal bronchial density. MTBD) media ambos pulmones

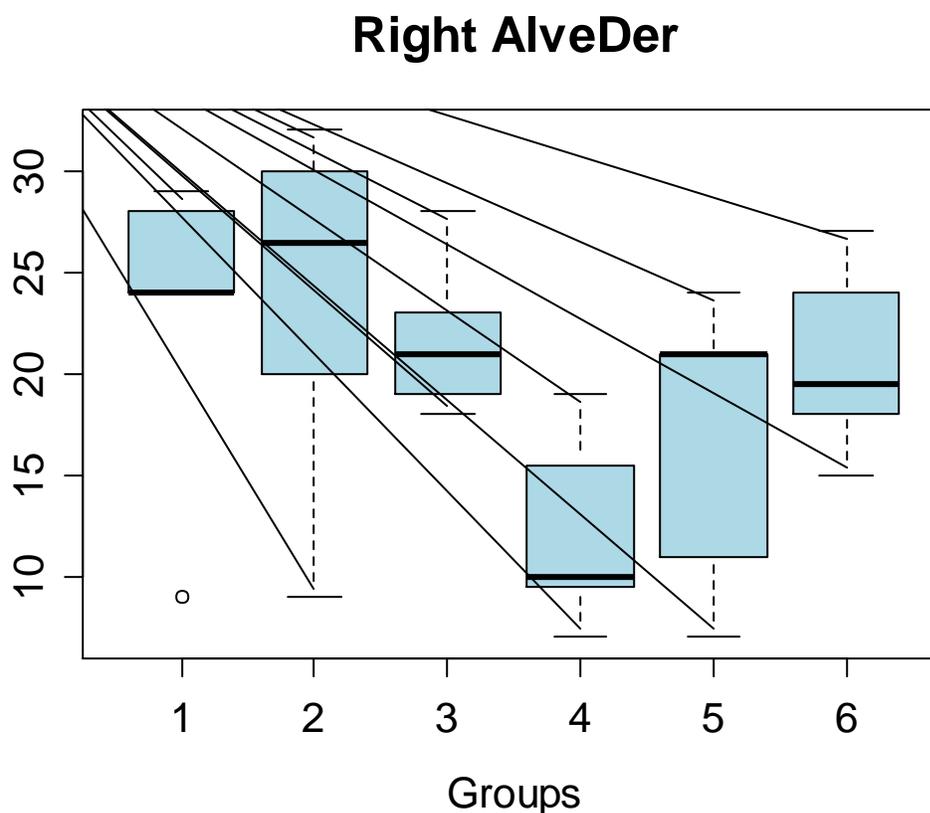
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafrágica congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Densidad media terminal bronquial (MTBD) media Promedio	Densidad media terminal bronquial (MTBD) media Desv. Std.	Densidad media terminal bronquial (MTBD) media mediana	Densidad media terminal bronquial (MTBD) media mínimo	Densidad media terminal bronquial (MTBD) media máximo
1	14.0	5.0497	11.00	10	22
2	23.3	7.5249	23.25	13	33
3	17.9	3.5233	17.25	14	24
4	16.3	8.5827	13.50	9	39
5	11.6	5.4795	9.75	4.5	23
6	6.0	2.7330	4.75	3	11.5

Figura 33. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad alveolar pulmón derecho

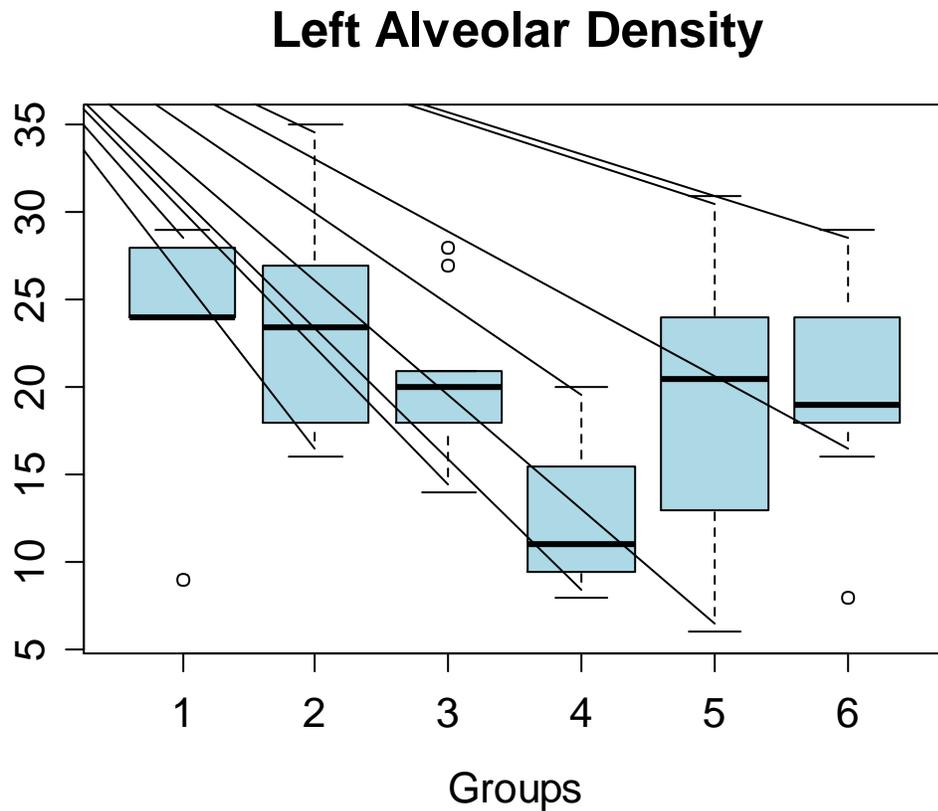
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón derecho Densidad alveolar Promedio	Pulmón derecho Densidad alveolar Desv. Std.	Pulmón derecho Densidad alveolar mediana	Pulmón derecho Densidad alveolar mínimo	Pulmón derecho Densidad alveolar máximo
1	22.800	8.0436	21.0	9	29
2	24.500	7.1686	26.5	9	32
3	21.500	2.9533	21.0	18	28
4	12.182	3.9703	10.0	7	19
5	17.700	6.4816	21.0	7	24
6	20.100	3.8137	19.5	15	27

Figura 34. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad alveolar pulmón izquierdo

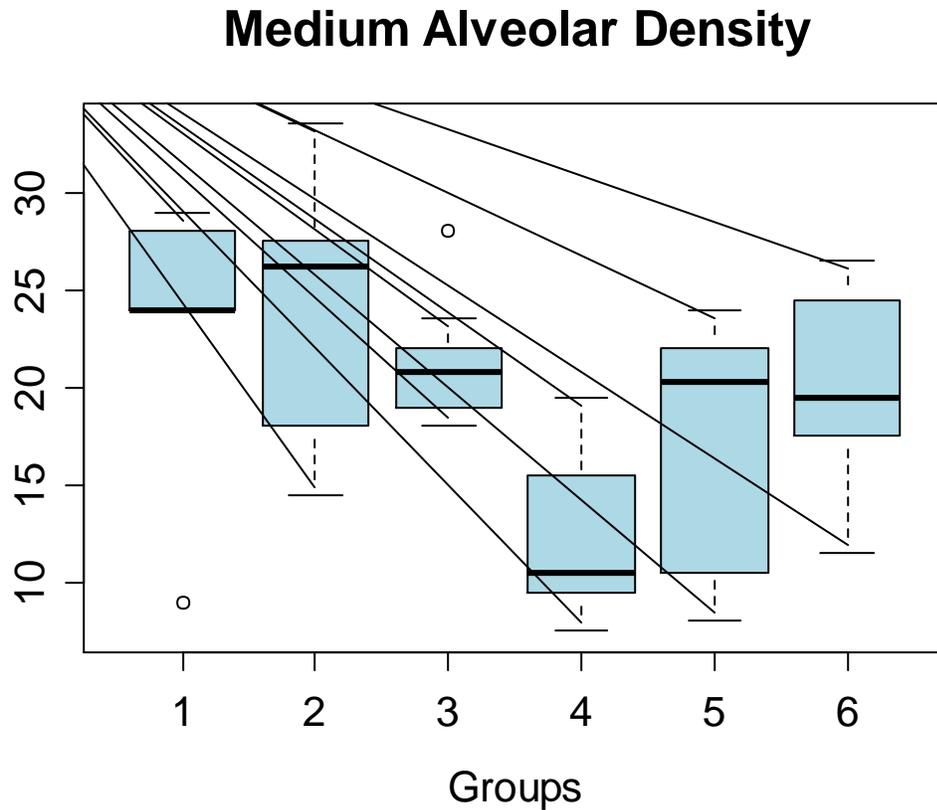
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Densidad alveolar Promedio	Pulmón izq. Densidad alveolar Desv. Std.	Pulmón izq. Densidad alveolar mediana	Pulmón izq. Densidad alveolar mínimo	Pulmón izq. Densidad alveolar máximo
1	22.800	8.0436	24.0	9	29
2	23.700	6.2547	23.5	16	35
3	20.500	4.2492	20.0	14	28
4	12.364	4.0810	11.0	8	20
5	19.300	7.8323	20.5	6	31
6	19.900	5.8585	19.0	8	29

Figura 35. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad alveolar media ambos pulmones

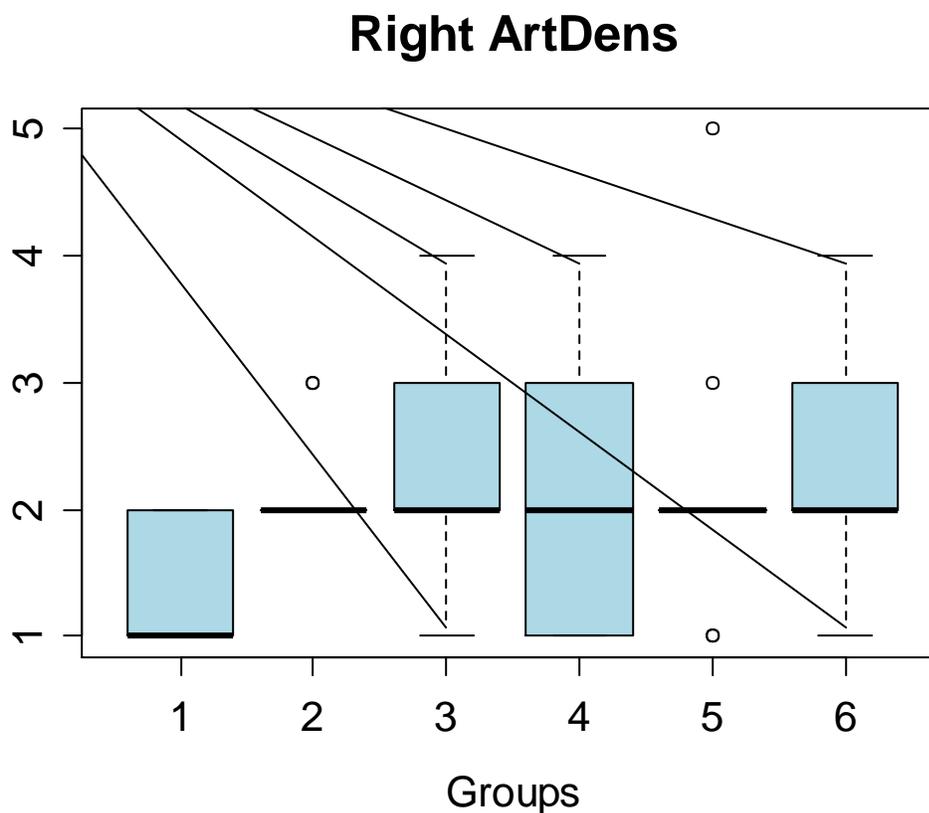
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Densidad alveolar media Promedio	Densidad alveolar media Desv. Std.	Densidad alveolar media mediana	Densidad alveolar media mínimo	Densidad alveolar media máximo
1	22.800	8.0436	24.0	9	29
2	24.100	6.0176	26.3	14.5	33.5
3	21.100	2.9981	20.8	18	28
4	12.273	4.0147	10.5	7.5	19.5
5	17.500	6.3202	20.3	8	24
6	20.000	4.4845	19.5	11.5	26.5

Figura 36. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad arteriolar pulmón derecho

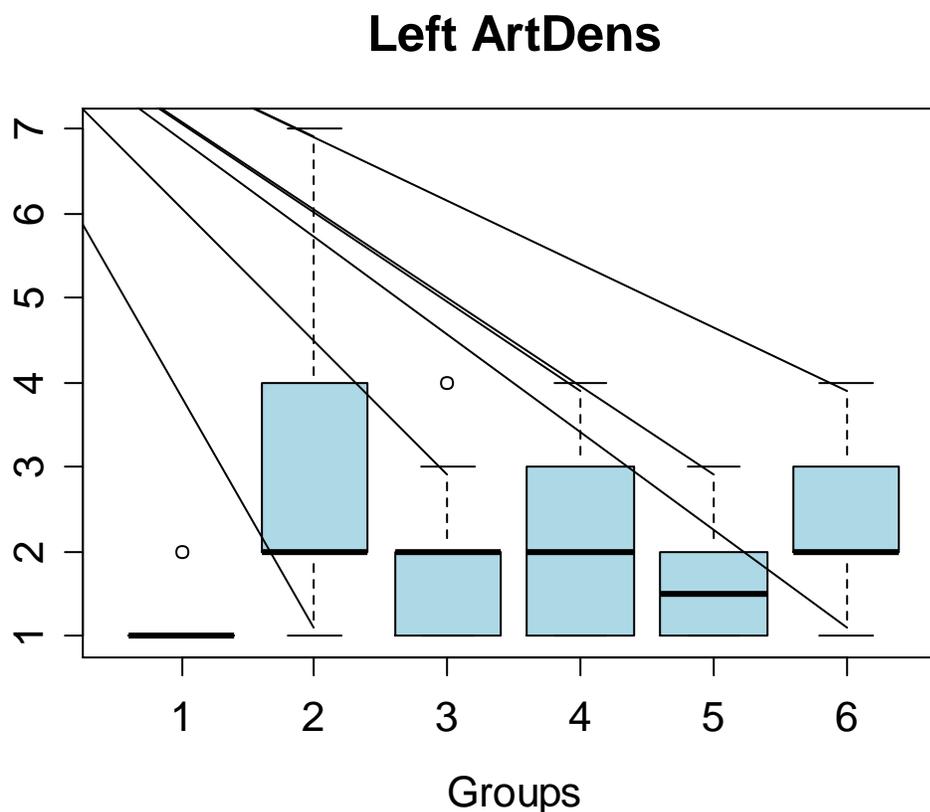
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón derecho Densidad arterial Promedio	Pulmón derecho Densidad arterial Desv. Std.	Pulmón derecho Densidad arterial mediana	Pulmón derecho Densidad arterial mínimo	Pulmón derecho Densidad arterial máximo
1	1.40	0.5477	1	1	2
2	2.20	0.4216	2	2	3
3	2.20	0.9189	2	1	4
4	2.09	1.1362	2	1	4
5	2.20	1.1353	2	1	5
6	2.30	0.8233	2	1	4

Figura 37. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad arteriolar pulmón izquierdo

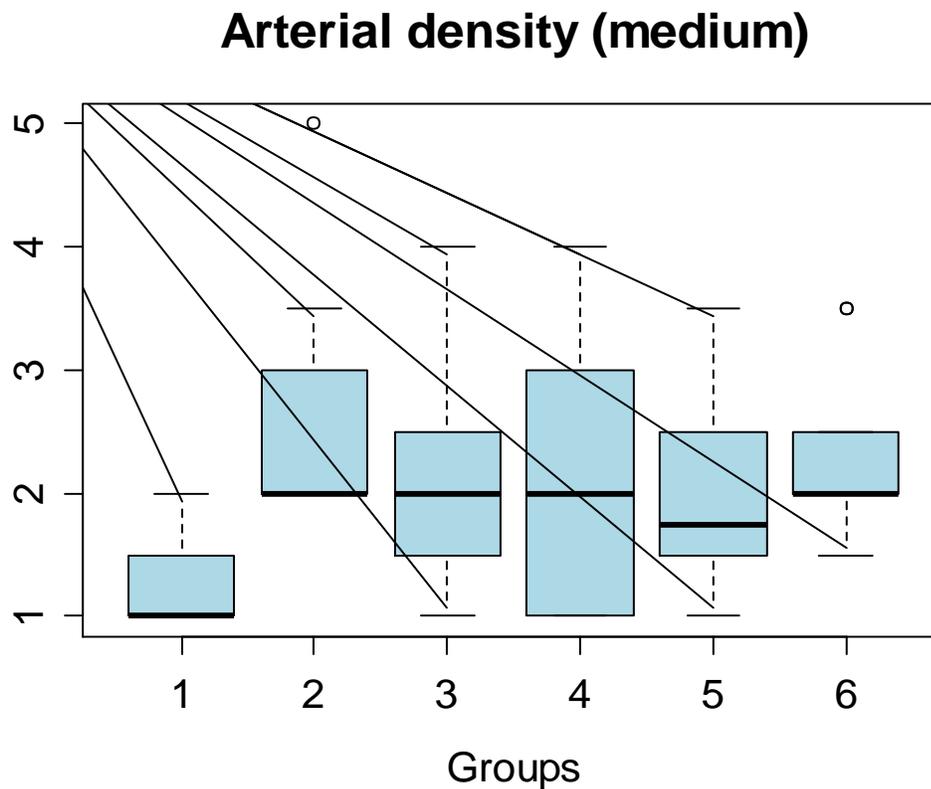
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Densidad arterial Promedio	Pulmón izq. Densidad arterial Desv. Std.	Pulmón izq. Densidad arterial mediana	Pulmón izq. Densidad arterial mínimo	Pulmón izq. Densidad arterial máximo
1	1.20	0.0472	1	1	2
2	3.00	1.8257	2	1	7
3	2.00	0.9428	2	1	4
4	2.09	1.0444	2	1	4
5	1.60	0.6992	1.5	1	3
6	2.30	0.8233	2	1	4

Figura 38. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad arteriolar media ambos pulmones

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

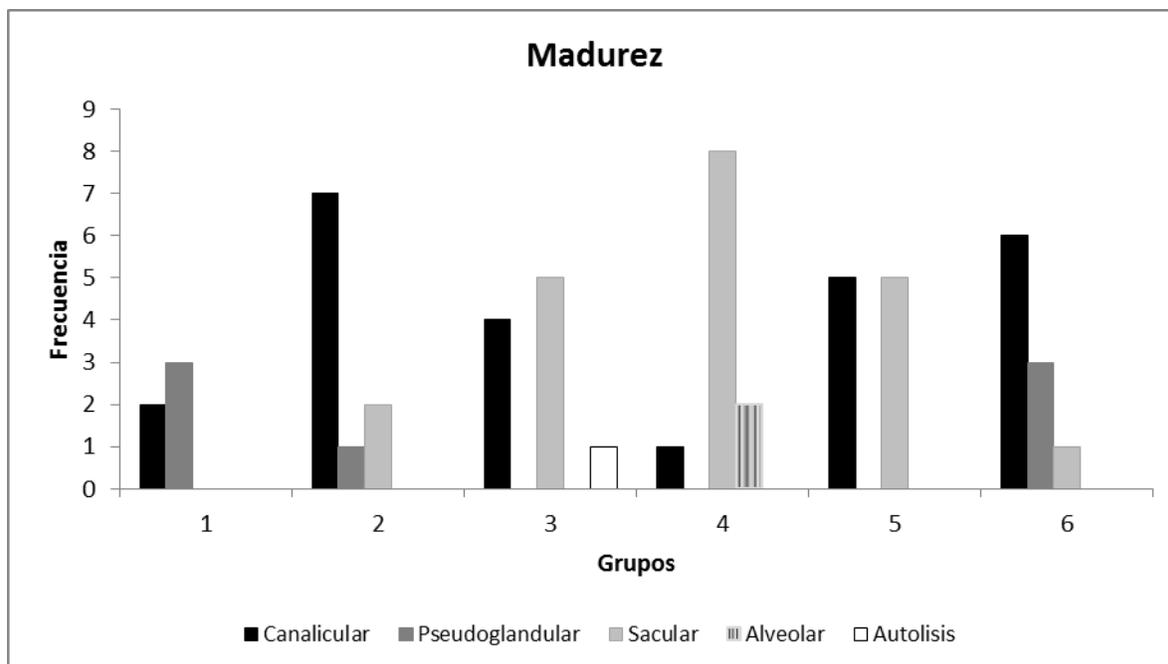


Grupo	Densidad arterial media Promedio	Densidad arterial media Desv. Std.	Densidad arterial media mediana	Densidad arterial media mínimo	Densidad arterial media máximo
1	1.30	0.4472	1	1	2
2	2.60	0.9944	2	2	5
3	2.10	0.9068	2	1	4
4	2.09	1.0681	2	1	4
5	1.90	0.7745	1.75	1	3.5
6	2.30	0.7149	2	1.5	3.5

## ESTADO MADURATIVO PULMONAR. Figura

Figura 39. Distribución de la evaluación microscópica de la madurez pulmonar fetal en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



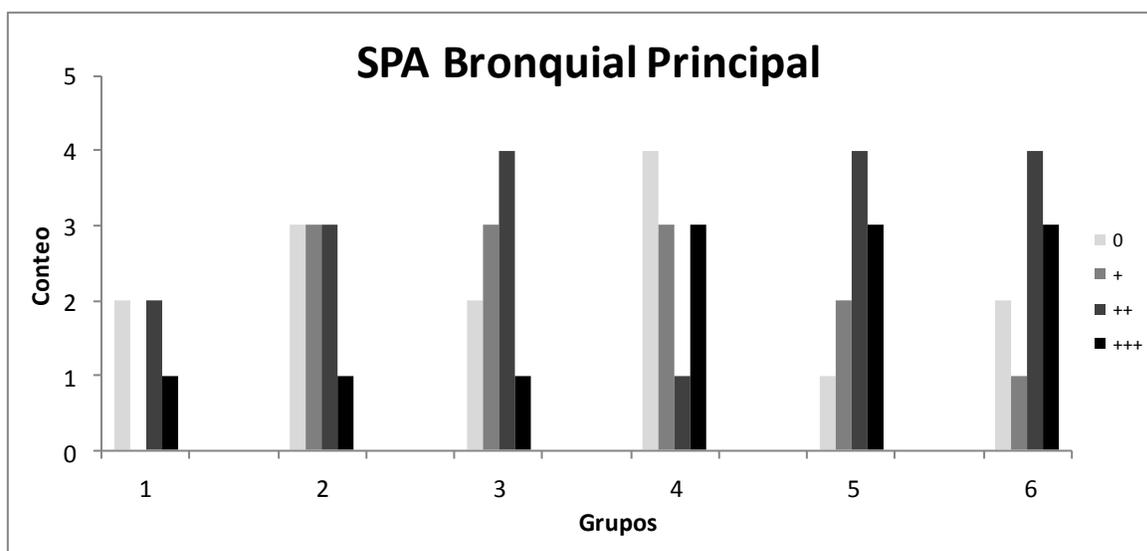
Madurez	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
n (%)						
Canalicular	2 (40)	7 (70)	4 (40)	1 (0,09)	5 (50)	6 (60)
Pseudoglandular	3 (60)	1 (10)	0	0	0	3 (30)
Sacular	0	2 (20)	5 (50)	8 (72,3)	5 (50)	1 (10)
Alveolar	0	0	0	2 (18,2)	0	0
Autolisis	0	0	1 (10)	0	0	0

**Pearson chi-cuadrado = 42.58 (p valor=0.002)**

## INMUNOHISTOQUIMICA. Figuras

Figura 40. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Surfactante Proteína A en el Bronquio principal (SPA.BrPPAL) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

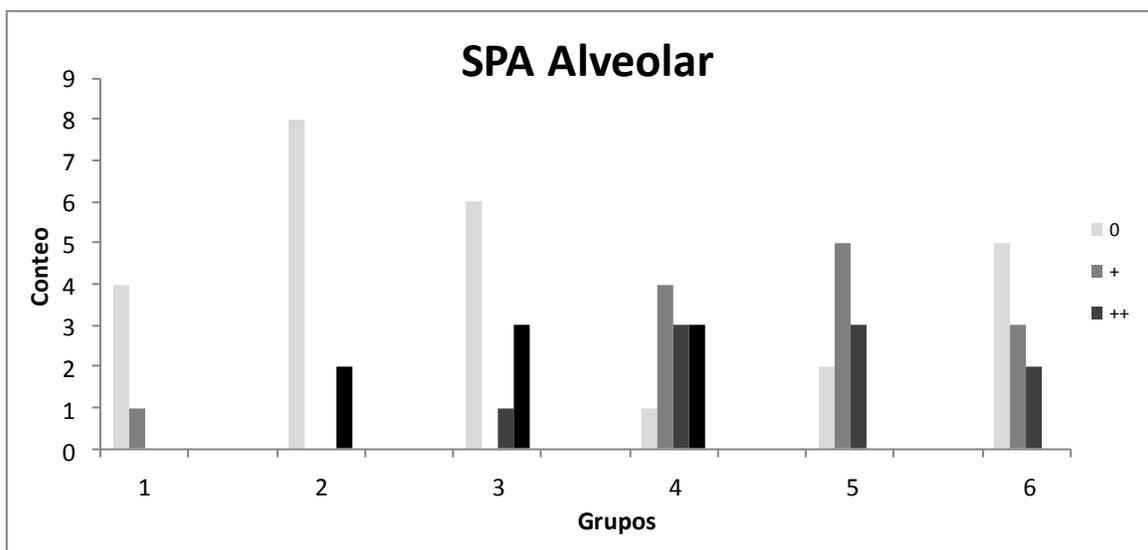


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>SPA Bronquial</b>						
0	2 (40)	3 (30)	2 (20)	4 (36,4)	1 (10)	2 (20)
+	0	3 (30)	3 (30)	3 (27,3)	2 (20)	1 (10)
++	2 (40)	3 (30)	4 (40)	1 (0,09)	4 (40)	4 (40)
+++	1 (20)	1 (10)	1 (10)	3 (27,3)	3 (30)	3 (30)

Pearson chi-cuadrado = 9.35 (p-valor=0.858)

Figura 41. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Surfactante Proteína A en el alvéolo (SPA.Alv) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

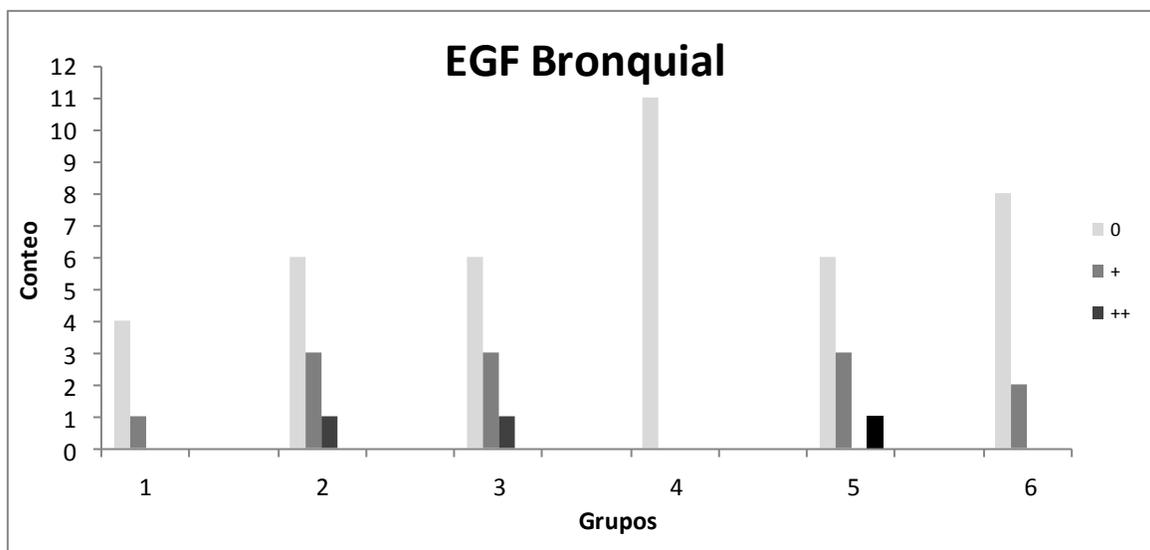


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>SPA Alveolar</b>						
0	4 (80)	8 (80)	6 (60)	1 (0,09)	2 (20)	5 (50)
+	1 (20)	0	0	4 (36,4)	5 (50)	3 (30)
++	0	0	1 (10)	3 (27,3)	3 (30)	2 (20)
+++	0	2 (20)	3 (30)	3 (27,3)	0	0

**Pearson chi-cuadrado = 29.27 (p-valor=0.015)**

Figura 42. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor epidérmico de crecimiento en el Bronquio principal (Epidermal growth factor. EGF.Br) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

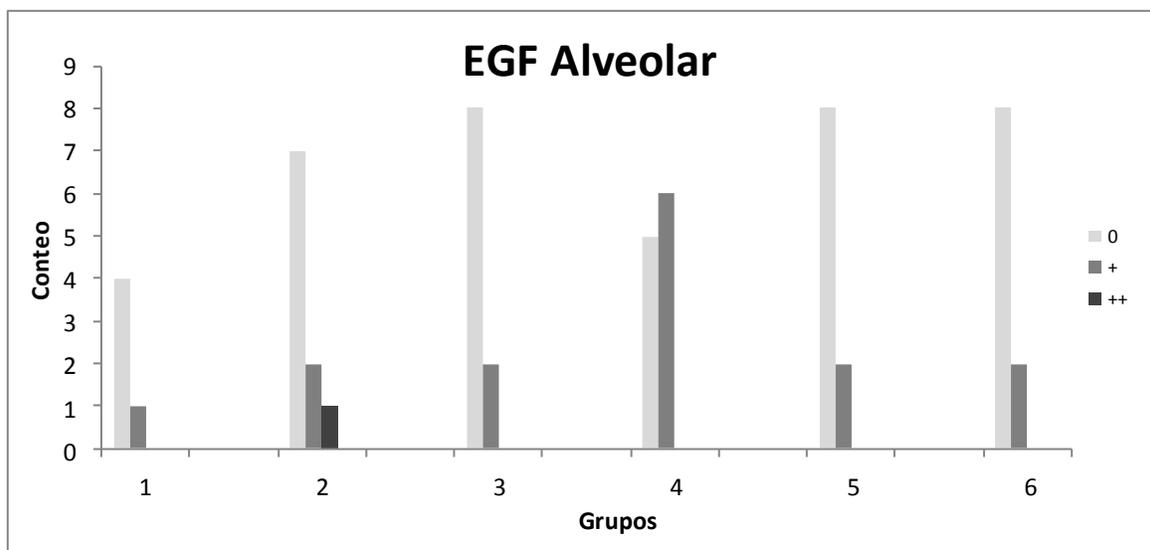


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>EGF Bronquial</b>						
0	4 (80)	6 (60)	6 (60)	11 (100)	6 (60)	8 (80)
+	1 (20)	3 (30)	3 (30)	0	3 (30)	2 (20)
++	0	1 (10)	1 (10)	0	0	0
+++	0	0	0	0	1 (10)	0

Pearson chi-cuadrado = 13.48 (p-valor=0.565)

Figura 43. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor epidérmico de crecimiento en el alvéolo (Epidermal growth factor. EGF.Alv) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

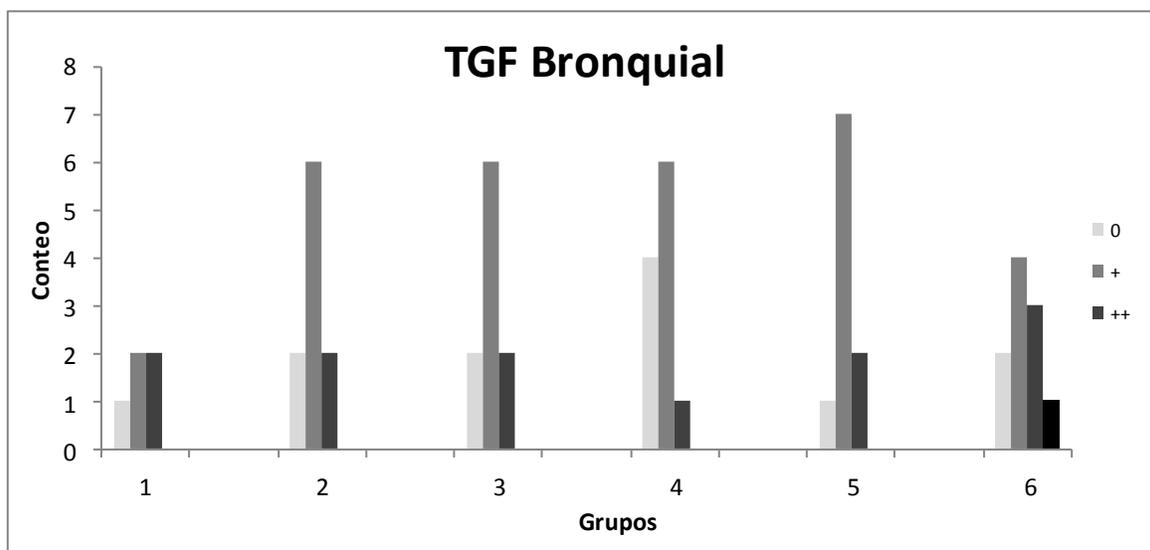


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>EGF Alveolar</b>						
0	4 (80)	7 (70)	8 (80)	5 (45,4)	8 (80)	8 (80)
+	1 (20)	2 (20)	2 (20)	6 (54,6)	2 (20)	2 (20)
++	0	1 (10)	0	0	0	0
+++	0	0	0	0	0	0

Pearson chi-cuadrado = 9.9 (p-valor=0.446)

Figura 44. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor trasformador de crecimiento en el bronquio (Transforming growth factor. TGF.Br) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

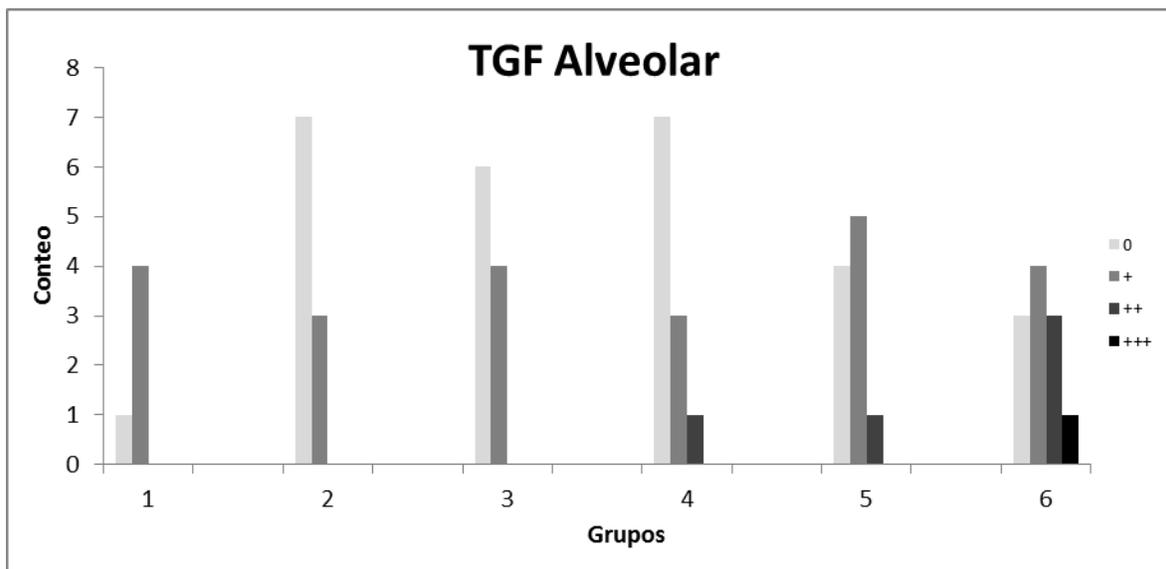


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>TGF Bronquial</b>						
0	1 (20)	2 (20)	2 (20)	4 (36,4)	1 (10)	2 (20)
+	2 (40)	6 (60)	6 (60)	6 (54,5)	7 (70)	4 (40)
++	2 (40)	2 (20)	2 (20)	1 (0,09)	2 (20)	3 (30)
+++	0	0	0	0	0	1 (10)

Pearson chi-cuadrado = 9.45 (p-valor=0.853)

Figura 45. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor trasformador de crecimiento en el alvéolo (Transforming growth factor. TGF.Alv) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

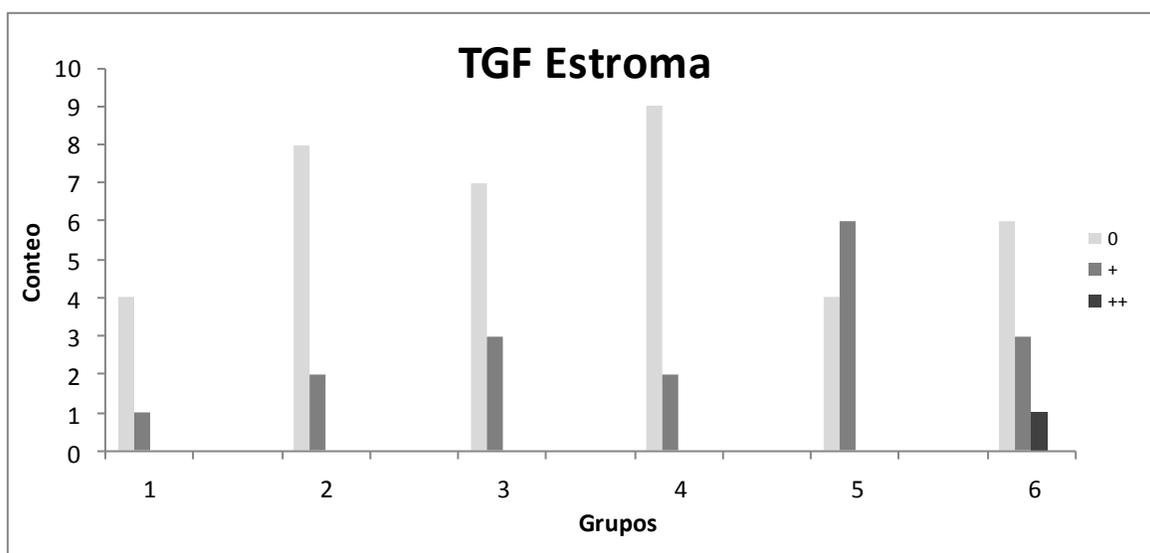


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>TGF Alveolar</b>						
0	1 (20)	7 (70)	6 (60)	7 (63,6)	4 (40)	3 (30)
+	4 (80)	3 (30)	4 (40)	3 (27,3)	5 (50)	5 (50)
++	0	0	0	1 (0,09)	1 (10)	2 (20)
+++	0	0	0	0	0	0

Pearson chi-cuadrado = 10.45 (p-valor=0.40)

Figura 46. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor trasformador de crecimiento en el estroma pulmonar (Transforming growth factor. TGF.Est) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

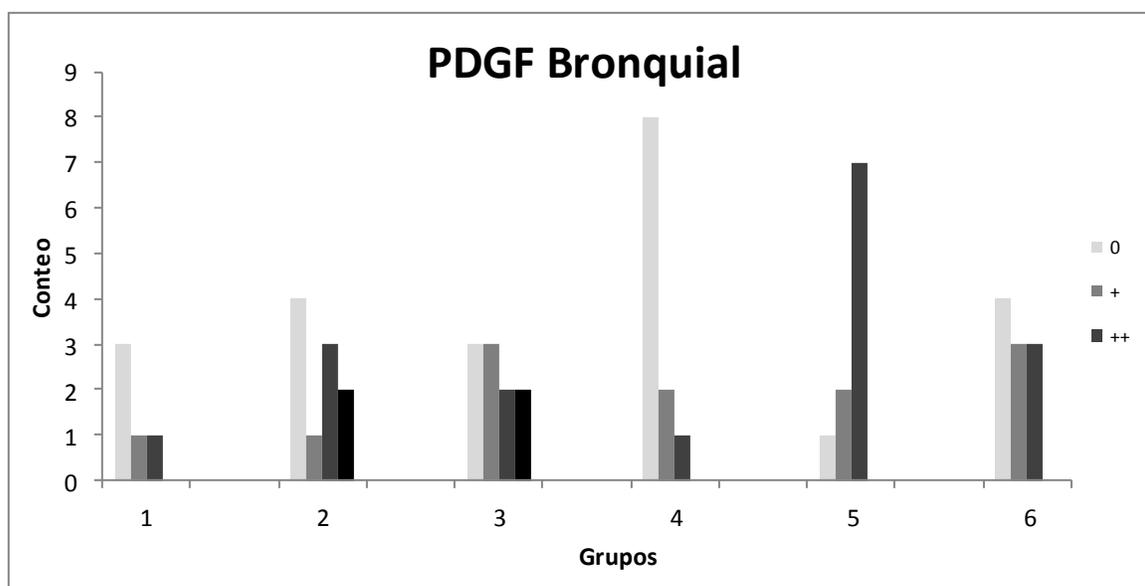


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>TGF Estromal</b>						
0	4 (80)	8 (80)	7 (70)	9 (81,8)	4 (40)	6 (60)
+	1 (20)	2 (20)	3 (30)	2 (18,2)	0	3 (30)
++	0	0	0	0	6 (60)	1 (10)
+++	0	0	0	0	0	0

Pearson chi-cuadrado = 10.44 (p-valor=0.402)

Figura 47. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el bronquio. (Platelet derived growth factor. PDGF.Br) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

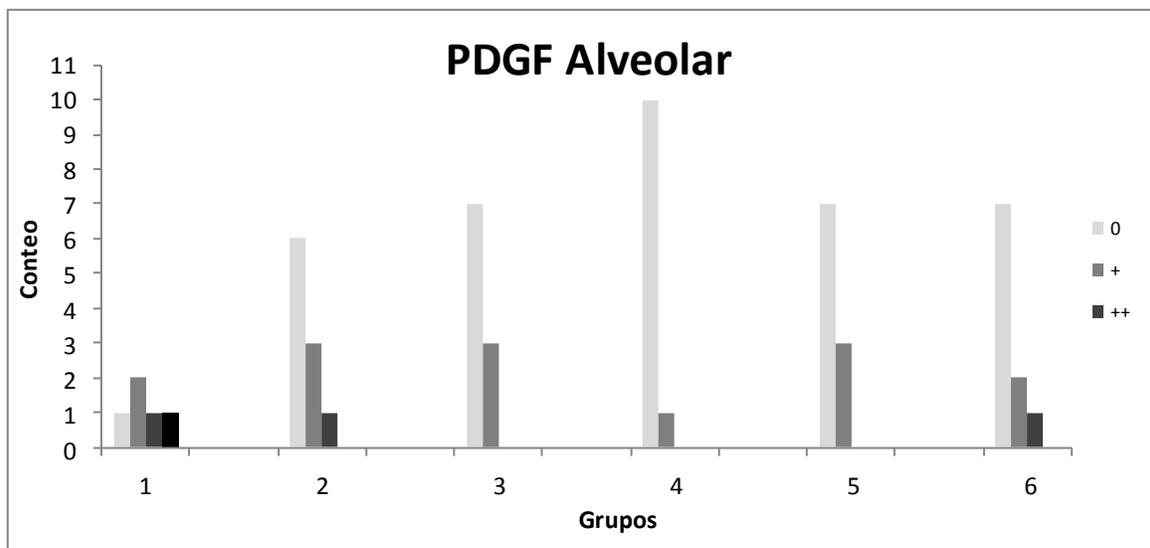


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>PDGF Bronquial</b>						
0	3 (60)	4 (40)	3 (30)	8 (72,3)	1 (10)	4 (40)
+	1 (20)	1 (10)	3 (30)	2 (18,2)	2 (20)	3 (30)
++	1 (20)	3 (30)	2 (30)	1 (0,09)	7 (70)	3 (30)
+++	0	2 (20)	2 (20)	0	0	0

Pearson chi-cuadrado = 21.68 (p-valor=0.116)

Figura 48. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el alvéolo (Platelet derived growth factor. PDGF. Alv) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

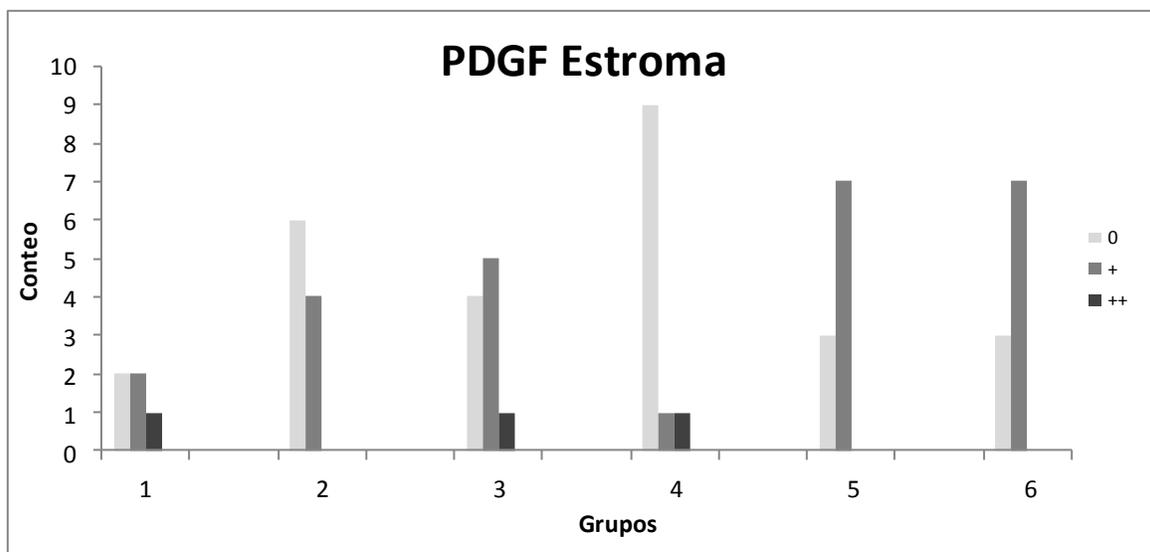


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>PDGF Alveolar</b>						
0	1 (20)	6 (60)	7 (70)	10 (90,9)	7 (70)	7 (70)
+	2 (40)	3 (30)	3 (30)	1 (0,09)	3 (30)	2 (20)
++	1 (20)	1 (10)	0	0	0	1 (10)
+++	1 (20)	0	0	0	0	0

Pearson chi-cuadrado = 19.29 (p-valor=0.201)

Figura 49. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el estroma del pulmón (Platelet derived growth factor. PDGF.Est) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



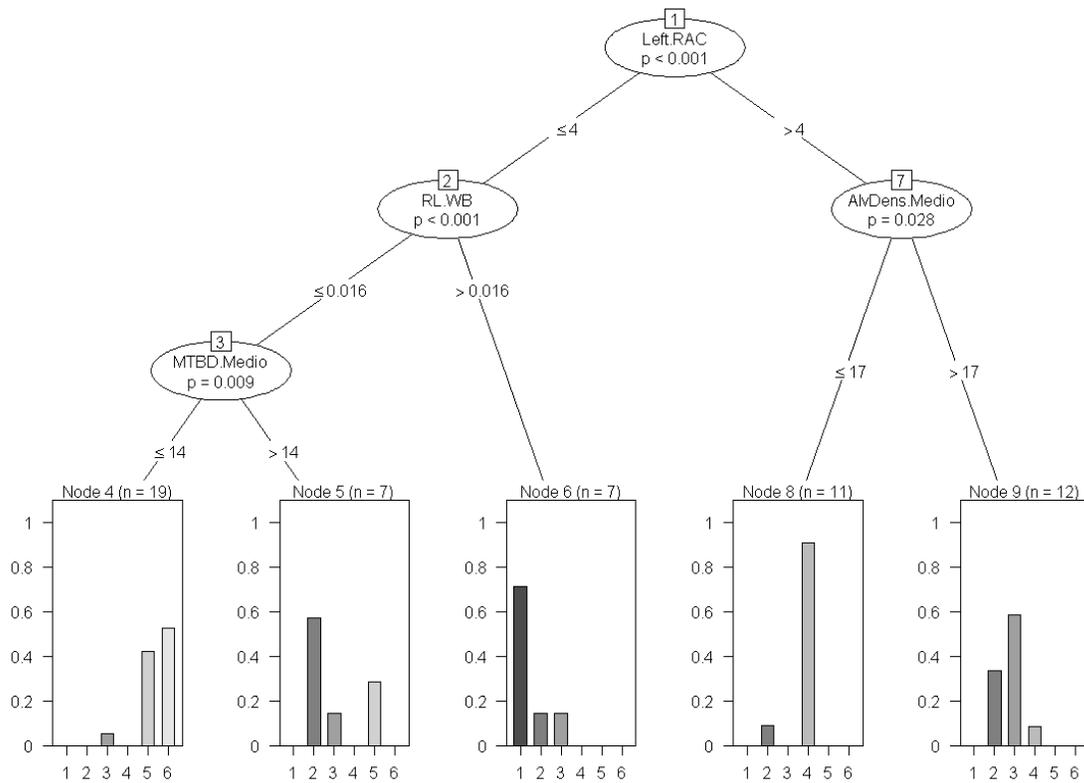
Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>PDGF Estromal</b>						
0	2 (40)	6 (60)	4 (40)	9 (81,8)	3 (30)	3 (30)
+	2 (40)	4 (40)	5 (50)	1 (0,091)	7 (70)	0
++	1 (20)	0	1 (10)	1 (0,091)	0	7 (70)
+++	0	0	0	0	0	0

Pearson chi-cuadrado = 14.60 (p-valor=0.147)

## Árbol de clasificación para los sujetos del estudio

Figura 50. Árbol de clasificación para los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

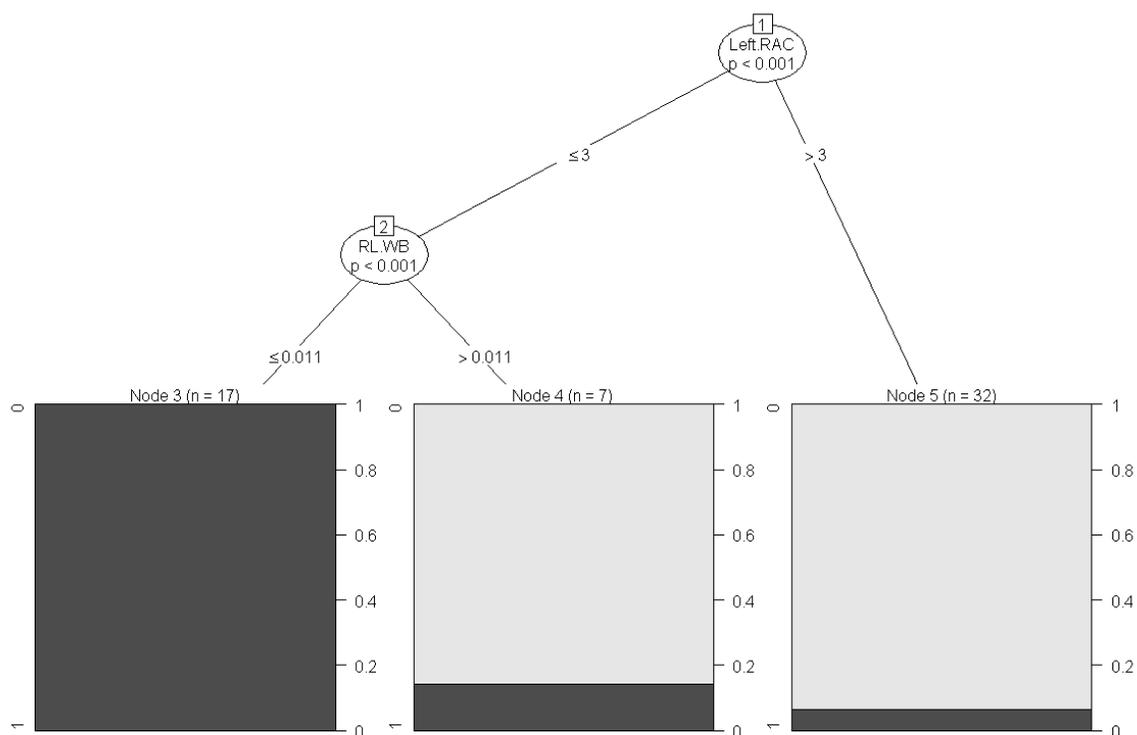
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Left RAC: Contaje alveolar radial pulmón izquierdo  
 RL.WB: Relación peso pulmón derecho/peso corporal  
 Alv Dens Medio: Densidad alveolar/bronquiolo mediana  
 MTBD Medio: Densidad bronquio terminal Media. Mediana

Figura 51. Árbol de clasificación comparativa para los pacientes en estudio; grupo de controles todas las edades gestacionales (grupo 1, 2, 3 y 4) vs casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. (Grupos 5 y 6). Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

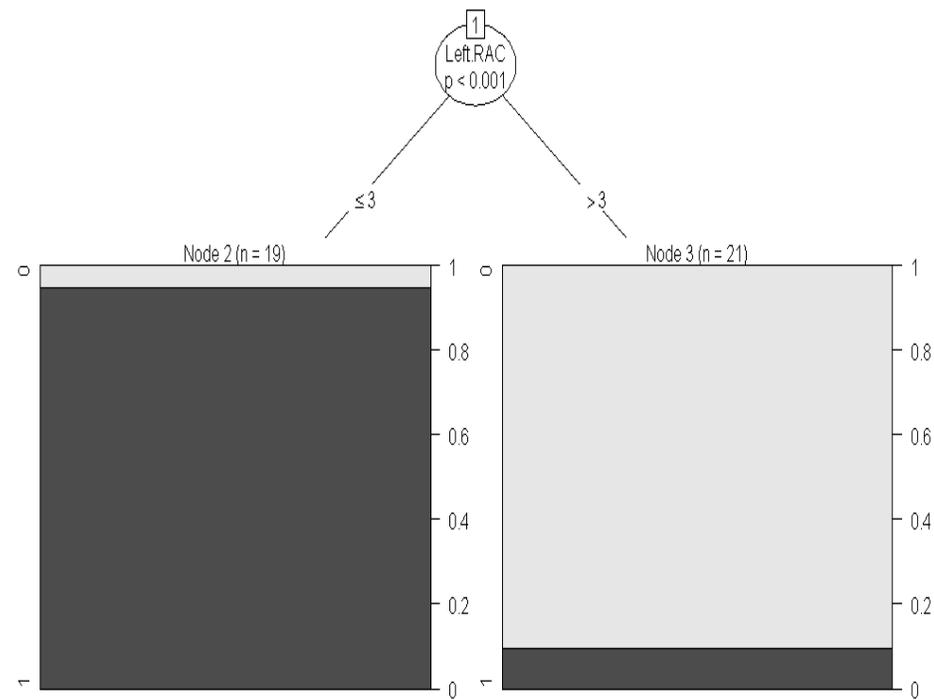


Left RAC: Contaje alveolar radial pulmón izquierdo  
 RL.WB: Relación peso pulmón derecho/peso corporal

Figura 52. Árbol de clasificación comparativa para los pacientes en estudio; grupo de controles edades gestacionales ajustadas 17- 28 semanas (grupo 2 y 3) vs casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. (Grupos 5 y 6). Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Left RAC: Contaje alveolar radial pulmón izquierdo



## **9. ANEXOS.**

## **9. ANEXOS.**

### **INDICE ANEXOS:**

#### **TABLAS.**

Tabla 1. Esquema del desarrollo anatómico y morfológico del pulmón humano

Tabla 2. Información sobre evaluaciones morfométricas en tejido pulmonar

Tabla 3. Evidencias disponibles sobre la potencial implicación de factores de crecimiento en el desarrollo pulmonar.

#### **TABLAS MORFOMETRIAS PULMONARES. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Tabla 4. Características clínicas y evaluaciones macroscópicas de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 5. Tabla comparativa controles y casos de las características clínicas y evaluaciones macroscópicas de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 6. Tabla comparativa de características generales pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6 Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 7. Tabla comparativa de características generales pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6. Resumen de significancias para test de medias

Tabla 8. Evaluaciones microscópicas: índices morfométricos de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 9. Tabla comparativa controles y casos de las evaluaciones microscópicas: índices morfométricos de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 10. Tabla comparativa de evaluaciones microscópicas: índices morfométricos pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6.

Tabla 11. Tabla comparativa de evaluaciones microscópicas: índices morfométricos pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6. Resumen de significancias para test de medias

Tabla 12. Evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 13. Tabla comparativa controles y casos de las evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 15. Tabla comparativa de las evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6.

Tabla 16. Tabla comparativa de las evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6. Resumen de significancias para test de medias

Tabla 16. Tabla comparativa controles y casos de las características clínicas, evaluaciones macroscópicas y evaluaciones microscópicas. Resumen de significancias para test de medias

Tabla 17. Tabla comparativa controles y casos de las características clínicas, evaluaciones macroscópicas y evaluaciones microscópicas. Resumen de significancias para test de medias para cada variable.

#### **TABLAS: INMUNOHISTOQUÍMICA**

Tabla 18.1. Evaluaciones microscópicas: inmunohistoquímica de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 18.2. Evaluaciones microscópicas: inmunohistoquímica de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Tabla 19.1. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 2 y 3 con grupos 5 y 6.

Tabla 19.2. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 2 y 3 con grupos 5 y 6.

Tabla 20.1. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 4 con grupos 5 y 6

Tabla 20.2. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 4 con grupos 5 y 6.

## **FIGURAS**

Figura 1. Inscripción y resultados de la selección de los controles y los casos

Figura 2. Distribución de los grupos de estudio por edad gestacional.

Figura 3. Distribución de los grupos de estudio por peso pulmón derecho

Figura 4. Distribución de los grupos de estudio por peso pulmón izquierdo

Figura 5. Distribución de los grupos de estudio por peso pulmonar total

Figura 6. Distribución de los grupos de estudio por peso corporal fetal.

Figura 7. Distribución de los grupos de estudio por relación peso pulmón derecho/peso corporal fetal.

Figura 8. Distribución de los grupos de estudio por relación peso pulmón izquierdo/peso corporal fetal.

Figura 9. Distribución de los grupos de estudio por relación peso pulmón total/peso corporal fetal.

Figura 10. Gráfico de dispersión comparando todos los grupos presentes en el análisis (individualmente).Peso pulmonar total (lung to) vs Peso corporal total (weigh body).

Figura 11.1. Correlación de medidas morfométricas características generales peso pulmonar total vs peso fetal en cada grupo de estudio

Figura 11.2. Correlación de medidas morfométricas características generales peso pulmonar total vs peso fetal en cada grupo de estudio

Figura 12. Gráfico de dispersión comparando controles y casos Peso corporal total (lung to) vs Peso corporal total (weigh body).

Figura 13. Gráfico de dispersión comparando controles (Grupo 2, 3) y casos (Grupos 5,6). Peso pulmonar total (lung to) vs. Peso corporal total (weigh body).

Figura 14. Gráfico de dispersión comparando casos Grupo 5 vs Grupo 6. Peso pulmonar total (lung to) vs. Peso corporal total (weigh body).

Figura 15. Gráfico de dispersión comparando casos Grupo 5 vs Grupo 6. Se ha eliminado uno de los valores extremos en el grupo 5. Peso pulmonar total (lung to) vs. Peso corporal total (weigh body).

Figura 16. Distribución de los grupos de estudio por medición del contaje alveolar radia (RAC) en el pulmón derecho.

Figura 17. Distribución de los grupos de estudio por medición del contaje alveolar radial (RAC) en el pulmón izquierdo.

Figura 18. Distribución de los grupos de estudio por medición del linear intercep (Lm) en pulmón derecho

Figura 19. Distribución de los grupos de estudio por la medición entre septos (linear intercep -Lm) máxima en pulmón derecho

Figura 20. Distribución de los grupos de estudio por la medición entre septos (linear intercep -Lm) en pulmón izquierdo

Figura 21. Distribución de los grupos de estudio por la medición entre septos (linear intercep -Lm) máxima en pulmón izquierdo

Figura 22. Distribución de los grupos de estudio por la medición entre septos (linear intercep -Lm) medio

Figura 23. Distribución de los grupos de estudio por la medición entre septos (linear intercep -Lm) máximo

Figura 24. Distribución de los grupos de estudio por la medición del grosor de la pared glandular. (thickness of linear intercep wall. Lmw) pulmón derecho

Figura 25. Distribución de los grupos de estudio por medición del grosor de la pared glandular ( thickness of linear intercep wall (Lmw) pulmón izquierdo

Figura 26. Distribución de los grupos de estudio por medición del grosor de la pared glandular ( thickness of linear intercep wall (Lmw) medio

Figura 27. Distribución de los grupos de estudio por medición del área alveolar pulmón derecho

Figura 28. Distribución de los grupos de estudio por medición del área alveolar pulmón izquierdo

Figura 29. Distribución de los grupos de estudio por medición área alveolar media. Ambos pulmones.

Figura 30. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad media terminal bronquial (mean terminal bronchial density. MTBD) pulmón derecho

Figura 31. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad media terminal bronquial (mean terminal bronchial density. MTBD) pulmón izquierdo

Figura 32. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad bronquial principal terminal (mean terminal bronchial density. MTBD) media ambos pulmones

Figura 33. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad alveolar pulmón derecho

Figura 34. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad alveolar pulmón izquierdo

Figura 35. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad alveolar media ambos pulmones

Figura 36. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad arteriolar pulmón derecho

Figura 37. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad arteriolar pulmón izquierdo

Figura 38. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad arteriolar media ambos pulmones

### **ESTADO MADURATIVO PULMONAR FIGURAS.**

Figura 39. Distribución de la evaluación microscópica de la madurez pulmonar fetal en los grupos de estudio

### **INMUNOHISTOQUIMICA. FIGURAS**

Figura 40. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Surfactante Proteína A en el Bronquio principal (SPA.BrPPAL) en los grupos de estudio

Figura 41. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Surfactante Proteína A en el alvéolo (SPA.Alv) en los grupos de estudio

Figura 42. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor epidérmico de crecimiento en el Bronquio principal (Epidermal growth factor. EGF.Br) en los grupos de estudio

Figura 43. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor epidérmico de crecimiento en el alvéolo (Epidermal growth factor. EGF.Alv) en los grupos de estudio

Figura 44. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor transformador de crecimiento en el bronquio (transforming growth factor. TGF.Br) en los grupos de estudio

Figura 45. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor transformador de crecimiento en el alvéolo (Transforming growth factor. TGF.Alv) en los grupos de estudio

Figura 46. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor transformador de crecimiento en el estroma pulmonar (Transforming growth factor. TGF.Est) en los grupos de estudio

Figura 47. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el bronquio. (Platelet derived growth factor. PDGF.Br) en los grupos de estudio

Figura 48. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el alvéolo (Platelet derived growth factor. PDGF.Alv) en los grupos de estudio.

Figura 49. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el estroma del pulmón (Platelet derived growth factor. PDGF.Est) en los grupos de estudio

#### **ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN PARA LOS SUJETOS DEL ESTUDIO**

Figura 50. Árbol de clasificación para los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Figura 51. Árbol de clasificación comparativa para los pacientes en estudio; grupo de controles todas las edades gestacionales (grupo 1, 2, 3 y 4) vs casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. (grupos 5 y 6). Autopsias fetales 1995-2002

Figura 52. Árbol de clasificación comparativa para los pacientes en estudio; grupo de controles edades gestacionales ajustadas 17- 28 semanas (grupo 2 y 3) vs casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. (grupos 5 y 6). Autopsias fetales 1995-2002

**TABLAS**

**Tabla 1. Esquema del desarrollo morfológico del pulmón humano**

<b>Períodos del desarrollo pulmonar humano</b>	
<b>Estadio</b>	<b>Evento Mayor</b>
<b>Pseudoglandular</b>	<b>Desarrollo del primordio pulmonar Diferenciación en bronquio, bronquiolos y conductos respiratorios</b>
<b>Canalicular</b>	<b>Vascularización. Continuación del desarrollo de los acinos</b>
<b>Sacular</b>	<b>Subdivisión de los sáculos alveolares</b>
<b>Alveolar</b>	<b>Desarrollo y ampliación del alvéolo Maduración microvascular</b>

**Tabla 2. Información sobre evaluaciones morfométricas y estado madurativo en tejido pulmonar**

Evaluación morfométrica	Significado	Descripción
Contaje alveolar radial (RAC)	Medida simple, objetiva de la relativa disminución de los alveolos.	Se traza una línea desde el centro de cada bronquiolo respiratorio, hasta el tejido conectivo más cercano en ángulo recto al epitelio. Se realiza el contaje de septos alveolares cortados por esta línea
Medición entre septos Lm (linear intercep)	Índice del tamaño alveolar	Promedio linear entre septos de las paredes alveolares.
Grosor de la pared glandular-Lmw (thickness of linear intercep wall)	Medida del grosor de la pared glandular.	Medida de la relación glándula-pared(Reid-index)
Densidad media terminal bronquial MTBD (mean terminal bronchial density)	Inversamente relacionada con el número de alvéolos suplidos por cada bronquiolo	Número de bronquiolos terminales en un campo de gran aumento (400x)
Estado madurativo pulmonar (pseudoglandular, canalicular, sacular o alveolar)	Evalúa el estado del desarrollo pulmonar intrauterino.	Grosor del intersticio alveolar Área de superficie alveolar .

**Tabla 3. Evidencias disponibles sobre la potencial implicación de factores de crecimiento en el desarrollo pulmonar**

Factor	Descripción	Funciones básicas	Papel en el desarrollo pulmonar	Distribución
Epidermal Growth Factor (EGF)	Unión a receptor específico EGF-Receptor que estimula un receptor de tiroxina-cinasa	Diferenciación de las células tipo II alveolares. Expresión y modulación de SP-A. Estimula la síntesis de fosfatidilcolina en el alvéolo.	Acelera la maduración del pulmón fetal, aumenta la alveolización (ovejas) Aumenta la distensibilidad pulmonar. Aumenta la producción de surfactante asociado a fosfolípidos (conejos). Estimula la síntesis de SP-A. Aumenta la diferenciación alveolar (monos). Estimula la síntesis de surfactante asociado a fosfolípidos y la diferenciación de las células tipo II alveolar. Estimula la morfogénesis bronquial. (in vitro- pulmón de ratas)	Inmunohistoquímica: Célula epitelial de la vía aérea en pulmón de ratones y humanos
Transforming Growth Factor $\beta$ (TGF)	Proteína dimérica. 40% homologa con EGF.	Regula la matriz extracelular. Aumenta la síntesis y secreción de proteínas de la matriz extracelular Inhibidor de la proliferación celular. Estimula la acumulación de matriz, Es quimiotáctico para fibroblastos, monocitos. Es angiogénico y puede inducir su propia transcripción.	Remodelación vascular pulmonar en ovejas	Inmunohistoquímica: Membrana basal del epitelio respiratorio. Mesénquima del pulmón
Platelet derived growth factor. (PDGF)	28 kD	Mitogénico y quimiotáctico para células musculares lisas y fibroblastos. Estimula la producción de células epiteliales y endoteliales.		
Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1)	Proteína nuclear de 38kD	Regulador del crecimiento pulmonar. Controlador de la expresión de proteínas del surfactante. Activa la transcripción de las proteínas del surfactante pulmonar.	Sin modificaciones en la distribución entre controles y casos con hernia diafragmática (Ovejas) (Humanos). Baja expresión de TTF-1 en el modelo de hernia diafragmática en ratas.	Inmunoanálisis TTF-1: Distribución nuclear continua en el epitelio bronquial y discontinua en la periferia del pulmón.
Keratinocyte growth factor (KGF) o Fibroblast Growth Factor 7	Producido en el mesénquima	Inductor del crecimiento pulmonar. Estimulador del pneumocito tipo II epitelial, in vivo e in vitro	Disminución de KGF en ovejas con Hernia Diafragmática. Hiperplasia de pneumocitos tipo II al introducirlo en tráquea de ratas.	Inmunohistoquímica: Mesénquima y epitelio celular epitelial
Insulin like growth factor I	Unión a receptor específico IGFI-Receptor	Estimula la diferenciación y proliferación celular. Modulador del crecimiento fetal. Estimula la proliferación de fibroblastos pulmonar	Disminución de IGF-I en hipoplasia pulmonar. (ovejas). Disminución de la expresión IGF-mRNA en CDH experimental	Western blot: Célula epitelial.
Bombesin like peptides (BLP)		Proliferación celular y diferenciación de las células tipo II y de células neuroendocrinas pulmonares. Induce diferenciación de múltiples tipos celulares Efecto mitogénico en el epitelio bronquial y fibroblastos.	Promueve el desarrollo pulmonar fetal. Inhibe la apoptosis del mesénquima en el desarrollo pulmonar fetal en ratas	Inmunoanálisis en células neuroendocrinas pulmonares.

## Tablas morfometrias pulmonares. Características generales

Tabla 4. Características clínicas y evaluaciones macroscópicas de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

<b>Morfometrias pulmonares Generales</b> Media ± DE	<b>Grupo 1</b> (n=5)	<b>Grupo 2</b> (n=10)	<b>Grupo 3</b> (n=10)	<b>Grupo 4</b> (n=11)	<b>Grupo 5</b> (n=10)	<b>Grupo 6</b> (n=10)
<b>Edad Gestacional</b>						
Media ± DE	14,4 ± 1,51	21 ± 1,94	24,1 ± 0,87	33,1 ± 3,6	21,7 ± 4,78	20,5 ± 1,51
Mediana (RIQ)	14 (13.5-16)	21.5 (20.2-22)	24 (24-24)	33 (31-34.5)	20.5 (19.2-21)	20.5 (19.5-22)
<b>Peso Pulmonar</b>						
Derecho	2,5 ± 0,94	7,8 ± 4,05	9,6 ± 4,5	21,9 ± 12,05	2,71 ± 3,1	4,04 ± 1,92
Izquierdo	1,9 ± 0,62	6,8 ± 4,2	7,33 ± 3,45	17,5 ± 8,8	2,25 ± 3,2	3,5 ± 1,5
Total	4,4 ± 1,56	14,6 ± 8,3	16,5 ± 7,2	39,4 ± 20,8 1722,9 ±	4,9 ± 6,3	7,5 ± 3,44 513,1 ±
<b>Peso corporal</b>	107,2 ± 63,1	430,6 ± 181,4	669,7 ± 342,1	846,1	511,3 ± 484,8	160,4
<b>Razón peso pulmonar/peso corporal</b>						
Derecho	0,024 ± 0,004	0,18 ± 0,005	0,15 ± 0,005	0,012 ± 0,004	0,005 ± 0,003	0,008 ± 0,002
Izquierdo	0,019 ± 0,0036	0,16 ± 0,0071	0,011 ± 0,0047	0,0102 ± 0,0025	0,0038 ± 0,0021	0,00704 ± 0,0025
Total	0,044 ± 0,0082	0,034 ± 0,013	0,026 ± 0,0101	0,023 ± 0,007	0,0093 ± 0,0044	0,015 ± 0,005

Tabla 5. Tabla comparativa controles y casos de las características clínicas y evaluaciones macroscópicas de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Grupos 1,2,3 y 4 Vs Grupos 5 y 6	Controles (Grupos 1, 2, 3 y 4) n = 36 Media ± DE	Casos (Grupos 5 y 6) n = 20 Media ± DE	Valor de P
<b>Edad gestacional</b>	24,63 ± 6,8	21,1 ± 3,507	0.0054
<b>Peso Pulmonar</b>			
Derecho	11,87 ± 10,087	3,37 ± 2,628	<0.001
Izquierdo	9,54 ± 7,87	2,86 ± 2,54	<0.001
Total	21,31 ± 17,85	6,24 ± 5,12	<0.001
<b>Peso corporal</b>	847 ± 788,25	512,21 ± 351,46	0.1061
<b>Razón peso pulmonar/peso corporal</b>			
Derecho	0,0166 ± 0,00645	0,00673 ± 0,00293	<0.001
Izquierdo	0,0135 ± 0,00578	0,00546 ± 0,00281	<0.001
Total	0,03015 ± 0,01205	0,0121 ± 0,00544	<0.001

Tabla 6. Tabla comparativa de características generales pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6

Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Grupos 2 y 3 Vs Grupos 5 y 6	Sanos (grupos 2,3)	Casos (grupos 5 y 6)	Valor P
	n = 20 Media ± DE	n = 20 Media ± DE	
<b>Edad gestacional</b>	22,55 ± 2,16	21,1 ± 3,507	0.0025
<b>Peso Pulmonar</b>			
Derecho	8,695 ± 4,27	3,375 ± 2,628	<0.001
Izquierdo	7,095 ± 3,769	2,865 ± 2,5404	<0.001
Total	15,59 ± 7,59	6,24 ± 5,12	<0.001
<b>Peso corporal</b>	550,19 ± 293,32	512,21 ± 351,46	<0.001
<b>Razón peso pulmonar/peso corporal</b>			
Derecho	0,0167 ± 0,00595	0,00673 ± 0,0029	<0.001
Izquierdo	0,0139 ± 0,0063	0,00546 ± 0,00281	<0.001
Total	0,0306 ± 0,01218	0,01219 ± 0,00544	<0.001

Tabla 7. Tabla comparativa de características generales pulmonares grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6 .Resumen de significancias para test de medias

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable	Prueba t	Df	Valor p	IC 95%	Media grupo 2-3	Media grupo 5-6
Edad gestacional	1.5734	31.629	0.1256	-0.43-3.33	22.55	21.10
Peso pulmón derecho	4.7424	31.574	$4.316 \times 10^{-6}$	3.03-7.61	8.695	3.375
Peso pulmón izquierdo	4.1619	33.310	0.00021	2.16-6.29	7.095	2.865
Peso pulmonar total	4.5664	33.322	$6.46 \times 10^{-5}$	5.19-13.51	15.59	6.24
Peso fetal	0.371	36.822	0.7127	-169.46-245.42	550.19	512.22
Peso pulmón derecho/Peso fetal	6.7443	27.726	$2.664 \times 10^{-7}$	0.0069-0.0131	0.0167	0.0067
Peso pulmón izquierdo / Peso fetal	5.425	26.137	$1.08 \times 10^{-5}$	0.0053-0.0116	0.0139	0.0054
Peso pulmonar total / peso fetal	6.1913	26.291	$1.43 \times 10^{-6}$	0.0123-0.0246	0.0306	0.0122

## Tablas evaluaciones microscópicas e índices morfométricos

Tabla 8. Evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a: contaje alveolar radial (RAC) pulmonar, medición entre septos (linear intercep-Lm) y grosor de la pared glandular (thickness of linear intercep wall – Lmw) de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Índices morfométricos Media ± DE	Grupo 1 (n=5)	Grupo 2 (n=10)	Grupo 3 (n=10)	Grupo 4 (n=11)	Grupo 5 (n=10)	Grupo 6 (n=10)
<b>Contaje alveolar radial. (RAC) Pulmonar</b>						
Derecho	3 ± 0,71	4,3 ± 1,06	5,2 ± 0,63	5,8 ± 0,404	2,8 ± 0,78	2,9 ± 0,99
Izquierdo	2,6 ± 0,54	4,5 ± 0,85	5,1 ± 0,87	5,27 ± 0,46	2,5 ± 0,71	2,7 ± 0,82
<b>Medición entre septos. Linear intercep (Lm)</b>						
Derecho	0,0201 ± 0,0044	0,019 ± 0,0043	0,022 ± 0,0055	0,03 ± 0,0061	0,02 ± 0,0122	0,017 ± 0,004
Derecho max	0,026 ± 0,0046	0,026 ± 0,0074	0,03 ± 0,008	0,033 ± 0,007	0,025 ± 0,015	0,023 ± 0,0072
Izquierdo	0,018 ± 0,002	0,0202 ± 0,0059	0,021 ± 0,0035	0,03 ± 0,006	0,022 ± 0,014	0,0158 ± 0,0032
Izquierdo max	0,024 ± 0,004	0,027 ± 0,0092	0,03 ± 0,0057	0,034 ± 0,0078	0,0276 ± 0,017	0,0205 ± 0,0042
Medio	0,019 ± 0,003	0,027 ± 0,0049	0,022 ± 0,0043	0,029 ± 0,006	0,021 ± 0,013	0,016 ± 0,0037
Max general	0,026 ± 0,0046	0,029 ± 0,008	0,031 ± 0,0072	0,0353 ± 0,0074	0,0277 ± 0,0174	0,023 ± 0,00605
<b>Grosor de la pared glandular. Thickness of linear intercep wall (Lmw)</b>						
Derecho	0,0267 ± 0,0057	0,0213 ± 0,0045	0,0195 ± 0,0051	0,0168 ± 0,0028	0,0221 ± 0,0059	0,0198 ± 0,00208
Izquierdo	0,028 ± 0,0096	0,0193 ± 0,0034	0,0197 ± 0,00547	0,0174 ± 0,00217	0,0209 ± 0,0055	0,0196 ± 0,0055
Medio	0,0262 ± 0,0054	0,0203 ± 0,00371	0,0196 ± 0,0052	0,0171 ± 0,0024	0,0215 ± 0,0044	0,0197 ± 0,0033

Tabla 9. Tabla comparativa controles y casos de las evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a: contaje alveolar radial (RAC) pulmonar, medición entre septos (linear intercep-Lm) y grosor de la pared glandular (thickness of linear intercep wall – Lmw) de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002  
Autopsias fetales 1995-2002

Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Grupos 1,2,3 y 4 Vs Grupos 5 y 6	Sanos (Grupos 1, 2, 3 y 4)	Casos (Grupos 5 y 6)	Valor de P
	n = 36 Media ± DE	n = 20 Media ± DE	
<b>Contaje alveolar radial (RAC) Pulmonar</b>			
Derecho	4,833 ± 1,183	2,85 ± 0,875	<0.001
Izquierdo	4,638 ± 1,125	2,6 ± 0,754	<0.001
<b>Medición entre septos. Linear intercep (Lm)</b>			
Derecho	0,02335 ± 0,0065	0,01904 ± 0,0091	0.0028
Derecho máx.	0,0299 ± 0,00744	0,02411 ± 0,0115	0.0022
Izquierdo	0,0231 ± 0,0065	0,0191 ± 0,0105	0.0004
Izquierdo máx.	0,0294 ± 0,00803	0,0241 ± 0,0129	0.0008
Medio	0,0232 ± 0,0063	0,0191 ± 0,0097	0.0003
Max general	0,0313 ± 0,00787	0,0256 ± 0,0128	0.0012
<b>Grosor de la pared glandular. Thickness of linear intercep wall (Lmw)</b>			
Derecho	0,0202 ± 0,0053	0,0209 ± 0,0044	0.2663
Izquierdo	0,0201 ± 0,0058	0,0202 ± 0,00471	0.7004
Medio	0,0199 ± 0,00488	0,02064 ± 0039	0.4117

Tabla 10. Tabla comparativa de evaluaciones microscópicas: índices morfométricos pulmonares correspondientes a: contaje alveolar radial (RAC) pulmonar, medición entre septos (linear intercep-Lm) y grosor de la pared glandular (thickness of linear intercep wall – Lmw) de los grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6.

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Grupos 2 y 3 Vs Grupos 5 y 6	Sanos (grupos 2,3) n = 20 Media ± DE	Casos (grupos 5 y 6) n = 20 Media ± DE	Valor P
<b>Contaje alveolar radial. (RAC) Pulmonar</b>			
Derecho	4,75 ± 0,966	2,85 ± 0,875	<0.001
Izquierdo	4,8 ± 0,894	2,6 ± 0,754	<0.001
<b>Medición entre septos. Linear intercep (Lm)</b>			
Derecho	0,02106 ± 0,0052	0,01904 ± 0,00915	0.0515
Derecho max	0,0285 ± 0,0076	0,0241 ± 0,0115	0.0284
Izquierdo	0,02072 ± 0,0047	0,0191 ± 0,010507	0.0102
Izquierdo max	0,0278 ± 0,0075	0,0241 ± 0,0129	0.0149
Medio	0,0208 ± 0,00468	0,0191 ± 0,0097	0.0080
Max general	0,0303 ± 0,0079	0,0256 ± 0,0128	0.0149
<b>Grosor de la pared glandular. Thickness of linear intercep wall (Lmw)</b>			
Derecho	0,0204 ± 0,0048	0,02097 ± 0,00447	0.5161
Izquierdo	0,0195 ± 0,0044	0,0202 ± 0,00471	0.8076
Medio	0,0199 ± 0,0044	0,0206 ± 0,0039	0.6359

Tabla 11. Tabla comparativa de evaluaciones microscópicas: índices morfométricos pulmonares correspondientes a: contaje alveolar radial (RAC) pulmonar, medición entre septos (linear intercep-Lm) y grosor de la pared

glandular (thickness of linear intercep wall – Lmw) de los grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6. Resumen de significancias para test de medias

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable	Prueba t	Df	Valor p	IC 95%	Media grupo 2-3	Media grupo 5-6
Contaje alveolar radial (RAC) Pulmón derecho	6.5169	37.631	1.166 x 10 <sup>-7</sup>	1.31-2.49	4.75	2.85
Contaje alveolar radial (RAC) Pulmón izquierdo	8.4106	36.942	4.158 x 10 <sup>-10</sup>	1.67-2.73	4.8	2.6
Linear intercep (Lm) Pulmón derecho	0.8593	30.125	0.397	-0.0027-0.0068	0.021	0.019
Linear intercep máximo (Lm-máx.) Pulmón derecho	1.4369	32.984	0.160	-0.0018-0.0107	0.029	0.024
Linear intercep (Lm) Pulmón izquierdo	0.06213	26.432	0.540	-0.0036-0.0191	0.021	0.019
Linear intercep máximo (Lm-máx.) Pulmón izquierdo	1.1201	30.531	0.271	-0.0030-0.0105	0.028	0.024
Linear intercep medio (Lm-med.)	0.7526	27.392	0.4581	-0.0031-0.0067	0.021	0.019
Linear intercep máximo (Lm-máx.)	1.3711	31.682	0.18	-0.0023-0.0115	0.030	0.026
Lmw (thickness of linear intercep wall) Lmw Pulmón derecho	-0.3935	37.793	0.6962	-0.0036-0.0024	0.020	0.021
Lmw (thickness of linear intercep wall) Lmw Pulmón izquierdo	-0.4991	37.863	0.621	-0.0037-0.0022	0.020	0.020
Lmw (thickness of linear intercep wall) Lmw mediana	-0.4914	37.467	0.626	-0.0033-0.0020	0.020	0.021

Tabla 12. Evaluaciones microscópicas: índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo: área alveolar, densidad terminal bronquial media. (Mean terminal bronchial density MTBD),

densidad alveolar y densidad arterial pulmonar de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.

Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.

Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Índices morfométricos Media ± DE	Grupo 1 (n=5)	Grupo 2 (n=10)	Grupo 3 (n=10)	Grupo 4 (n=11)	Grupo 5 (n=10)	Grupo 6 (n=10)
<b>Área alveolar pulmonar</b>						
Derecha	0,00029 ± 0,000088	0,00029 ± 0,00015	0,00041 ± 0,00021	0,00066 ± 0,00041	0,00043 ± 0,00053	0,00023 ± 0,000104
Izquierda	0,000284 ± 0,000069	0,00032 ± 0,00012	0,00032 ± 0,00012	0,00072 ± 0,000405	0,00054 ± 0,00074	0,000203 ± 0,000071
Medio	0,00028 ± 0,000068	0,000322 ± 0,0000187	0,00037 ± 0,000162	0,000697 ± 0,000407	0,00049 ± 0,000642	0,00022 ± 0,000084
<b>Densidad media terminal bronquial. Mean terminal bronchial density (MTBD)</b>						
Derecho	14 ± 5,04	24,7 ± 8,92	17,8 ± 3,765	16,1 ± 9,235	11,4 ± 6,27	6,4 ± 2,796
Izquierdo	14 ± 5,049	21,8 ± 7,067	18,1 ± 4,77	16,54 ± 8,14	11,7 ± 5,41	5,5 ± 2,83
Medio	14 ± 5,049	23,25 ± 7,524	17,95 ± 3,52	16,32 ± 8,58	11,55 ± 5,479	5,95 ± 2,733
<b>Densidad alveolar</b>						
Derecha	22,8 ± 8,04	24,5 ± 7,16	21,5 ± 2,953	12,181 ± 3,97	17,7 ± 6,481	20,1 ± 3,81
Izquierda	22,8 ± 8,04	23,7 ± 6,25	20,5 ± 4,24	12,36 ± 4,08	19,3 ± 7,83	19,9 ± 5,85
Medio	22,8 ± 8,043	24,1 ± 6,017	21,1 ± 2,99	12,27 ± 4,041	17,5 ± 6,32	20 ± 4,84
<b>Densidad arterial pulmonar</b>						
Derecha	1,4 ± 0,547	2,2 ± 0,421	2,2 ± 0,918	2,09 ± 1,13	2,2 ± 1,135	2,3 ± 0,823
Izquierda	1,2 ± 0,4472	3 ± 1,825	2 ± 0,942	2,091 ± 1,044	1,6 ± 0,699	2,3 ± 0,823
Medio	1,3 ± 0,447	2,6 ± 0,994	2,1 ± 0,906	2,091 ± 1,07	1,9 ± 0,774	2,3 ± 0,714

Tabla 13. Tabla comparativa controles y casos de las evaluaciones microscópicas, índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo: área alveolar, densidad

media terminal bronquial. (Mean terminal bronchial density MTBD), densidad alveolar y densidad arterial pulmonar de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

GRUPOS 1, 2, 3 Y 4 (n = 36) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Grupos 1,2,3 y 4 Vs Grupos 5 y 6	Sanos (Grupos 1, 2, 3 y 4) n = 36 Media ± DE	Casos (Grupos 5 y 6) n = 20 Media ± DE	Valor de P
<b>Área alveolar pulmonar</b>			
Derecha	0,00044 ± 0,000306	0,0003 ± 0,00039	0.0019
Izquierda	0,00044 ± 0,00031	0,000374 ± 0,00054	0.0010
Medio	0,00044 ± 0,000305	0,000354 ± 0,000467	0.0006
<b>Densidad media terminal bronquial. Mean terminal bronchial density (MTBD)</b>			
Derecho	18,66 ± 8,197	8,9 ± 5,379	<0.001
Izquierdo	18,083 ± 6,901	8,6 ± 5,275	<0.001
Medio	18,375 ± 7,253	8,75 ± 5,1003	<0.001
<b>Densidad alveolar</b>			
Derecha	19,66 ± 7,348	18,9 ± 5,32	0.6130
Izquierda	19,22 ± 7,04	19,6 ± 6,73	0.7190
Medio	19,47 ± 6,95	18,75 ± 5,48	0.7129
<b>Densidad arterial pulmonar</b>			
Derecha	2,055 ± 0,86	2,25 ± 0,966	0.5540
Izquierda	2,194 ± 1,33	1,95 ± 0,825	0.7712
Medio	2,125 ± 0,988	2,1 ± 0,753	0.8748

Tabla 14. Tabla comparativa de las evaluaciones microscópicas, índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo: área alveolar, densidad media terminal bronquial. (Mean

terminal bronchial density MTBD), densidad alveolar y densidad arterial pulmonar grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6.

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Grupos 2 y 3 Vs Grupos 5 y 6	Sanos (grupos 2,3)	Casos (grupos 5 y 6)	Valor P
	n = 20	n = 20	
	Media ± DE	Media ± DE	
<b>Área alveolar pulmonar</b>			
Derecha	0,00035 ± 0,000191	0,00033 ± 0,00039	0.0313
Izquierda	0,000335 ± 0,00018	0,000374 ± 0,000545	0.0336
Medio	0,000348 ± 0,00017	0,00035 ± 0,00046	0.0185
<b>Densidad media terminal bronquial. Mean terminal bronchial density (MTBD)</b>			
Derecho	21,25 ± 7,54	8,9 ± 5,38	<0.001
Izquierdo	19,955 ± 6,16	8,6 ± 5,275	<0.001
Medio	20,6 ± 6,33	8,75 ± 5,10	<0.001
<b>Densidad alveolar</b>			
Derecha	23 ± 5,553	18,9 ± 5,32	0.0319
Izquierda	22,1 ± 5,45	19,6 ± 6,73	0.4312
Medio	22,6 ± 4,876	18,75 ± 5,485	0.0617
<b>Densidad arterial pulmonar</b>			
Derecha	2,2 ± 0,696	2,25 ± 0,966	0.8881
Izquierda	2,5 ± 1,504	1,95 ± 0,825	0.2930
Medio	2,35 ± 0,961	2,1 ± 0,754	0.4154

Tabla 15. Tabla comparativa de las evaluaciones microscópicas, índices morfométricos correspondientes a densidad alveolar/bronquiolo y densidad arteriolar/bronquiolo: área alveolar, densidad media terminal bronquial. (Mean

terminal bronchial density MTBD), densidad alveolar y densidad arterial pulmonar grupos 2 y 3 con grupos 5 y 6. Resumen de significancias para test de medias

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable	Prueba t	Df	Valor p	IC 95%	Media grupo 2-3	Media grupo 5-6
Área alveolar Pulmón derecho	0.2719	27.575	0.788	-0.0002-0.0002	0.0004	0.0003
Área alveolar Pulmón izquierdo	-0.2997	23.129	0.7671	-0.0003-0.0004	0.0003	0.0004
Área alveolar mediana	-0.0539	24.103	0.9575	-0.0002-0.0002	0.0004	0.0004
Densidad media terminal bronquial (MTBD) Pulmón derecho	5.9602	34.349	9.34 x 10 <sup>-7</sup>	8.14-16.56	21.25	8.9
Densidad media terminal bronquial (MTBD) Pulmón izq.	6.2536	37.107	2.81 x 10 <sup>-7</sup>	7.67-15.03	19.95	8.60
Densidad media terminal bronquial (MTBD) mediana	6.5179	36.351	1.36 x 10 <sup>-7</sup>	8.16-15.54	20.6	8.75
Densidad alveolar Pulmón derecho	2.3841	37.93	0.022	0.6184-7.58	23.0	18.9
Densidad alveolar Pulmón izq.	1.2894	36.426	0.021	-1.431-6.431	22.1	19.6
Densidad alveolar Mediana	2.3458	37.485	0.024	0.526-7.174	22.6	18.75
Densidad arterial Pulmón derecho	-0.1878	34.525	0.8522	-0.5909-0.4909	2.20	2.25
Densidad arterial Pulmón izq.	1.4334	29.493	0.1623	-0.234-1.334	2.50	1.95
Densidad arterial Mediana	0.9153	35.961	0.3661	-.0304-0.804	2.35	2.10

Tabla 16. Tabla comparativa controles y casos de las características clínicas, evaluaciones macroscópicas y evaluaciones microscópicas. Resumen de significancias para test de medias

GRUPOS 1, 2, 3 Y 4 (n = 36) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable Comparativo 1,2,3,4 vs 5,6	p valor	Diferencia significativa	Variable Comparativo 1,2,3,4 vs 5,6	p valor	Diferencia significativa
Edad gestacional	0.0132	Si	thickness of linear intercep wall (Lmw) Pulmón derecho	0.5587	No
Peso pulmón derecho	0.00002122	Si	Thickness of linear intercep wall (Lmw) Pulmón izquierdo	0.8999	No
Peso Pulmón izquierdo	0.00002568	Si	Thickness of linear intercep wall (Lmw) Mediana	0.5915	No
Peso pulmón Total	$2,33 \times 10^{-2}$	si	Área alveolar Pulmón Derecho	0.2766	no
Peso corporal	0.03325	Si	Área alveolar Pulmón izquierdo	0.5862	no
Peso pulmón derecho/ peso corporal	$2,12 \times 10^{-7}$	Si	Área alveolar Mediana	0.4331	No
Peso pulmón izquierdo / peso corporal	0.00004134	Si	Mean terminal bronchial density (MTBD) Pulmón derecho	0.0001865	Si
Peso pulmón total / peso corporal	$4,39 \times 10^{-7}$	Si	Mean terminal bronchial density (MTBD) Pulmón izquierdo	0.000572	Si
Contaje alveolar radial.(RAC) Pulmón derecho	0.00003837	Si	Mean terminal bronchial density (MTBD) Mediana	0.0004389	Si
Contaje alveolar radial (RAC) Pulmón izquierdo	9,40E-08	Si	Densidad alveolar Pulmón derecho	0.6554	no
Linear intercep (Lm) Pulmón derecho	0.07255	si	Densidad Alveolar Pulmón izquierdo	0.8442	No
Linear intercep (Lm) máxima Pulmón derecho	0.05347	si	Densidad Alveolar Mediana	0.6706	no
Linear intercep (Lm) Pulmón izquierdo	0.132	No	Densidad Arterial Pulmón derecho	0.4583	no
Linear intercep (Lm) máxima Pulmón izquierdo	0.01036	Si	Densidad Arterial Pulmón izquierdo	0.4	no
Linear intercep (Lm) Mediana	0.09502	no	Densidad Arteriolar Mediana	0.916	no
Linear intercep (Lm) Máxima	0.1036	no			

Tabla 17. Tabla comparativa controles y casos de las características clínicas, evaluaciones macroscópicas y evaluaciones microscópicas. Resumen de significancias para test de medias para cada variable

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable Comparativo 2, 3 vs 5,6	p valor	Diferencia significativa	Variable Comparativo 2, 3 vs 5,6	p valor	Diferencia significativa
Edad gestacional	0,12	No	Thickness of linear intercep wall (Lmw) Pulmón derecho	0.6962	No
Peso pulmón derecho	$4,32 \times 10^{-2}$	si	Thickness of linear intercep wall (Lmw) Pulmón izquierdo	0.6206	No
Peso Pulmón izquierdo	0.0002092	Si	Thickness of linear intercep wall (Lmw) Mediana	0.626	No
Peso pulmón Total	$6.46 \times 10^{-5}$	si	Área alveolar Pulmón Derecho	0.7877	no
Peso corporal	0.7127	no	Área alveolar Pulmón izquierdo	0.7671	no
Peso pulmón derecho/ peso corporal	$2,66 \times 10^{-4}$	Si	Área alveolar Mediana	0.9575	no
Peso pulmón izquierdo / peso corporal	$1.08 \times 10^{-5}$	Si	Mean terminal bronchial density (MTBD) Pulmón derecho	$9.34 \times 10^{-7}$	si
Peso pulmón total / peso corporal	$1,44 \times 10^{-3}$	si	Mean terminal bronchial density (MTBD) Pulmón izquierdo	$2,82 \times 10^{-4}$	Si
Contaje alveolar radial (RAC) Pulmón derecho	$1,17 \times 10^{-4}$	si	Mean terminal bronchial density (MTBD) Mediana	$1,36 \times 10^{-4}$	Si
Contaje alveolar radial (RAC) Pulmón izquierdo	$4,16 \times 10^{-7}$	Si	Densidad alveolar Pulmón derecho	0.02223	no
Linear intercep (Lm) Pulmón derecho	0.397	No	Densidad Alveolar Pulmón izquierdo	0.2054	No
Linear intercep (Lm) máxima Pulmón derecho	0.1602	No	Densidad Alveolar Mediana	0.02438	si
Linear intercep (Lm) Pulmón izquierdo	0.5397	no	Densidad Arterial Pulmón derecho	0.8522	no
Linear intercep (Lm) máxima Pulmón izquierdo	0.2714	No	Densidad Arterial Pulmón izquierdo	0.1623	No
Linear intercep (Lm) Mediana	0.4581	No	Densidad Arteriolar Mediana	0.3661	No
Linear intercep (Lm) Máxima	0.18	No			

**Tablas: Inmunohistoquímica**

Tabla 18.1. Evaluaciones microscópicas: inmunohistoquímica de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)	P-Valor*
<b>SPA</b>							
<b>Bronquial</b>							
0	2 (40)	3 (30)	2 (20)	4 (36,4)	1 (10)	2 (20)	
+	0	3 (30)	3 (30)	3 (27,3)	2 (20)	1 (10)	
++	2 (40)	3 (30)	4 (40)	1 (0,09)	4 (40)	4 (40)	
+++	1 (20)	1 (10)	1 (10)	3 (27,3)	3 (30)	3 (30)	0,858
<b>SPA Alveolar</b>							
0	4 (80)	8 (80)	6 (60)	1 (0,09)	2 (20)	5 (50)	
+	1 (20)	0	0	4 (36,4)	5 (50)	3 (30)	
++	0	0	1 (10)	3 (27,3)	3 (30)	2 (20)	
+++	0	2 (20)	3 (30)	3 (27,3)	0	0	0,015**
<b>EGF</b>							
<b>Bronquial</b>							
0	4 (80)	6 (60)	6 (60)	11 (100)	6 (60)	8 (80)	
+	1 (20)	3 (30)	3 (30)	0	3 (30)	2 (20)	
++	0	1 (10)	1 (10)	0	0	0	
+++	0	0	0	0	1 (10)	0	0,565
<b>EGF Alveolar</b>							
0	4 (80)	7 (70)	8 (80)	5 (45,4)	8 (80)	8 (80)	
+	1 (20)	2 (20)	2 (20)	6 (54,6)	2 (20)	2 (20)	
++	0	1 (10)	0	0	0	0	
+++	0	0	0	0	0	0	0,446
<b>TGF</b>							
<b>Bronquial</b>							
0	1 (20)	2 (20)	2 (20)	4 (36,4)	1 (10)	2 (20)	
+	2 (40)	6 (60)	6 (60)	6 (54,5)	7 (70)	4 (40)	
++	2 (40)	2 (20)	2 (20)	1 (0,09)	2 (20)	3 (30)	
+++	0	0	0	0	0	1 (10)	0,853

Tabla 18.2. Evaluaciones microscópicas: inmunohistoquímica de los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)	P-Valor*
<b>TGF Alveolar</b>							
0	1 (20)	7 (70)	6 (60)	7 (63,6)	4 (40)	3 (30)	
+	4 (80)	3 (30)	4 (40)	3 (27,3)	5 (50)	5 (50)	
++	0	0	0	1 (0,09)	1 (10)	2 (20)	
+++	0	0	0	0	0	0	0,4
<b>TGF Estroma</b>							
0	4 (80)	8 (80)	7 (70)	9 (81,8)	4 (40)	6 (60)	
+	1 (20)	2 (20)	3 (30)	2 (18,2)	0	3 (30)	
++	0	0	0	0	6 (60)	1 (10)	
+++	0	0	0	0	0	0	0,402
<b>PDGF Bronquial</b>							
0	3 (60)	4 (40)	3 (30)	8 (72,3)	1 (10)	4 (40)	
+	1 (20)	1 (10)	3 (30)	2 (18,2)	2 (20)	3 (30)	
++	1 (20)	3 (30)	2 (30)	1 (0,09)	7 (70)	3 (30)	
+++	0	2 (20)	2 (20)	0	0	0	0,116
<b>PDGF Alveolar</b>							
0	1 (20)	6 (60)	7 (70)	10 (90,9)	7 (70)	7 (70)	
+	2 (40)	3 (30)	3 (30)	1 (0,09)	3 (30)	2 (20)	
++	1 (20)	1 (10)	0	0	0	1 (10)	
+++	1 (20)	0	0	0	0	0	0,201
<b>PDGF Estroma</b>							
0	2 (40)	6 (60)	4 (40)	9 (81,8)	3 (30)	3 (30)	
+	2 (40)	4 (40)	5 (50)	1 (0,091)	7 (70)	0	
++	1 (20)	0	1 (10)	1 (0,091)	0	7 (70)	
+++	0	0	0	0	0	0	0,147

Tabla 19.1. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 2 y 3 con grupos 5 y 6

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Inmunohistoquímica	Grupos 2 y 3 (n = 20)		Grupos 5 y 6 (n = 20)		Valor P (chi cuadrado tendencia)
	Frec	%	Frec	%	
<b>Madurez</b>					
Autolisis	1	5	0	0	0,557
Canalicular	11	55	11	55	
Pseudoglandular	1	5	3	15	
Sacular	7	35	6	30	
Alveolar	0		0		
<b>Spa. Br. ppal</b>					
0	5	25	3	15	0,312
+	6	30	3	15	
++	7	35	8	40	
+++	2	10	6	30	
<b>Spa. alv</b>					
0	14	70	7	35	<0,001
+	0	0	8	40	
++	1	5	0	0	
+++	5	25	5	25	
<b>Egf. br</b>					
0	15	75	16	80	0,355
+	4	20	4	20	
++	1	5	0	0	
+++	0	0	0	0	
<b>Egf. alv</b>					
0	15	75	16	80	0,597
+	4	20	4	20	
++	1	5	0	0	
+++	0	0	0	0	

Tabla 19.2. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 2 y 3 con grupos 5 y 6.

GRUPOS 2 y 3 (n = 21) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafrágica congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Comparación Inmunohistoquímica	Grupos 2 y 3 (n = 20)		Grupos 5 y 6 (n = 20)		Valor P (chi cuadrado tendencia)	
	Frec	%	Frec	%		
Tgf. br	0	4	20	3	15	0,73
	+	12	60	11	55	
	++	4	20	5	25	
	+++	0	0	1	5	
Tgf. alv	0	13	65	7	35	0,07
	+	7	35	0	0	
	++	0	0	3	15	
	+++	0	0	0	0	
Tgf. est	0	15	75	10	50	0,208
	+	5	25	9	45	
	++	0	0	1	5	
	+++	0	0	0	0	
Pdgf. br	0	7	35	5	25	0,106
	+	4	20	5	25	
	++	5	25	10	50	
	+++	4	20	0	0	
Pdg. alv	0	13	65	14	70	0,938
	+	6	30	5	25	
	++	1	5	1	5	
	+++	0	0	0	0	
Pdgf. est	0	10	50	6	30	0,214
	+	9	45	14	70	
	++	1	5	0	0	
	+++	0	0	0	0	

Tabla 20.1. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 4 con grupos 5 y 6.

GRUPOS 4 (n = 10) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 4: 29-40 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable	control		casos		Valor P
	Grupo 4 (n = 11)		Grupos 5 y 6 (n = 20)		
	Frec	%	Frec	%	
<b>Madurez</b>					
<b>Canalicular</b>	1	9,1	11	55	
<b>Pseudoglandular</b>	0	0	3	15	
<b>Sacular</b>	8	72,7	6	30	
<b>Alveolar</b>	2	18,2	0	0	0,007
<b>Spa. Br ppal</b>					
<b>0</b>	4	36,4	3	15	
<b>+</b>	3	27,3	3	15	
<b>++</b>	1	9,1	8	40	
<b>+++</b>	3	27,3	6	30	0,227
<b>Spa. alv</b>					
<b>0</b>	1	9,1	7	35	
<b>+</b>	4	36,4	8	40	
<b>++</b>	3	27,3	0	0	
<b>+++</b>	3	27,3	5	25	0,062
<b>Egf. br</b>					
<b>0</b>	11	100	14	70	
<b>+</b>	0	0	5	25	
<b>++</b>	0	0	0	0	
<b>+++</b>	0	0	1	5	0,129
<b>Egf. alv</b>					
<b>0</b>	5	45,5	16	80	
<b>+</b>	6	54,5	4	20	
<b>++</b>	0	0	0	0	
<b>+++</b>	0	0	0	0	0,049

Tabla 20.2. Tabla comparativa controles y casos de las características de las evaluaciones microscópicas inmunohistoquímicas pulmonares. Grupo 4 con grupos 5 y 6.

GRUPOS 4 (n = 10) vs GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)

Grupo 4: 29-40 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

Variable	control		casos		Valor P
	Grupo 4 (n = 11)		Grupos 5 y 6 (n = 20)		
	Frec	%	Frec	%	
<b>Tgf. br</b>					
0	4	36,4	3	15	
+	6	54,5	11	55	
++	1	9,1	5	25	
+++	0	0	1	5	0,405
<b>Tgf. alv</b>					
0	7	63,6	7	35	
+	3	27,3	10	50	
++	1	9,1	3	15	
+++	0	0	0	0	0,308
<b>Tgf. est</b>					
0	9	81,8	10	50	
+	2	18,2	9	45	
++	0	0	1	5	
+++	0	0	0	0	0,206
<b>Pdgf. br</b>					
0	8	72,7	5	25	
+	2	18,2	5	25	
++	1	9,1	10	50	
+++	0	0	0	0	0,025
<b>Pdgf. alv</b>					
0	10	90,9	14	70	
+	1	9,1	5	25	
++	0	0	1	5	
+++	0	0	0	0	0,391
<b>Pdgf. est</b>					
0	9	81,8	6	30	
+	1	9,1	14	70	
++	1	9,1	0	0	
+++	0	0	0	0	0,004

**FIGURAS**

Figura 1. Inscripción y resultados de la selección de los controles y los casos

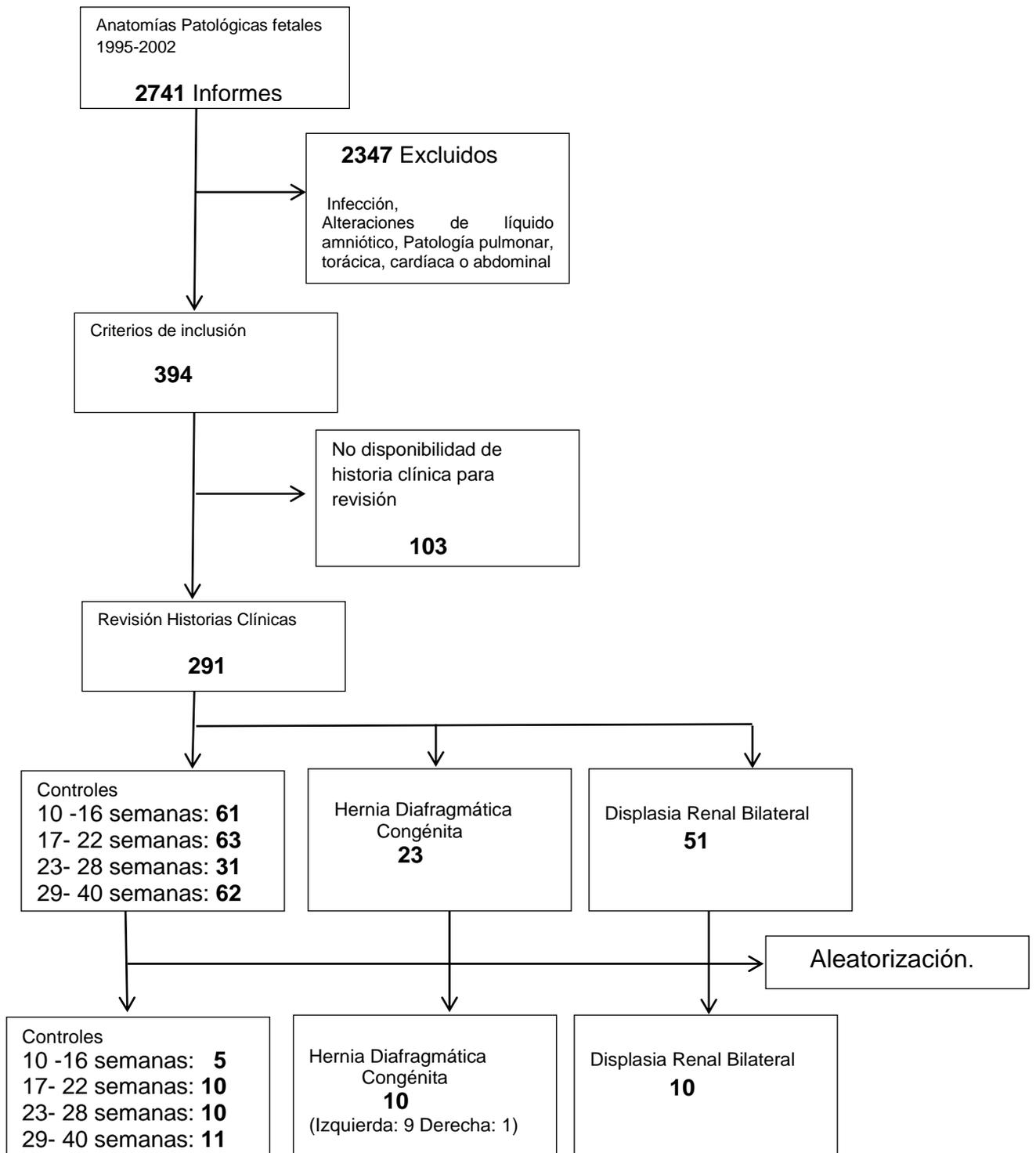
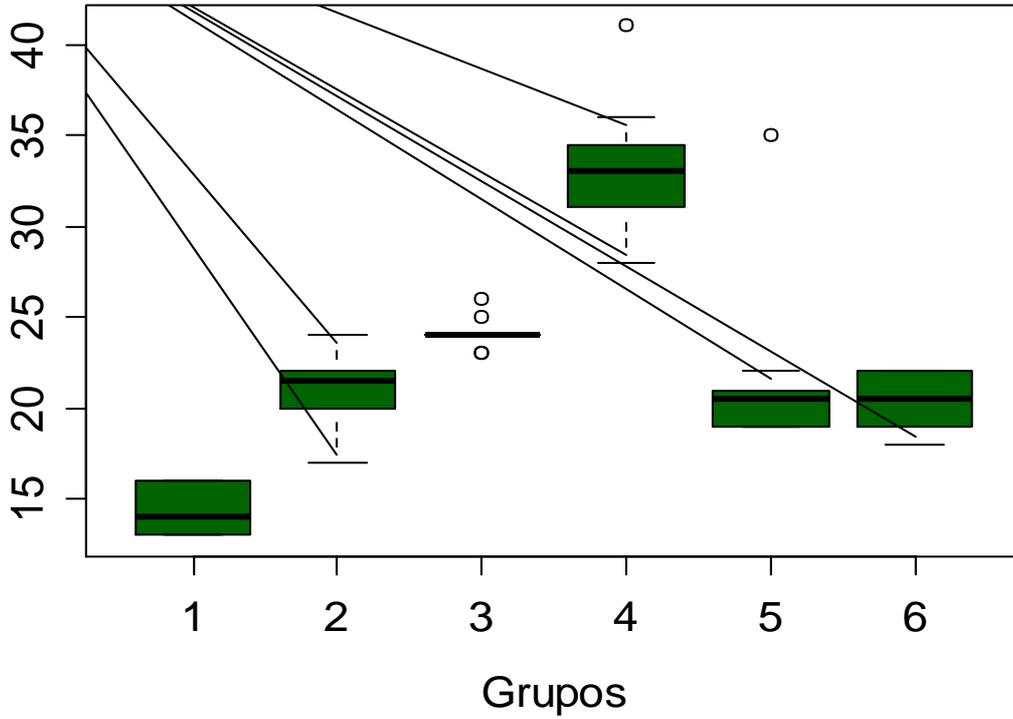


Figura 2. Distribución de los grupos de estudio por edad gestacional.

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

### Edad gestacional

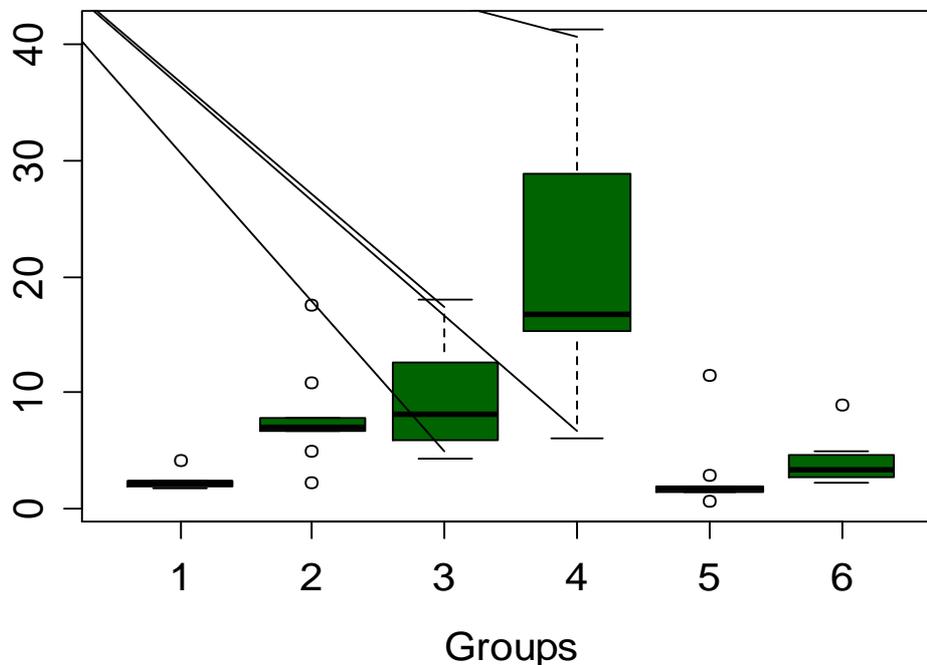


Grupo	Edad gestacional promedio	Edad gestacional desv. std	Edad gestacional media	Edad gestacional mínima	Edad gestacional máxima	Número observaciones
1	14.4	1.51	14.0	13	16	5
2	21.0	1.94	21.5	17	24	10
3	24.1	0.87	24.0	23	26	10
4	33.1	3.61	33.0	28	41	11
5	21.7	4.78	20.5	19	35	10
6	20.5	1.51	20.5	18	22	10

Figura 3. Distribución de los grupos de estudio por peso pulmón derecho.

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

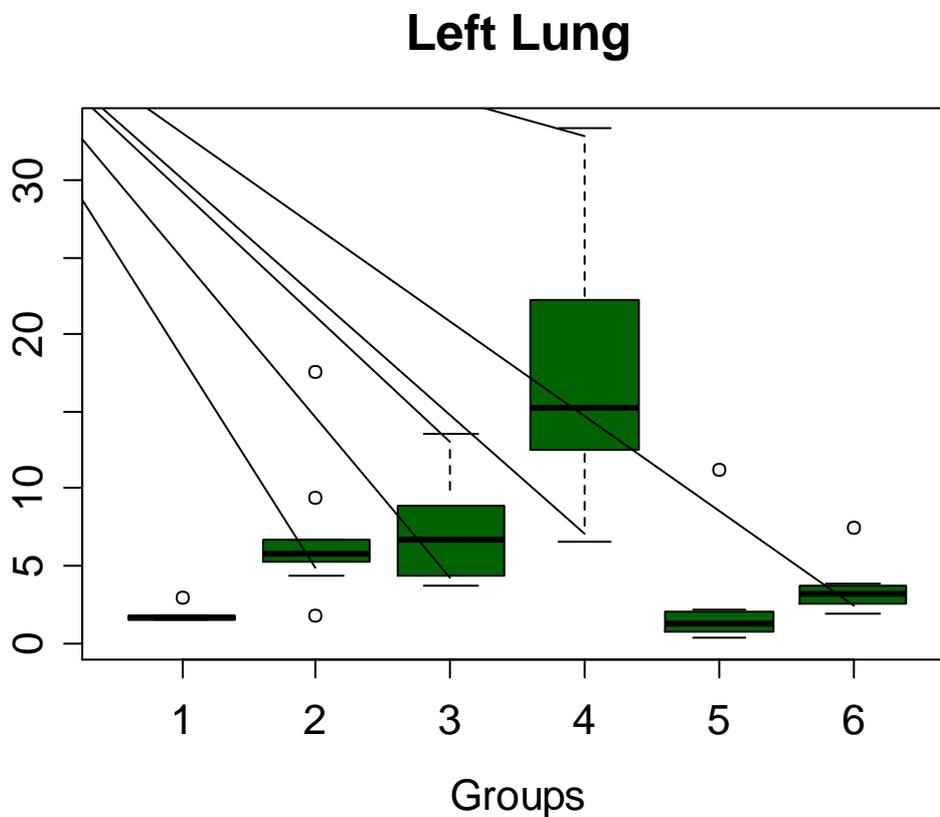
### Right Lung



Grupo	Peso pulmón der promedio	Peso pulmón der Desv. Std.	Peso pulmón der mediana	Peso pulmón der. mínimo	Peso pulmón der. máximo	Peso pulmón derecho Observaciones
1	2.48	0.94	2.2	1.7	4.1	5
2	7.81	4.04	7.0	2.3	17.6	10
3	9.58	4.51	8.2	4.3	18.0	10
4	21.94	12.06	16.7	6.0	41.2	11
5	2.71	3.14	1.8	0.6	11.5	10
6	4.04	1.93	3.4	2.3	9.0	10

Figura 4. Distribución de los grupos de estudio por peso pulmón izquierdo.

Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

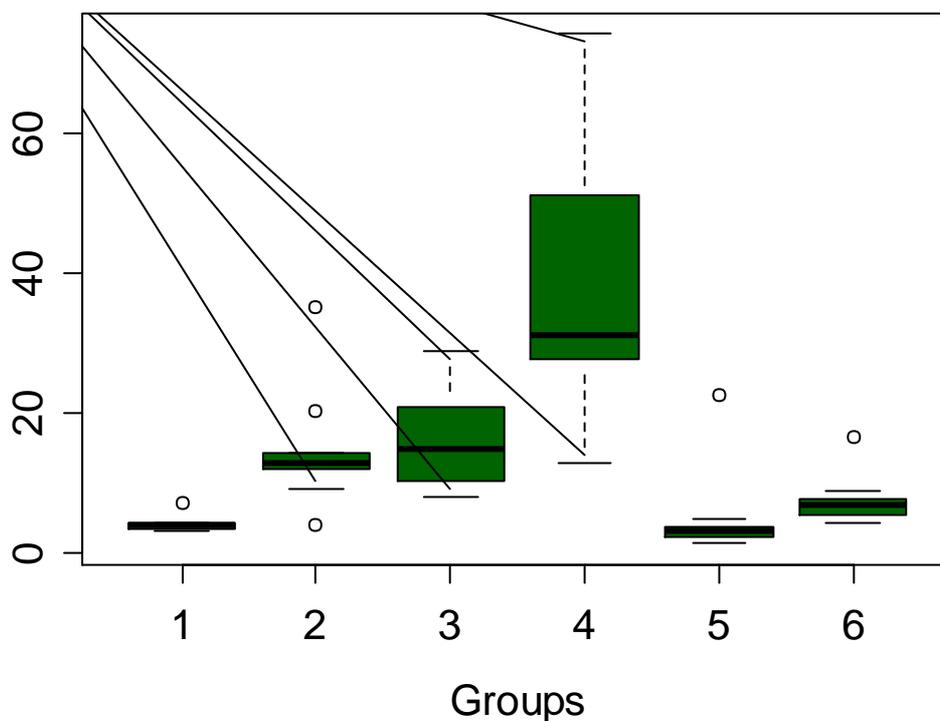


Grupo	Peso pulmón izq. promedio	Peso pulmón izq. Desv. Std.	Peso pulmón izq. mediana	Peso pulmón izq. mínimo	Peso pulmón izq. máximo	Peso pulmón izquierdo Observaciones
1	1.90	0.63	1.70	1.5	3.0	5
2	6.86	4.23	5.75	1.8	17.6	10
3	7.33	3.46	6.75	3.7	13.5	10
4	17.48	8.90	15.2	6.6	33.3	11
5	2.25	3.21	1.25	0.3	11.2	10
6	3.48	1.57	3.25	1.9	7.5	10

Figura 5. Distribución de los grupos de estudio por peso pulmonar total.

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

### Lung total

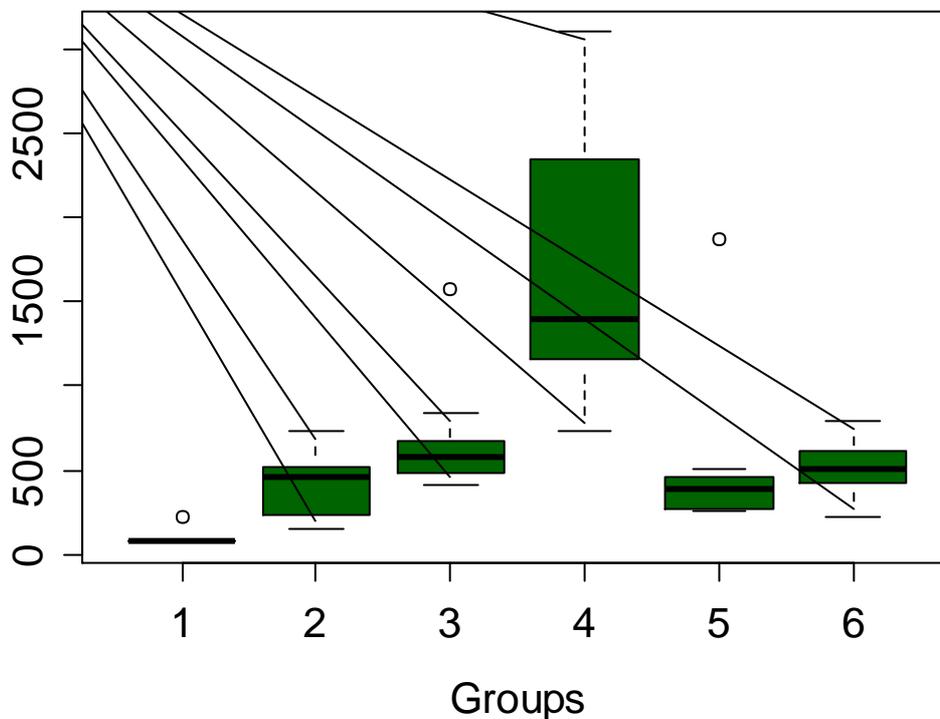


Grupo	Peso Pulmón tot. promedio	Peso Pulmón tot. Desv. Std.	Peso Pulmón tot. mediana	Peso Pulmón tot. mínimo	Peso Pulmón tot. máximo	Peso pulmón total Observaciones
1	4.38	1.57	3.9	3.2	7.1	5
2	14.67	8.26	12.9	4.1	35.2	10
3	16.51	7.18	14.9	8.0	29.0	10
4	39.42	20.88	31.2	13.0	74.3	11
5	4.96	6.31	3.3	1.3	22.7	10
6	7.52	3.45	6.9	4.2	16.5	10

Figura 6. Distribución de los grupos de estudio por peso corporal fetal.

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

## Weight Body

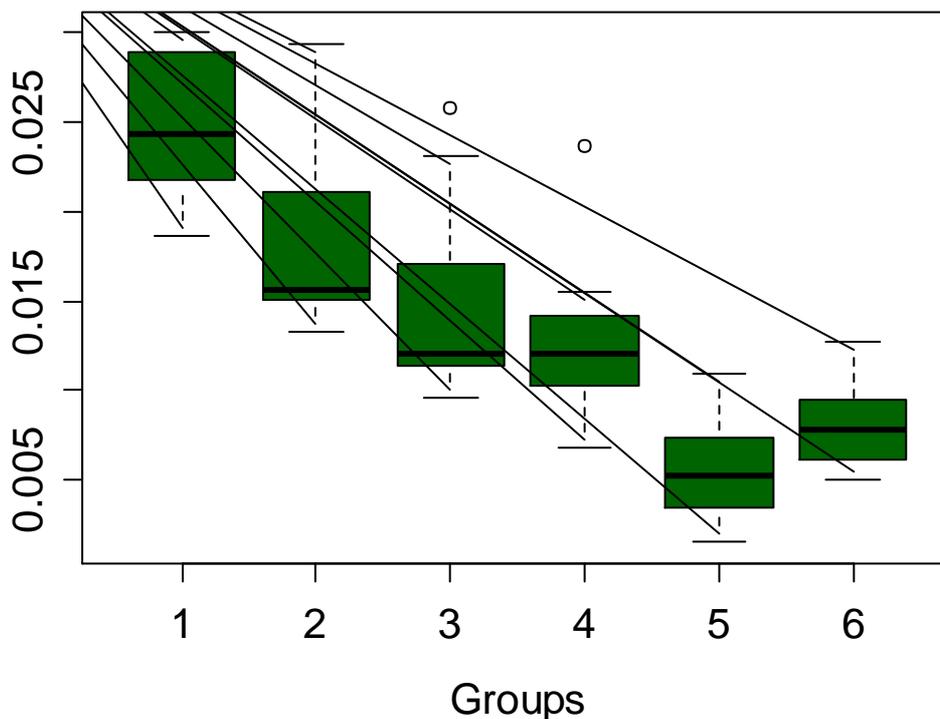


Grupo	Peso corporal promedio	Peso corporal. Desv. Std.	Peso corporal mediana	Peso corporal mínimo	Peso corporal máximo	Peso corporal Observaciones
1	107.220	63.08	80.0	76.1	220	5
2	430.670	181.46	455.0	153.0	736	10
3	669.720	342.01	575.1	410.0	1580	10
4	1722.909	846.10	1400.0	730.0	3100	11
5	511.280	484.82	384.0	262.0	1870	10
6	513.150	160.39	512.1	220.0	790	10

Figura 7. Distribución de los grupos de estudio por relación peso pulmón derecho/ peso corporal fetal.

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

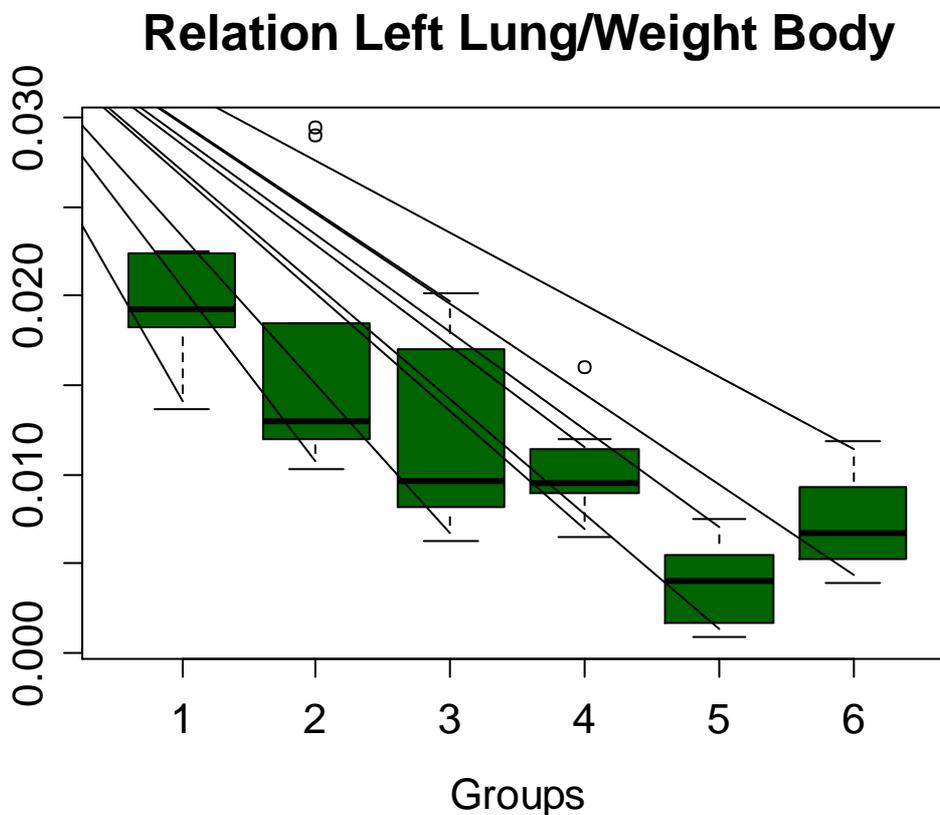
### Relation Right Lung/Weight Body



Grupo	Peso Pulmón der/peso corporal. promedio	Peso Pulmón der/peso corporal Desv. Std.	Peso Pulmón der/peso corporal mediana	Peso Pulmón der/peso corporal. mínimo	Peso Pulmón der/peso corporal máximo	Peso Pulmón der/peso corporal Observaciones
1	0.0247	0.0047	0.0243	0.0186	0.0300	5
2	0.0186	0.0593	0.0156	0.0132	0.0294	10
3	0.0149	0.0056	0.0120	0.0096	0.0258	10
4	0.0127	0.0044	0.0120	0.0068	0.0237	11
5	0.0054	0.0028	0.0052	0.0015	0.0109	10
6	0.0080	0.0026	0.0078	0.0050	0.0127	10

Figura 8. Distribución de los grupos de estudio por relación peso pulmón izquierdo/peso corporal fetal.

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

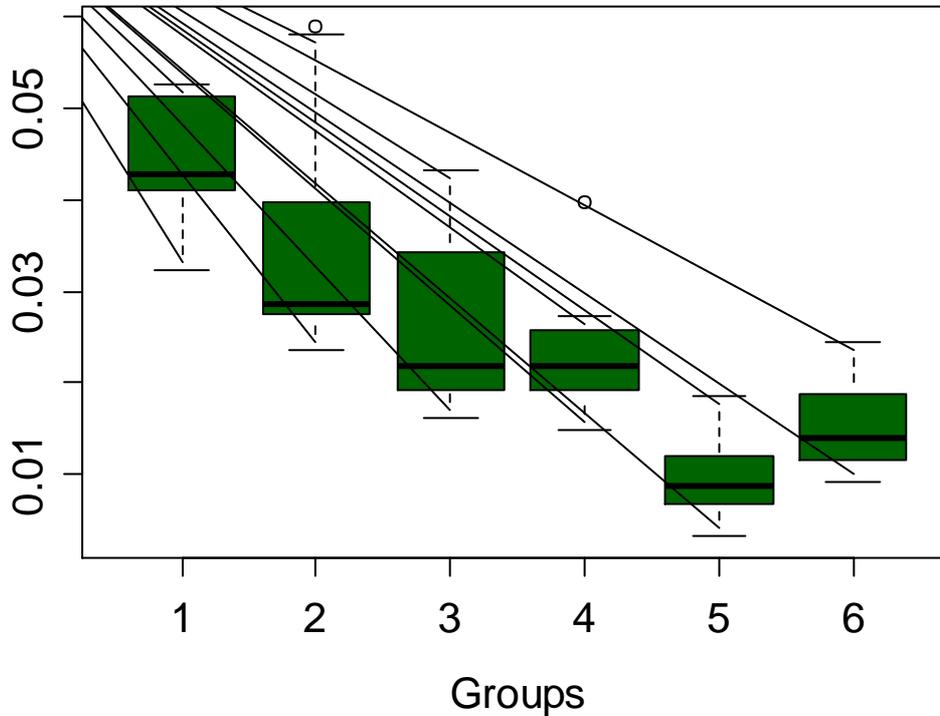


Grupo	Peso Pulmón izq. /peso corporal. promedio	Peso Pulmón izq. /peso corporal Desv. Std.	Peso Pulmón izq./peso corporal mediana	Peso Pulmón izq. /peso corporal. mínimo	Peso Pulmón izq. /peso corporal máximo	Peso Pulmón izq. /peso corporal Observaciones
1	0.0192	0.0036	0.0192	0.0136	0.0225	5
2	0.0163	0.0071	0.0129	0.0103	0.0294	10
3	0.0156	0.0048	0.0097	0.0062	0.0202	10
4	0.0103	0.0025	0.0095	0.0064	0.0160	11
5	0.0039	0.0022	0.0040	0.0008	0.0076	10
6	0.0070	0.0025	0.0068	0.0040	0.0118	10

Figura 9. Distribución de los grupos de estudio por relación peso pulmón total/peso corporal fetal.

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

## Relation Total Lung/Weight Body



Grupo	Peso Pulmón total /peso corporal. promedio	Peso Pulmón total /peso corporal Desv. Std.	Peso Pulmón total /peso corporal mediana	Peso Pulmón total /peso corporal. mínimo	Peso Pulmón total /peso corporal máximo	Peso Pulmón total /peso corporal Observaciones
1	0.0439	0.0083	0.0427	0.0322	0.0525	5
2	0.0349	0.0131	0.0287	0.0235	0.0588	10
3	0.0265	0.0102	0.0218	0.0161	0.0433	10
4	0.0230	0.0686	0.0218	0.0148	0.0397	11
5	0.0093	0.0044	0.0087	0.0032	0.0184	10
6	0.0150	0.0050	0.0140	0.0091	0.0246	10

Figura 10. Dispersión comparando todos los grupos presentes en el análisis (individualmente).Peso corporal total (lung to) vs Peso corporal total (weigh body).

Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

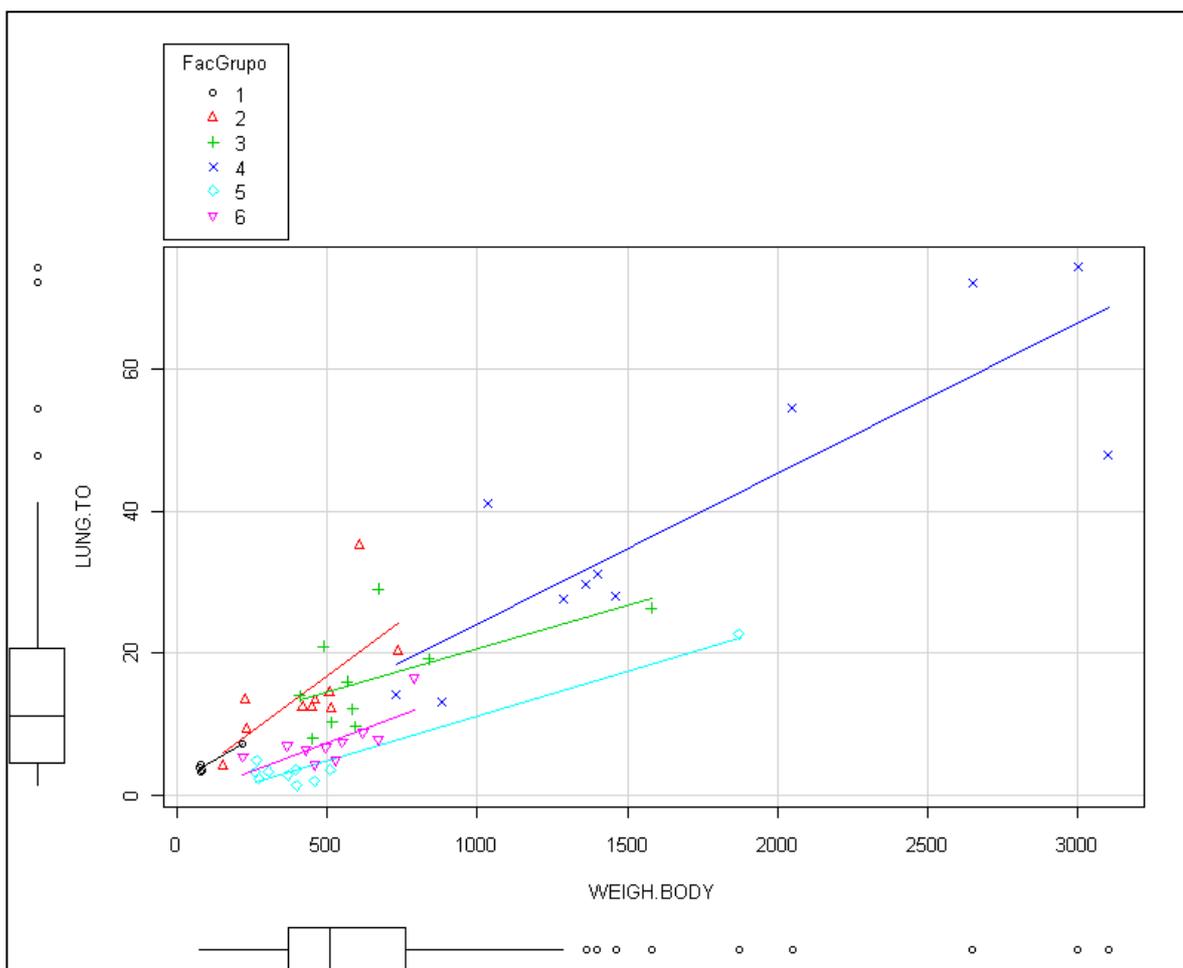


Figura 11.1. Correlación de medidas morfométricas características generales peso pulmonar total vs peso fetal en cada grupo de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.

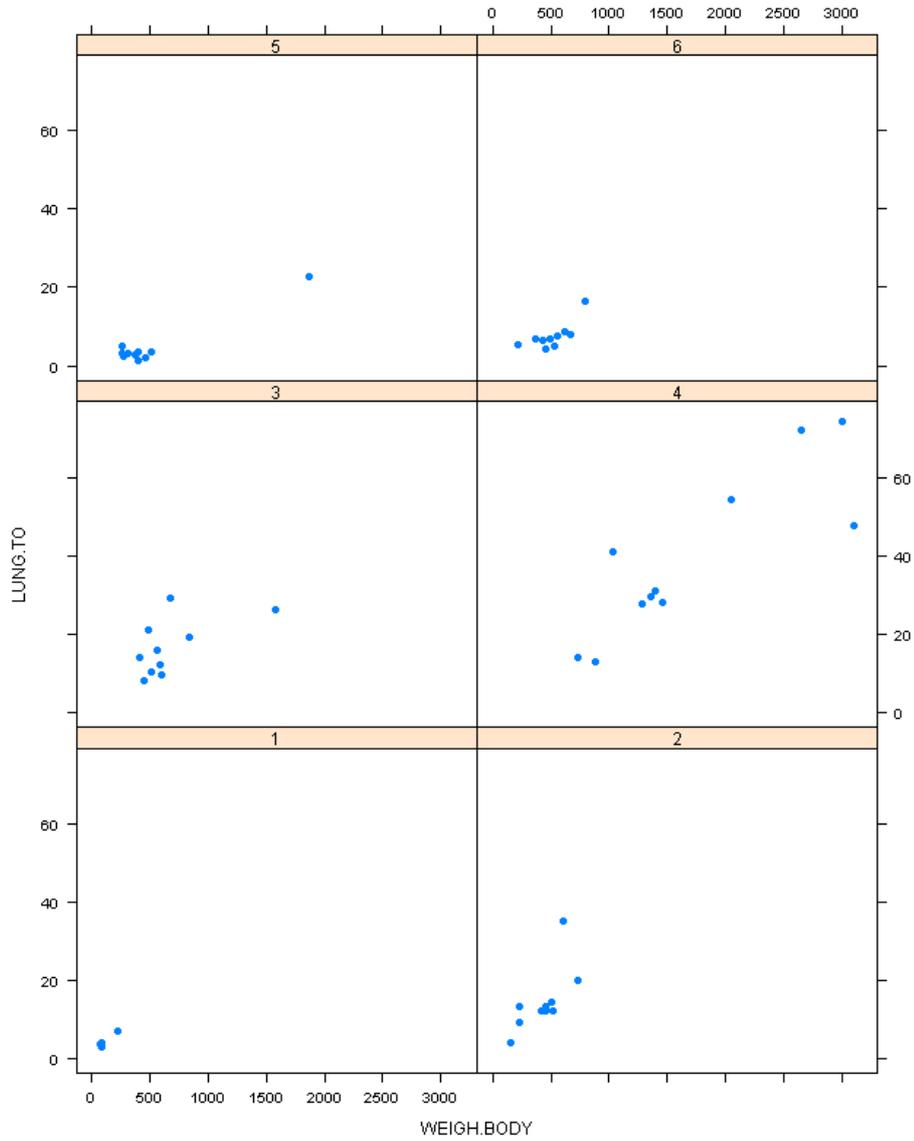
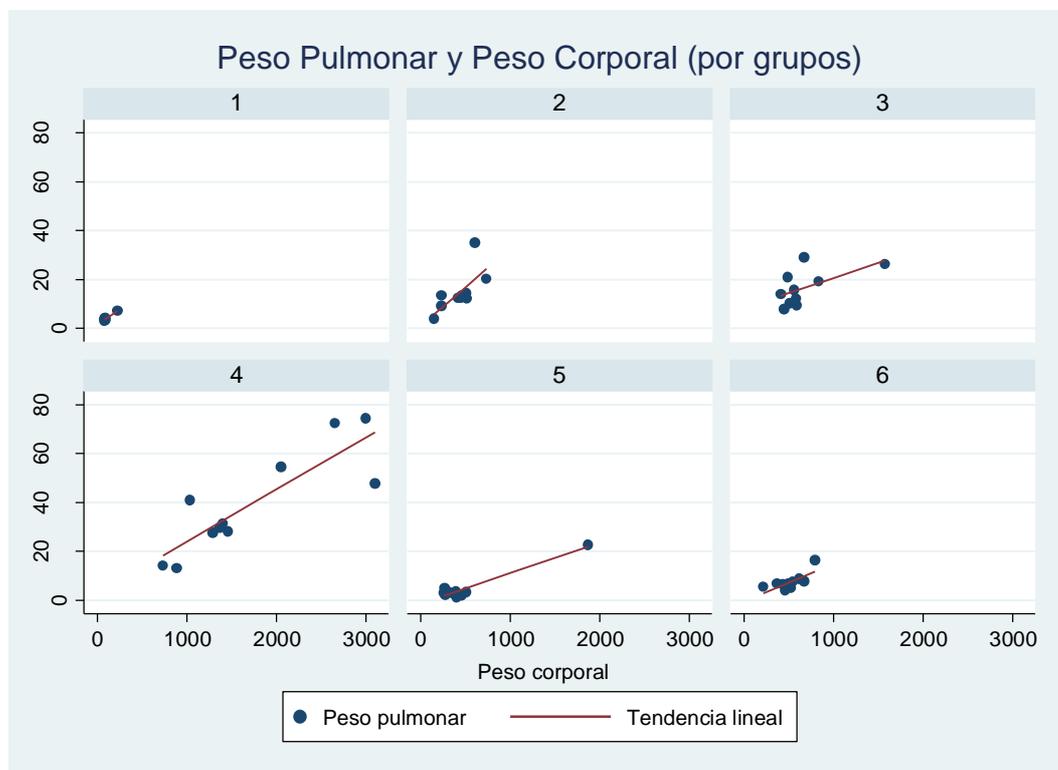


Figura 11.2. Correlación de medidas morfométricas características generales peso pulmonar total vs peso fetal en cada grupo de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Correlaciones de Spearman para cada grupo

Correlación peso pulmonar y corporal		
Grupo	Correlación	P-valor
1	0,50	0,391
2	0,67	0,034*
3	0,503	0,138
4	0,82	0,002*
5	0,09	0,8
6	0,71	0,02*

\*Significativos estadísticamente al 5%

Figura 12. Dispersión comparando controles y casos Peso pulmonar total (lung to) vs Peso corporal total (weigh body).

GRUPOS 1, 2, 3 Y 4 (n = 36)  $R^2$  ajustado: 0,821 vs  
GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)  $R^2$  ajustado: 0,7678

Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

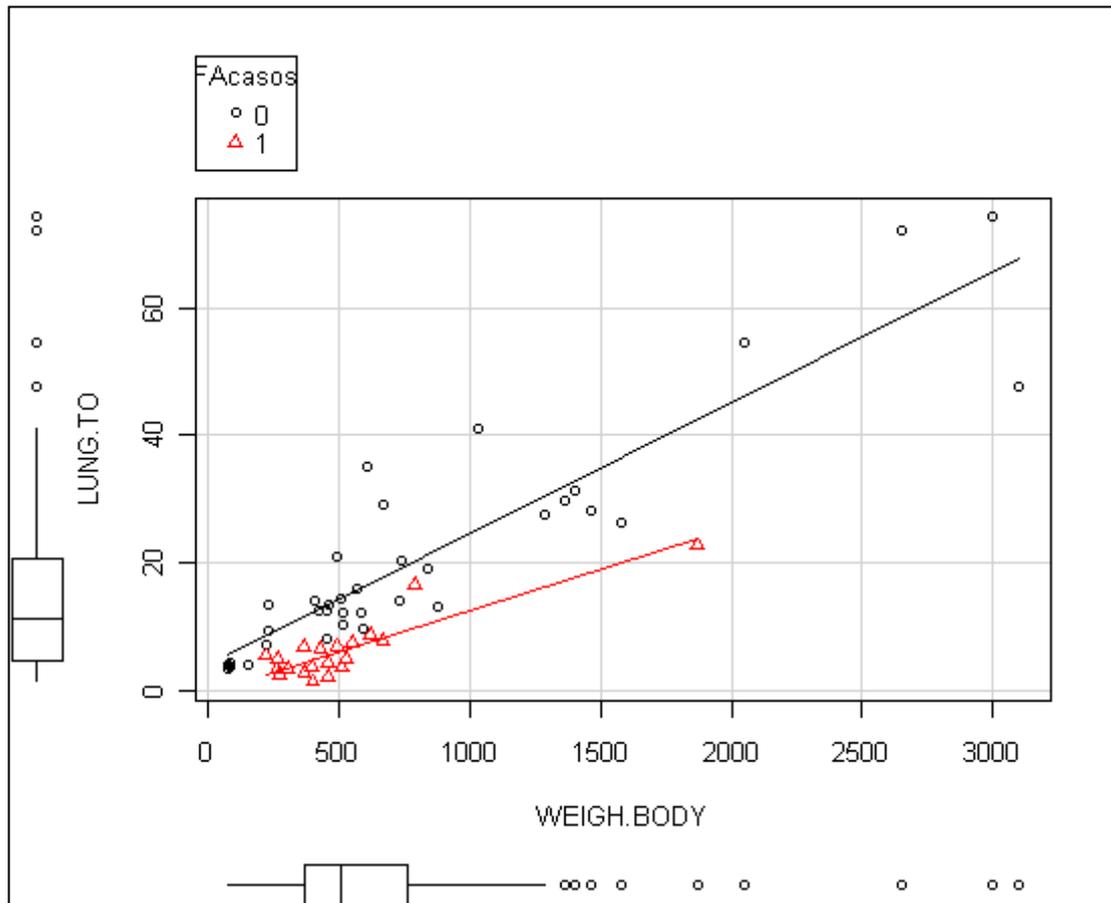


Figura 13. Dispersión comparando controles (Grupo 2, 3) y casos (Grupos 5,6). Peso pulmonar total (lung to) vs. Peso corporal total (weigh body).

GRUPOS 2 y 3 (n = 21)  $R^2$  ajustado: 0,2990 vs  
GRUPOS 5 Y 6 (n = 20)  $R^2$  ajustado: 0,7678

Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

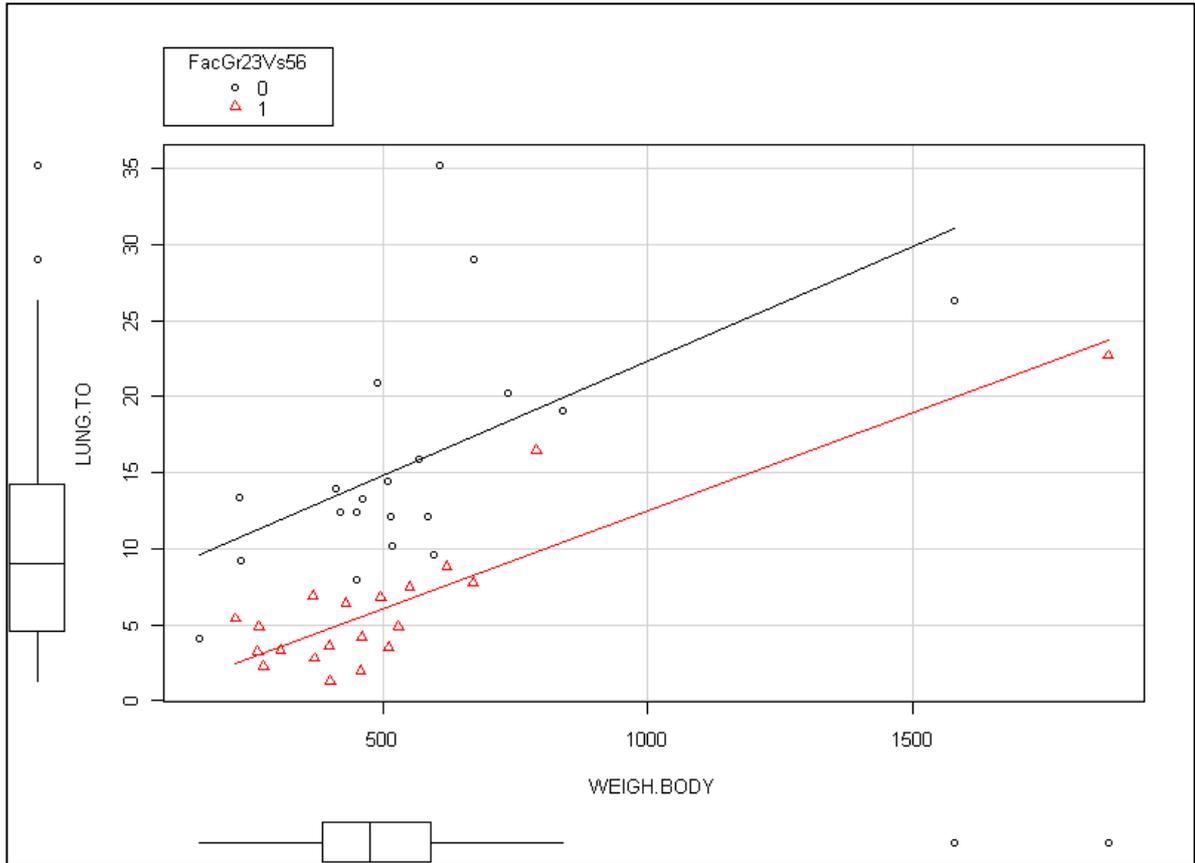


Figura 14. Dispersión comparando casos Grupo 5 vs Grupo 6. Peso pulmonar total (lung to) vs. Peso corporal total (weigh body).

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.

Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

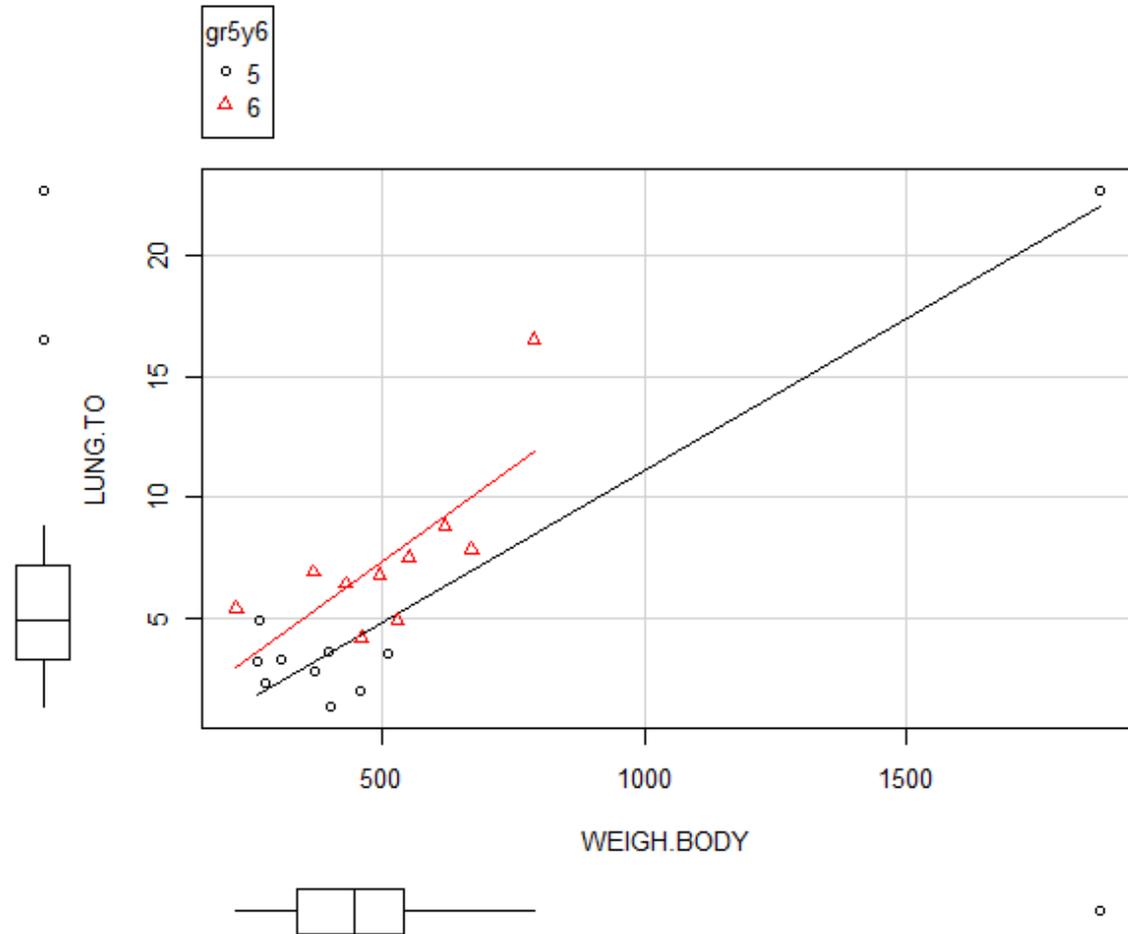


Figura 15. Dispersión comparando casos Grupo 5 vs Grupo 6. Se ha eliminado uno de los valores extremos en el grupo 5. Peso pulmonar total (lung to) vs. Peso corporal total (weigh body).

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.

Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

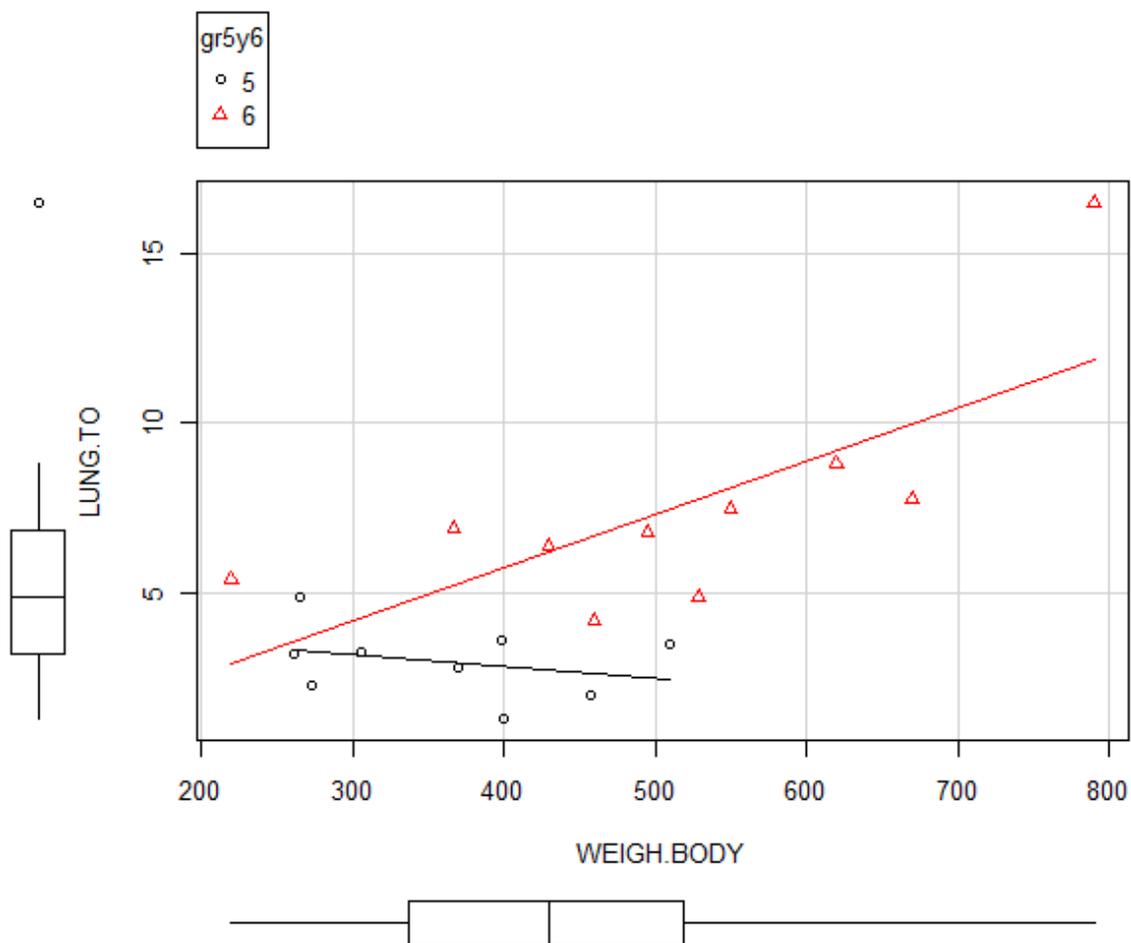
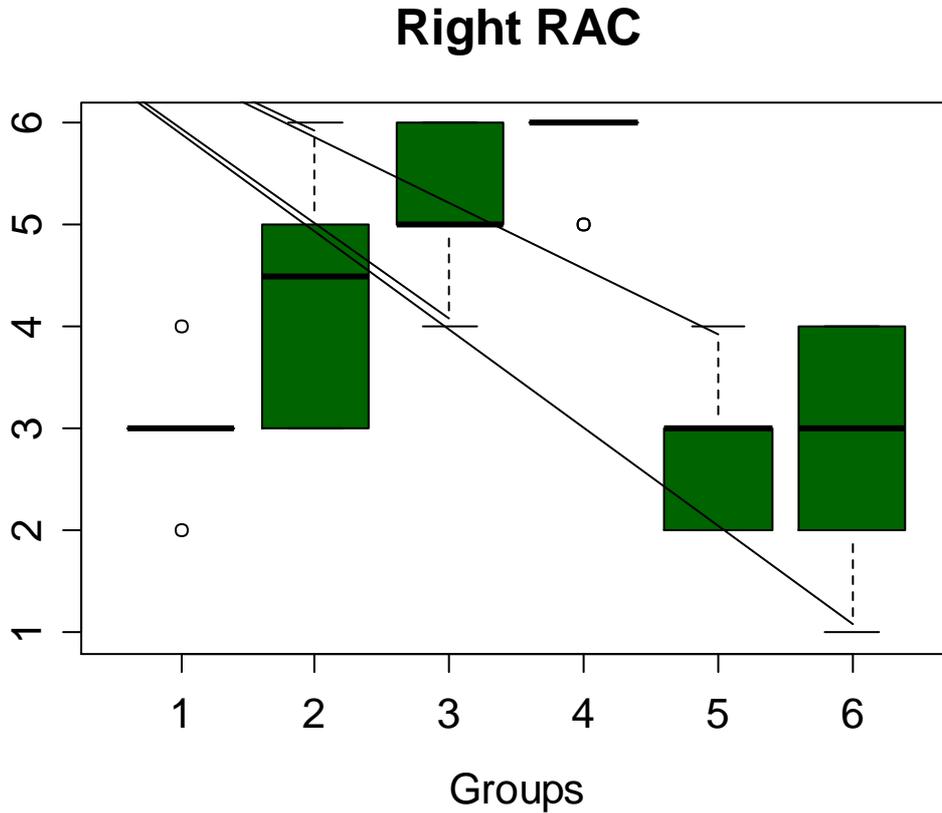


Figura 16. Distribución de los grupos de estudio por medición del contaje alveolar radial (RAC) en el pulmón derecho.

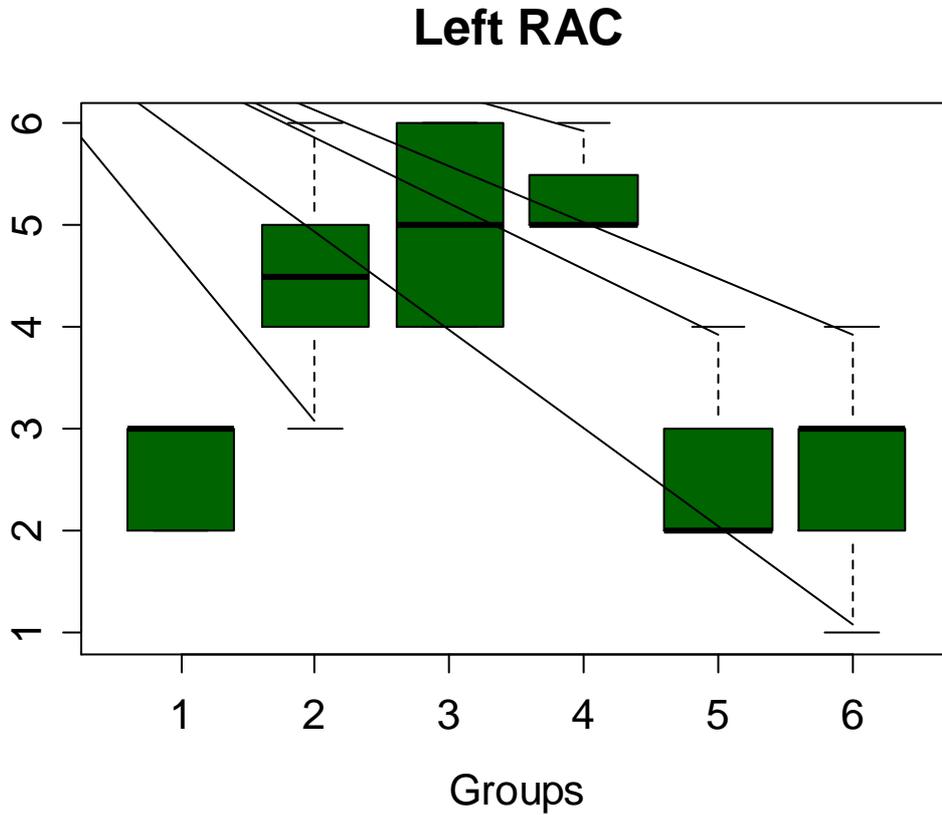
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón der. Contaje alveolar radial (RAC) promedio	Pulmón der. Contaje alveolar radial (RAC) Desv. Std.	Pulmón der. Contaje alveolar radial (RAC) mediana	Pulmón der. Contaje alveolar radial (RAC). mínimo	Pulmón der. Contaje alveolar radial (RAC) máximo	Pulmón der. Contaje alveolar radial (RAC) Observaciones
1	3.00	0.707	3.0	2	4	5
2	4.30	1.059	4.5	3	6	10
3	5.20	0.632	5.0	4	6	10
4	5.81	0.405	6.0	5	6	11
5	2.08	0.788	3.0	2	4	10
6	2.90	0.994	3.0	1	4	10

Figura 17. Distribución de los grupos de estudio por medición del conteaje alveolar radial (RAC) en el pulmón izquierdo.

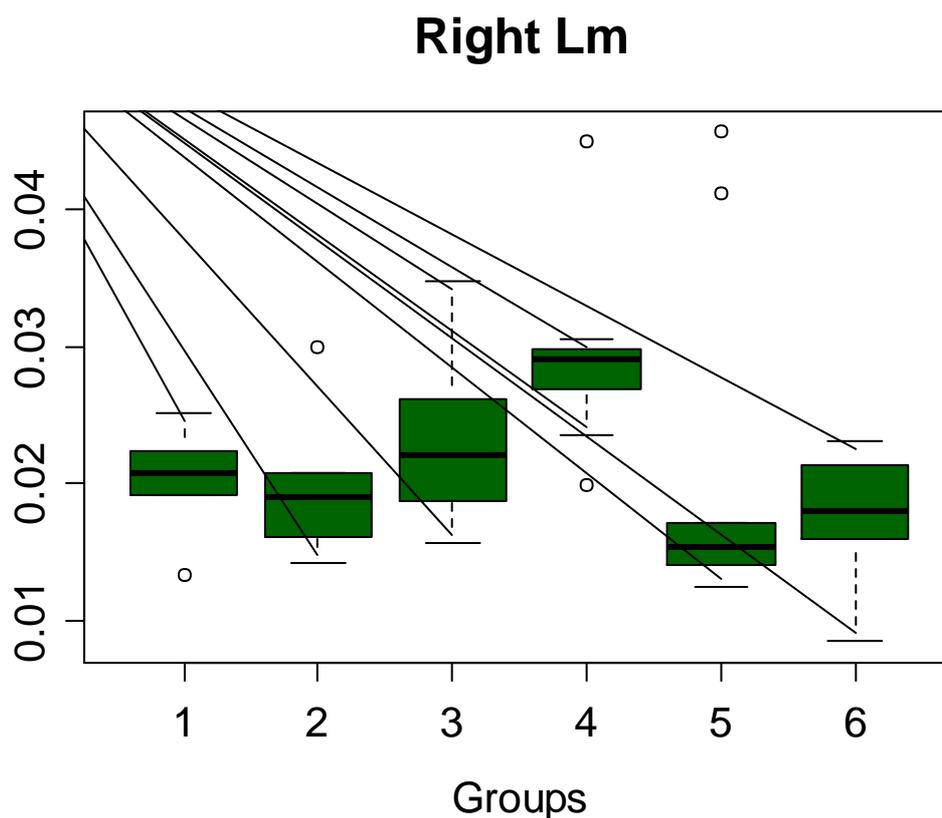
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Grupo	Pulmón izq. Contaje alveolar radial (RAC) promedio	Pulmón izq. Contaje alveolar radial (RAC) Desv. Std.	Pulmón izq. Contaje alveolar radial (RAC) mediana	Pulmón izq. Contaje alveolar radial (RAC). mínimo	Pulmón izq. Contaje alveolar radial (RAC) máximo	Pulmón izq. Contaje alveolar radial (RAC) Observaciones
1	2.60	0.548	3.0	2	3	5
2	4.50	0.850	4.5	3	6	10
3	5.10	0.876	5.0	4	6	10
4	5.27	0.467	5.0	5	6	11
5	2.50	0.707	2.0	2	4	10
6	2.70	0.823	3.0	1	4	10

Figura 18. Distribución de los grupos de estudio por medición del linear intercep (Lm) en pulmón derecho

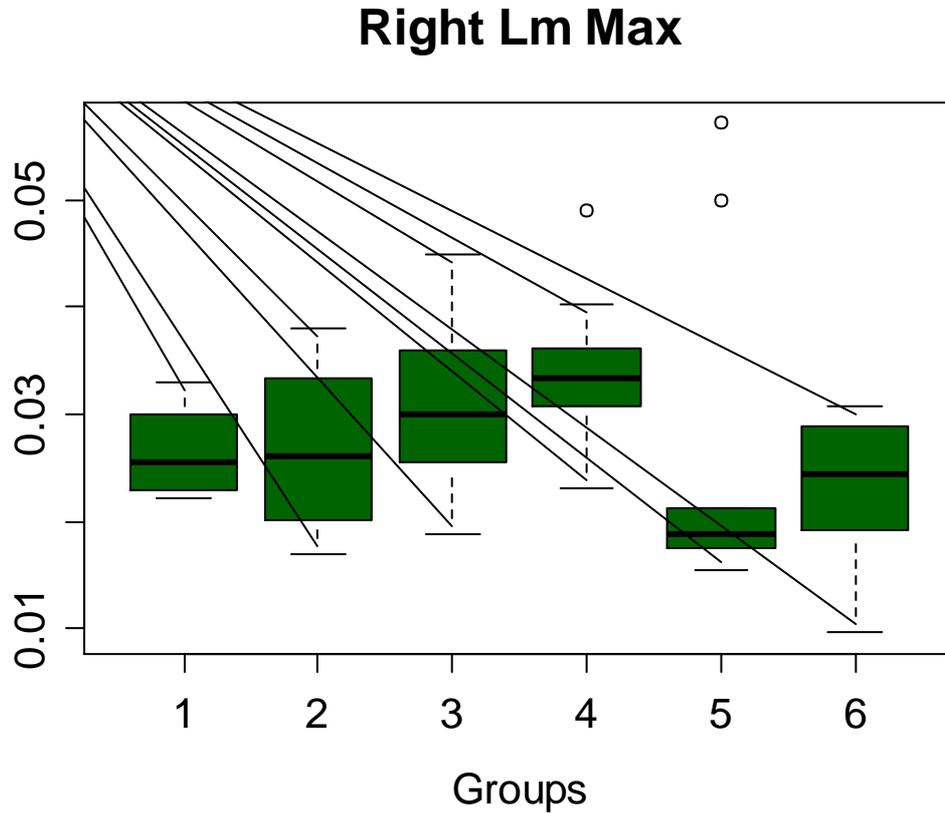
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón der. Linear intercep (Lm) Promedio	Pulmón der. Linear intercep (Lm) Desv. Std.	Pulmón der. Linear intercep (Lm) mediana	Pulmón der. Linear intercep (Lm) mínimo	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máximo	Pulmón der. Linear intercep (Lm) Observaciones
1	0.020	0.005	0.022	0.016	0.035	5
2	0.019	0.004	0.019	0.014	0.0030	10
3	0.023	0.005	0.022	0.016	0.035	10
4	0.029	0.006	0.029	0.019	0.045	11
5	0.021	0.012	0.015	0.012	0.046	10
6	0.017	0.048	0.018	0.008	0.023	10

Figura 19. Distribución de los grupos de estudio por medición entre septos (linear intercep-Lm) máxima en pulmón derecho

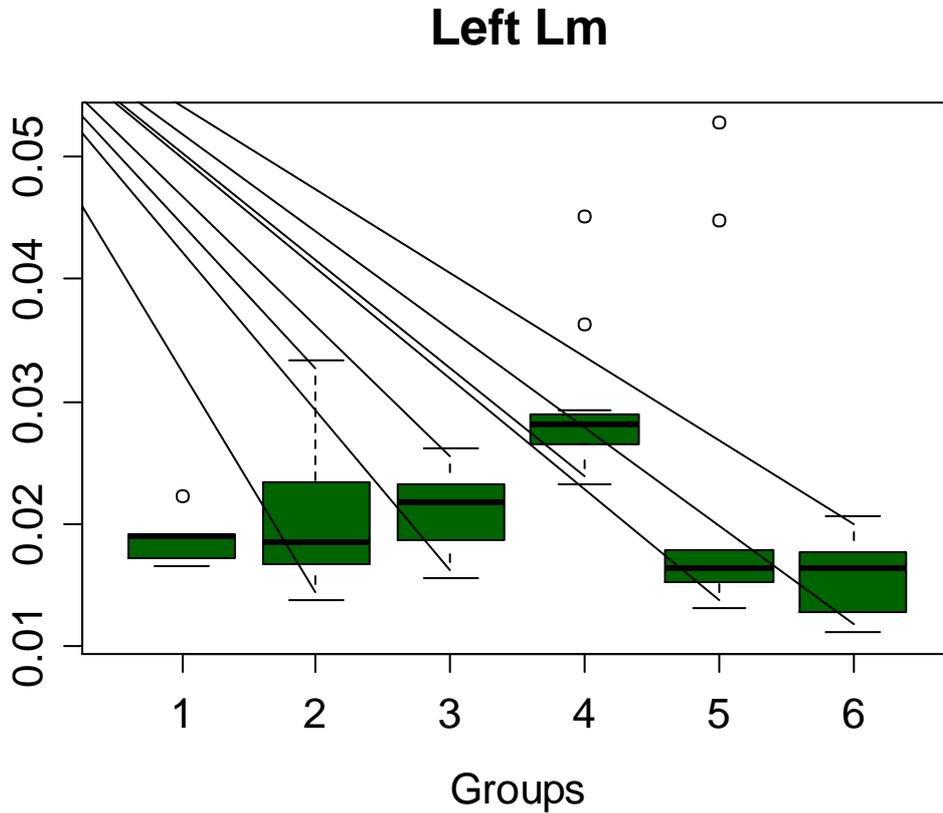
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máxima Promedio	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máxima Desv. Std.	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máxima mediana	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máxima mínimo	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máxima máximo	Pulmón der. Linear intercep (Lm) máxima Observaciones
1	0.027	0.0047	0.026	0.022	0.033	5
2	0.027	0.007	0.026	0.017	0.038	10
3	0.030	0.007	0.030	0.019	0.045	10
4	0.034	0.007	0.033	0.023	0.049	11
5	0.025	0.015	0.019	0.015	0.057	10
6	0.023	0.007	0.025	0.010	0.030	10

Figura 20. Distribución de los grupos de estudio medición entre septos (linear intercep-Lm) en pulmón izquierdo

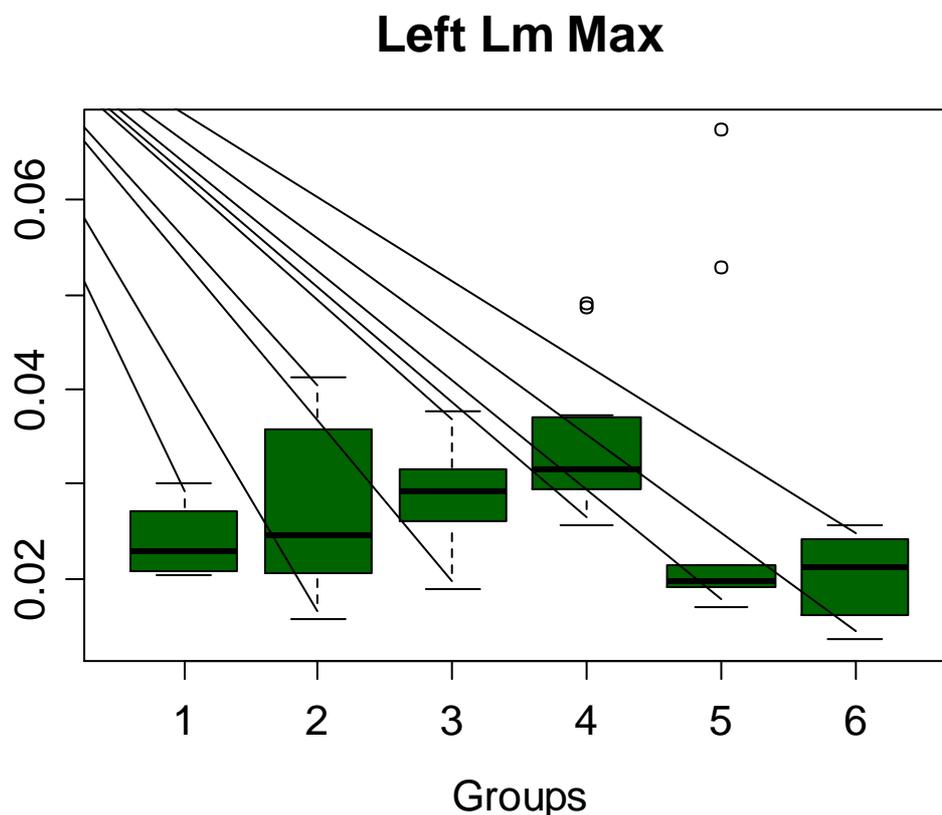
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) Promedio	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) Desv. Std.	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) mediana	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) mínimo	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máximo	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) Observaciones
1	0.019	0.002	0.019	0.017	0.022	5
2	0.020	0.006	0.019	0.014	0.033	10
3	0.021	0.004	0.022	0.016	0.026	10
4	0.030	0.006	0.028	0.023	0.045	11
5	0.023	0.014	0.016	0.013	0.053	10
6	0.016	0.003	0.016	0.011	0.021	10

Figura 21. Distribución de los grupos de estudio por medición entre septos (linear intercep-Lm) máxima en pulmón izquierdo

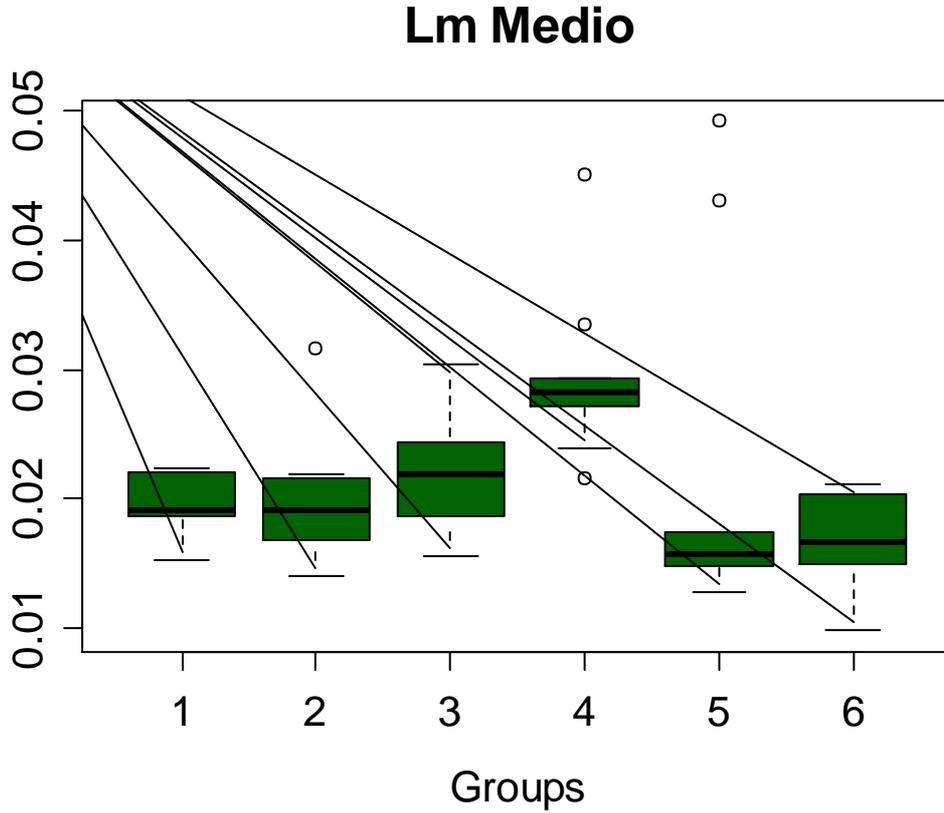
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máxima Promedio	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máxima Desv. Std.	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máxima mediana	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máxima mínimo	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máxima máximo	Pulmón izq. Linear intercep (Lm) máxima Observaciones
1	0.024	0.004	0.023	0.020	0.030	5
2	0.027	0.009	0.025	0.016	0.041	10
3	0.029	0.006	0.029	0.019	0.038	10
4	0.035	0.008	0.032	0.026	0.049	11
5	0.028	0.018	0.020	0.017	0.067	10
6	0.021	0.004	0.021	0.014	0.026	10

Figura 22. Distribución de los grupos de estudio medición entre septos (linear intercep-Lm) medio

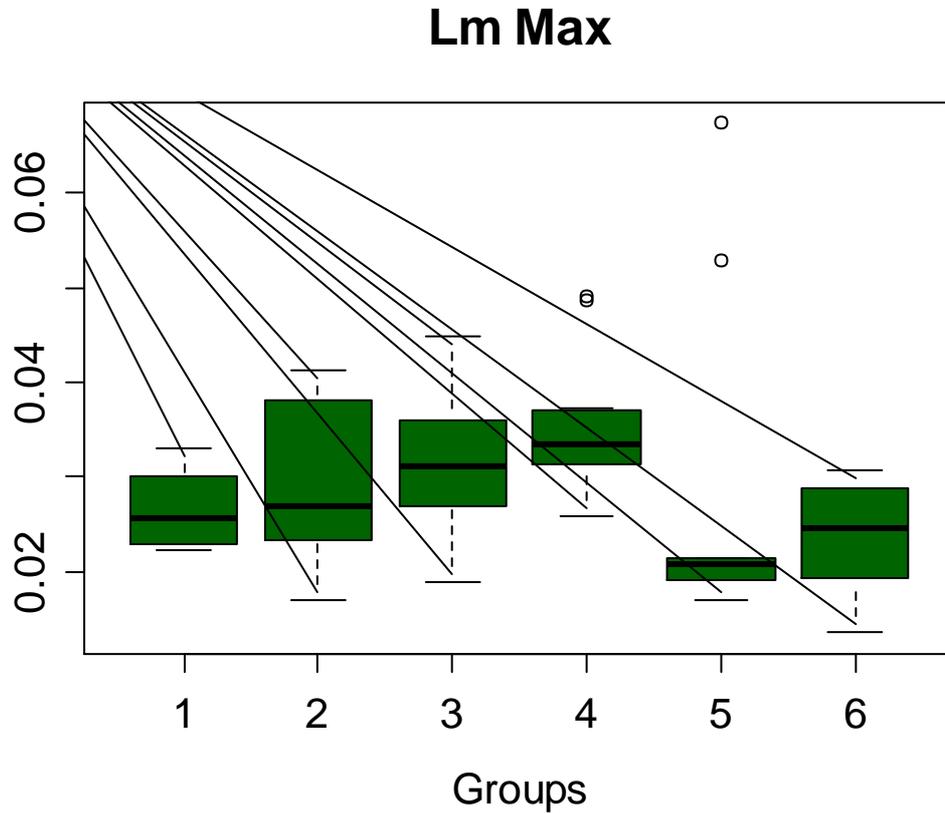
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Linear intercep (Lm) medio Promedio	Linear intercep (Lm) medio Desv. Std.	Linear intercep (Lm) medio mediana	Linear intercep (Lm) medio mínimo	Linear intercep (Lm) medio máximo	Linear intercep (Lm) medio Observaciones
1	0.020	0.003	0.019	0.015	0.022	5
2	0.020	0.005	0.019	0.014	0.032	10
3	0.022	0.004	0.022	0.016	0.030	10
4	0.029	0.006	0.028	0.022	0.045	11
5	0.022	0.013	0.016	0.013	0.050	10
6	0.017	0.004	0.017	0.010	0.021	10

Figura 23. Distribución de los grupos de estudio medición entre septos (linear intercep-Lm) máximo

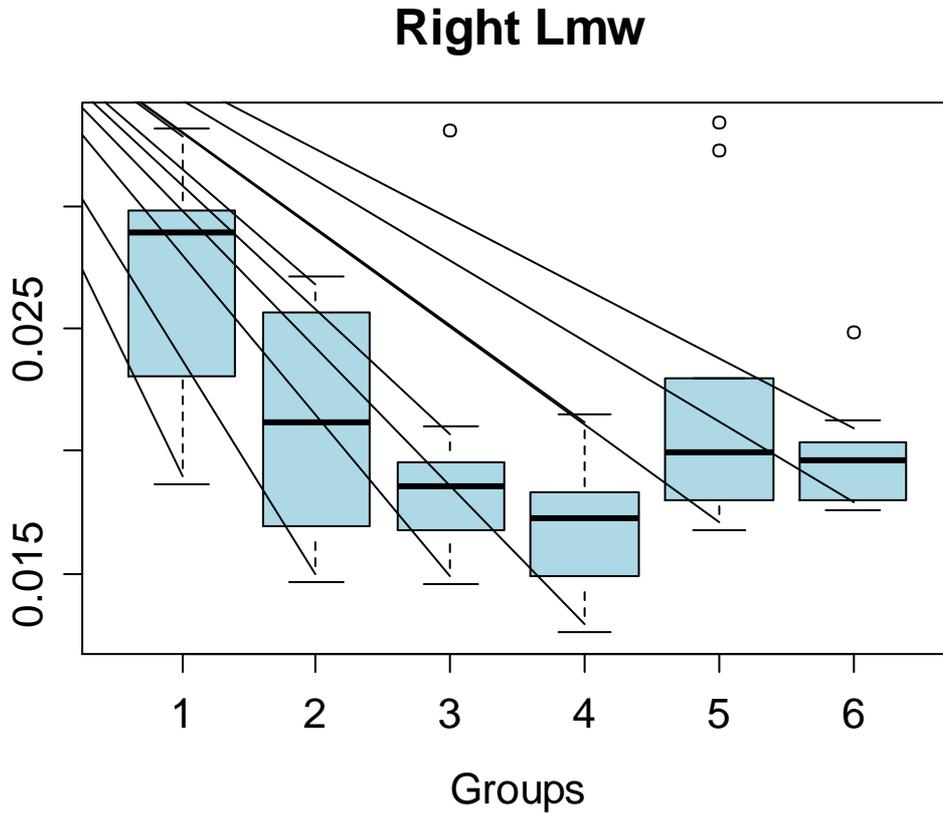
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Linear intercep (Lm) máximo Promedio	Linear intercep (Lm) máximo Desv. Std.	Linear intercep (Lm) máximo mediana	Linear intercep (Lm) máximo mínimo	Linear intercep (Lm) máximo máximo	Linear intercep (Lm) máximo Observaciones
1	0.027	0.005	0.026	0.022	0.033	5
2	0.029	0.009	0.027	0.017	0.041	10
3	0.031	0.007	0.031	0.019	0.045	10
4	0.035	0.008	0.033	0.026	0.050	11
5	0.028	0.017	0.021	0.017	0.067	10
6	0.024	0.006	0.025	0.014	0.031	10

Figura 24. Distribución de los grupos de estudio por medición del grosor de la pared glandular. (thickness of linear intercep wall. Lmw) pulmón derecho

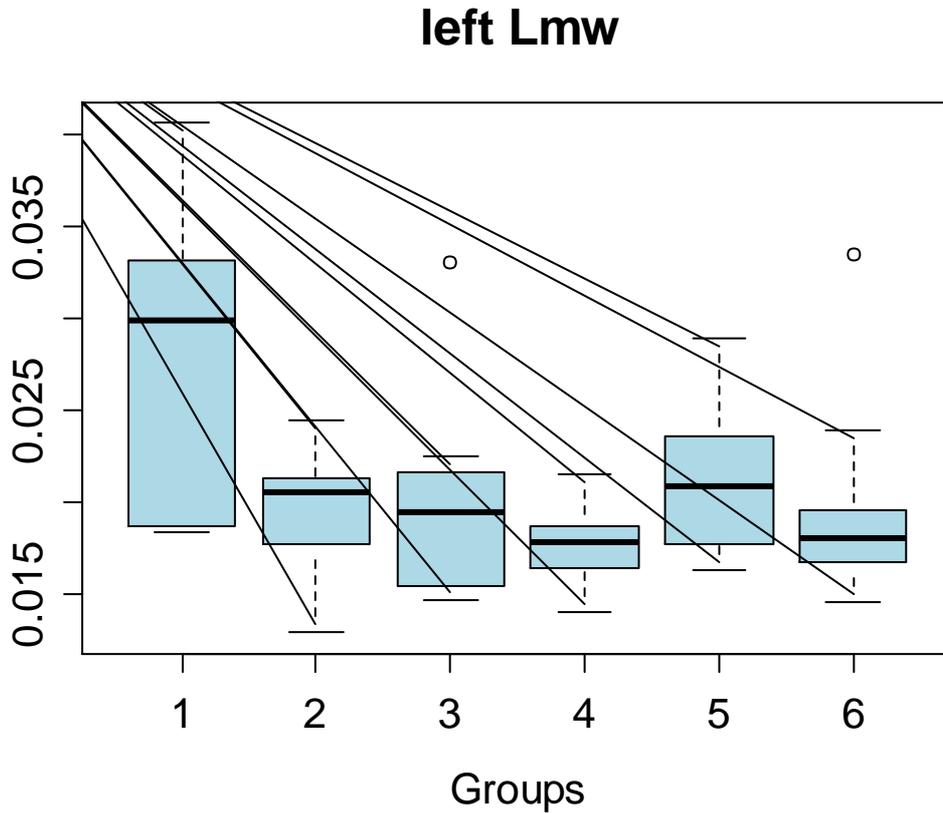
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón der. Linear thickness intercep wall (Lmw) Promedio	Pulmón der. Linear thickness intercep wall (Lmw) Desv. Std.	Pulmón der. Linear thickness intercep wall (Lmw) mediana	Pulmón der. Linear thickness intercep wall (Lmw) mínimo	Pulmón der. Linear thickness intercep wall (Lmw) máximo	Pulmón der. Linear thickness intercep wall (Lmw) Observaciones
1	0.027	0.006	0.029	0.019	0.033	5
2	0.021	0.045	0.021	0.015	0.027	10
3	0.020	0.005	0.019	0.015	0.033	10
4	0.017	0.003	0.017	0.013	0.022	11
5	0.022	0.059	0.020	0.017	0.033	10
6	0.020	0.02	0.020	0.018	0.025	10

Figura 25. Distribución de los grupos de estudio por medición del grosor de la pared glandular. (thickness of linear intercep wall. Lmw) pulmón izquierdo

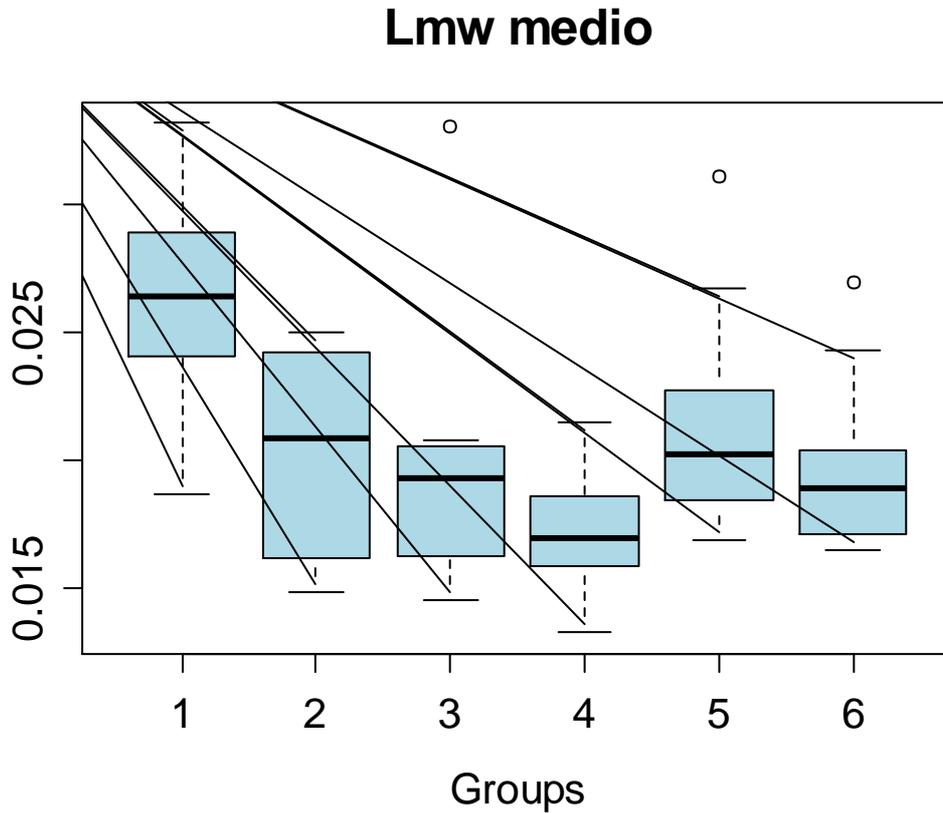
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Linear thickness intercep wall (Lmw) Promedio	Pulmón izq. Linear thickness intercep wall (Lmw) Desv. Std.	Pulmón izq. Linear thickness intercep wall (Lmw) mediana	Pulmón izq. Linear thickness intercep wall (Lmw) mínimo	Pulmón izq. Linear thickness intercep wall (Lmw) máximo	Pulmón izq. Linear thickness intercep wall (Lmw) Observaciones
1	0.028	0.010	0.030	0.018	0.041	5
2	0.019	0.003	0.021	0.013	0.024	10
3	0.020	0.006	0.020	0.015	0.033	10
4	0.017	0.002	0.018	0.014	0.022	11
5	0.021	0.004	0.021	0.016	0.029	10
6	0.020	0.006	0.018	0.015	0.034	10

Figura 26. Distribución de los grupos de estudio por medición del grosor de la pared glandular. (thickness of linear intercep wall. Lmw) medio

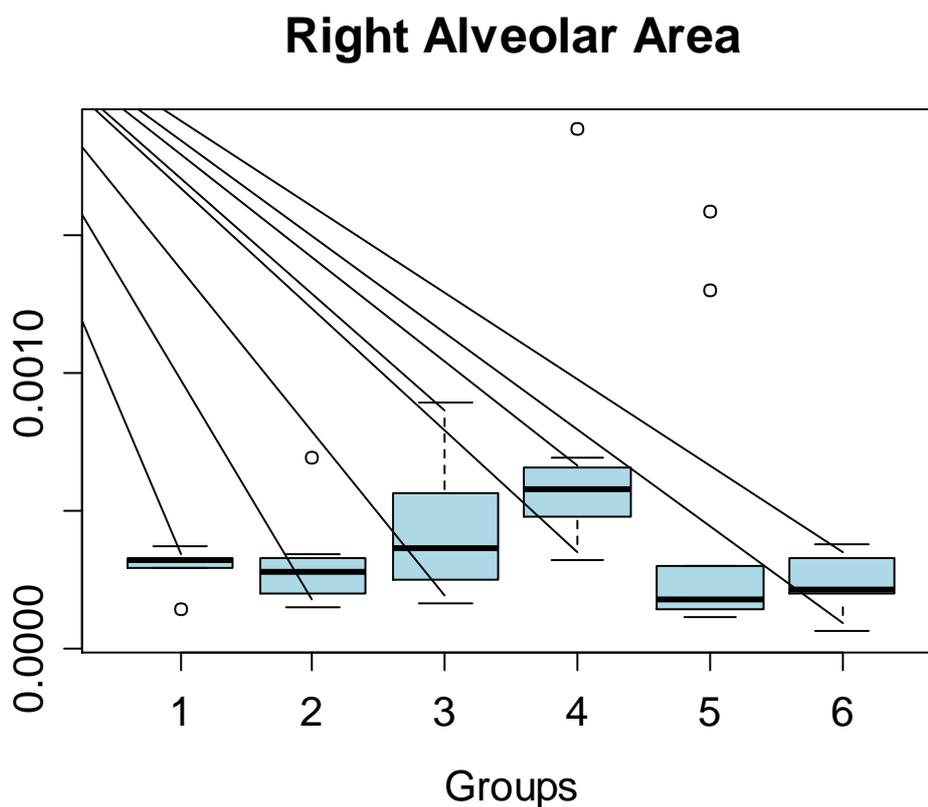
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Linear thickness intercep wall (Lmw) medio Promedio	Linear thickness intercep wall (Lmw) medio Desv. Std.	Linear thickness intercep wall (Lmw) medio mediana	Linear thickness intercep wall (Lmw) medio mínimo	Linear thickness intercep wall (Lmw) medio máximo	Linear thickness intercep wall (Lmw) medio Observaciones
1	0.026	0.005	0.026	0.019	0.033	5
2	0.020	0.003	0.021	0.015	0.025	10
3	0.020	0.005	0.019	0.015	0.033	10
4	0.017	0.002	0.017	0.013	0.022	11
5	0.022	0.004	0.020	0.017	0.031	10
6	0.020	0.003	0.019	0.017	0.027	10

Figura 27. Distribución de los grupos de estudio por medición del área alveolar pulmón derecho

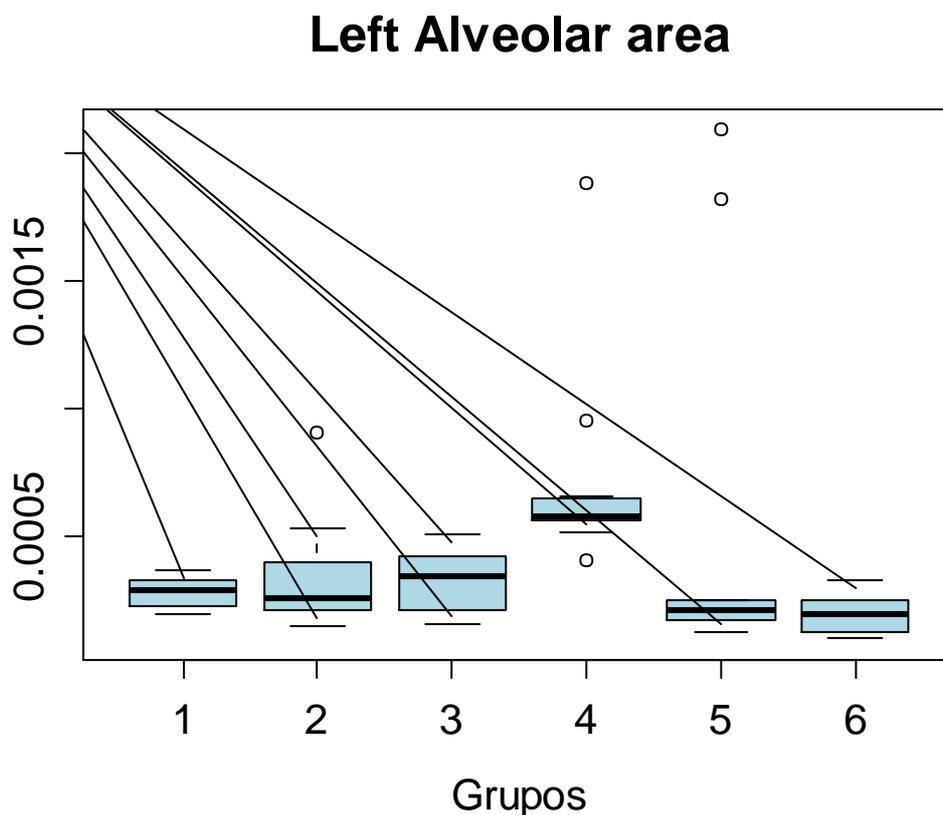
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón der. Área alveolar Promedio	Pulmón der. Área alveolar Desv. Std.	Pulmón der. Área alveolar mediana	Pulmón der. Área alveolar mínimo	Pulmón der. Área alveolar máximo
1	0.000290	$8.86 \times 10^{-5}$	0.000320	0.00014	0.00037
2	0.000297	$1.53 \times 10^{-4}$	0.000275	0.00015	0.00069
3	0.000416	$2.14 \times 10^{-4}$	0.000360	0.00016	0.00089
4	0.000667	$4.18 \times 10^{-4}$	0.000580	0.00032	0.00188
5	0.00043	$5.39 \times 10^{-4}$	0.000180	0.00011	0.00158
6	0.000230	$1.04 \times 10^{-4}$	0.000210	0.00006	0.00038

Figura 28. Distribución de los grupos de estudio por medición del área alveolar pulmón izquierdo

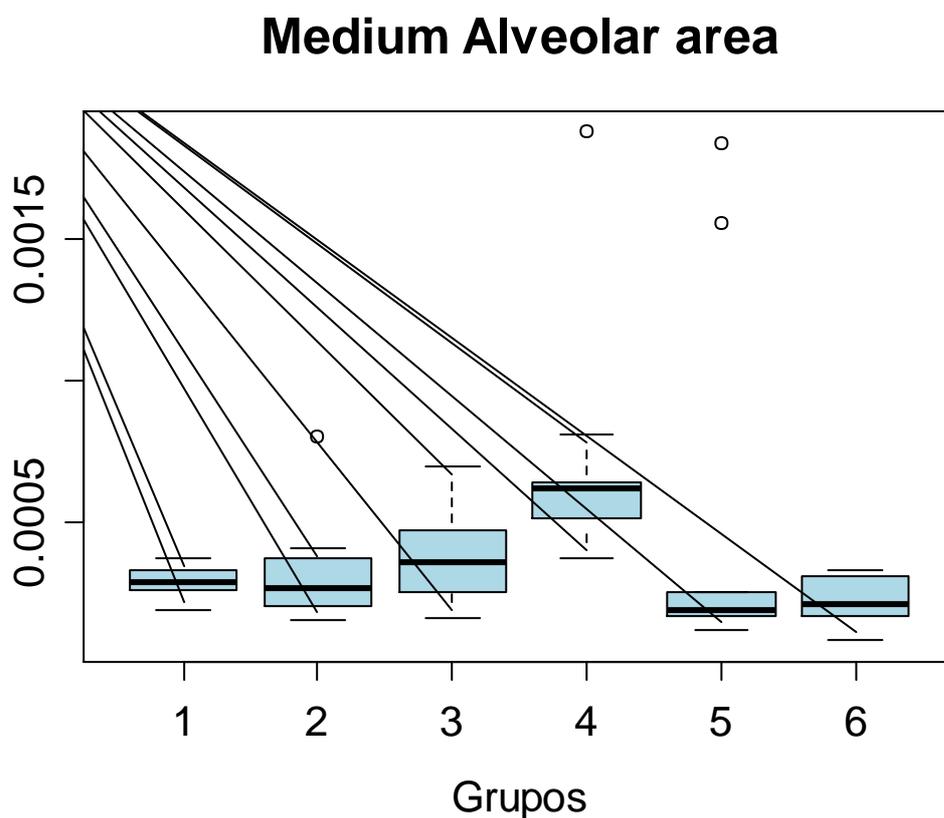
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Área alveolar Promedio	Pulmón izq. Área alveolar Desv. Std.	Pulmón izq. Área alveolar mediana	Pulmón izq. Área alveolar mínimo	Pulmón izq. Área alveolar máximo
1	0.000284	$6.98 \times 10^{-5}$	0.000290	0.00020	0.00037
2	0.000343	$2.31 \times 10^{-4}$	0.000260	0.00015	0.00091
3	0.000328	$1.24 \times 10^{-4}$	0.000345	0.000016	0.00051
4	0.000724	$4.05 \times 10^{-4}$	0.000580	0.00041	0.00188
5	0.000545	$7.46 \times 10^{-4}$	0.000210	0.00013	0.00209
6	0.000203	$7.14 \times 10^{-4}$	0.000200	0.00010	0.00033

Figura 29. Distribución de los grupos de estudio por medición área alveolar media. Ambos pulmones.

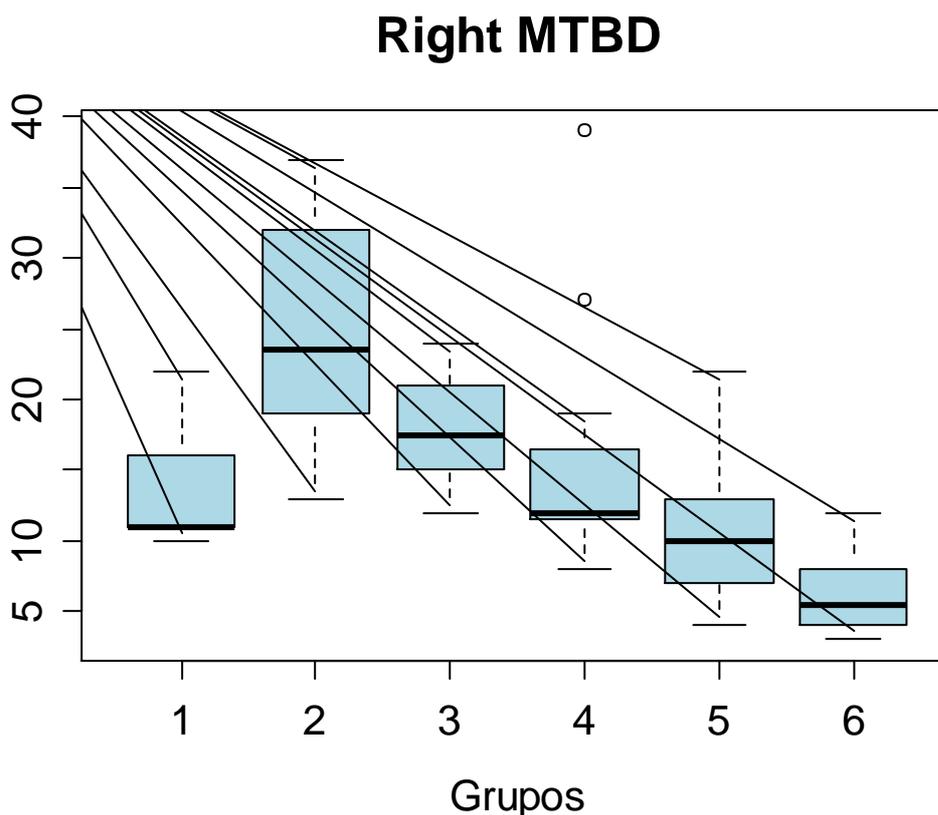
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Área alveolar media Promedio	Área alveolar media Desv. Std.	Área alveolar media mediana	Área alveolar media mínimo	Área alveolar media máximo
1	0.000288	$6.80 \times 10^{-5}$	0.000290	0.00019	0.00037
2	0.000322	$1.87 \times 10^{-4}$	0.000265	0.00015	0.00080
3	0.000374	$1.62 \times 10^{-4}$	0.000355	0.00016	0.00070
4	0.000697	$4.07 \times 10^{-4}$	0.000620	0.00037	0.00188
5	0.000490	$6.42 \times 10^{-4}$	0.000190	0.00012	0.00184
6	0.000218	$8.43 \times 10^{-4}$	0.000210	0.00008	0.00033

Figura 30. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad media terminal bronquial (mean terminal bronchial density. MTBD) pulmón derecho

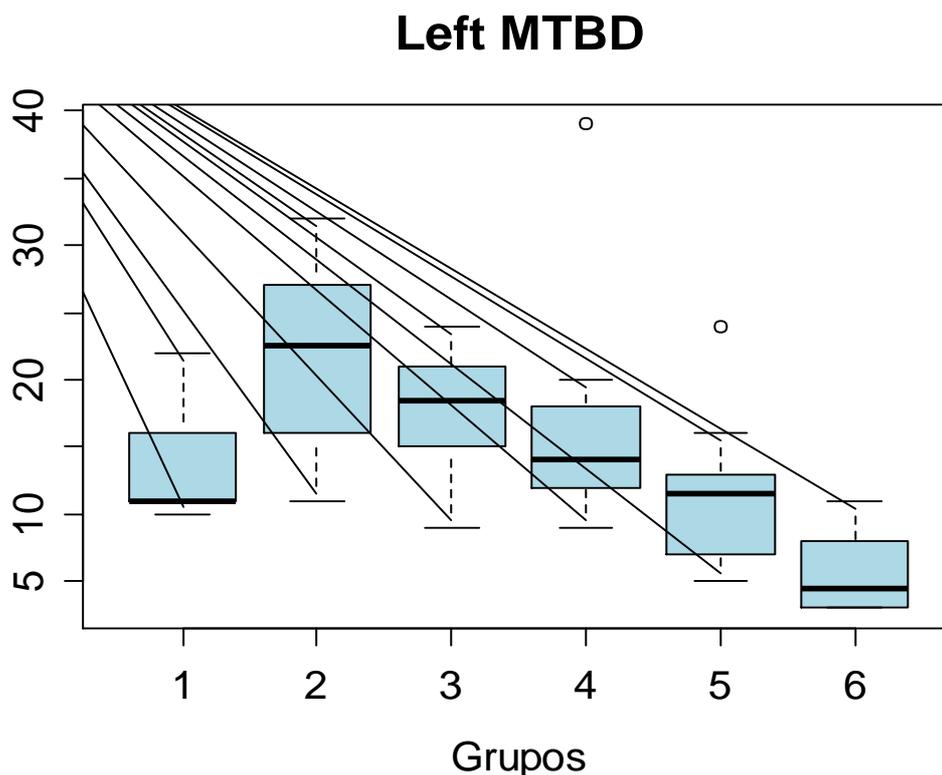
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón derecho Densidad media terminal bronquial (MTBD) Promedio	Pulmón derecho Densidad media terminal bronquial (MTBD) Desv. Std.	Pulmón derecho Densidad media terminal bronquial (MTBD) mediana	Pulmón derecho Densidad media terminal bronquial (MTBD) mínimo	Pulmón derecho Densidad media terminal bronquial (MTBD) máximo
1	14.0	5.0497	11.0	10	22
2	24.7	8.9200	23.5	13	37
3	17.8	3.7653	17.5	12	24
4	16.1	9.2353	12.0	8	39
5	11.4	6.2751	10.0	4	22
6	6.4	2.7968	5.5	3	12

Figura 31. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad media terminal bronquial (mean terminal bronchial density. MTBD) pulmón izquierdo

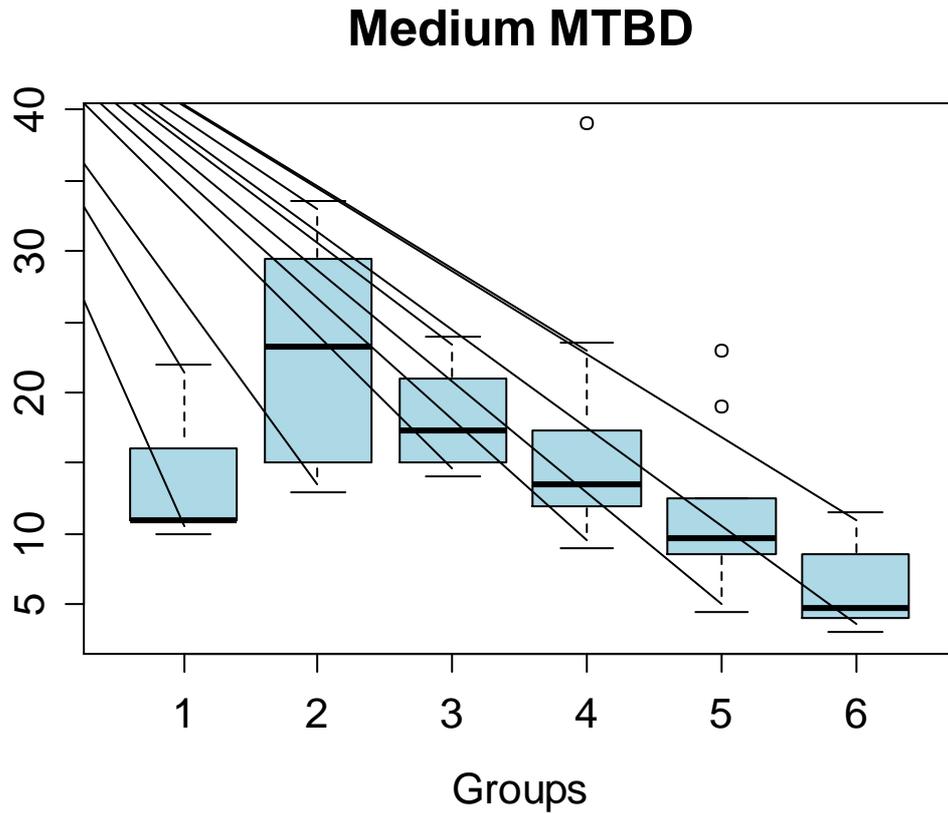
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Densidad media terminal bronquial (MTBD) Promedio	Pulmón izq. Densidad media terminal bronquial (MTBD) Desv. Std.	Pulmón izq. Densidad media terminal bronquial (MTBD) mediana	Pulmón izq. Densidad media terminal bronquial (MTBD) mínimo	Pulmón izq. Densidad media terminal bronquial (MTBD) máximo
1	14.0	5.0497	11.0	10	22
2	21.8	7.0679	22.5	11	32
3	18.1	4.7714	18.5	9	24
4	16.6	8.1408	14.0	9	39
5	11.7	5.4170	11.5	5	24
6	5.50	2.8382	4.5	3	11

Figura 32. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad bronquial principal terminal (mean terminal bronchial density. MTBD) media ambos pulmones

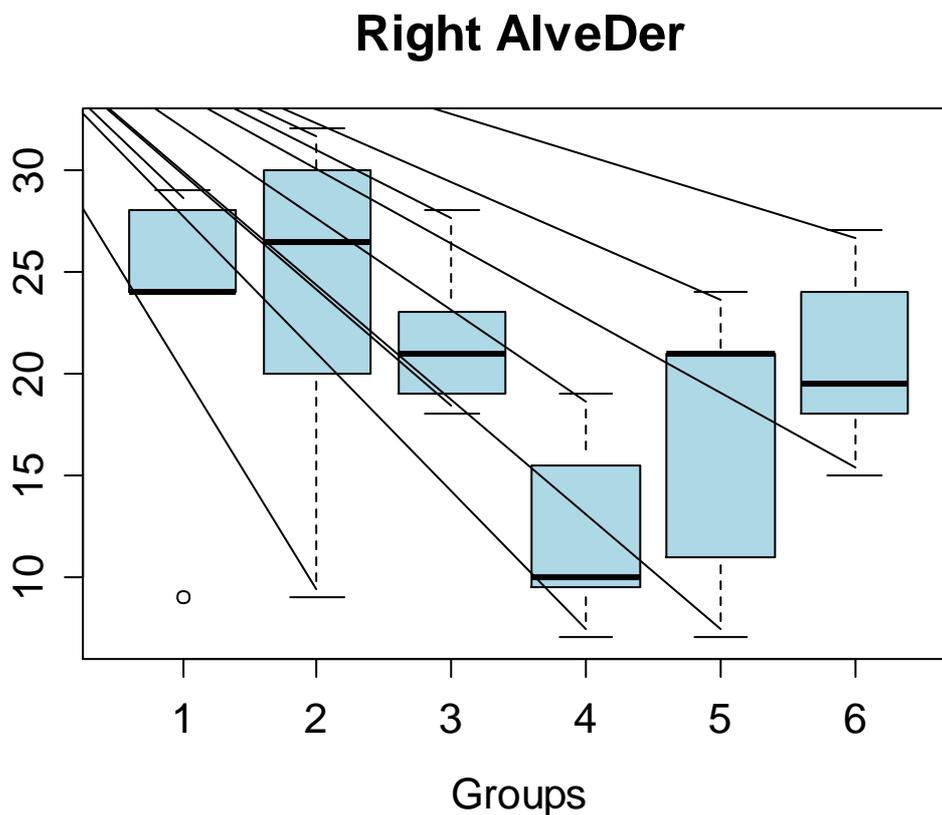
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Densidad media terminal bronquial (MTBD) media Promedio	Densidad media terminal bronquial (MTBD) media Desv. Std.	Densidad media terminal bronquial (MTBD) media mediana	Densidad media terminal bronquial (MTBD) media mínimo	Densidad media terminal bronquial (MTBD) media máximo
1	14.0	5.0497	11.00	10	22
2	23.3	7.5249	23.25	13	33
3	17.9	3.5233	17.25	14	24
4	16.3	8.5827	13.50	9	39
5	11.6	5.4795	9.75	4.5	23
6	6.0	2.7330	4.75	3	11.5

Figura 33. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad alveolar pulmón derecho

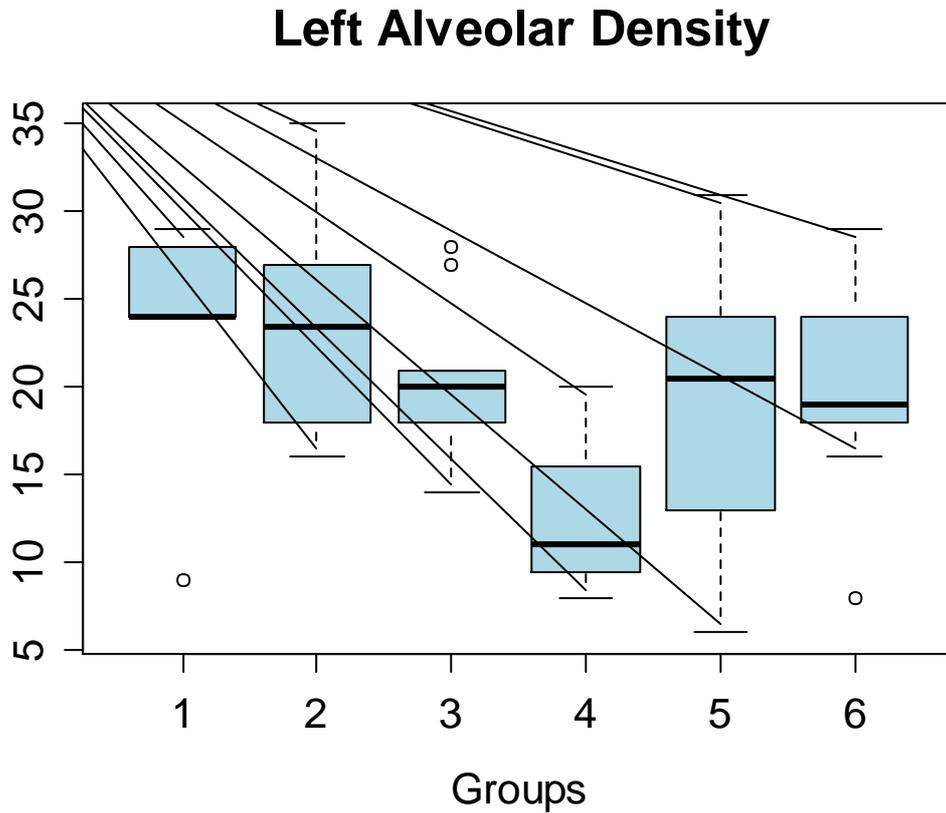
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón derecho Densidad alveolar Promedio	Pulmón derecho Densidad alveolar Desv. Std.	Pulmón derecho Densidad alveolar mediana	Pulmón derecho Densidad alveolar mínimo	Pulmón derecho Densidad alveolar máximo
1	22.800	8.0436	21.0	9	29
2	24.500	7.1686	26.5	9	32
3	21.500	2.9533	21.0	18	28
4	12.182	3.9703	10.0	7	19
5	17.700	6.4816	21.0	7	24
6	20.100	3.8137	19.5	15	27

Figura 34. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad alveolar pulmón izquierdo

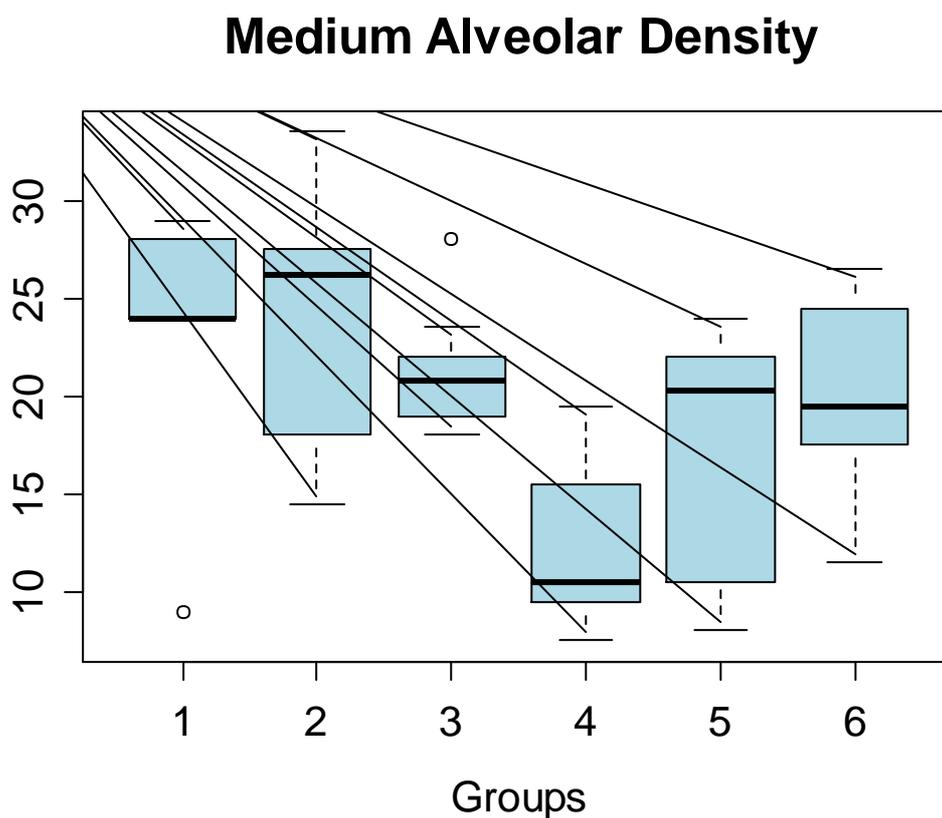
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Densidad alveolar Promedio	Pulmón izq. Densidad alveolar Desv. Std.	Pulmón izq. Densidad alveolar mediana	Pulmón izq. Densidad alveolar mínimo	Pulmón izq. Densidad alveolar máximo
1	22.800	8.0436	24.0	9	29
2	23.700	6.2547	23.5	16	35
3	20.500	4.2492	20.0	14	28
4	12.364	4.0810	11.0	8	20
5	19.300	7.8323	20.5	6	31
6	19.900	5.8585	19.0	8	29

Figura 35. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad alveolar media ambos pulmones

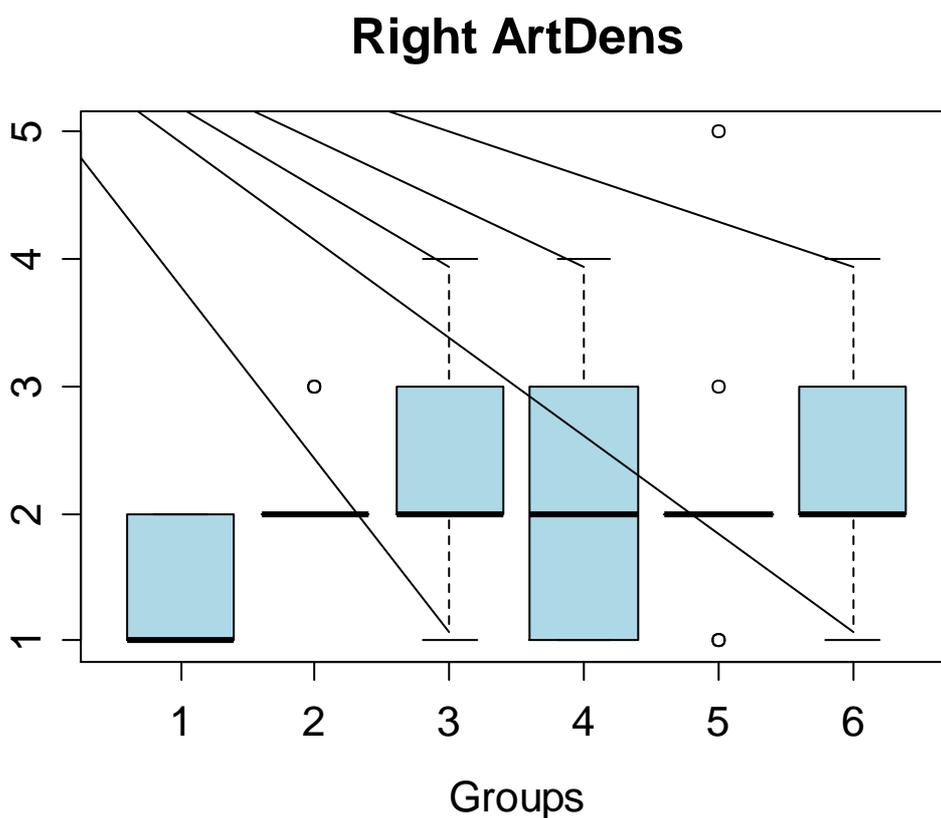
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Densidad alveolar media Promedio	Densidad alveolar media Desv. Std.	Densidad alveolar media mediana	Densidad alveolar media mínimo	Densidad alveolar media máximo
1	22.800	8.0436	24.0	9	29
2	24.100	6.0176	26.3	14.5	33.5
3	21.100	2.9981	20.8	18	28
4	12.273	4.0147	10.5	7.5	19.5
5	17.500	6.3202	20.3	8	24
6	20.000	4.4845	19.5	11.5	26.5

Figura 36. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad arteriolar pulmón derecho

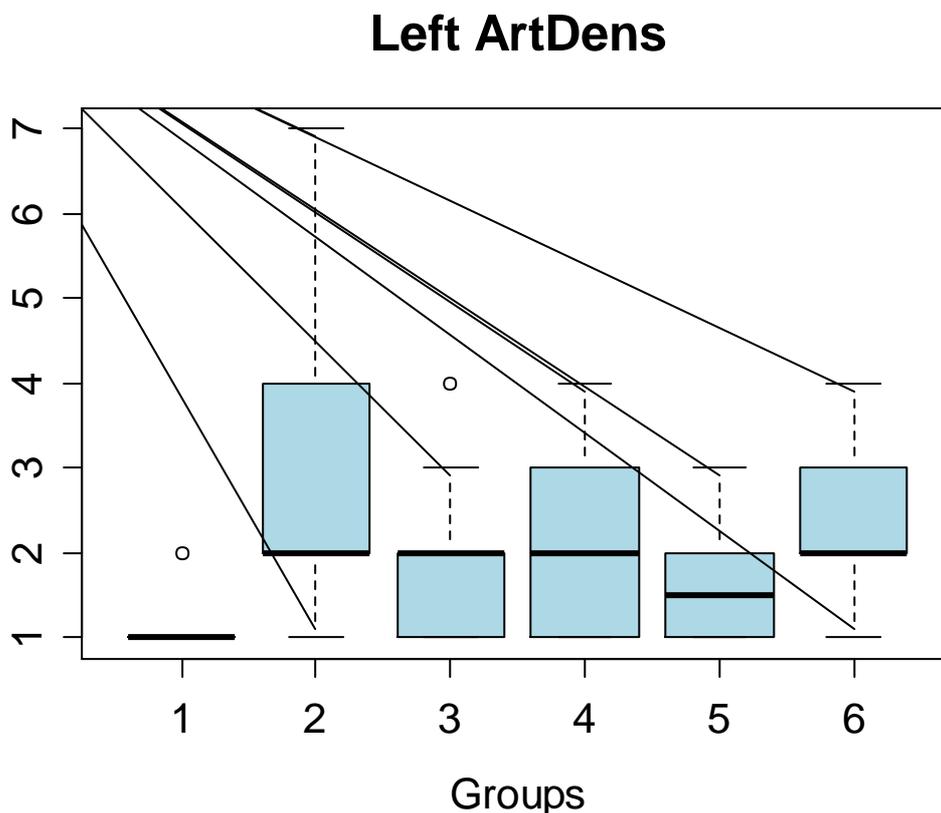
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón derecho Densidad arterial Promedio	Pulmón derecho Densidad arterial Desv. Std.	Pulmón derecho Densidad arterial mediana	Pulmón derecho Densidad arterial mínimo	Pulmón derecho Densidad arterial máximo
1	1.40	0.5477	1	1	2
2	2.20	0.4216	2	2	3
3	2.20	0.9189	2	1	4
4	2.09	1.1362	2	1	4
5	2.20	1.1353	2	1	5
6	2.30	0.8233	2	1	4

Figura 37. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad arteriolar pulmón izquierdo

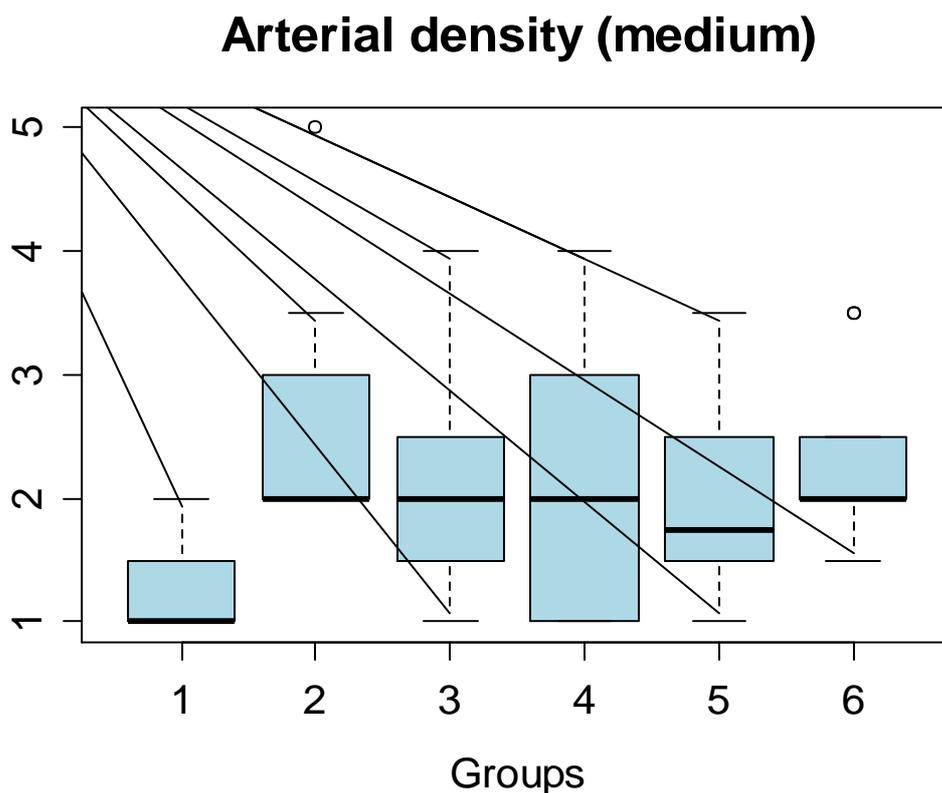
Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral.



Grupo	Pulmón izq. Densidad arterial Promedio	Pulmón izq. Densidad arterial Desv. Std.	Pulmón izq. Densidad arterial mediana	Pulmón izq. Densidad arterial mínimo	Pulmón izq. Densidad arterial máximo
1	1.20	0.0472	1	1	2
2	3.00	1.8257	2	1	7
3	2.00	0.9428	2	1	4
4	2.09	1.0444	2	1	4
5	1.60	0.6992	1.5	1	3
6	2.30	0.8233	2	1	4

Figura 38. Distribución de los grupos de estudio por medición de la densidad arteriolar media ambos pulmones

Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

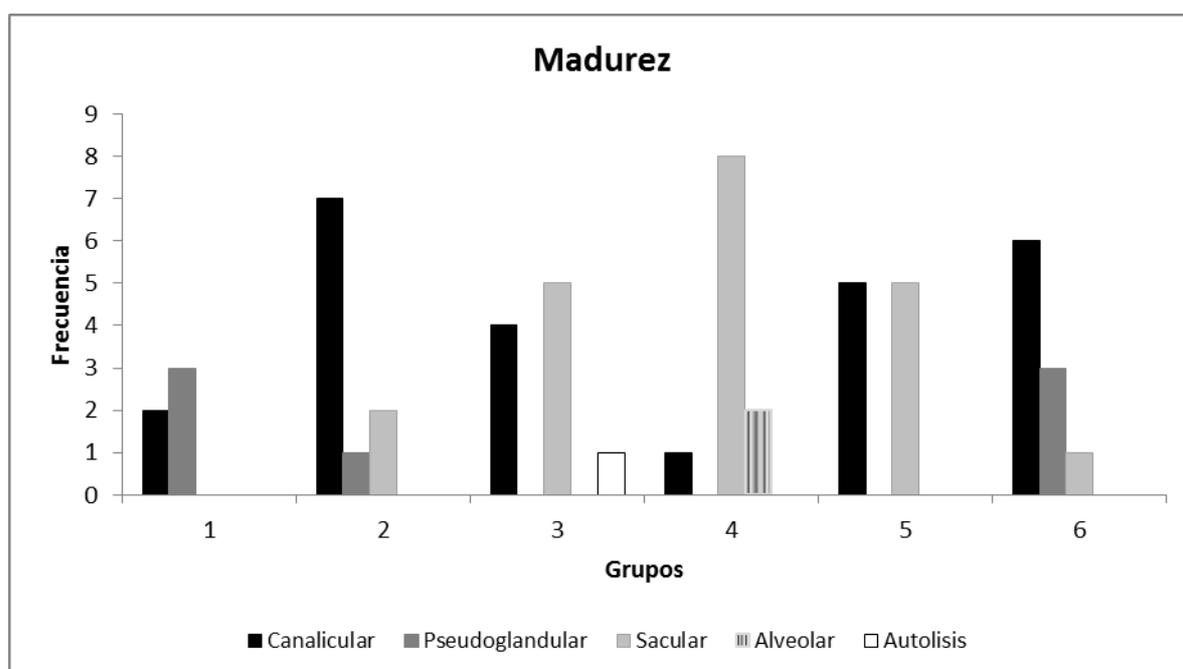


Grupo	Densidad arterial media Promedio	Densidad arterial media Desv. Std.	Densidad arterial media mediana	Densidad arterial media mínimo	Densidad arterial media máximo
1	1.30	0.4472	1	1	2
2	2.60	0.9944	2	2	5
3	2.10	0.9068	2	1	4
4	2.09	1.0681	2	1	4
5	1.90	0.7745	1.75	1	3.5
6	2.30	0.7149	2	1.5	3.5

## ESTADO MADURATIVO PULMONAR. Figura

Figura 39. Distribución de la evaluación microscópica de la madurez pulmonar fetal en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



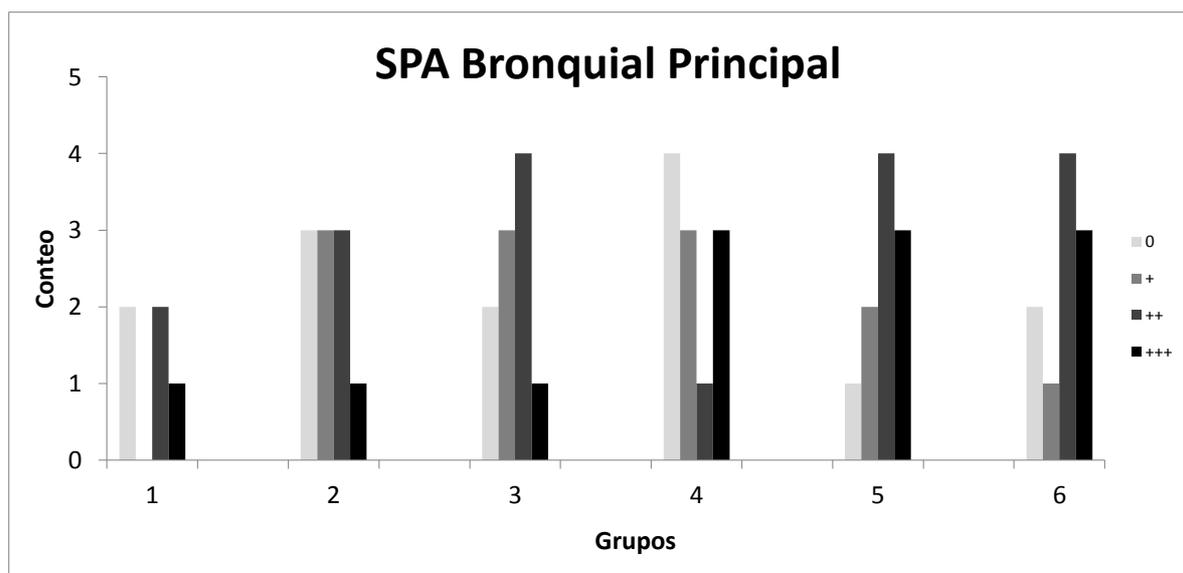
Madurez	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
n (%)						
Canalicular	2 (40)	7 (70)	4 (40)	1 (0,09)	5 (50)	6 (60)
Pseudoglandular	3 (60)	1 (10)	0	0	0	3 (30)
Sacular	0	2 (20)	5 (50)	8 (72,3)	5 (50)	1 (10)
Alveolar	0	0	0	2 (18,2)	0	0
Autolisis	0	0	1 (10)	0	0	0

**Pearson chi-cuadrado = 42.58 (p valor=0.002)**

## INMUNOHISTOQUIMICA. Figuras

Figura 40. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Surfactante Proteína A en el Bronquio principal (SPA.BrPPAL) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

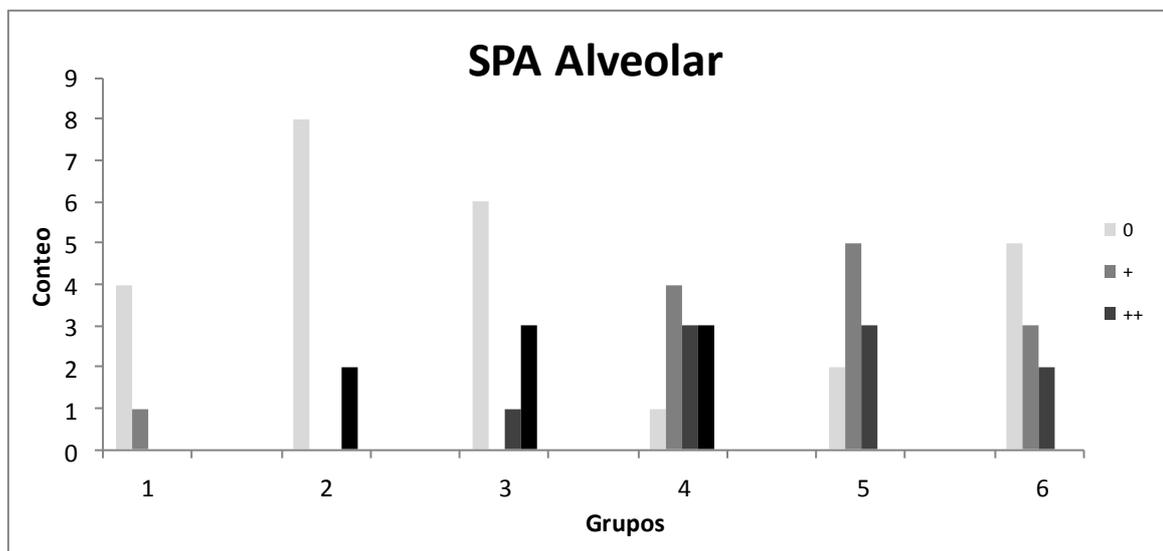


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>SPA Bronquial</b>						
0	2 (40)	3 (30)	2 (20)	4 (36,4)	1 (10)	2 (20)
+	0	3 (30)	3 (30)	3 (27,3)	2 (20)	1 (10)
++	2 (40)	3 (30)	4 (40)	1 (0,09)	4 (40)	4 (40)
+++	1 (20)	1 (10)	1 (10)	3 (27,3)	3 (30)	3 (30)

Pearson chi-cuadrado = 9.35 (p-valor=0.858)

Figura 41. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Surfactante Proteína A en el alvéolo (SPA.Alv) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

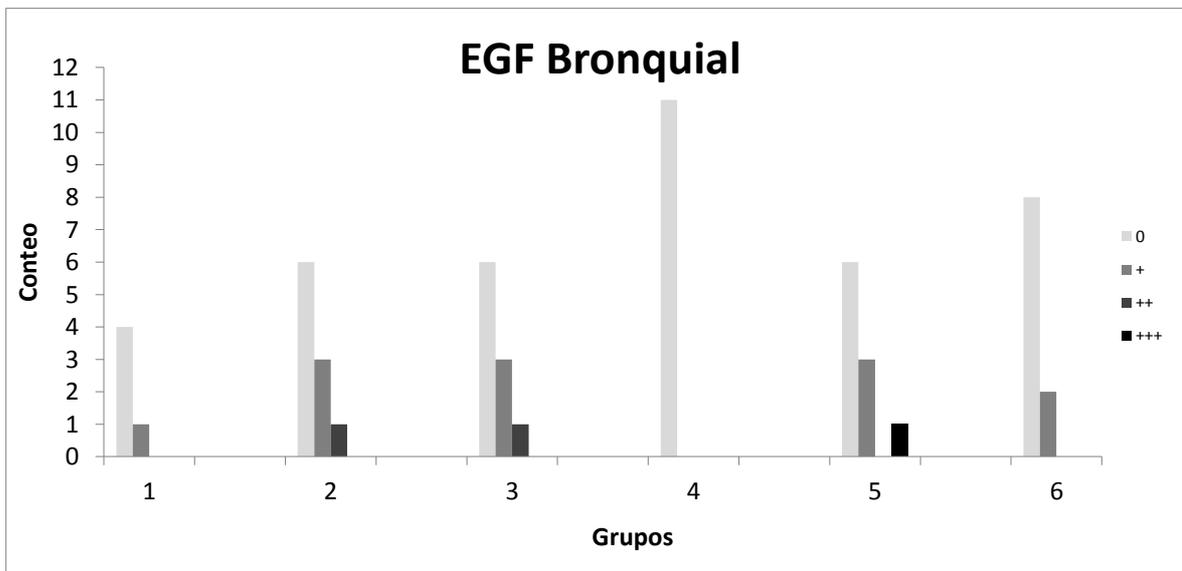


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>SPA Alveolar</b>						
0	4 (80)	8 (80)	6 (60)	1 (0,09)	2 (20)	5 (50)
+	1 (20)	0	0	4 (36,4)	5 (50)	3 (30)
++	0	0	1 (10)	3 (27,3)	3 (30)	2 (20)
+++	0	2 (20)	3 (30)	3 (27,3)	0	0

**Pearson chi-cuadrado = 29.27 (p-valor=0.015)**

Figura 42. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor epidérmico de crecimiento en el Bronquio principal (Epidermal growth factor. EGF.Br) en los grupos de estudio

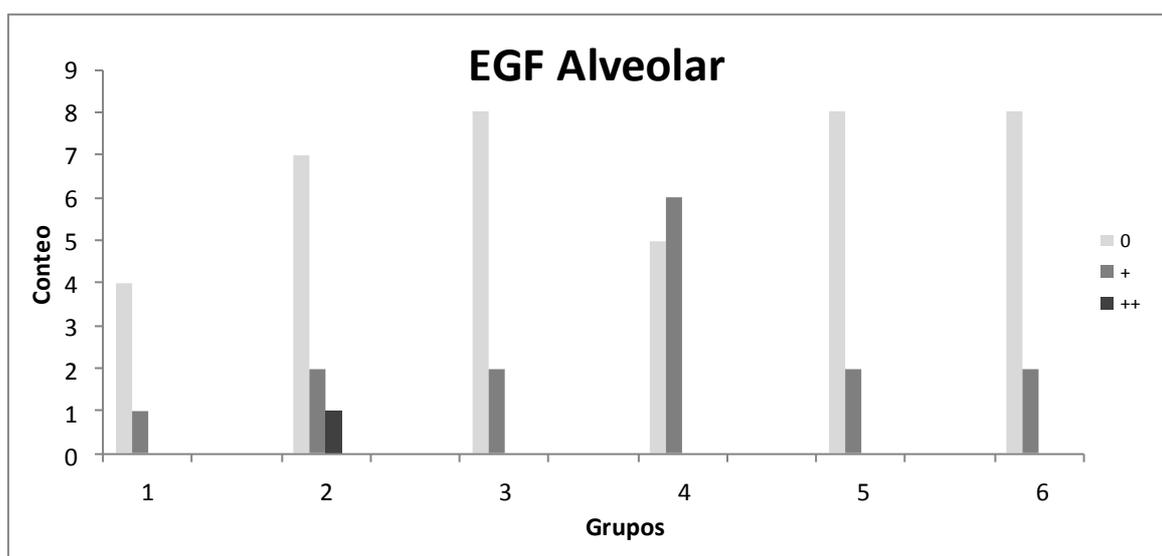
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>EGF Bronquial</b>						
0	4 (80)	6 (60)	6 (60)	11 (100)	6 (60)	8 (80)
+	1 (20)	3 (30)	3 (30)	0	3 (30)	2 (20)
++	0	1 (10)	1 (10)	0	0	0
+++	0	0	0	0	1 (10)	0
<b>Pearson chi-cuadrado = 13.48 (p-valor=0.565)</b>						

Figura 43. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor epidérmico de crecimiento en el alvéolo (Epidermal growth factor. EGF.Alv) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

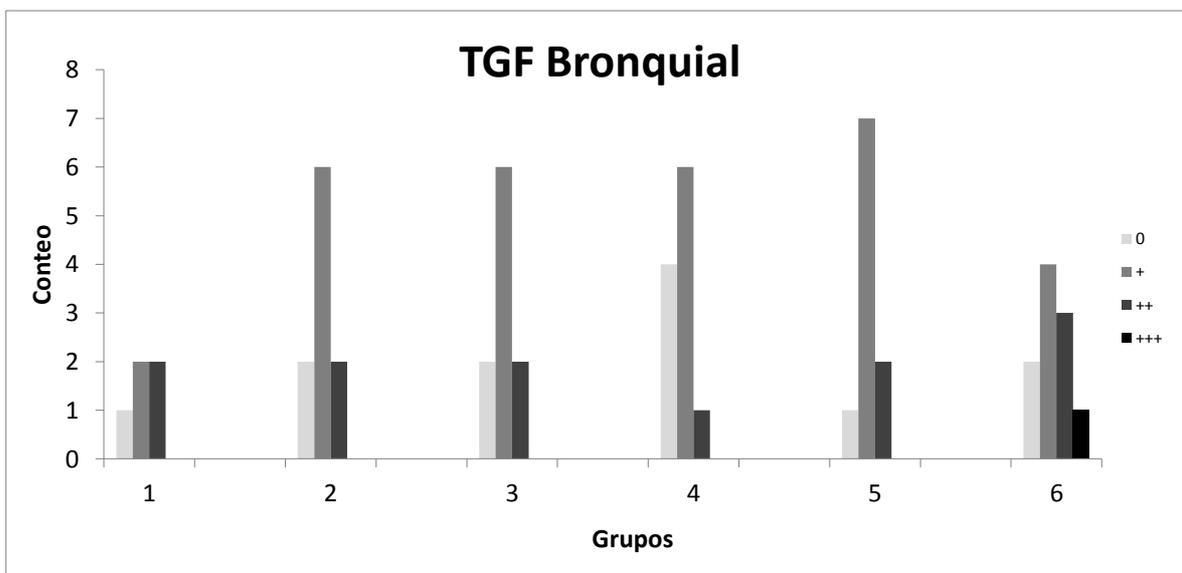


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>EGF Alveolar</b>						
0	4 (80)	7 (70)	8 (80)	5 (45,4)	8 (80)	8 (80)
+	1 (20)	2 (20)	2 (20)	6 (54,6)	2 (20)	2 (20)
++	0	1 (10)	0	0	0	0
+++	0	0	0	0	0	0

Pearson chi-cuadrado = 9.9 (p-valor=0.446)

Figura 44. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor trasformador de crecimiento en el bronquio (Transforming growth factor. TGF.Br) en los grupos de estudio

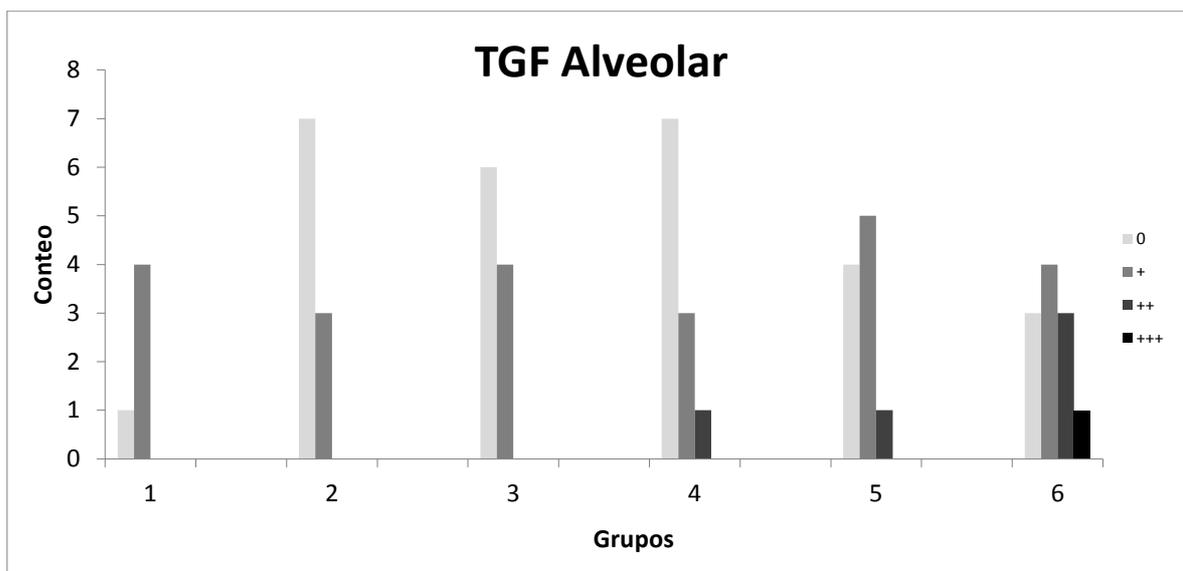
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>TGF Bronquial</b>						
0	1 (20)	2 (20)	2 (20)	4 (36,4)	1 (10)	2 (20)
+	2 (40)	6 (60)	6 (60)	6 (54,5)	7 (70)	4 (40)
++	2 (40)	2 (20)	2 (20)	1 (0,09)	2 (20)	3 (30)
+++	0	0	0	0	0	1 (10)
<b>Pearson chi-cuadrado = 9.45 (p-valor=0.853)</b>						

Figura 45. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor trasformador de crecimiento en el alvéolo (Transforming growth factor. TGF.Alv) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

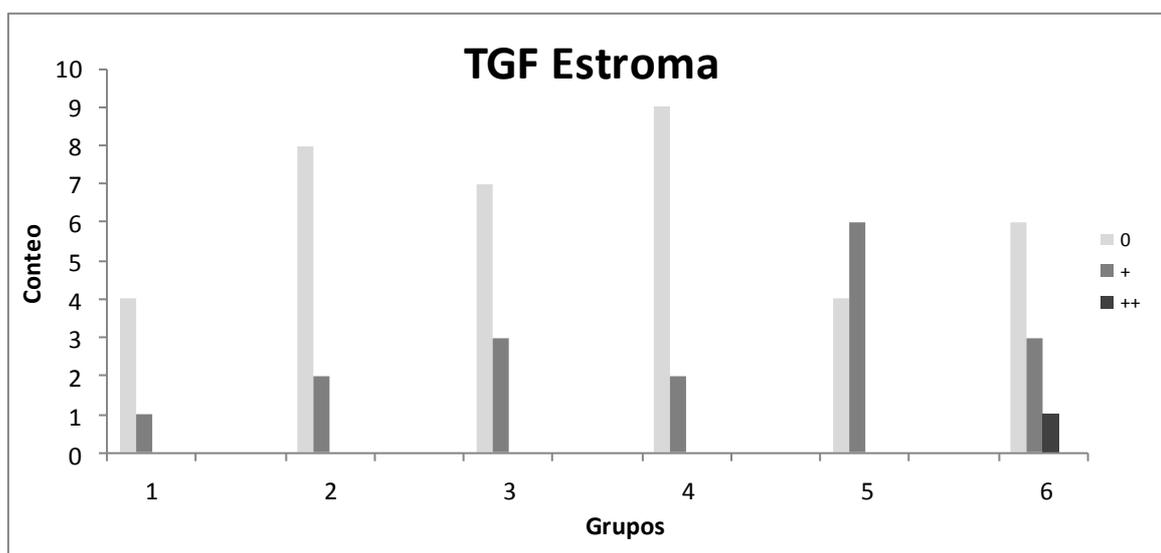


Imuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>TGF Alveolar</b>						
0	1 (20)	7 (70)	6 (60)	7 (63,6)	4 (40)	3 (30)
+	4 (80)	3 (30)	4 (40)	3 (27,3)	5 (50)	5 (50)
++	0	0	0	1 (0,09)	1 (10)	2 (20)
+++	0	0	0	0	0	0

Pearson chi-cuadrado = 10.45 (p-valor=0.40)

Figura 46. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor trasformador de crecimiento en el estroma pulmonar (Transforming growth factor. TGF.Est) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

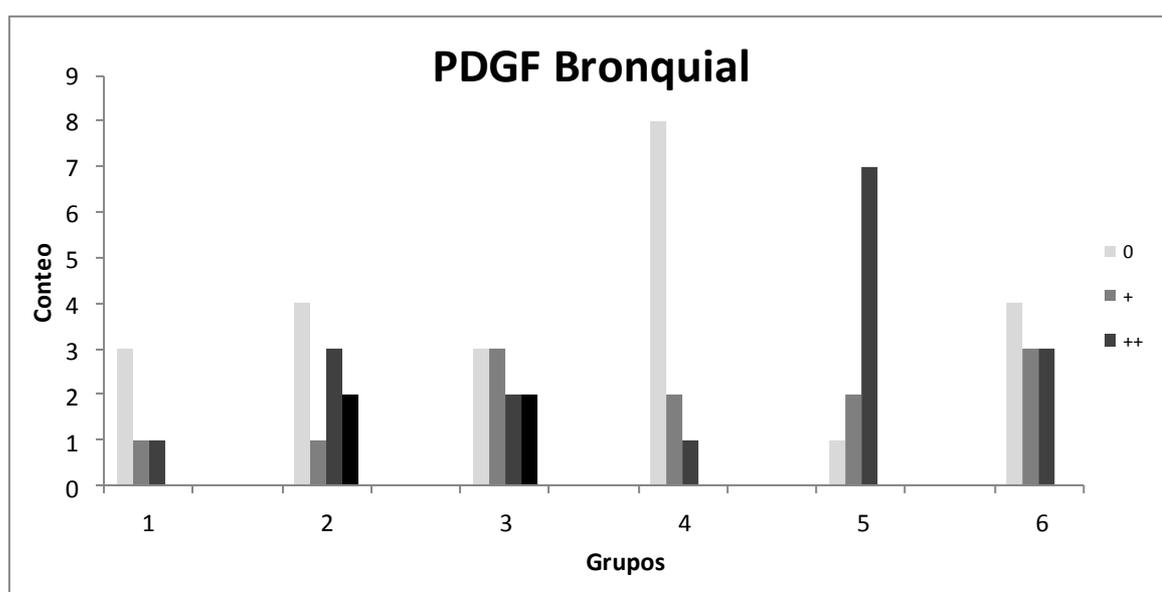


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>TGF Estromal</b>						
0	4 (80)	8 (80)	7 (70)	9 (81,8)	4 (40)	6 (60)
+	1 (20)	2 (20)	3 (30)	2 (18,2)	0	3 (30)
++	0	0	0	0	6 (60)	1 (10)
+++	0	0	0	0	0	0

Pearson chi-cuadrado = 10.44 (p-valor=0.402)

Figura 47. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el bronquio. (Platelet derived growth factor. PDGF.Br) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

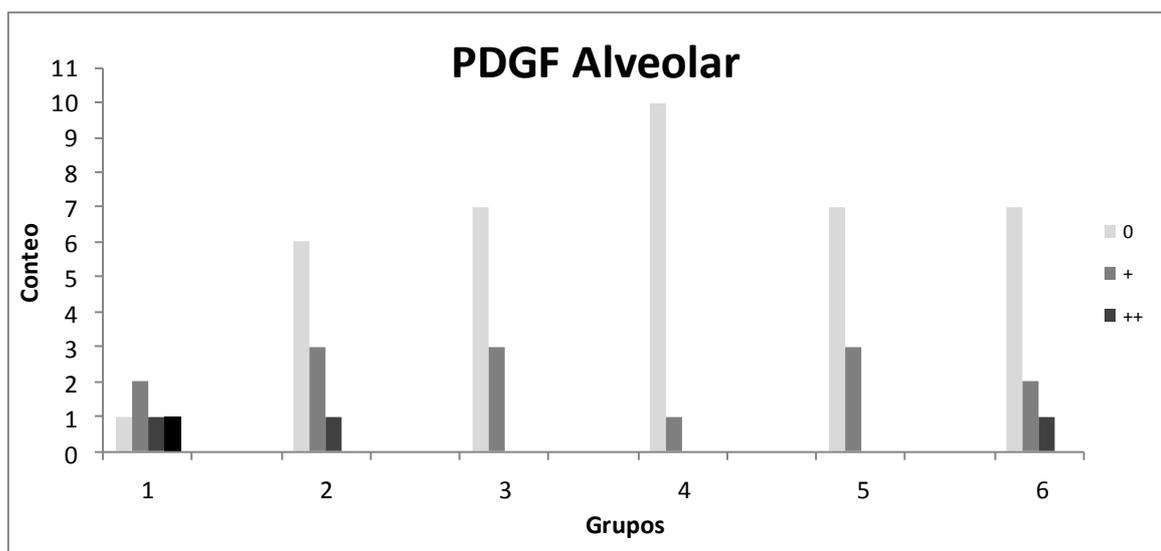


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>PDGF Bronquial</b>						
0	3 (60)	4 (40)	3 (30)	8 (72,3)	1 (10)	4 (40)
+	1 (20)	1 (10)	3 (30)	2 (18,2)	2 (20)	3 (30)
++	1 (20)	3 (30)	2 (30)	1 (0,09)	7 (70)	3 (30)
+++	0	2 (20)	2 (20)	0	0	0

Pearson chi-cuadrado = 21.68 (p-valor=0.116)

Figura 48. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el alvéolo (Platelet derived growth factor. PDGF. Alv) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

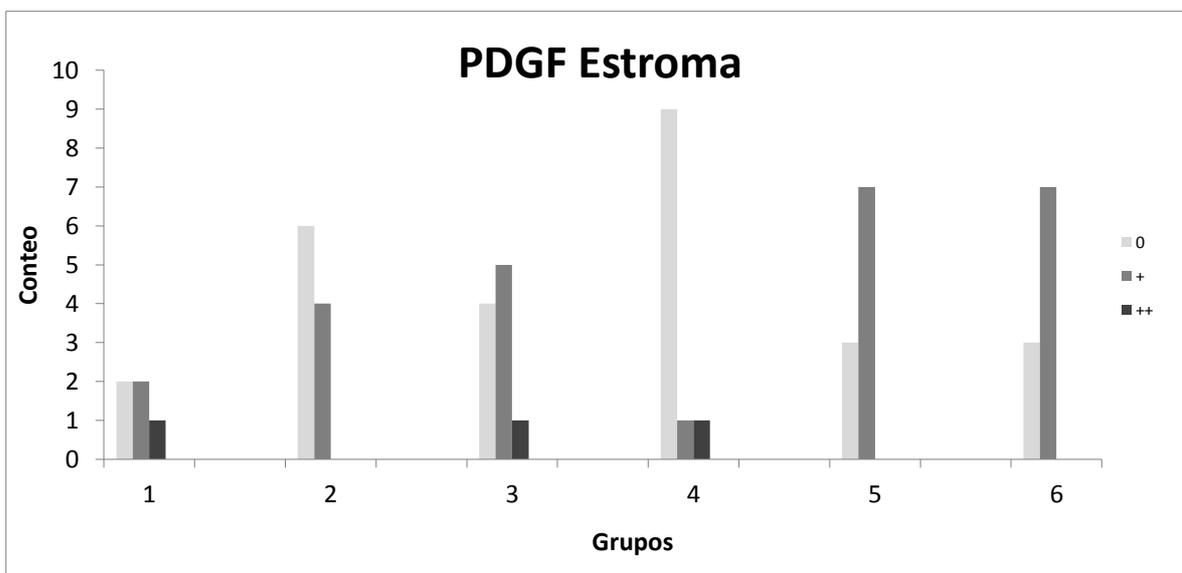


Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>PDGF Alveolar</b>						
0	1 (20)	6 (60)	7 (70)	10 (90,9)	7 (70)	7 (70)
+	2 (40)	3 (30)	3 (30)	1 (0,09)	3 (30)	2 (20)
++	1 (20)	1 (10)	0	0	0	1 (10)
+++	1 (20)	0	0	0	0	0

Pearson chi-cuadrado = 19.29 (p-valor=0.201)

Figura 49. Distribución de la evaluación inmunohistoquímica Factor de crecimiento derivado de las plaquetas en el estroma del pulmón (Platelet derived growth factor. PDGF.Est) en los grupos de estudio

Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-24 semanas. Grupo 3: 25-28 semanas.  
 Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
 Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



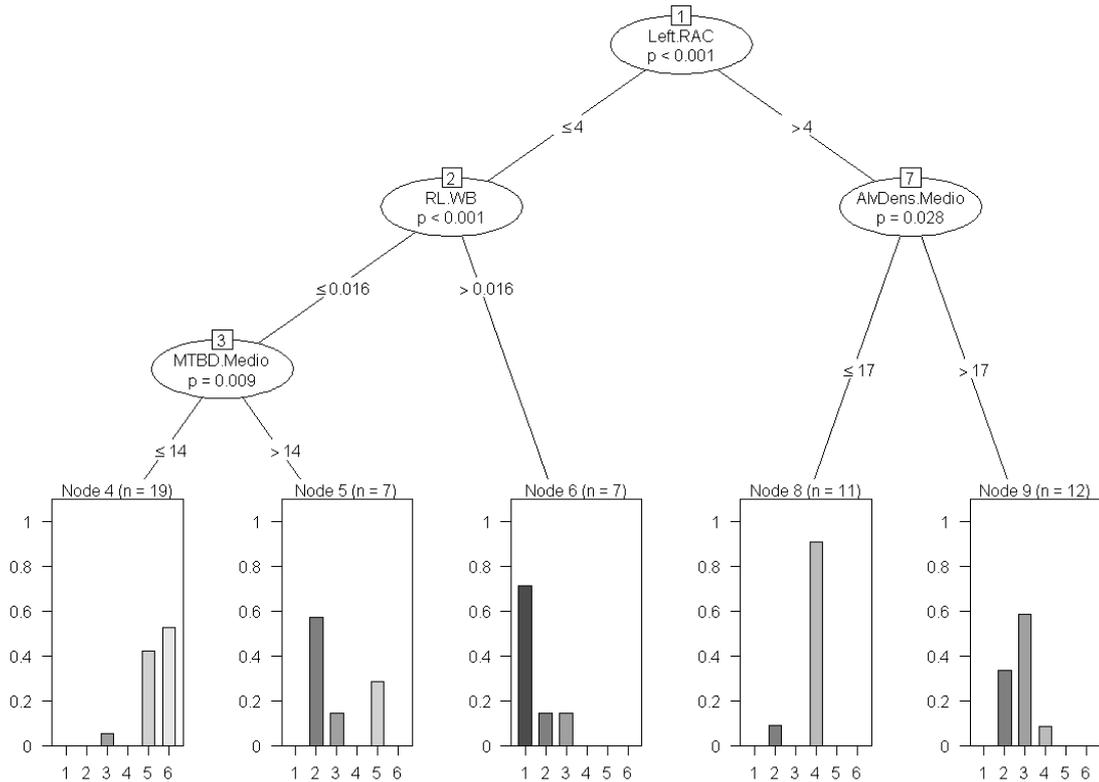
Inmuno histoquímica n (%)	Grupo 1 (N=5)	Grupo 2 (N=10)	Grupo 3 (N=10)	Grupo 4 (N=11)	Grupo 5 (N=10)	Grupo 6 (N=10)
<b>PDGF Estromal</b>						
0	2 (40)	6 (60)	4 (40)	9 (81,8)	3 (30)	3 (30)
+	2 (40)	4 (40)	5 (50)	1 (0,091)	7 (70)	0
++	1 (20)	0	1 (10)	1 (0,091)	0	7 (70)
+++	0	0	0	0	0	0

Pearson chi-cuadrado = 14.60 (p-valor=0.147)

## Árbol de clasificación para los sujetos del estudio

Figura 50. Árbol de clasificación para los pacientes en estudio. Autopsias fetales 1995-2002

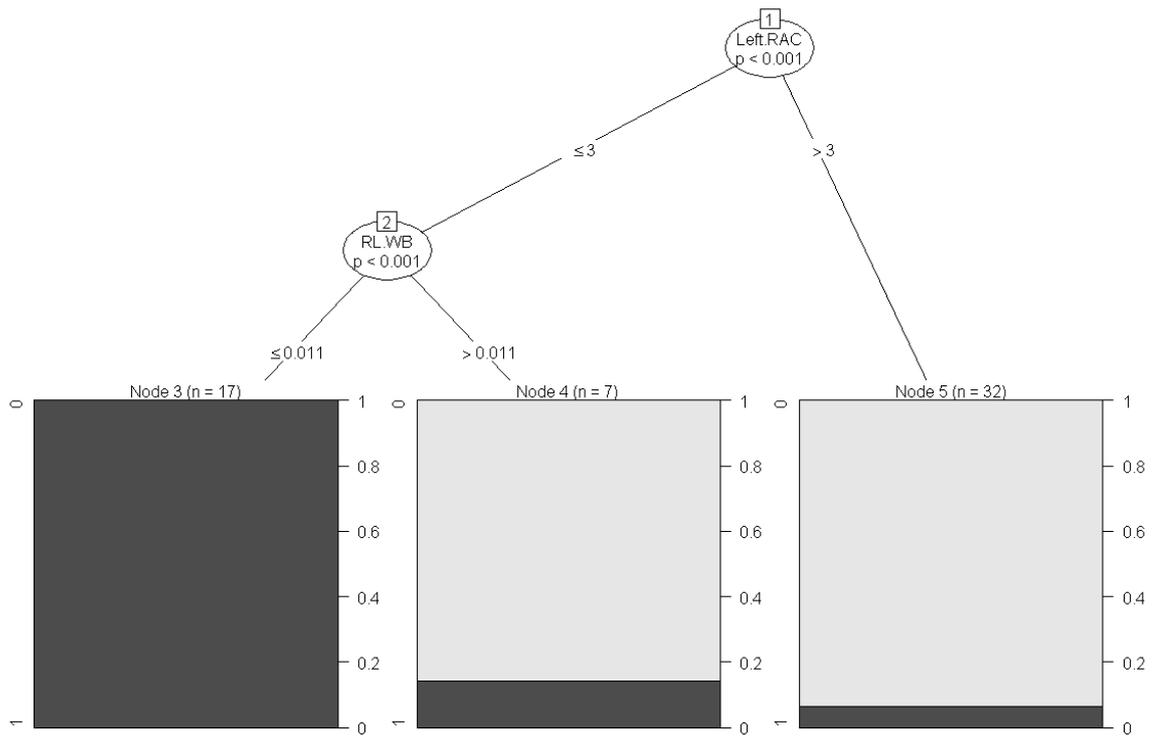
Grupo 1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas. Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Left RAC: Contaje alveolar radial pulmón izquierdo  
 RL.WB: Relación peso pulmón derecho/peso corporal  
 Alv Dens Medio: Densidad alveolar/bronquiolo mediana  
 MTBD Medio: Densidad bronquio terminal Media. Mediana

Figura 51. Árbol de clasificación comparativa para los pacientes en estudio; grupo de controles todas las edades gestacionales (grupo 1, 2, 3 y 4) vs casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. (Grupos 5 y 6). Autopsias fetales 1995-2002

Grupo1: 10-16 semanas. Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.  
Grupo 4: 29-40 semanas. Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita.  
Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral

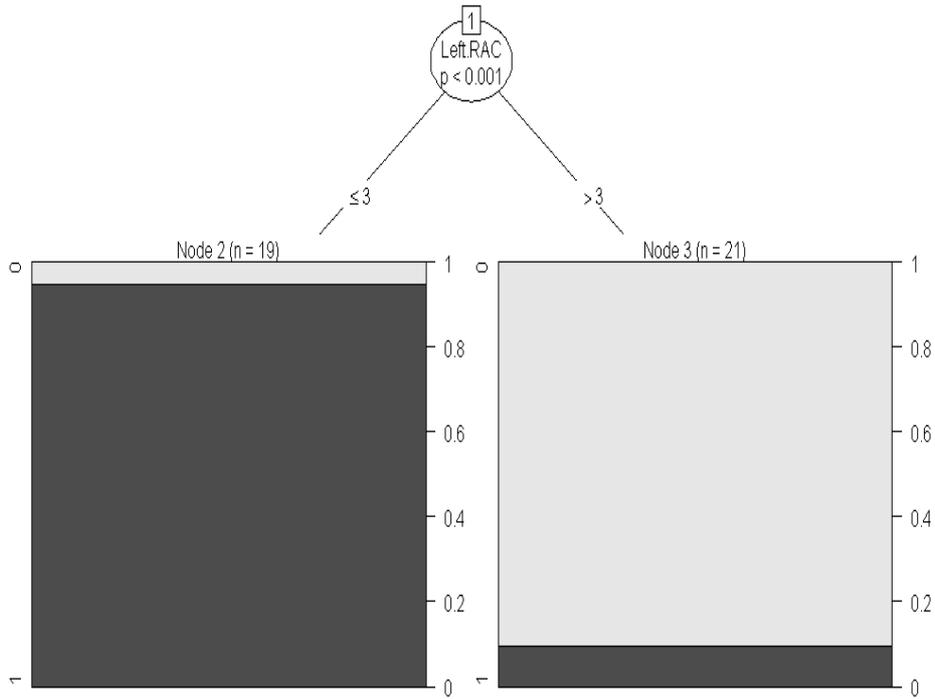


Left RAC: Contaje alveolar radial pulmón izquierdo  
RL.WB: Relación peso pulmón derecho/peso corporal

Figura 52. Árbol de clasificación comparativa para los pacientes en estudio; grupo de controles edades gestacionales ajustadas 17- 28 semanas (grupo 2 y 3) vs casos con hernia diafragmática congénita y displasia renal bilateral. (Grupos 5 y 6). Autopsias fetales 1995-2002

Grupo 2: 17-22 semanas. Grupo 3: 23-28 semanas.

Grupo 5: Casos con hernia diafragmática congénita. Grupo 6: Casos con displasia renal bilateral



Left RAC: Contaje alveolar radial pulmón izquierdo

