

ARTICULO ORIGINAL

Diagnóstico de madurez pulmonar fetal por velocimetría doppler

Diagnosis of fetal pulmonary maturity by doppler flow assessment

Sosa, Cristian^{1,2,3}; Mascareño, Pablo⁴; Piris, Maria Teresa⁵; Sosa, Petronilo¹

¹ Sanatorio Internacional, Fundación Fetosur, Unidad de Diagnóstico Avanzado y Cirugía Fetal. Ciudad del Este - Paraguay.

² Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) . Altos de Pipe, Venezuela.

³ Universidad Central de Venezuela, Hospital Universitario de Caracas, Unidad de Perinatología. Caracas, Venezuela.

⁴ Sanatorio Internacional, Fundación Fetosur, Unidad de Diagnóstico Avanzado y Cirugía. Ciudad del Este, Paraguay.

⁵ Universidad Nacional del Este, Facultad de Ciencias de la Salud, Centro de Investigación Médica. Minga Guazú, Paraguay.

RESUMEN

Objetivo: Establecer la relación entre la edad gestacional y la velocidad máxima del ductus arterioso (VmxDA), y determinar si es posible predecir la madurez pulmonar fetal con flujometría Doppler de la VmxDA. **Diseño del estudio:** Se realizó un estudio de cohortes, prospectivo, con muestreo no probabilístico donde se tomó como población a pacientes sanos que cumplan los criterios de inclusión. Se valoró la velocidad máxima del ductus arterioso. Se estimaron los valores paramétricos y se evaluó el coeficiente de regresión y correlación, sensibilidad y especificidad, con la edad gestacional. Se utilizó un intervalo de confianza del 95%, se obtuvo las diferentes velocidades máximas del ductus arterioso según edad gestacional, y su respectivo error estándar junto con sus desviaciones estándar y se correlacionaron con la edad gestacional, para determinar la posibilidad de predecir la madurez pulmonar por flujometría Doppler. **Resultados:** Se evaluó un total de 824 pacientes donde se evidenció un aumento de la velocidad máxima del ductus arterioso a medida que avanza la edad gestacional. Se encontró dos puntos de inflexión en la curva de la VmxDA a las 28 semanas y a las 35 semanas. Se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.97 con un nivel de probabilidad menor de 0.0001. Los valores de sensibilidad y especificidad para predecir madurez pulmonar fueron de 83.9% y 100% para 95 cm/s y 91.5% y 100% para 98 cm/s, con un VPP del 0.709 y un VPN del 1.0. La variabilidad interobservador fue menor de 5% para la VmxDA. **Conclusiones:** Existe una relación directa entre la edad gestacional y la velocidad máxima del ductus arterioso, pudiendo ser utilizado como un buen predictor de madurez pulmonar fetal.

Palabras Clave: Velocidad máxima, Ductus arterioso, Maduración pulmonar, Bienestar fetal.

Autor correspondiente: Dr. Cristian Sosa. Unidad de Diagnóstico Avanzado y Cirugía Fetal. Fundación Fetosur. Sanatorio Internacional. Ciudad del Este, Paraguay. Email: csosasosa@gmail.com

Fecha de recepción el 28 de agosto 2018; aceptado el 17 de marzo del 2019.

ABSTRACT

Objective: To establish the relationship between the gestational age and the maximum velocity of the ductus arteriosus (VmxDA), and to determine if it is possible to predict the fetal lung maturity with Doppler flow assessment of the VmxDA. **Study design:** A prospective, cohort study was conducted with non-probabilistic sampling where healthy patients who met the inclusion criteria were taken as a population. The maximum velocity of the ductus arteriosus was evaluated. Parametric values were estimated and the coefficient of regression and correlation, sensitivity and specificity was evaluated with gestational age. A 95% confidence interval was used, the different maximum ductus arteriosus velocities were obtained according to gestational age, and their respective standard error along with their standard deviations and they were correlated with gestational age, to determine the possibility of predicting lung maturity by flow assessment of the VmxDA. **Results:** 824 patients were evaluated where it was evidenced an increase in the maximum velocity of the ductus arteriosus was observed as gestational age progressed. Two inflection points were found in the VmxDA curve at 28 weeks and at 35 weeks. A correlation coefficient of 0.97 was obtained with a probability level of less than 0.0001. The values of sensitivity and specificity to predict lung maturity were 83.9% and 100% for 95 cm / s and 91.5% and 100% for 98 cm / s, with a PPV of 0.709 and a NPV of 1.0. The interobserver variability was less than 5% for the VmxDA. **Conclusions:** There is a direct relationship between gestational age and the maximum velocity of the ductus arteriosus, which can be used as a good predictor of fetal lung maturity.

Keywords: Maximum speed, Ductus arteriosus, Pulmonary maturation, Fetal well-being.

INTRODUCCION

La circulación fetal presenta características especiales, favorecido por tres shunt ya muy bien estudiados, como son el ductus venoso, el foramen oval y el ductus arterioso (1). El ductus arterioso es un vaso muscular que comunica la arteria pulmonar con la aorta descendente, por donde circula hasta el 75% del volumen del ventrículo derecho (1-4), con un diámetro que varía entre 0.1 cm hasta 0.8 cms al final del embarazo y una longitud que varía entre 0.1 a 1.4 cms (5). Fácilmente reconocible en la evaluación ecográfica por sus características anatómicas (5-7).

A pesar de los avances, el síndrome de distress respiratorio (SDR) sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad incluso en neonatos tardíos. Estudios previos han abordado la relación entre las formas de onda Doppler de la arteria pulmonar fetal y la función pulmonar tratando de determinar la madurez pulmonar (8-11). Un estudio reciente informó que la relación del tiempo de aceleración-expulsión (At / Et) en la arteria pulmonar fetal puede predecir la madurez pulmonar fetal medida por el Relación L / S en el líquido amniótico, pero los autores no examinaron la asociación con el punto clínico de interés, es decir, SDR (11). En estudios anteriores la velocimetría Doppler de la arteria pulmonar fue utilizada para identificar fetos con riesgo de hipoplasia pulmonar, aunque con resultados mixtos (11-

16). Otros estudios de velocimetría Doppler de la arteria pulmonar han demostrado que los recién nacidos con SDR tienen una mayor presión en la vasculatura pulmonar, que disminuye después del tratamiento con surfactante artificial (17-19). A su vez la velocimetría Doppler del DA también varía con el transcurso del embarazo (1,5,19). Con este fin, el presente estudio investiga si la VmxDA puede predecir el desarrollo de madurez pulmonar fetal, valorado según edad gestacional. Nuestra hipótesis es que el Doppler de la VmxDA puede ser útil para predecir la edad gestacional y por ende la madurez pulmonar, tratando de encontrar una relación y puntos inflexión que nos ayude a predecirlo. Nuestra hipótesis se basó en el número de observaciones.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en mujeres embarazadas con muestreo no probabilístico donde se tomó como población a pacientes sanas que ingresaron en nuestra Unidad de Medicina Materno Fetal que cumplieron con los criterios de inclusión, por un periodo de 2 años, junio del 2016 a junio del 2018. Se valoró la VmxDA. Se estimaron los valores paramétricos y se evaluó el coeficiente regresión y correlación con la edad gestacional, se estimaron la sensibilidad y la especificidad de la velocidad máxima para la edad gestacional, según los datos teóricos residuales.

Se realizaron exámenes ecográficos obstétricos en todos los casos para documentar la biometría fetal y el volumen de líquido amniótico y realizar una ecocardiografía fetal. Los criterios de inclusión consistieron en embarazos simples o gemelares y edad gestacional entre 20.0 y 40.0 semanas. La edad gestacional se determinó mediante último período menstrual confirmado por un ultrasonido del primer trimestre. Los criterios de exclusión constituyeron gestación múltiple trillizos o embarazos múltiples de alto orden, crecimiento fetal menor al percentil 10 o mayor al percentil 95 para la edad gestacional, anomalías cromosómicas / estructurales conocidas, afecciones médicas preexistentes (p. Ej., Diabetes, nefropatía, trastornos hipertensivos y colestasis), sangrado vaginal, contracciones uterinas, ruptura de membranas, oligohidramnios (definido como índice de líquido amniótico por debajo del percentil 5 para la edad gestacional), fetos cuyas madres recibieron tratamiento de maduración pulmonar con corticoides u similar, embarazos que en la semana previa o en el momento de del examen, estuvieran consumiendo analgésicos, antiinflamatorios u otras medicaciones que pudieran alterar los parámetros del Doppler.

Se compararon las velocidades semana a semana y luego se distribuyó en tres grupos

clasificados por edad gestacional menor o igual de 27 semanas, edad gestacional menor o igual a 34 semanas y mayor a 27 semanas y por último edad gestacional mayor o igual a 35 semanas.

Técnica de la medición: Se utilizó un protocolo estandarizado para las medidas de forma de onda del DA. Todas las mediciones fueron realizadas por un único proveedor (P.M) utilizando un ultrasonido Voluson E-10 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) equipado con un transductor de trans-abdominal convexo multifrecuencial de 3-5 MHz. El filtro de corte bajo se ajustó a 50 MHz para registrar el flujo sanguíneo diastólico. Las mujeres se colocaron en la posición decúbito dorsal, cabecera a 35°, y se realizó una exploración sistemática del corazón fetal (que incluía zonas de visión y salida de 4 cámaras) para excluir un defecto cardíaco estructural importante. La técnica para las mediciones del arco ductal, de la forma de onda y de la VmxDA fue similar a la descrita previamente por Van de Moore (20). Se usó un plano axial a través del tórax fetal para lograr la visión de 4 cámaras del corazón. Las mediciones de la forma de onda se tomaron dentro de la porción proximal del arco ductal en un corte longitudinal del feto donde se apreciaba el arco ductal, (Imagen 1).

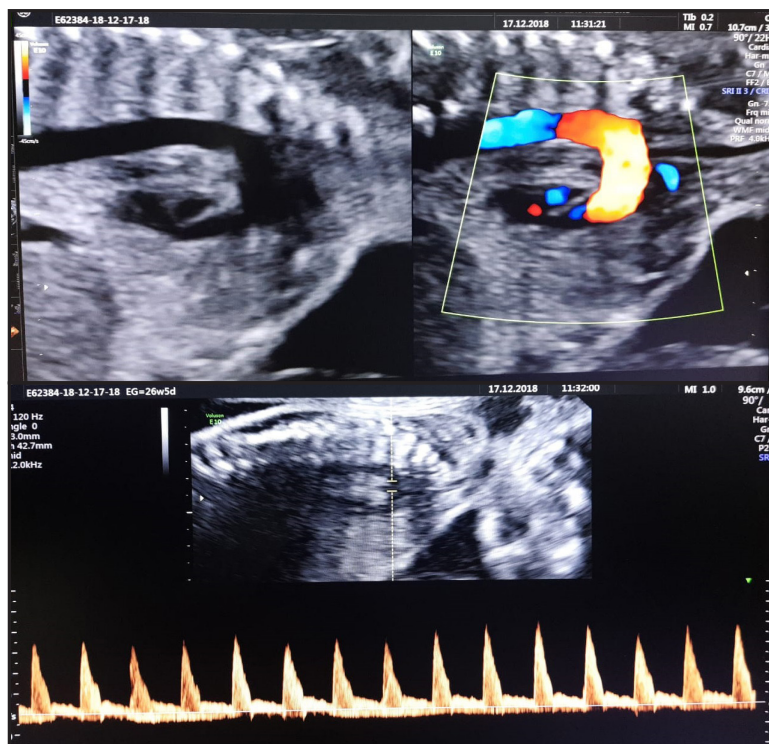


Imagen 1.

La compuerta de volumen de muestra se ajustó a 3 mm, y el ángulo de insonación se mantuvo a 15°, Se tomó en cuenta la ausencia de movimientos respiratorios fetales durante la medición. Se midió la VmxDA y se calculó la variabilidad de la medición intra e interobservador, con un especialista en Medicina Materno Fetal (C.S). Se adquirieron tres formas consecutivas de onda del DA con las correspondientes mediciones para cada feto y estas medidas se promediaron. Para obtener imágenes de forma de onda consistentes, todas las muestras se realizaron cuando el feto estaba en reposo sin movimientos corporales ni de respiración.

Análisis estadístico: Los datos se analizaron usando el paquete de software estadístico SPSS 15 (SPSS, Inc, Chicago, IL). Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo de los valores de la velocidad máxima según edad gestacional. Los coeficientes de regresión y correlación de Pearson's se obtuvieron entre la VmxDA y la edad gestacional fueron examinados para la velocidad máxima y edad gestacional. Por medio de regresión logística el coeficiente de correlación.

RESULTADOS

Datos demográficos maternos y neonatales

Un total de 824 pacientes cumplieron los criterios de inclusión en el análisis final. La cantidad de pacientes para cada semana de gestación fue acorde para el estudio comparativo.

El estudio se distribuyó en tres grupos, según la edad gestacional, el 31.3% de las pacientes tuvieron una edad gestacional menor o igual de 27 semanas, el 38.2% tuvieron una edad gestacional menor o igual a 34 semanas y mayor a 27 semanas y el 30.5% tuvieron una edad gestacional mayor o igual a 35 semanas, lo que representa la uniformidad de los grupos en estudio.

Se evidenció un claro aumento de la velocidad máxima del ductus arterioso a medida que avanza la edad gestacional. En la Tabla 1 se muestra las velocidades máximas promedios del ductus arterioso según los grupos de estudio, y su respectivo error estándar, con un intervalo de confianza del 95%.

Tabla 1.

EG	n	VmxPr	error	%
20-27	258	71,66	2,199	31,3
28-34	315	84,4	1,61	38,2
35-40	251	101,27	1,28	30,5

Comparando semana a semana de edad gestacional no existe diferencia significativa, en la velocidad máxima del ductus arterioso y edad gestacional. El análisis por grupos de edades gestacionales sin embargo muestra diferencias estadísticamente significativas en dos puntos

del análisis, bien establecido a las 28 semanas y 35 semanas, marcando puntos de inflexión en la curva. (Tabla 2). Al comparar los parámetros en estos puntos observamos valores de p inferiores de 0,0001 y 0,00002 respectivamente.

Tabla 2.

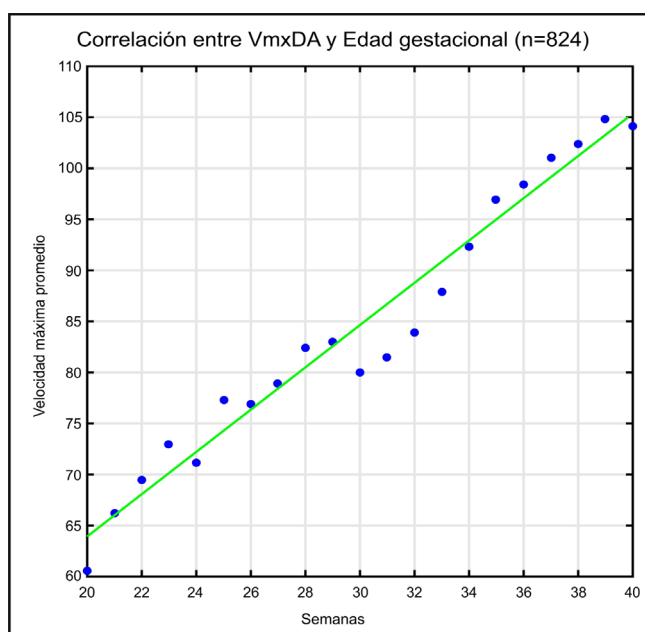
Semanas comparadas	Diferencias	p	
20-27	28-34	-21,82	<0,05
28-34	35-40	-14,56	<0,05

El análisis de regresión y correlación de Pearson de la VmxDA y la edad gestacional, muestra un coeficiente de regresión de 0,97 con un nivel de probabilidad menor de 0.0001, lo cual nos indica que existe una relación directa entre la edad gestacional y la velocidad máxima del ductus arterioso. A mayor edad gestacional,

mayor velocidad máxima del ductus arterioso.

En el diagrama de dispersión (Figura 1) observamos los puntos de inflexión de la curva coincidentes con la edad gestacional de 28 y 35 semanas, coincidentes con los cambios histológicos esperados a nivel pulmonar.

Figura 1.



Los datos residuales del comportamiento teórico de la velocidad de flujo del DA se tuvieron en cuenta para generar el punto de corte para describir una velocidad de flujo en un feto con

madurez pulmonar. Según los análisis de DS y VmxPr (Tabla 3), vemos que un feto maduro (37 semanas) presenta valores de Vmx desde 92 cm/s.

Tabla 3.

		Vmx-2SD	Vmx-1SD	VmxPr	Vmx+1SD	Vmx+2SD
EG						
20	n = 6	51,16	55,85	60,54	65,23	69,92
21	n = 9	65,84	66,01	66,18	66,35	66,52
22	n = 18	63,77	66,60	69,43	72,26	75,09
23	n = 20	71,07	72,01	72,95	73,88	74,82
24	n = 23	58,79	65,01	71,23	77,45	83,66
25	n = 46	70,78	74,01	77,24	80,47	83,70
26	n = 77	76,41	76,61	76,81	77,01	77,21
27	n = 59	73,99	76,46	78,93	81,40	83,87
28	n = 46	79,64	81,00	82,36	83,72	85,08
29	n = 43	76,98	80,00	83,02	86,04	89,06
30	n = 54	72,02	76,00	79,98	83,96	87,94
31	n = 44	70,56	76,00	81,44	86,88	92,32
32	n = 44	83,64	83,75	83,86	83,97	84,08
33	n = 42	85,02	86,43	87,84	89,25	90,66
34	n = 42	90,42	91,39	92,36	93,33	94,30
35	n = 52	96,40	96,66	96,92	97,18	97,44
36	n = 58	93,76	96,06	98,36	100,66	102,96
37	n = 60	93,50	97,29	101,08	104,87	108,66
38	n = 47	100,92	101,63	102,34	103,05	103,76
39	n = 27	100,71	102,76	104,81	106,86	108,91
40	n = 7	97,74	100,94	104,14	107,34	110,54

Utilizando este punto de corte de 92 cm/sg para la VMDA, obtenemos una sensibilidad del 77.7 % y una especificidad del 100 %, para detectar embarazos mayores de 36 semanas y madurez pulmonar, con un VPP del 0.48 y VPN del 1.0. Con análisis y punto de corte de 95 cm/sg para la VMDA, obtenemos una sensibilidad del 83.9% y una especificidad del 100 %, con un VPP del 0.56 y un VPN del 1.0 % para la madurez pulmonar.

Por último un punto de corte de 98 cm/sg para la VMDA, obtenemos una sensibilidad del 91.5% y una especificidad del 100%, con un VPP del 0.71 y un VPN del 1.0 para la madurez pulmonar. Estos parámetros de corte nos ayudan a predecir la madurez pulmonar fetal, mayor velocidad máxima del ductus arterioso, mayor probabilidad de madurez pulmonar.

DISCUSION

Está claro que existe un aumento progresivo de la velocidad del ductus a medida que aumenta la edad gestacional, debido a que ocurre una disminución de la impedancia de la circulación pulmonar y un aumento en la impedancia de circulación a través del ductus arterioso.

Al realizar los datos estadísticos, de correlación de estos parámetros con la edad gestacional, encontramos que la VmxDA podría ser un buen parámetro como predictor de edad gestacional y madurez pulmonar.

En nuestro análisis semana a semana no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar la VmxDA, sin embargo al analizarlos por grupos gestacionales encontramos diferencias significativas a las 28 semanas y otro a las 35 semanas. El análisis en conjunto estos dos puntos de inflexión en la curva de edad gestacional, nos indica de manera indirecta el crecimiento y desarrollo pulmonar en el transcurso del embarazo. Estos puntos de inflexión coinciden con el desarrollo prenatal del pulmón fetal.

Según las etapas de desarrollo pulmonar, que son el periodo embrionario, pseudoglandular, canalicular, sacular y alveolar (21) cuya separación exacta en el tiempo de cada una de las fases es cuestionable, nosotros mantenemos el concepto de fases transicionales o progresivas del desarrollo pulmonar fetal que a las 28 semanas correspondería al término de la etapa canalicular e inicio de la etapa sacular. Del mismo modo a las 35 semanas correspondería el final de esta etapa e inicio de la etapa alveolar. En nuestro estudio vemos que existe,

en estos puntos, un aumento considerable de la velocidad del ductus arterioso y que acompaña de manera proporcional a la edad gestacional, por lo que podemos decir que el desarrollo pulmonar y la VmxDA son correlativos.

Además de estos parámetros hemos evaluado también los parámetros del tiempo de aceleración y tiempo de eyección de la arteria pulmonar, ya bastante estudiado por otros autores (9,19,24), y su relación con la edad gestacional y la madurez pulmonar (Datos que no se muestran en este estudio). Hemos visto que de todos los parámetros estudiados, los cambios más evidentes ocurren a nivel de la VmxDA, siendo este parámetro el que presenta mayor relación con la edad gestacional y madurez pulmonar. En otros trabajos evaluaron la forma de onda de la arteria pulmonar estudiando el tiempo de aceleración y tiempo de eyección, teniendo resultados prometedores. El problema al evaluar estos datos, a diferencia de nuestro trabajo, es lo engorroso y la mayor variación interobservador que existe al valorar el tiempo de aceleración y tiempo de eyección de la arteria pulmonar como se ha demostrado en otros estudios (4,9,19). A diferencia en nuestro estudio vemos que la VmxDA es más reproducible y menos complicada en el momento de ser valorado.

En el análisis de los datos residuales nos muestra el comportamiento teórico de la VmxDA y analizando los promedios obtenidos de nuestro estudio, con sus respectivas DS hemos elegido puntos de corte que nos determine la sensibilidad y especificidad de la madurez pulmonar con dicha Vmx, cuyos resultados son muy alentadores con parámetros de 98 cm/s para predecir madurez pulmonar, con sensibilidad y especificidad muy elevadas.

Existen otros estudios que evalúan la arteria pulmonar (22), este estudio investiga si las formas de onda Doppler de la arteria pulmonar fetal pueden predecir el desarrollo posterior del síndrome de dificultad respiratoria, ellos entre otros datos evaluaron la relación entre el tiempo de aceleración y el tiempo de eyección (At / Et) en la arteria pulmonar principal del feto justo antes del parto. Ellos han encontrado que la relación At / Et de la arteria pulmonar fue significativamente mayor en los fetos que desarrollaron SDR en comparación con los que no lo hicieron, lo que sugiere que la evaluación Doppler de las arterias fetales es capaz de predecir complicaciones neonatales. Otros vasos han sido evaluados, la arteria umbilical y ductus venoso como factibles de cambios en la

velocidad de flujo, posterior al tratamiento con betametasona, donde dio como resultado un cambio transitorio significativo en la forma de onda de la velocidad y una disminución en el índice de pulsatilidad en la arteria umbilical y el ductus venoso (23).

Según estudio de la relación del tiempo de aceleración y el tiempo de eyección de la arteria pulmonar puede proporcionar un medio no invasivo para determinar la madurez pulmonar fetal con niveles aceptables de sensibilidad, especificidad y valores predictivos (24). En este estudio refieren un sensibilidad del 73% y una especificidad del 93% tras la evaluación del cociente aceleración eyección, ya descrito por otros autores (9,19). En nuestro estudio vemos que el índice de sensibilidad y especificidad son mejores al evaluar la VmxDA como predictor de madurez pulmonar.

CONCLUSION

En conclusión podemos decir que la medición de la VmxDA puede proporcionar un medio no invasivo para determinar la madurez pulmonar fetal, con niveles superiores de sensibilidad y especificidad que las encontradas con otros modelos de evaluación, pudiendo ser utilizada como herramienta para la valoración de la madurez pulmonar en embarazos de alto y bajo riesgo, nuestros datos así lo demuestran. Estos datos sugieren que la velocimetría Doppler del DA fetal puede proporcionar una técnica no invasiva y confiable para evaluar la madurez pulmonar fetal, similar a la forma en que el Doppler de la arteria cerebral media ha reemplazado la amniocentesis para la evaluación de la anemia fetal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Torvid Kiserud et al. The fetal circulation. *Prenatal Diagnosis* 2004;24:1049-1059.
2. Gunther Mielke et al. Circulatory changes following intrauterine closure of the ductus arteriosus in the human fetus and newborn. *Prenatal Diagnosis* 1998;18:139-145.
3. C. B. Benson et al. Increasing curvature of the normal fetal ductus arteriosus with advancing gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:95-97.
4. G. Mielke et al. Blood flow velocity waveforms of the fetal pulmonary artery and the ductus arteriosus: reference ranges from 13 weeks to term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:213-218.
5. G. Mielke et al. Reference Ranges for two dimensional echocardiographic examination of the fetal ductus arteriosus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:219-225.
6. K. Harada et al. Two dimensional echocardiographic evaluation of ventricular systolic function in human fetuses with ductal constriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:247-253.
7. Giorgio Pardi et al. Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1088-99.
8. Moreno-Alvarez O, Hernandez-Andrade E, Oros D, Jani J, Deprest J, Gratacos E. Association between intrapulmonary arterial Doppler parameters and degree of lung growth as measured by lung-to-head ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultra-sound Obstet Gynecol* 2008;31:164-170
9. Azpurua H, Norwitz ER, Campbell KH, et al. Acceleration/ejection time ratio in the fetal pulmonary artery predicts fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:e1-e8
10. Fuke S, Kanzaki T, Mu J, et al. Antenatal prediction of pulmonary hypoplasia by acceleration time/ejection time ratio of fetal pulmonary arteries by Doppler blood flow velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:228-233
11. Mitchell JM, Roberts AB, Lee A. Doppler waveforms from the pulmonary arterial system in normal fetuses and those with pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:167-172.
12. Laudy JA, Gaillard JL, vd Anker JN, Tibboel D, Wladimiroff JW. Doppler ultrasound imaging: a new technique to detect lung hypoplasia before birth? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:189-92.
13. Mitchell JM, Roberts AB, Lee A. Doppler waveforms from the pulmonary arterial system in normal fetuses and those with pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:167-72.
14. Achiron R, Heggesh J, Mashlach S, Lipitz S, Rotstein Z. Peripheral right pulmonary artery blood flow velocimetry: Doppler sonographic study of normal and abnormal fetuses. *J Ultra-sound Med* 1998;17:687-92.
15. Yoshimura S, Masuzaki H, Miura K, Muta K, Gotoh H, Ishimaru T. Diagnosis of fetal pulmonary hypoplasia by measurement of blood flow velocity waveforms of pulmonary arteries with Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:441-6.
16. Fuke S, Kanzaki T, Mu J, et al. Antenatal prediction of pulmonary hypoplasia by acceleration time/ejection time ratio of fetal pulmonary arteries by Doppler blood flow velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:228-33.
17. Seppanen M, Kaapa P, Kero P. Acute effects of synthetic surfactant replacement on pulmonary blood flow in neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol* 1994;11: 382-5.
18. Hamdan AH, Shaw NJ. Changes in pulmonary artery pressure during the acute phase of respiratory distress syndrome treated with three different types of surfactant. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:191-5.
19. Sosa-Olavarra A, Diaz-Guerrero L. Índice relativo de impedancia Doppler de la arteria pulmonar y del ductus arterioso en embarazos pretermino, a terminio y post-terminio. *Revista de Obstetricia y Ginecológica de Venezuela* 2000;60:97-101.

20. Van de Mooren K, Barendregt LG, Wladimiroff J. Flow velocity waveforms in the human fetal ductus arteriosus during the normal second trimester of pregnancy. *Pediatr Res* 1991;30:487-490
21. Snyder, J. M., Mendelson, C. R., & Johnston, J. M. "The morphology of lung development in the human fetus.," in *Pulmonary Development - Transition from Intrauterine to Extrauterine Life.*, G. H. Nelson, ed., Basel: Marcel Dekker, Inc., New York. 1985, pp. 19-46.
22. Kim SM, Park JS, Norwitz ER, Hwang EJ, Kang HS, Park CW, Jun JK. Acceleration time-to-ejection time ratio in fetal pulmonary artery predicts the development of neonatal respiratory distress syndrome: a prospective cohort study. *Am J Perinatol*. 2013 Nov;30(10):805-12.
23. Thuring A, Malcus P, Maršál K. Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jun;37(6):668-72.
24. Schenone MH, Samson JE, Jenkins L, Suhag A, Mari G. Predicting fetal lung maturity using the fetal pulmonary artery Doppler wave acceleration/ejection time ratio. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(3):208-14.