

11217
93



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
C. H. 20 DE NOVIEMBRE I. S. S. S. T. E.

ESTUDIO COMPARATIVO DE INDUCTORES DE
LA MADUREZ PULMONAR FETAL:
AMBROXOL VS DEXAMETASONA

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A

DR. ALVARO ROBERTO TORRA PARDO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE :

1. INTRODUCCION.
2. OBJETIVOS.
3. GENERALIDADES: - Concepto y epidemiología.
- Síndrome de Dificultad Respiratoria.
- Factores predisponentes.
- Amniocentésis.
- Inductores de la Madurez Pulmonar fetal.
- Recién nacido.
4. MATERIAL Y METODOS.
5. RESULTADOS.
6. ANALISIS DE RESULTADOS.
7. CONCLUSIONES Y COMENTARIOS.
8. BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

Las consecuencias médicas, psicosociales y económicas producidas por el síndrome de dificultad respiratoria como consecuencia de partos pre-término, son en la actualidad - un problema que afecta al hombre de todas las latitudes.

El síndrome de dificultad respiratoria por enfermedad de membrana hialina es una causa mayor de morbilidad neonatal y tal vez la principal causa de muerte en los países - más desarrollados (79).

Ha sido establecido que el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido es el resultado de la inmadurez funcional en el mecanismo de síntesis de sustancias --tensoactivas pulmonares habiendo deficiencia del mismo, lo cual impide una fisiología adecuada a nivel alveolar (1,14 26,32).

La evaluación de la madurez pulmonar fetal ha cobrado un papel fundamental en el manejo tanto de pacientes obstétricas no patológicas (cesarea iterativa) como en patológicas (diabéticas, hipertensas, parto pretérmino, ruptura --prematura de membranas, etc.) para la resolución del embarazo (64).

La decisión de terminar un embarazo prematuramente se ve fuertemente influenciada por el posible riesgo del síndrome de dificultad respiratoria neonatal, que es responsable de más muertes perinatales que ningún otro padecimiento (24).

Scarpelli fué el primero en sugerir que el análisis - de fosfolípidos en el líquido amniótico nos podrían dar un índice de madurez fetal y el riesgo de la aparición del --síndrome (86).

Se han empleado métodos diagnósticos para identificar el grado de madurez pulmonar, a través de la obtención de líquido amniótico y análisis del mismo, en función de su - contenido de fosfolípidos y la relación que guardan entre sí (19,44,66,74,90).

Clements describe un método rápido para evaluación del surfactante en el líquido amniótico (17).

Gluck y Kulovich describen la asociación entre madurez pulmonar fetal y la relación lecitina-esfingomielina, y --- Hallman posteriormente la asocia con la determinación de -- fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol, que se modifican a medida que se alcanza la madurez pulmonar fetal (33,38,39).

Persiste la dificultad de manejo de pacientes con emba razos que requieren interrupción del mismo, ya que existe - una alta tasa de morbi-mortalidad del neonato prematuro como consecuencia del síndrome de dificultad respiratoria, -- los altos costos de las unidades de cuidados intensivos neo natales por problemas respiratorios del recién nacido, el - elevado porcentaje de secuelas neurológicas que aparecen en productos con síndrome de dificultad respiratoria, que al- canza cifra hasta de la mitad de los mismos, el alto costo de rehabilitación de los niños con éstas secuelas, y la pro blemática familiar y social que se generan.

Se han utilizado diversos medicamentos como inductores de la madurez pulmonar, previniendo el antes citado síndrome, entre éstos encontramos la aminofilina, la tiroxina, el ambroxol y los glucocorticoides (63).

Lachman reporta la evaluación de la función pulmonar - in vivo, y los aspectos histológicos y bioquímicos de la de ficiencia de tensoactivo pulmonar y el empleo del ambroxol como agente profiláctico y terapéutico, como medicamento de elección (68, 20).

Luerti, Tomassini, de Nigris y cols., encontraron que la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria poste rior a la administración de ambroxol prenatal fué menor en relación con el empleo de los glucocorticoides (70).

Se ha sugerido el posible mecanismo de acción de los - corticoides, la dosis y el tipo de corticoide de elección - para favorecer la madurez pulmonar fetal.

Todos éstos hechos son los que nos han motivado a lle- var a cabo éste trabajo de investigación, tratando de escla recer cuál es el medicamento de elección, en caso de necesi

dad de interrupción de un embarazo que no ha alcanzado el -- término, a qué dosis emplearlo, en qué momento y durante --- cuánto tiempo., correlacionándolo con la modificación del -- perfil fosfolípido del líquido amniótico en relación con la madurez pulmonar fetal y la evolución del recién nacido en - cuánto a aparición o no del síndrome de dificultad respiratoria como complicación de la prematuridad del mismo, la necesidad de empleo de soporte ventilatorio para su manejo y su evolución durante los primeros días de nacido, para alcanzar los objetivos de éste trabajo.

OBJETIVOS.

1. Identificar cuál de los dos medicamentos, ambroxol ó dexametasona tiene mayor efectividad en cuanto a cantidad de producción de fosfolípidos.
2. Identificar cuál de éstos, tiene acción efectiva en menor tiempo para la producción de fosfolípidos.
3. Identificar cuál de éstos, previene la aparición del Síndrome de Dificultad Respiratoria en los recién nacidos antes de las 36 semanas con mayor frecuencia.

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGIA

El síndrome de dificultad respiratoria es un grado variable de insuficiencia pulmonar que ocurre durante las primeras horas de vida, generalmente se inicia después de un intervalo asintomático, los principales síntomas clínicos son taquipnea y disnea con retracción inspiratoria y quejido espiratorio; el nombre de síndrome de "membrana" procede de las membranas hialinas que cubren la pared del alveolo, y dificultan su funcionamiento permaneciendo colapsados, no ventilados pero sí perfundidos, ocurriendo un corto circuito de derecha a izquierda (23).

El síndrome de dificultad respiratoria es quizá la principal causa de muerte neonatal en la mayoría de los países desarrollados.

La incidencia del síndrome es difícil definirla en poblaciones amplias, no seleccionadas y compararla con otros datos, debido a la dificultad de la clasificación y diferenciación de ésta entidad con otros padecimientos respiratorios menos severos.

La incidencia del síndrome de dificultad respiratoria se ha reportado desde 0.3% de nacidos vivos en países escandinavos, hasta 0.8% en Suiza y hasta 1% en E.U.A. Está en relación inversa con la edad gestacional, siendo desde 30% en neonatos menores de 32 semanas hasta 0.01% en los de término.

Los recién nacidos de sexo masculino son más frecuentemente afectados en relación con las niñas, aproximadamente una relación de 1.5 a 2. Esto está dado aparentemente por factores hormonales involucrados en la diferenciación sexual, ya que se ha observado en animales de experimentación un efecto estimulante posterior a la administración de estrógenos (49,54,84).

No parece existir relación con la raza, pero hay cierta predisposición familiar observándose una incidencia del síndrome en el 90% de los partos de recién nacidos de bajo peso cuando el parto previo de recién nacido de bajo peso estuvo afectado, y sólo el 5% cuando el hijo previo no estaba afectado (36,84).

Ha habido grandes progresos en cuanto al diagnóstico -- y manejo y el más importante la prevención del síndrome de - dificultad respiratoria en los últimos años. En los años se-
sentas, la incidencia del síndrome en E.U.A. fué de 3.8 por
100 nacimientos por debajo de 2500 g., en 1968 la incidencia
del síndrome de dificultad respiratoria fué del 1% de todos
los nacimientos. La mortalidad neonatal cayó de 15.9 por --
1000 nacidos vivos en 1968 a 9.4 por 1000 en 1978. Reportes
de centros perinatológicos nos hablan del síndrome en alrede
dor del 10 al 15% de los infantes de peso menor a 2500 g., -
que es alrededor del 1% de recién nacidos vivos, y la muerte
es rara por encima de 2500 g. (5,6).

En los últimos 10 a 15 años se ha reportado una notable
mejoría en la evolución de los neonatos, con una tasa de so-
brevida casi del 100% en recién nacidos con peso mayor a los
1500 g. y tan alta como 75% en menores de 1500 g. (92).

En un estudio prospectivo regional en Suecia, se encon-
tró una tasa de mortalidad de 24% (no hubo muertes en neona-
tos con edad gestacional mayor a las 34 semanas o con peso -
mayor de 2500 g.) y la tasa de mortalidad atribuible al sín-
drome de dificultad respiratoria fué de 0.77 por 1000 naci-
dos vivos (49).

En E.U.A. en el período de 1968 a 1978 la tasa de leta-
lidad atribuida a la enfermedad disminuyó de 2.36 a solo --
1.66 por 1000 nacidos vivos, y el porcentaje total de muer-
tes neonatales por el síndrome aumentó del 14.7% en 1968 al-
canzando un máximo de 21.3% en 1974, para posteriormente de-
clinara a 17.5% en 1978. Estos cambios han sido atribuidos a
que se ha aumentado el número de recién nacidos por padeci-
mientos asociados que antes morían in útero o a los pocos mo-
mentos de nacidos (79).

Se ha estimado que el síndrome de dificultad resp:ratori-
ria ocurre entre el 14 al 60% de los partos prematuros en --
edades gestacionales entre 28 y 35 semanas, y contribuye, --
junto con las complicaciones de prematuridad con el 75% de ---
muertes neonatales (26).

El síndrome de dificultad respiratoria es la principal
causa de muerte en el período de recién nacido, se encuen---

tran membranas hialinas con atelectasias en las autopsias del 20 al 30% de todos los nacidos vivos que mueren en la primera semana de vida.

Se observa un aumento en la frecuencia entre los hijos de madres diabéticas nacidos antes de la semana 37, y entre los nacidos por intervención cesarea (82).

El 10% de todos los recién nacidos prematuros pueden padecer la enfermedad.

SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

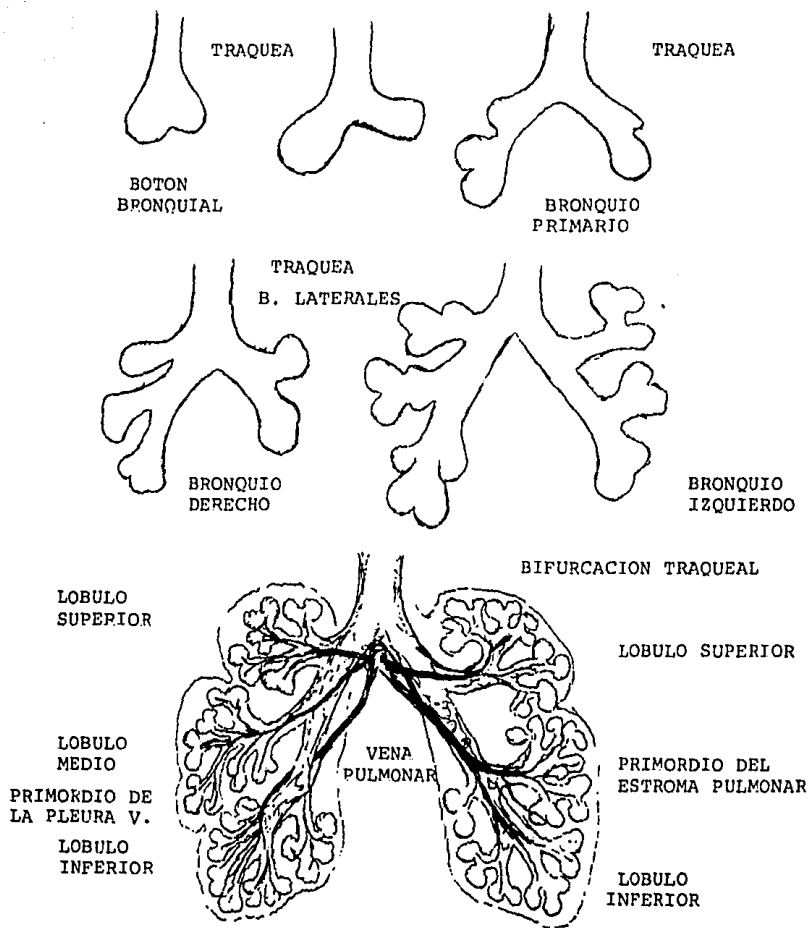
Al parecer, el factor primario precipitante del síndrome de dificultad respiratoria es la deficiencia de material activo de superficie extendido en la capa alveolar pulmonar, el cual no se encuentra en cantidad suficiente debido a inmadurez del sistema producto de sustancias tensoactivas pulmonares (1,33).

Investigaciones en embriología han descubierto que el pulmón se desarrolla a partir de una invaginación del intestino primitivo al final de la 4a. semana de gestación humana (Fig. 1). La vía aérea primitiva y la correspondiente vascularidad rápidamente proliferan dentro del tejido mesenquimatoso que lo rodea, para la semana 16 entre 15 y 25 ramas bronquiales están completas. Morfológicamente, el pulmón puede considerarse lo suficientemente maduro para captar aire entre la semana 24 y 25, cuando los bronquiolos recientemente formados están estrechamente relacionados con su red capilar. Los acini están relacionados como precursores inmediatos del alveolo pulmonar maduro. El paso hacia el tejido pulmonar alveolar se inicia entre la semana 25 y 27. Este período se caracteriza por desplazamiento de tejido, la expansión de capilares pulmonares alcanzando la luz alveolar y la maduración de células alveolares tipo I y tipo II. Posteriormente las células alveolares tipo II reciben inclusiones globulares que empiezan a aumentar los cuerpos de inclusión lamelar como signo de madurez (23).

La biosíntesis de las sustancias tensoactivas pulmonares ocurre en la zona secretora de las células alveolares tipo II. Los cuerpos lamelares de inclusión sirven como reservorio del tensoactivo intracelular, vacían su contenido dentro del alveolo y de ésta manera forman la película tensoactiva alveolar. El tensoactivo es removido de los conductos aéreos por epitelio vibrátil y es continuamente reemplazado (38).

Dentro de las sustancias tensoactivas pulmonares, la lecitina ocupa un lugar especial tanto por su canti-

Figura 1. Diagrama mostrando el desarrollo de los bronquios principales en pulmón humano.



dad como por su función tensoactiva. La biosíntesis de lecitina ocurre casi exclusivamente por 2 procesos enzimáticos, cuya importancia cambia durante el curso de la gestación, - la vía temprana que está presente en fetos inmaduros (22 a 35 semanas), que domina la producción de palmitil-miristil-lecitina, que es destruída por acidosis, hipoxia e hipercapnea, y la vía tardía del dipalmitil-lecitina (35 semanas), que puede ser reconocida por aumento de lecitina en el líquido amniótico en ésta época (23).

Junto con cambios en cantidad, la composición de la película tensoactiva cuyo componente importante son los fosfolípidos, cambia en cuanto a su proporción, a medida que se aproximan a la madurez pulmonar (Fig. 2).

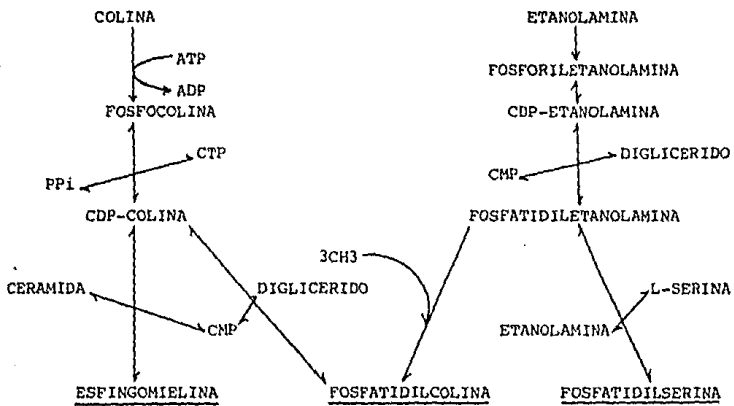
| | | |
|--------------|---|---------------------------------|
| FOSFOLIPIDOS | . | fosfatidilcolina |
| | . | fosfatidilcolina disaturada |
| | . | fosfatidilglicerol |
| | . | fosfatidilinositol |
| | . | bis (monoacil-glicerol) fosfato |
| | . | fosfatidiletanolamina |
| | . | esfingomielina |
| | . | fosfatidilserina |

Fig. 2

Algunos aspectos bioquímicos con respecto a la síntesis de diferentes fosfolípidos son esquematizados en las Fig. 3 y 4.

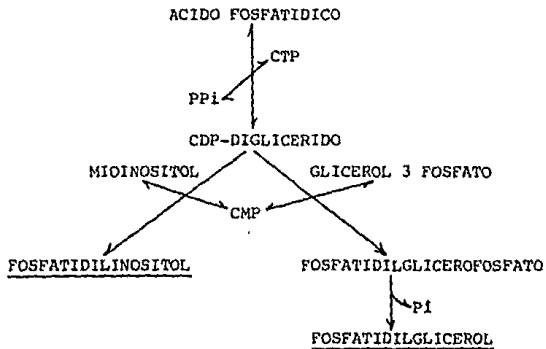
En 1972, se describe como el componente más activo del sistema surfactante al dipalmitoil fosfatidilcolina por King y Clements, que cubre el alveolo e impide que se colapse durante la espiración. En la actualidad se conocen otros fosfolípidos como el fosfatidilglicerol que es un componente esencial del tensoactivo pulmonar, constituyendo el 10% del mismo, y su presencia es crítica para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria en el neonato (10,55).

Se desconoce en detalle el mecanismo de síntesis de fosfolípidos, y la dificultad estriba en que existen alrededor de 40 tipos celulares diferentes en el pulmón y la síntesis de las sustancias tensoactivas solamente ocurre en células alveolares tipo II, por lo que para su estudio ha si-



VIAS BIOQUIMICAS PARA SINTESIS DE NOVO DE FOSFOLIPIDOS

FIG. 3



VIAS BIOQUIMICAS PARA SINTESIS DE FOSFATIDILINOSITOL Y FOSFATIDILGLICEROL.

FIG. 4

do necesario aislar éste grupo de células (9,10,35,91,93).

Evidencia confiable sugiere que el fosfatidilglicerol mejora el funcionamiento de todo el sistema tensoactivo, - tal vez facilitando la extensión de las sustancias tensoac-
tivas en la capa de revestimiento alveolar (8).

El mioinositol es un azúcar de 6 carbonos que mejora la biosíntesis de fosfatidilinositol, bloquea la síntesis de fosfatidilglicerol, regula la aparición secuencial del fosfatidilinositol y de fosfatidilglicerol en el pulmón fetal, por lo que los niveles de mioinositol plasmático son elevados en fetos inmaduros y disminuyen durante la maduración. Lo anterior sugiere que el pulmón inmaduro es deficiente en tensoactivo tanto cualitativa como cuantitativamente, y nos da la base de la explicación bioquímica de la prematuridad en la etiología del síndrome de dificultad respiratoria (40).

Parece ser que el principal estímulo para liberación de tensoactivo posterior al nacimiento es el aire, que -- más tarde puede ser inhibido por la presencia de fluido alveolar. En circunstancias anormales se genera un círculo vicioso y de mantenerse las condiciones, conlleva al edema pulmonar (46,47).

El edema pulmonar juega un papel relevante en el neonato diminuto. La asfixia parece ser un factor causal importante en los que desarrollan síndrome de dificultad respiratoria por debajo de la semana 36 de gestación (49).

La asfixia puede actuar en varias vías:

1. Por daño directo de las células tipo II y otras estructuras broncoalveolares.
2. Por aumento de la permeabilidad capilar y trasudación de plasma intraalveolar.
3. Alterando el drenaje de líquido pulmonar.
4. Induciendo isquemia pulmonar (16,85).

Puede ocurrir también lesión del sistema tensoactivo de forma iatrogénica, el ejemplo más importante es a través de la toxicidad por oxígeno debida a respiración en concentraciones elevadas, y por barotrauma asociado con ventilación mecánica.

El trasudado plasmático no solo inactiva el sistema tensoactivo, también produce daño en la pared pulmonar, favoreciendo mayor trasudación.

Esta situación se ve empeorada por el agotamiento de la actividad fibrinolítica plasmática, que se encuentra presente en productos con síndrome de dificultad respiratoria (3).

Además de lo anterior hay otros procesos que se ven afectados en éste padecimiento: hay activación del sistema calicreína-cinina, hay disminución de los niveles de alfa-1-antitripsina que es un poderoso antagonista de la calicreína y por otro lado el sistema calicreína-cinica está interrelacionado con la cascada del ácido araquidónico, formando prostaglandina (PGD₂) y prostaciclina (PGI₂). Estas anormalidades participan en la patogénesis de la hipotensión, edema y otros cambios observados en el curso del síndrome de dificultad respiratoria (52).

Los principales mecanismos de deficiencia del tensoactivo en el neonato con síndrome de dificultad respiratoria son:

1. Insuficiente contenido o biosíntesis del tensoactivo dependiente de inmadurez pulmonar.
2. Reducida tasa de biosíntesis del tensoactivo pulmonar producido por hipoxia, acidosis y/o deficiencia de precursores de la dipalmitoil-lecitina.
3. Inactivación del tensoactivo existente en el alveolo.
4. Aumento en el aclaramiento del tensoactivo de la superficie alveolar.

Por lo que la terapéutica debe orientarse hacia el aumento del material activo de superficie en el espacio alveolar, mediante:

1. Aplicación directa de la sustancia tensoactiva en el árbol bronquial.
2. Liberación del tensoactivo almacenado en las células tipo II alveolares.
3. Aceleración de la biosíntesis del tensoactivo.
4. Reduciendo el aclaramiento de las sustancias tensoactivas.

Varias hormonas participan en la regulación de la maduración pulmonar, la facilitación de la maduración pulmonar ejercida por los glucocorticoides, particularmente el cortisol, se ha documentado, que contribuye a la inducción de enzimas involucradas en el sistema tensoactivo pulmonar actuando en receptores específicos de los neumocitos fetales y de fibroblastos. Las hormonas tiroideas actúan de manera similar al cortisol y se ven potenciadas por los glucocorticoides (30,37,48).

Las catecolaminas, estrógenos y la prolactina favorecen la maduración pulmonar fetal, y en cambio la insulina y la testosterona retardan la maduración (37,45,82,84).

FACTORES PREDISPONENTES DEL SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

La incidencia del síndrome de dificultad respiratoria está en relación inversa a la edad gestacional, y va desde el 30% en neonatos de menos de 30 semanas de gestación hasta un 0.01% en productos de término (49).

La asfisia perinatal representa un factor de alto riesgo en el neonato de término, menor que en el prematuro y es el factor más probable en el segundo gemelo (50,83).

Otro factor de riesgo bien documentado, es la intervención cesarea, previa al trabajo de parto, esto parece asociarse a la falta de incremento de catecolaminas que ocurre en el trabajo de parto, y que puede que juegue un papel importante para inhibir la producción o estimular la reabsorción del líquido alveolar, y en la baja de las sustancias tensoactivas en los alveolos (12,13).

El síndrome de dificultad respiratoria se ha observado rara vez posterior a la ruptura prematura de membranas de larga evolución, principalmente cuando ocurre antes del trabajo de parto, aunque otros reportan que no hay diferencia, y que solo se ha visto cuando los recién nacidos pesan entre 1500 y 2500 g. o bien tienen entre 33 y 36 semanas de gestación, en productos menores no se ha visto diferencia en relación con los que no han tenido ruptura prematura de membranas (11,59).

En el estudio del grupo colaborativo de terapia esteroidea antenatal se observó que la ruptura prematura de membranas favorecía el síndrome de dificultad respiratoria y en el grupo control igualmente se observó cuando se realizaba intervención cesarea sin trabajo de parto o bien en casos de toxemia (18).

Por otro lado, Curet y colaboradores encontraron que la ruptura prematura de membranas y la terapia tocolítica con isoxsuprina se asociaron de manera individual con una baja incidencia del síndrome, en el caso de ruptura prematura de membranas se encontró síndrome de dificultad respi

ratoria en el 9.2% de sus pacientes, en cambio con membranas íntegras alcanzó la cifra de 28.1%. Se encontró menor número de productos afectados cuando recibieron tratamiento tocolítico (isoxsuprina), siendo estadísticamente significativo de acuerdo a sus análisis; cuando se encontraron ambas, tocolísis y ruptura prematura de membranas hubo un 16.4% de síndrome de dificultad respiratoria.

El papel de la ruptura prematura de membranas en relación con la aparición del síndrome de dificultad respiratoria del neonato de pretérmino persiste siendo controvertido, ya que algunos están en favor y otros demuestran lo contrario.

El grupo esteroideo antenatal encontró disminución de la incidencia del síndrome cuando se asociaba a ruptura prematura de membranas en su grupo control, además que las mujeres recién nacidas tenían una mayor incidencia de la afección, y tuvieron una franca reducción de la misma cuando las madres recibieron dexametasona bajando de 18.8% hasta 4.8%, en cambio en varones no se observó tal reducción (18).

En un estudio realizado por Lohninger en pulmón de rata fetal encontró que posterior al tratamiento con betametasona hubo una notable disminución en el peso fetal, al igual que del peso de pulmones fetales comparando con su grupo control y con un grupo que recibió tiroxina, y no encontró cambio en el contenido fosfolípido en pulmones fetales posterior al tratamiento con las mismas sustancias; igualmente Wu y sus colaboradores no encontraron evidencia de aceleración de la maduración pulmonar en conejas cuando se empleó tiroxina (65,96).

La asociación del síndrome de dificultad respiratoria con la diabetes materna es aparente, aún más cuando coexiste con otros factores de riesgo como prematurez y la intervención cesarea, ésto se ha relacionado con el hiperinsulinismo fetal, posiblemente su acción antagonista al efecto madurador del cortisol (82).

Existe un efecto protector para el síndrome de dificultad respiratoria cuando se asocia a estados hipertensi-

vos, bien sea agudo o crónico en el embarazo, situación -- que produce "stress" fetal crónico y retardo en el crecimiento intrauterino con favorecimiento de la maduración -- pulmonar fetal (59).

En un estudio realizado en la Universidad de Wisconsin, con 603 pacientes se encontró que en las no fumadoras la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria fué de 15.1% en los neonatos, y en las fumadoras la incidencia fué de 9.1%, por lo que se especula la posibilidad de que el tabaquismo produzca una condición de "stress" crónico -- en el feto que le favorezca la maduración pulmonar. Es importante mencionar que la baja incidencia del síndrome de dificultad respiratoria en hijos de madres fumadoras no se asoció a diferencias entre índices de lecitina/esfingomielina tomados previos al nacimiento en relación con el grupo control, lo cual nos indica que el mecanismo "protec-- tor" del tabaquismo no estuvo mediado a través del aumento en la producción de los fosfolípidos comunmente medidos -- (21).

Los neonatos pretérmino hijos de madres adictas a la heroína se han visto menos afectados por el síndrome de -- dificultad respiratoria, por lo que se atribuye un efecto favorecedor de la madurez pulmonar en éstos productos -- (31).

Ross y Naeye han reportado también la hipótesis de -- que el tabaquismo puede producir "stress" prolongado en fetos de término, lo cual puede ser un estímulo para acelerar la maduración pulmonar (84).

Leveno y colaboradores observaron que la madurez pulmonar fetal valorada por el índice de la relación lecitina esfingomielina mayor de 2 se presentaba en embarazos gemelares alrededor de la semana 31 a 32, mientras que en embarazos únicos aparecía hasta la semana 35 a 36, y que no -- era el mismo entre los 2 gemelos, siendo mayor en los de -- peso más bajo y esto lo relacionaron debido a que el producto menor estaba expuesto a mayor "stress" que el neonato gemelar mayor (60).

La maduración pulmonar fetal en productos de embarazos gemelares es usualmente sincronizada con el par, pero

no siempre, cuando se obtienen resultados limítrofes de madurez es conveniente aumentar las precauciones previas al nacimiento para evitar el síndrome de dificultad respiratoria (60).

También se ha reportado que en embarazos gemelares el pronóstico es más pobre en el segundo gemelo, algunos lo han relacionado con la asfixia perinatal (77).

Se ha encontrado que la maduración pulmonar se alcanza en alrededor del 85 al 90% del tiempo de la gestación, esto es, en un embarazo normal de 40 semanas aproximadamente a la semana 35, pero en caso de un embarazo gemelar que alcanza el término a las 37 semanas, la síntesis de sustancias tensoactivas ocurre aproximadamente a lo correspondiente a las semanas 31 a 33 de gestación, por lo que la edad cronológica se encontró ser un factor determinante primario en la madurez pulmonar fetal en el embarazo gemelar, y aparece antes que en el embarazo con producto único (60).

AMNIOCENTESIS

La amniocentesis transabdominal, usada como instrumento terapéutico fué empleada por primera vez en 1897 en Alemania, publicado entonces por Prochownik, para reducir polihidramnios; para fines diagnósticos se empleó en primera ocasión en 1930 por Menees, realizando una amniografía. Para diagnóstico genético prenatal ocurrió en los años sesentas. Ya orientado para diagnóstico de madurez fetal iniciaron su empleo Scarpelli, Gluck y Kulovich a los años sesentas (33,34,86).

El líquido amniótico es considerado un ultrafiltrado del suero materno y tal vez del suero fetal y es un receptáculo de células amnióticas fetales y de orina. Ocurren cambios en el mismo al alcanzar el tercer trimestre, va aumentando de volumen y en la semana 34 alcanza el pico máximo, los electrolitos, bilirrubina y osmolaridad disminuyen mientras que el ácido úrico, lípidos y fosfolípidos, y estriol aumentan (80).

Los componentes de origen fetal del líquido amniótico han mostrado cambios ya señalados, de ahí se han investigado indicadores útiles para el diagnóstico de madurez pulmonar fetal.

La obtención del líquido amniótico se realiza a través de la amniocentesis. La técnica es simple y fácil de realizar, es necesaria la localización placentaria que se puede efectuar con la ultrasonografía. Clínicamente a través de las maniobras de Leopold es necesario localizar las partes fetales y la cabeza del feto, que son los sitios a escoger para la punción, éstos puntos minimizan el peligro de lesión del cordón umbilical o la placenta. Previo al procedimiento la paciente debe vaciar la vejiga. El abdomen debe ser preparado con algún antiséptico y utilizar para el procedimiento técnica de antisepsia. El operador debe infiltrar la piel y la hoja profunda de la pared con anestésico, después de aproximadamente 5 a 8 minutos se introduce una aguja de raquea del No. 18 o 20 dentro de la cavidad uterina, obteniéndose la muestra. Una medida de se

guridad es realizar la punción en el segmento uterino bajo, rechazando el producto hacia arriba, la punción se puede -- realizar detrás del occipucio fetal en la línea que une el ombligo con la espina iliaca anterior, o a un lado de las - pequeñas partes fetales, en el ángulo de la cara y el tórax que se muestra en las figuras 5, 6 y 7.

El foco fetal debe de revisarse antes y después del -- procedimiento y dejar a la paciente en reposo durante un -- corto plazo (aproximadamente 2 horas), y se vuelve a revi-- sar el foco fetal. Complicaciones ocurren en aproximadamen-- te en el 1% de los procedimientos y pueden ser parto pretér-- mino e infección, en raras ocasiones lesiones al producto.

Scarpelli, en base a sus experimentos, fué el primero en sugerir que el análisis de los fosfolípidos del líquido amniótico nos podrían dar un índice de madurez pulmonar fetal y a través de éste, conocer el riesgo de aparición del - síndrome de dificultad respiratoria (86).

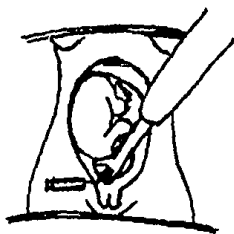
Gluck fué el primero en demostrar la utilidad del índice lecitina/esfingomielina como indicador de madurez pulmonar fetal. Posteriormente se han utilizado determinaciones de otros fosfolípidos, que principalmente han sido relacionados con madurez pulmonar como el fosfatidilinositol y el fosfatidilglicerol (33).

Las concentraciones de lecitina y esfingomielina son - muy bajas en la semana 25 a 26 de gestación, la concentra-- ción de esfingomielina es mayor que la de lecitina hasta la semana 31 que ambas alcanzan valores semejantes. Posteriormente la concentración de lecitina aumenta rápidamente hasta el término. La concentración de fosfatidilinositol es -- muy baja entre la semana 26 y 30, posteriormente aumenta -- hasta la semana 36 en que alcanza un pico máximo y descien-- de hacia el término y la de fosfatidilglicerol es por prime-- ra vez detectado en la semana 35 a 36 y sus niveles aumen-- tan hacia el término en forma súbita.

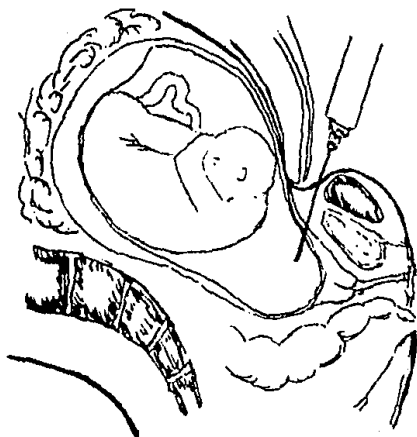
Otras sustancias del líquido amniótico se han relacio-- nado con madurez pulmonar como son los cuerpos lamelares, - apoproteínas "específicas pulmonares" y enzimas clave para las vías de síntesis de fosfolípidos (19).



CON CABEZA ENCAJADA
FIGURA 5.



SEGMENTO UTERINO BAJO
FIGURA 6.



VISTA TRANSVERSAL

FIGURA 7.

Varios métodos se han empleado para determinar los niveles de los compuestos del líquido amniótico que nos habla de madurez pulmonar. Estos se consideran en 2 categorías: - bioquímicos y biofísicos. Los más comunmente empleados son los señalados en las tablas 1 y 2.

Métodos bioquímicos.

Fosfolípidos: El método para separar los fosfolípidos es extrayendo 1 mililitro de líquido amniótico con 3 volúmenes de cloroformo/metanol (2:1). Después revolverlo, la muestra se centrifuga, y la fase más baja se evapora y se seca con nitrógeno y el residuo se emplea para los variados ensayos, ya que contienen los fosfolípidos.

Lecitina/esfingomielina: El procedimiento original reportado por Gluck, comprende aislamiento de fosfolípidos, - precipitación en acetona fría, separación de lecitina y esfingomielina por cromatografía de capa fina y desarrollo, - medición de las gotas lipídicas. Estas son medidas con gravímetro donde son pesadas o determinadas por la medición de fósforo, desarrollo de color con bromotimol azul seguido de planimetría y por densímetro, más preciso. Ya se han realizado modificaciones a la técnica original. Recientemente la cromatografía de capa fina se ha utilizado de tipo bidireccional, ya que facilita la separación entre fosfatidilinositol y lecitina y revela el fosfatidilglicerol claramente.

El perfil pulmonar que se encuentra en la figura 8, ha sido señalado como el método de evaluación más completo, incluye determinación de índice lecitina/esfingomielina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, y porcentaje de lecitina disaturada (33,58,73).

Se comentan anteriormente solo los métodos que actualmente se están empleando para evaluar el perfil pulmonar.

Métodos biofísicos.

Estas pruebas han sido difíciles de estandarizar, por lo que su uso en la práctica clínica ha sido limitada.

La más comunmente empleada es la prueba de Clements, - también llamada "prueba de agitación", no es un método caro para llevarlo a cabo, es rápido y simple, detecta las sustancias tensoactivas en el líquido amniótico. El método se

BIOQUIMICOS

| | INMADURO | MADURO |
|---|-------------------------|-------------------------|
| lecitina/esfingomielina | $\leq 1,5$ | ≥ 2 |
| lecitina total | $\leq 2,5$ mg/100 ml. | $\geq 2,5$ mg/100 ml. |
| lecitina disaturada | ≤ 20 nM/ml. | ≥ 35 nM/ml. |
| fosfatidilglicerol (Pellet a 10,000 x g) | ausente | presente |
| (% de PL totales) | $\leq 3\%$ | $> 3\%$ |
| (determ. enzimática) | ≤ 3 nM/ml. | ≥ 10 nM/ml. |
| Concent. ac. palmítico | $\leq 0,072$ nM/l. | $\geq 0,072$ nM/l. |
| ac. palmítico/ac. esteárico | $\leq 5,0$ | $\geq 5,0$ |
| PL totales | $\leq 1,5$ mg/100 ml. | $\geq 2,8$ mg/100 ml. |
| PL fosforados totales | $\leq 0,140$ mg/100 ml. | $\geq 0,140$ mg/100 ml. |
| PAP asa | $\leq 0,50$ | $\geq 0,50$ |
| surfactante alto PM | | |
| apoproteínas | $\leq 10\%$ term pool | $\geq 30\%$ term pool |

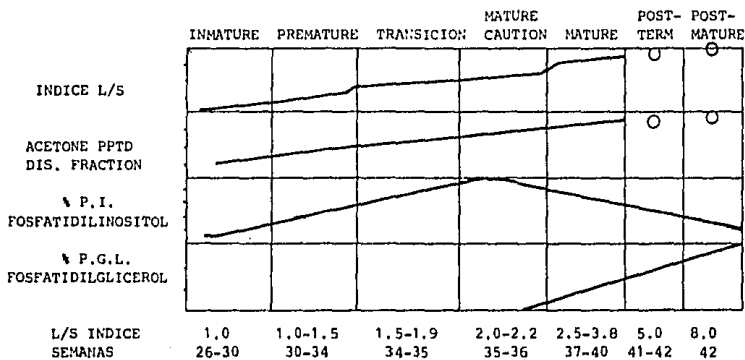
TABLA 1

BIOFISICOS

| | INMADURO | MADURO |
|---|----------------------------------|---------------------------------------|
| Compresión-descompresión de la superficie del líquido | $>25 \text{ mN.m}^{-1}$ s .80 | $\leq 20 \text{ mN.m}^{-1}$ s=0.85 |
| Prueba de estabilidad de la espuma | negativa 1:1 | positiva 1:2 |
| Indice de la estabilidad de la espuma | < 0.47 | ≥ 0.47 |
| Tasa de flujo capilar | $< 40 \text{ segs.}$ | $\geq 66 \text{ segs.}$ |
| Prueba de formación de glóbulo lípido | $\leq 340 \text{ ul}$ | $\geq 460 \text{ ul}$ |
| Polarización fluorescente | ≤ 0.320 | ≥ 0.340 |
| OD 650 nm | < 0.15 | > 0.15 |

TABLA 2

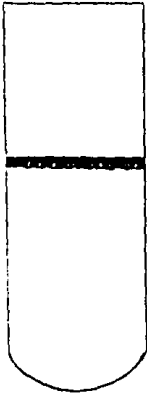
FOSFOLIPIDOS Y GRADO DE MADURACION PULMONAR DE LA --
 UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA, SAN DIEGO. LA JOLLA, CA.
 KULOVICH, GLUCK Y HALLMAN. (58)



EL PERFIL PULMONAR
 FIGURA 8

PRUEBA DE CLEMENTS

POSITIVA



6



6



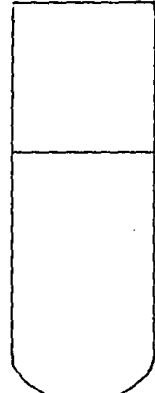
NEGATIVA



6



NEGATIVA



6

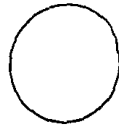


FIGURA 9.

realiza con una muestra de líquido amniótico diluyéndolo seriadamente con 95% de etanol y cada muestra es agitada. La prueba evalúa la espuma formada del tensoactivo del líquido amniótico. Tres o cuatro diluciones se utilizan en la mayoría de los laboratorios (1.0, 0.75, 0.50). Los tubos se agitan durante 15 segundos, seguido de reposo durante 15 minutos y posteriormente se leen. La presencia de un anillo no roto de burbujas en el menisco del tubo en los primeros 3 tubos (1:2) o más es considerada positiva e indica madurez pulmonar fetal. Espuma inestable en la dilución 1:1 es considerada negativa e indica inmadurez, ver figura 9.

Esta prueba puede verse afectada por el pH, la temperatura, la fuerza de agitación y el tiempo, también por la medida de los tubos o sustancias que contengan los mismos previamente (17).

Los valores de predicción de las pruebas del líquido amniótico para madurez pulmonar fetal que se realizan de 24 a 48 horas antes del nacimiento se listan en la tabla 3.(33)

En la actualidad, el índice de la relación lecitina/esfingomielina es el más ampliamente empleado, pero la ocurrencia de índices de madurez e inmadurez falsos, han llevado a la investigación de otros parámetros bioquímicos más exactos de los componentes del líquido amniótico. Tal vez el componente fosfolípido más importante es el fosfatidilglicerol que se ha encontrado consistentemente ausente en las muestras de neonatos que desarrollan el síndrome de dificultad respiratoria. Otra fracción de fosfolípidos importante es el fosfatidilinositol, que decrece cuando aparece el fosfatidilglicerol, indicándonos inicio de la madurez pulmonar fetal (41,53,75).

Alrededor de las semanas 35_±2 el índice de lecitina/esfingomielina alcanza un valor de 2, indicando madurez pulmonar funcional, cuando existen valores entre 1 y 1.9 se predice síndrome de dificultad respiratoria con un 60% de acierto, indicando que alrededor del 40% de las pruebas no son útiles. Por lo tanto no es tan confiable como algunos suponen. Por otro lado, índices de lecitina/esfingomielina de madurez predicen ausencia del síndrome en casi el 100%, excepto en diabetes materna donde hay un 15% de muestras --

VALOR PREDICTIVO DE LAS PRUEBAS DEL LIQUIDO AMNIOTICO PARA
MADUREZ PULMONAR FETAL

| | VALOR PREDICTIVO (%) | |
|--|----------------------|--------|
| | SDR | NO SDR |
| L/S (8,254 casos) | 60-80% | 98% |
| L. total (575 casos) | 67% | 97.5% |
| ac. palmítico/ac. esteárico (136 casos) | 79% | 100% |
| fosfatidilglicerol (244 casos) | 74% | 100% |
| Clements (1,049 casos) | 31-69% | 98.5% |
| OD 650 (269 casos) | 56% | 98.5% |
| Polarización fluorescente (149 casos) | 75% | 100% |
| Tensión superficial (82 casos) | 25% | 100% |
| PAPasa (233 casos) | 53% | 99.5% |

De 41 reportes (1975-1982)

TABLA 3.

falsas maduras (38).

En fetos humanos, el fosfatidilinositol aumenta alrededor de las semanas 36 a 37, precedido de aumento de fosfatidilcolina disaturada. El fosfatidilglicerol aparece entre las semanas 35 y 37 de gestación, y al mismo tiempo el fosfatidilinositol aumenta y decrece al término, como anteriormente se mencionó. Estos parámetros tienen un gran potencial como indicadores de madurez pulmonar ya que el fosfatidilinositol aumenta antes, indicando que está ocurriendo el fenómeno de la maduración, pero excluye madurez en ausencia de fosfatidilglicerol. Mientras que la ausencia de fosfatidilglicerol es un indicador específico del síndrome de dificultad respiratoria y con la sola presencia de fosfatidilglicerol se presume madurez pulmonar. En ocasiones se dificulta por contaminación con sangre o meconio, pero con éste último fosfolípido, no se altera el resultado ya que no existe en otro sitio de la economía, por lo que es adecuado a pesar de mezclas ocasionalmente presentes (38,41).

En un estudio efectuado, se realizaron mediciones de lecitina/esfingomielina y fosfolípidos, y se encontró que con índice de inmadurez y ausencia de fosfatidilglicerol, el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria es mayor al 90%, y la presencia de fosfatidilglicerol indica que el riesgo del síndrome es mínimo a pesar del índice de lecitina/esfingomielina (38).

Recientemente se observó que con el índice de lecitina/esfingomielina se obtienen resultados de madurez falsos, en el caso específico de la diabetes se elimina cuando la interrupción del embarazo se permita hasta que aparezca el fosfatidilglicerol, que es el más confiable en el momento actual (22,43,57).

Farrell y colaboradores en un estudio realizado encontraron que se requieren otros métodos diagnósticos, ya que los actualmente empleados distan de ser lo ideal, de acuerdo con sus resultados y experiencia asimilada (27).

En el Hospital 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E. se manejan básicamente el perfil de fosfolípidos; la relación lecitina/esfingomielina, lecitina disaturada, fosfatidil inositol y fosfatidilglicerol., tanto para pacientes No complicadas como pacientes complicadas, o bien tratadas con inductores de madurez pulmonar fetal.

| | INMADURO | TRANSICION | MADURO PREC. | MADURO |
|------|----------|------------|--------------|--------|
| L/E | 1.5 | 1.5 - 2.0 | 2.0 - 2.8 | 2.8 |
| L.P. | 40% | 40 - 48% | 48 - 50% | 50% |
| F.G. | 0 | 0 | 0 - 3% | 3% |
| F.I. | 25% | 25% | 20 - 25% | 25% |

Löwenberg ha ideado en base a los conocimientos anteriores y la experiencia adquirida, un nomograma que se describe en la tabla 2.5, en el que se relacionan -- los resultados del perfil fosfolípido con la probabilidad de aparición del síndrome de dificultad respiratoria, que como se observa en el mismo, la probabilidad -- menor del síndrome ocurre cuando aparece el fosfatidilglicerol; y se considera en la actualidad como una regla que se encuentra en investigación su grado de precisión.

% PROBABILIDADES DE DESARROLLAR S.D.R.

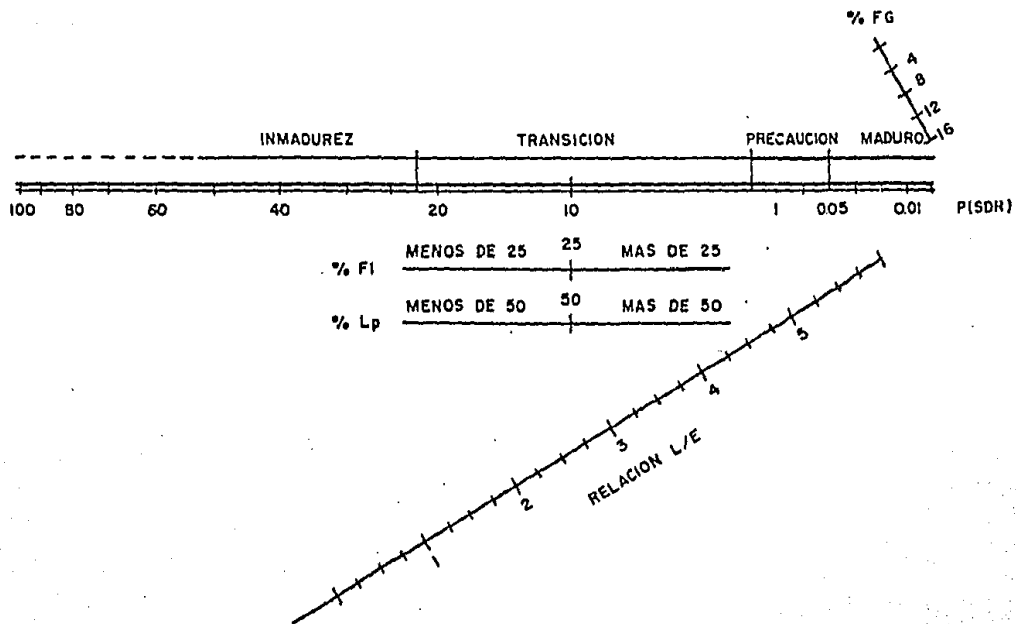


FIG. 2.5

INDUCTORES DE LA MADUREZ PULMONAR

Buckingham en 1968 fué el primero en sugerir que los esteroides podían inducir maduración pulmonar en estudios realizados en cultivo de tejidos (7).

La primera aplicación de la administración de corticoides para acelerar la madurez pulmonar fué reportada por Liggins y Howie en Nueva Zelanda, empleando betametasona en el grupo de estudio y en el grupo control empleó cortisona, y en embarazos de 30 a 32 semanas el grupo tratado tuvo 8.7% de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria y el no tratado (cortisona) tuvo 56%, aunque con muestras pequeñas de pacientes. Todo ésto en base a que la cortisona en estudios previos realizados en ovejas se observó que no cruza la barrera placentaria, posteriormente se demostró que si hay paso a través de la misma en la especie humana. Estas cifras, llama la atención dista de los valores esperados tan altos como 30 a 40% (62).

En el grupo colaborativo de terapia esteroide prenatal se demostró la baja incidencia del síndrome posterior a la administración materna de dexametasona, se realizó un estudio a través de la participación de 5 centros, estudiando 2 grupos en el que se administró a uno dexametasona a dosis por encima de 20 miligramos, y otro control, en el grupo de pacientes tratadas se encontró una incidencia del síndrome de dificultad respiratoria de 12.6% y el control fué de 18%, diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$, se observó que no ocurre éste fenómeno cuando se trata de pacientes con embarazos gemelares o triples (18).

La administración de corticosteroides a la madre 24 horas antes del parto pretérmino se ha visto seguido de disminución en la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria (75).

En un estudio epidemiológico nacional realizado en Suecia, se observó que la incidencia del síndrome fué similar con y sin programa de corticoides maternos, en contraposición de lo antes señalado (49).

Otro reporte señala una protección significativa esta dísticamente, posterior a la administración de betametasona, pero fué solamente en neonatos de sexo femenino (78).

La tasa de mortalidad fetal y neonatal y la tasa de infección materna posterior al parto no varían en cuanto a tratamiento con dexametasona y grupo control (18).

En un estudio doble ciego realizado por la Dra. Schmidt comparando el uso de betametasona (12 mgs.), metilprednisolona (125 mgs.) y la hidrocortisona (250 mgs.) con respecto a la infección perinatal, encontró que la tasa de mortalidad neonatal y la tasa de infección neonatal no estuvo afectada por el uso de glucocorticoides, en cambio la tasa de infección materna estuvo significativamente aumentada en pacientes tratadas con hidrocortisona que tuvieron nacimientos vaginales comparado con el grupo control ($p < 0.05$) y con ruptura de membranas ($p < 0.04$), y no se observó el incremento en el uso de betametasona y de metilprednisolona (87).

En el trabajo que se comentó anteriormente, se observó que la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria con betametasona fué de 4% (grupo control 26%, $p 0.038$) en los pacientes que completaron dos dosis, no habiendo cambios en la incidencia con el grupo control cuando se empleó metilprednisolona o hidrocortisona (87).

Farrell y colaboradores encontraron que la dexametasona disminuye en forma numérica la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria ($p < 0.30$) y que no había cambios en la relación lecitina/esfingomielina y no apareció el fosfatidilglicerol posterior al tratamiento, sugieren por lo tanto estimulación de una vía de biosíntesis diferente para inducir madurez por parte de éstos medicamentos (27).

No se han detectado deficiencias físicas, de crecimiento, de desarrollo o motoras posterior al uso de dexametasona a largo plazo, es lo que revela el seguimiento longitudinal realizado por el grupo colaborativo de terapia esteroidea antenatal en 739 casos tratados con dexametasona.

na y un grupo control, que fué publicado en Febrero de --- 1984, aunque se observó aumento en peso y en talla en el grupo que recibió el tratamiento esteroideo (18b).

Mc. Arthur y Howie en un seguimiento de progreso escolar y desarrollo cognocitivo que se realizó en niños de 4 y 6 años en los que las madres recibieron betametasona prenatal, no demostraron diferencias con el grupo control, en cuanto a adaptabilidad cognocitiva y social, habilidades perceptuales, dicción y desarrollo del language hasta los 6 años de edad (71,72).

En empleo combinado de glucocorticoides (betametasona y metilprednisolona), Liedtke y Schneider encontraron reducción de la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria en embarazos resueltos entre la semana 31 a 34, en el grupo no tratado fué de 42% y en el tratado solo de 18% y además en el grupo tratado no hubo muertes atribuibles al síndrome. Antes de las 30 semanas todos los productos desarrollaron la enfermedad y fallecieron los de ambos grupos (61).

Para el nacimiento normal, el escenario está puesto por la producción de glucocorticoides. Los niveles de cortisol en sangre y en el líquido amniótico se eleva alrededor de la semana 34 a 36. El nacimiento antes de éste momento, es anormal por la baja concentración de cortisol (28,88).

Los glucocorticoides inducen a las enzimas necesarias para la síntesis de fosfolípidos que son componentes del tensoactivo pulmonar. También inducen otras funciones importantes de adaptación postnatal como enzimas hepáticas e intestinales (26).

La deficiencia del tensoactivo pulmonar es una condición predisponente necesaria para el desarrollo de atelectasias y membrana hialina (26).

Se han encontrado receptores específicos a los glucocorticoides en el núcleo y citoplasma de los neumocitos tipo II, que son las células que sintetizan y almacenan el tensoactivo alveolar (30).

Extensos estudios hechos en monos, ovejas, cabras, co

nejas y ratas muestran una precoz maduración pulmonar después de la administración de glucocorticoides administrado 24 horas antes del nacimiento (89).

Todos los estudios prospectivos controlados han mostrado una disminución del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos cuyas madres han recibido glucocorticoides por más de 24 horas y por menos de 7 días antes del parto.

Los niveles de glucocorticoides son elevados en el recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria durante las primeras horas después de nacer, aparentemente en respuesta al stress. La mejoría del padecimiento de 3 a 5 días después depende de la enzima que induce la síntesis de tensoactivo pulmonar, de igual manera ocurre en el tratamiento prenatal (81).

El timo del recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria es mayor en las primeras horas de vida, en relación con los que no padecen la enfermedad. Esto orienta hacia el hecho que éstos recién nacidos cursan con una deficiencia relativa de glucocorticoides antes del nacimiento (29).

Los neonatos de madres diabéticas tipo A y B de White cuando nacen antes de la semana 37, tienen posibilidad mayor de síndrome de dificultad respiratoria que los de las pacientes no diabéticas. Se ha visto que la insulina antagoniza el efecto enzimático indirecto del cortisol. El hiperinsulinismo conduce a retrasar la inducción normal del cortisol en la síntesis de surfactante. La diabetes avanzada con lesión vascular, produce un efecto contrario, induciendo madurez pulmonar fetal tempranamente (69).

Cuándo utilizar los esteroides ?

El Dr. Ballard en su trabajo sobre la administración de corticoides para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria publicado en el "Journal of Pediatrics" en 1979 - recomienda:

1. Los esteroides deben emplearse antes de la semana - 32 solo si se considera que la paciente se va a desembarazar a más tardar a las 32 semanas.

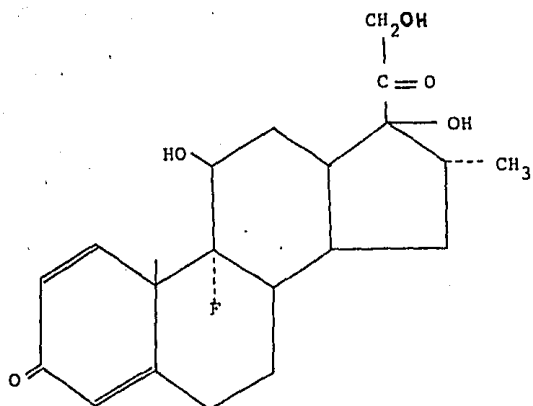
2. Debe haber determinación de madurez pulmonar, para emplearse cuando se requiere.

3. Las dosis de esteroides deben espaciarse a manera - que después de la última dosis ocurra el parto 24 horas después.

4. Enterar a la paciente que el uso de corticoides es experimental y que acepte el tratamiento explicando los beneficios y posibles peligros.

5. El neonato obtenido debe llevar un seguimiento longitudinal y estudio de su desarrollo escolar.

Posteriormente aparece la tabla 4, en la que se mencionan los análogos sintéticos de la hidrocortisona (cortisol), tomando como unidad al cortisol para comparar sus efectos tanto glucocorticoides como mineralocorticoides, y posteriormente en la figura 11 aparece la estructura química de los mismos.



DEXAMETASONA. Estructura química.
(9 alfa-fluoro,16 alfa-metilprednisona)

FIGURA 10.

ANALOGOS SINTETICOS DE LA HIDROCORTISONA

| | EFECTO | |
|------------------------|-----------------|--------------------|
| | glucocorticoide | mineralocorticoide |
| . cortisol | 1 | 1 |
| . cortisona | 0.8 | 0.8 |
| . desoxicorticosterona | 0 | 30-50 |
| . fluorohidrocortisona | 10 | 125 |
| . prednisona | 4.5 | 0.8 |
| . prednisolona | 4.5 | 0.8 |
| . metilprednisolona | 5-6 | 0.5 |
| . triamcinolona | 4-5 | mínimo |
| . dexametasona | 30 | mínimo |
| . betametasona | 30 | mínimo |

Efecto glucocorticoide básicamente antiinflamatorio y efecto mineralocorticoide retenedor de sodio.

TABLA 4.

AMBROXOL

El ambroxol es el metabolito VIII NA 872, químicamente se trata de un trans-4(2 amino-3,5-dibromobencil, amino) ciclohexanol-hidrocloruro, derivado del bromhexine (68).

Su efecto farmacológico en estudios realizados se ha visto que tiene una acción estimulante en las secreciones bronquiales, aumenta las sustancias de superficie activa alveolar, probablemente secundario a proliferación de células alveolares tipo II y aumenta el número de cuerpos osmófilos. Efecto similar se ha encontrado en las células epiteliales pulmonares de crecimiento. También se ha visto que tiene efecto en el pulmón de ratón que lo hace resistente al colapso (68).

Se han realizado estudios farmacológicos del ambroxol en donde se ha demostrado una acción estimulante en las secreciones bronquiales, pero el efecto más importante se base en el aumento de la actividad de las sustancias tensoactivas alveolares, y ésta es esencial si se relaciona con recién nacidos de pretérmino (2,69).

Kapanci y Cerutti en 1979 demostraron que posterior a la administración de ambroxol se observa un aumento de volúmen de células epiteliales tipo II y aumento de volúmen del cuerpo laminar, de ahí que aumente la actividad de las células epiteliales tipo II. Ellos demostraron -- junto con Elemer que en animales tratados con ambroxol -- la incorporación de ácido palmítico tritiado (H3) dentro del tejido alveolar ocurre a una tasa mucho más alta que en el grupo control. Esta incorporación ocurre a nivel de células epiteliales tipo II y particularmente en los cuerpos laminares. El ácido palmítico es constituyente de la dipalmitoillecitina que es un constituyente mayor de las sustancias tensoactivas pulmonares; ésto nos indica un aumento en la síntesis del tensoactivo pulmonar -- (25).

Otros autores han reportado que en la rata, el ambroxol estimula la descarga de los cuerpos lamelares, y

AMBROXOL

El ambroxol es el metabolito VIII NA 872, químicamente se trata de un trans-4(2 amino-3,5-dibromobencil, amino) ciclohexanol-hidrocloruro, derivado del bromhexine (68).

Su efecto farmacológico en estudios realizados se ha visto que tiene una acción estimulante en las secreciones bronquiales, aumenta las sustancias de superficie activa alveolar, probablemente secundario a proliferación de células alveolares tipo II y aumenta el número de cuerpos osmófilos. Efecto similar se ha encontrado en las células epiteliales pulmonares de crecimiento. También se ha visto que tiene efecto en el pulmón de ratón que lo hace resistente al colapso (68).

Se han realizado estudios farmacológicos del ambroxol en donde se ha demostrado una acción estimulante en las secreciones bronquiales, pero el efecto más importante se base en el aumento de la actividad de las sustancias tensoactivas alveolares, y ésta es esencial si se relaciona con recién nacidos de pretérmino (2,69).

Kapanci y Cerutti en 1979 demostraron que posterior a la administración de ambroxol se observa un aumento de volumen de células epiteliales tipo II y aumento de volumen del cuerpo laminar, de ahí que aumente la actividad de las células epiteliales tipo II. Ellos demostraron -- junto con Elemer que en animales tratados con ambroxol -- la incorporación de ácido palmítico tritiado (H^3) dentro del tejido alveolar ocurre a una tasa mucho más alta que en el grupo control. Esta incorporación ocurre a nivel de células epiteliales tipo II y particularmente en los cuerpos laminares. El ácido palmítico es constituyente de la dipalmitoilecitina que es un constituyente mayor de las sustancias tensoactivas pulmonares; esto nos indica un aumento en la síntesis del tensoactivo pulmonar -- (25).

Otros autores han reportado que en la rata, el ambroxol estimula la descarga de los cuerpos lamelares, y

han propuesto que éste efecto está mediado por acción de la fosfatasa ácida que puede liberar tensoactivo de depósito de los cuerpos lamelares.

En un estudio realizado por Velásquez y Sépúlveda en San Luis Potosí en México, en ratones, se concluye que -- con la dexametasona hay un incremento de desarrollo en general, en cambio cuando se utiliza ambroxol, se observa -- una estimulación secretoria con aparición temprana de --- cuerpos lamelares, que se han considerado depósitos de -- tensoactivo pulmonar (94).

Dentro de los efectos colaterales atribuidos al am--- broxol se encuentra la náusea y el vómito, que aparece en aproximadamente el 30% de los pacientes, y rara vez es necesario suspender el tratamiento por ésta circunstancia. -- También se observó taquicardia leve materna en el 8% y taquicardia fetal en el 26% (69).

En el estudio de Löwenberg hay disminución en la mortalidad neonatal y perinatal cuando se empleó ambroxol en relación con el grupo control, y la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria fué significativamente menor en el grupo tratado (p 0.01). La edad gestacional en que -- se emplea el ambroxol no varió su efecto, siendo el mismo en todos los grupos.

En un estudio comparativo entre ambroxol y betametasona, utilizando el ambroxol en 2 esquemas diferentes (el primero a razón de 1 g./día durante 5 días y el segundo 1 g. cada 12 horas completando 4 dosis en 2 días), la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria disminuyó -- en el 20.9%, pero la diferencia no fué significativa, el primer esquema resultó ser el más efectivo ya que ningún neonato resultó cursar con la enfermedad aunque solo se -- empleó en 9 casos, y con el segundo fué de 13.6% (70).

La incidencia del síndrome de dificultad respirato--- ria fatal fué de 9.3% en los casos tratados con betametasona y 6.4% en los que se empleó ambroxol. En cuanto a -- morbilidad por el síndrome se encontró de 11.6% en el grupo tratado con betametasona y 3.2% con ambroxol (70).

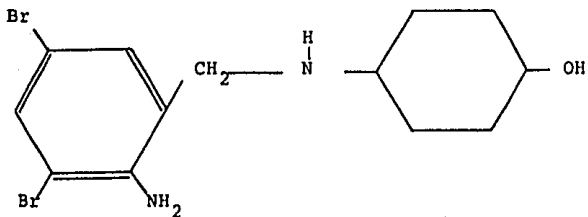
En estudios previos se había concluido sobre el am--

broxol refiriéndose a la necesidad de mayor investigación en relación a la tolerancia de la droga y a la falta de contraindicaciones conocidas.

Otros estudios realizados con ambroxol en mujeres embarazadas mostraron un efecto estimulante en la sustancia tensoactiva fetal, aunque no siempre disminución del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido (2,67).

Se ha visto que ambroxol también es útil en el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, en un estudio realizado por Wauer, se describe la utilidad del ambroxol cuando es empleado en éste padecimiento como tratamiento médico, en el que no se encuentra diferencia significativa con relación al grupo control (95).

La estructura química del ambroxol aparece en la figura 11.



AMBROXOL. METABOLITO VIII NA 872

FIGURA 11.

RECIENTE NACIDO

Al nacimiento se evalúa peso, talla, sexo, Apgar al minuto y a los 5 minutos, Silverman al minuto y a los 5 minutos y por supuesto se realiza exámen general.

Para diagnosticar el síndrome de dificultad respiratoria se toman en cuenta los siguientes criterios:

1. Frecuencia respiratoria mayor de 60 por minuto, por más de 24 horas.
2. Silverman mayor de 2 por más de 24 horas.
3. Cianosis en aire ambiente.

El Apgar permite una valoración rápida y semicuantitativa del estado fisiológico del niño. Toma en consideración 5 variables, con una puntuación para cada variable que va de 0 a 2. Estas variables son frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y coloración de tegumentos. (tabla 5)

Esta se efectúa al minuto de nacimiento y a los 5 minutos. Cuando se efectúa al minuto, una calificación de 7 a 10 no requiere ninguna medida de reanimación adicional lo cual sucede en el 80% de los nacimientos. Si es de 4 a 6, indica depresión moderada del niño. Cuando la calificación es de 0 a 3 indicará que el niño está grave y requiere reanimación intensiva inmediata. La evaluación a los 5 minutos, se correlaciona mejor eficacia y eficiencia de la reanimación así como con aspectos de morbilidad y mortalidad.

A los pacientes con insuficiencia respiratoria se les considerará como leve, si la puntuación es de 0 a 3 puntos, si es de 4 a 5 se catalogará como moderada y si es igual o mayor de 6 puntos es grave. Se les calificará su grado de intensidad, en base al Apgar, Silverman, presión parcial de oxígeno arterial, presión parcial de oxígeno arterial, presión parcial de bióxido de carbono y pH arteriales (tabla 6).

Para la evaluación del Silverman, se toman en cuenta los movimientos toraco-abdominales, la presencia de tiros intercostales, la retracción xifoidea, aleteo na-

sal y quejido espiratorio. (tabla 7)

Como puede verse, cada signo se califica con cero, - uno o dos, los cuales al sumarse dan por resultado una calificación de D en el niño sin insuficiencia respiratoria recordando que es a la inversa de la calificación de A--gar siendo en éste los valores mayores de gravedad.

Caspi y colaboradores demostraron la utilidad de la polarización fluorescente, como método adicional diagnóstico para detectar recién nacidos que van a cursar con --síndrome de dificultad respiratoria, se realiza en los --primeros 30 minutos de vida, y ellos encontraron un índice de predecibilidad del 100%, cuando los valores eran mayores de 0.320 indica que habrá el síndrome y en los que no apareció, los valores fueron invariablemente menores - (15).

En ocasiones cuando el neonato cursa con síndrome de dificultad respiratoria requiere de asistencia ventilatoria, además de todas las medidas de sostén que se emplean en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

Se han empleado métodos terapéuticos como son la ventilación con presión positiva continua, ventilación mecánica, nutrición parenteral, monitoreo cardiorrespiratorio y otros aspectos del cuidado neonatal crítico, por lo que las muertes por falla respiratoria son raras, si la muerte ocurre en el momento del síndrome de dificultad respiratoria, es casi siempre asociado a hemorragia intraven--tricular (56).

Dentro de los métodos de oxigenación y ventilación - neonatal se encuentran entre otros los siguientes:

Campana cefálica ("head box"), técnica para brindar oxígeno en una pequeña cámara que cubre toda la cabeza. En éste casco el neonato respira espontáneamente y se utiliza en casos de insuficiencia respiratoria leve.

Presión negativa intermitente ("INP"), es aquella -- que brinda una presión inferior a la atmosférica, produ--ciendo desplazamiento del tórax en forma intermitente que se da mediante la incubadora-respirador. La ventaja de éste sistema radica en que algunos niños no requieren intu-

bación endotraqueal.

Presión negativa continua ("CNP"), permite dar una -- presión inferior a la atmosférica en forma continua durante toda la fase de inspiración y espiración. Estos dos últimos dos métodos han quedado en desuso.

Presión positiva continua ("CPAP"), brinda durante toda la inspiración y espiración, presión continua a través de mascarilla facial, catéter nasal o nasofaríngeo o bien cánula endotraqueal. Sus efectos fisiológicos para el neonato con síndrome de dificultad respiratoria son:

1. reexpansión del alveolo colapsado.
2. incremento en la capacidad residual funcional,
3. disminución en el trabajo respiratorio.
4. disminución en el retorno venoso.

Presión positiva intermitente ("IPP"), brinda presión superior a la atmosférica por medio de un ventilador mecánico, de manera intermitente.

Ventilación mecánica, en éste, se utiliza el "Baby -- bird", que maneja cuatro fases: el inicio de la inspira---ción, la inspiración, el final de la inspiración y la espi---ración. De ahí parte que sea ventilación asistida (el inicio lo realiza el esfuerzo del paciente) o controlada (lo inicia el ventilador). Ventilación mandatoria intermitente (VMI) que periódicamente recibe asistencia controlada. Con respecto a la fase espiratoria, se clasifican en cuatro ti---pos: espiración pasiva, presión positiva al final de la es---piración y espiración retardada (5).

El aumento de sobrevida al síndrome de dificultad res---piratoria parece repercutir posteriormente.

Complicaciones del síndrome de dificultad respirato---ria, es la persistencia del conducto arterioso, que es más frecuente a medida que se disminuye la edad gestacional del neonato y que sobrevive al síndrome respiratorio inicial, - desarrollando edema agudo pulmonar, y incremento de los re---querimientos de oxígeno por algunos días más (5).

La hemorragia intracraneal y las complicaciones de ca---téteres arteriales umbilicales, también son otros problemas asociados al síndrome de dificultad respiratoria. La ente---

rocolitis necrotizante que algunos atribuyen al catéter umbilical o a hipotensión asociado a infección (5).

El aumento de sobrevida al síndrome de dificultad respiratoria parece repercutir con el costo de secuelas pulmonares crónicas. La displasia broncopulmonar, descrita por Rosan y Porter en 1967, puede afectar al 20% de los sobrevivientes cuando el síndrome fué severo, y requirieron asistencia ventilatoria mecánica prolongada (76).

Los factores etiológicos asociados a displasia --- broncopulmonar no se ha dilucidado plenamente, pero se han implicado tanto la exposición prolongada a altas -- concentraciones de oxígeno y a la alta presión de la -- ventilación mecánica; o bien líquidos intravenosos en - altos volúmenes, con corto circuito izquierda a derecha a través del conducto arterioso. Los cambios incluyen - fibrosis intersticial, encharcamiento de células epite- liales, metaplasia escamosa del árbol bronquial, pérdi- da de los cilios y por consecuencia, almacenamiento de secreciones y predisposición a la infección.

Otra complicación relacionada con el empleo de oxi geno a altas concentraciones y por tiempo prolongado es la fibroplasia retrolental, que puede aparecer en éstos productos.

CALIFICACION DE APGAR

| SIGNO | 0 | 1 | 2 |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
| . frecuencia cardiaca | ausente | menor de 100 | mayor de 100 |
| . esfuerzo respiratorio | ausente | llanto débil | llanto fuerte |
| . tono muscular | flacidez | flexión leve de extremidades | flexión completa |
| . irritabilidad refleja | ninguna | algunos movimientos | llanto |
| . coloración | cianosis gral. palidez o ambos | cuerpo sonrosado, acrocianosis | sonrosado total |

Apgar, V.: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth, Analg.* 32: 260, 1953.

TABLA 5.

SISTEMA DE EVALUACION DE LA GRAVEDAD DE LA INSUFICIENCIA
RESPIRATORIA S.E.G.I.R.

| VARIABLES | PUNTUACION | | |
|-------------------|------------|-------------|-----------|
| | 0 | 1 | 2 |
| APGAR | ≥ 8 | 6-7 | ≤ 5 |
| SILVERMAN | ≤ 2 | 3-4 | ≥ 5 |
| PaO ₂ | >60 mmHg. | 60-50 mmHg. | <50 mmHg. |
| PaCO ₂ | <40 mmHg. | 40-50 mmHg. | >50 mmHg. |
| pH | >7.29 | 7.29-7.25 | <7.25 |

TABLA 6.

VALORACION DE SILVERMAN-ANDERSEN.

| SIGNO | 0 | 1 | 2 |
|----------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| . movimientos toraco-abdominales | rítmicos regulares | tórax inmóvil abdomen móvil | tórax y abdomen en sube y baja |
| . tiro intercostal | no hay | discreto | acentuado y constante |
| . retracción xifoidea | no hay | discreto | muy marcada |
| . alateo nasal | no hay | discreto | muy acentuada |
| . quejido espiratorio | no hay | leve o inconstante | constante y acentuado |

Silverman, W.A. y Andersen, D.H.: A controlled clinical trial of -- effects of water mist and obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. Pediatrics, 17:1 --- 1956.

TABLA 7.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, abierto y transversal, con pacientes embarazadas, con resolución del embarazo antes de las 36 semanas de gestación, que no fueran portadoras de ruptura de membranas, y permitieran la aplicación de inductor de madurez pulmonar antes del nacimiento, de por lo menos 24 horas después de la última dosis.

Se utilizaron 2 grupos, uno recibió ambroxol como medicamento de elección para inducción de la madurez pulmonar, y el otro dexametasona, siendo el primero testigo del segundo, y viceversa. Se realizó en el lapso de Enero de 1984 a Octubre del mismo año, en el Centro Hospitalario 20 de Noviembre, ISSSTE.

Al inicio el grupo estuvo formado por 42 pacientes, de las cuáles solo 32 llenaron los requerimientos para ser incluidas en el estudio.

Las edades de las pacientes, paridad, patología previa a la gestación fueron similares en ambos grupos. Se incluyeron para ambos grupos pacientes con amenaza de parto pretérmino de etiología desconocida y pacientes pa con complicaciones de la gestación que requerían la interrupción del embarazo antes de las 36 semanas. Se utilizaron agentes tocolíticos (betamiméticos) iguales, en casos de amenaza de parto pretérmino.

En la mayoría de los casos se obtuvo perfil fosfolí pipido del líquido amniótico mediante amniocentésis, previa y posterior al tratamiento.

Las pacientes fueron admitidas al servicio de perinatología en donde los casos de amenaza de parto pretérmino, se inició uteroinhibición inmediata con evaluación tocolítica. Terbutalina o fenoterol fué utilizado de accuerdo a la manera requerida (5 microgramos por minuto y 1 o 2 microgramos por minuto con bomba de infusión, respectivamente). Se realizó amniocentésis transabdominal para determinar el contenido fosfolípido del líquido amniótico, posterior a ésto se administró al primer grupo

ambroxol diluyéndolo, 1000 miligramos en 250 mililitros de solución glucosada 5%, con la ayuda de bomba de infusión ajustada para un goteo de 2 horas, el tratamiento -- fué repetido por 5 días; otra muestra de líquido amniótico se tomó por amniocentésis nuevamente posterior al tratamiento, en la mayoría de los casos el embarazo fué interrumpido dentro de un lapso de 7 días, todas las pacientes terminaron el tratamiento.

No siempre fué posible realizar amniocentésis previa al tratamiento, e igualmente no siempre fué posible posterior al tratamiento por razones fuera de nuestro control.

El otro grupo recibió tratamiento con dexametasona a razón de 4 miligramos cada 8 horas, completando 6 dosis, mediante aplicación intramuscular, y al terminar el tratamiento se realizó amniocentésis de control y análisis del líquido amniótico.

Las pacientes resolvieron sus embarazos a diferentes edades gestacionales, recibiendo en forma indiferente tratamiento con ambroxol o bien con dexametasona.

Todas las pacientes recibieron el mismo cuidado obstétrico, fueron vistas periódicamente en un rango mínimo de 2 veces por semana hasta el nacimiento, en las que se manejaron a través de la consulta externa, otras estuvieron internadas siendo vistas diariamente.

La vía de resolución del embarazo solamente dependió de factores obstétricos o complicaciones que comprometían a la madre o al producto, no participando el tipo de tratamiento instituido.

Al momento del nacimiento se valoró peso, sexo, apgar, silverman y Usher., su evolución en cuanto a presencia de síndrome de dificultad respiratoria, requerimiento de ventilador, días de estancia, tasas de morbilidad y mortalidad por el síndrome, y seguimiento hasta el momento de alta.

Se realizaron análisis comparativos entre subgrupos por edad gestacional de acuerdo al perfil fosfolípido encontrado y el tratamiento empleado comparándolos entre sí y algunas correlaciones adicionales.

Para el análisis de los resultados, se dividió el grupo de pacientes en grupos de acuerdo al medicamento utilizado. Siendo el primero las pacientes que recibieron ambroxol y el segundo las pacientes que recibieron dexametasona, para realizar el análisis comparativo mediante "T de student" y "chi cuadrada".

Dentro de cada grupo se clasificaron de acuerdo a su edad gestacional haciendo 3 subgrupos, el primero de menores o igual a 32 semanas, el segundo entre 33 y 34 semanas y entre 35 y 36 semanas el tercero, colocando los estudios de amniocentésis previos al tratamiento y posteriores al mismo, señalando cada uno de los resultados del perfil fosfolípido para hacer correlaciones dentro del mismo grupo y para enfrentarlo con el grupo del medicamento contrario.

Se clasificaron también en cada grupo de cada medicamento de acuerdo a su evolución en cuanto a aparición del síndrome de dificultad respiratoria y normales, en relación con el perfil fosfolípido obtenido posterior al tratamiento, para los productos que nacieron dentro de la semana siguiente.

Para cada uno de los grupos también se clasificó entre peso y apgar al minuto y a los 5 minutos, obteniendo las medias con derivación estandar y correlacionando con el grupo del otro medicamento.

Se realizó correlación entre los recién nacidos totales y con síndrome de dificultad respiratoria de cada grupo de medicamento, de acuerdo a su edad gestacional.

Finalmente se calculó el índice de conversión para calcular la efectividad del ambroxol, de acuerdo a la edad gestacional, con la fórmula referida en los trabajos publicados de Löwenberg.

Se individualizaron los casos de recién nacidos que cursaron con síndrome de dificultad respiratoria, para evaluar otras variables.

RESULTADOS

En total se estudiaron a 32 pacientes de las cuales se excluyeron 5, por problemas con las muestras del líquido amniótico obtenido. De las restantes 27, se manejaron con dexametasona 13 pacientes y con ambroxol 16 haciendo un total de 29, la diferencia de + 2 es debida a que 2 pacientes recibieron ambos esquemas y se consideraron para los resultados incluyéndolas en ambos grupos. En total se obtuvieron 27 recién nacidos, de los cuáles 14 fueron tratados con ambroxol y 13 fueron tratados con dexametasona.

No en todas las pacientes se realizó estudio de fosfolípidos previo y posterior al tratamiento, siendo en algunas solamente previa y en otras solamente posterior, por razones fuera de nuestro control.

El total de muestras dentro del grupo de pacientes tratadas con ambroxol fueron 23, siendo 10 previas al tratamiento y 13 posterior al mismo y su distribución dentro de los grupos de edad gestacional al igual que los promedios del perfil fosfolípido se consignan en la tabla 8. Para el grupo de pacientes tratadas con dexametasona se obtuvieron un total de 19 muestras, de las cuales, 11 fueron previas al tratamiento y 8 posteriores al mismo, su distribución, igualmente que en el otro grupo se consignan en la tabla 9.

Se realizaron pruebas de correlación con "T de student" y "chi cuadrada" consignada en la tabla 10, en donde encontramos que NO hubo diferencia significativa entre ambos grupos previo al tratamiento, SI hubo diferencia significativa entre la muestra previa y posterior al tratamiento para cada medicamento. NO hubo diferencia significativa entre las muestras obtenidas posteriores al ambroxol cuando se enfrentaron con las de dexametasona. Se observa diferencia numérica, no significativa estadísticamente para el grupo III, enfrentando ambos medicamentos.

Se correlacionó el peso, apgar al minuto y 5 minutos en relación con los recién nacidos normales y con síndrome de dificultad respiratoria, de cada grupo. Ver tablas 11,

12 y 13. Encontrando diferencia significativa entre la población con el síndrome tratado con dexametasona en relación a los recién nacidos con el síndrome de dificultad respiratoria tratados con ambroxol. En porcentaje de distribución, se observó que de 17 recién nacidos tratados con ambroxol, 2 cursaron con síndrome de dificultad respiratoria haciendo un 11.7% y en los 15 tratados con dexametasona cursaron con el síndrome 5, haciendo un 33.3%.

Dentro de la clasificación por medicamentos y aparición del síndrome de dificultad respiratoria se encontró que del total de 27 recién nacidos, 14 recibieron ambroxol y 13 recibieron dexametasona (con perfil fosfolípido completo), en la tabla 14 y 15 se observa su distribución, y el valor promedio para cada resultado del perfil de fosfolípidos, y encontramos que, en el grupo de pacientes normales los valores no tuvieron diferencia significativa para cada esquema de tratamiento. Tampoco hubo cuando se enfrentó el grupo de pacientes normales con las del síndrome de dificultad respiratoria que recibieron ambroxol. En cambio, si hubo diferencia significativa entre el grupo de pacientes normales y con el síndrome de dificultad respiratoria que recibieron dexametasona, y entre las pacientes con síndrome de dificultad respiratoria que recibieron ambroxol con las pacientes con el síndrome que recibieron dexametasona, consultar tabla 16.

Se realizó una correlación entre los recién nacidos tratados con ambroxol y con dexametasona, de acuerdo al total de casos y el número de casos en que apareció el síndrome, tomando en cuenta sus edades gestacionales, y nos encontramos que en productos nacidos antes de las 32 semanas y a las 32 semanas tratadas con ambroxol en total fueron 3 y ninguno cursó con el síndrome de dificultad respiratoria, en los tratados con dexametasona fueron 5, de los cuales 4 cursaron con la enfermedad. Y en el grupo entre 33 y 35 semanas, 14 fueron tratadas con -

ambroxol de las que 2 cursaron con el síndrome y 11 tratadas con dexametasona, 1 cursó con el padecimiento. Ver tabla 17.

Se hizo correlación entre los recién nacidos tratados con ambroxol y con dexametasona, tomando en cuenta los totales y en los que apareció el síndrome de acuerdo a edad gestacional. Tabla 18. Se encontró diferencia significativa mediante análisis por "chi cuadrada", cuando se enfrentó el grupo tratado con ambroxol en total y con síndrome de dificultad respiratoria en menores o iguales a 32 semanas y 33 a 35 semanas con el grupo tratado con dexametasona, siendo p menor de 0.05.

Mediante la fórmula de cálculo del índice de conversión se encontró que la efectividad de ambroxol a edad gestacional menor o igual a 32 semanas fué del 50%, entre 33 a 34 semanas fué del 50% y a las 35 semanas fué del 100%.

"INDICE DE CONVERSION"

$$C.I. = \frac{L/E > 2.8 \quad F.G. > 34}{L/E \leq 2.8 \quad F.G. \leq 34} \times 100$$

Se encontró dentro de los productos con síndrome de dificultad respiratoria que 3 madres dentro de sus antecedentes eran portadoras de diabetes en el embarazo.

PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN PACIENTES QUE RECIBIERON AMBROXOL
EN SUBGRUPOS POR EDAD GESTACIONAL.

| SUBGRUPO | PRE-AMBROXOL | n | L/E $\bar{X} \pm D.S.$ | L.P. | F.G. | F.I. | CLEMENTS. |
|---------------|--------------|---|------------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|
| I | ≤ 32 | 4 | 1.3 \pm .54 | 41 \pm 4.8 | neg. | 3.7 \pm 7.5 | neg. |
| II | 33-34 | 4 | 1.3 \pm .49 | 47 \pm 11 | neg. | 3 \pm 6 | neg. |
| III | 35-36 | 2 | 2.5 \pm .28 | 56.5 \pm 9.1 | neg. | 20.5 \pm 3.5 | 2 \pm 0 |
| POST-AMBROXOL | | | | | | | |
| I | ≤ 32 | 2 | 2.8 \pm .63 | 74 \pm 5.6 | 4 \pm 5.6 | 23.5 \pm 3.5 | 3 \pm 0 |
| II | 33-34 | 8 | 2.8 \pm .41 | 71.1 \pm 13 | 4.2 \pm 4.9 | 18 \pm 5.6 | 2.2 \pm 1 |
| III | 35-36 | 3 | 3.2 \pm .35 | 76.6 \pm 1 | 7.3 \pm 5.7 | 20.3 \pm 2.3 | 3.3 \pm 1.5 |

TABLA 8.

PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN PACIENTES QUE RECIBIERON DEXAMETASONA
EN SUBGRUPOS POR EDAD GESTACIONAL.

| SUBGRUPO | PRE-DEXAMET. | n | L/E X ⁺ -D.S. | L.P. | F.G. | F.I. | CLEMENTS. |
|---------------|--------------|---|--------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| I | ≤ 32 | 3 | 1.1 [±] .17 | 41 [±] 1.7 | neg. | 10.6 [±] 9.2 | neg. |
| II | 33-34 | 1 | 1.5 | 45 | neg. | neg. | neg. |
| III | 35-36 | 7 | 1.4 [±] .46 | 45.4 [±] 7.9 | neg. | 5 [±] 6.7 | neg. |
| POST-DEXAMET. | | | | | | | |
| I | ≤ 32 | - | - | - | - | - | - |
| II | 33-34 | 1 | 2.0 | 63 | neg. | 23 | 2 |
| III | 35-36 | 7 | 2.7 [±] .53 | 69.5 [±] 5.2 | 3.7 [±] 5.1 | 18.2 [±] 4.9 | 2.4 [±] .53 |

TABLA 9.

ANALISIS ESTADISTICO DE CORRELACIONES DE TABLAS 8 y 9.
 "T STUDENT"

| | L/E | L.P. | F.G. | F.I. |
|------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| PRE-A I,II,III vs PRE-D I,II,III | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| PRE-A I,II,III vs POST-A I,II,III | p<.001 | p<.001 | p<.001 | p<.001 |
| PRE-D I,II,III vs POST-D I,II,III | p<.005 | p<.005 | p<.05 | p<.005 |
| POST-A I,II,III vs POST-D I,II,III | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| POST-A III vs POST-D III | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |

TABLA 10.

RECIEN NACIDOS TRATADOS CON AMBROXOL

| GRUPO | CONDICION | n | % | PESO | APGAR 1' | APGAR 5' |
|---------|-----------|----|-------|----------------|----------------|----------------|
| I | NORMALES | 15 | 88.2% | 2778 \pm 644 | 7.86 \pm .74 | 8.93 \pm .59 |
| II | S.D.R. | 2 | 11.8% | 2410 \pm 14 | 7.5 \pm .70 | 8.5 \pm .70 |
| TOTALES | | 17 | 100% | | | |

TABLA 11.

RECIEN NACIDOS TRATADOS CON DEXAMETASONA

| GRUPO | CONDICION | n | % | PESO | APGAR 1' | APGAR 5' |
|---------|-----------|----|-------|----------------|----------------|---------------|
| I | NORMALES | 10 | 66.6% | 2409 \pm 450 | 7.8 \pm .91 | 9.0 \pm .47 |
| II | S.D.R. | 5 | 33.3% | 1520 \pm 237 | 2.2 \pm 2.49 | 6 \pm 1 |
| TOTALES | | 15 | 99.9% | | | |

TABLA 12

ANALISIS ESTADISTICO DE CORRELACIONES DE TABLAS 11 y 12.

"T STUDENT"

| | PESO | APGAR 1' | APGAR 5' |
|-------------------|----------|----------|----------|
| AMB I vs AMB II | n.s. | n.s. | n.s. |
| DEXA I vs DEXA II | p < .005 | p < .005 | p < .001 |
| AMB I vs DEXA I | n.s. | n.s. | n.s. |
| AMB II vs DEXA II | p < .005 | p < .025 | p < .01 |

TABLA 13.

PERFIL DE FOSFOLIPIDOS CON AMBROXOL DENTRO DE LA SEMANA DE NACIMIENTO.

| GRUPO | CONDICION | n | L/E | L.P. | F.G. | F.I. | CLEMENTS |
|-------|-----------|----|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| I | NORMALES | 12 | 3.03 \pm .28 | 74.2 \pm 8.6 | 6.08 \pm 3.9 | 20.5 \pm 2.5 | 2.9 \pm .8 |
| II | S.D.R. | 2 | 2.85 \pm .21 | 76 \pm 0 | 5 \pm 7.07 | 22 \pm 5.6 | 2.5 \pm .7 |

TABLA 14.

PERFIL DE FOSFOLIPIDOS CON DEXAMETASONA DENTRO DE LA SEMANA DE NACIMIENTO.

| GRUPO | CONDICION | n | L/E | L.P. | F.G. | F.I. | CLEMENTS |
|-------|-----------|---|----------------|----------------|---------------|----------------|--------------|
| I | NORMALES | 8 | 2.66 \pm .56 | 66.1 \pm 7.3 | 4.3 \pm 5.7 | 19.2 \pm 5.1 | 2 \pm 0 |
| II | S.D.R. | 5 | 1.46 \pm .61 | 47 \pm 11.3 | neg. | 10.4 \pm 9.6 | .4 \pm .89 |

TABLA 15.

ANALISIS ESTADISTICO DE CORRELACIONES DE TABLAS 14 y 15.
"T STUDENT"

| | L/E | L.P. | F.G. | F.I. | CLEMENTS |
|-------------------|----------|----------|------|------|----------|
| AMB I vs DEXA I | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | p < .005 |
| AMB I vs AMB II | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| DEXA I vs DEXA II | p < .005 | p < .005 | n.s. | n.s. | p < .005 |
| AMB II vs DEXA II | p < .025 | p < .01 | n.s. | n.s. | p < .025 |

TABLA 16.

AMBROXOL Y DEXAMETASONA, TOTALES Y S.D.R. EN RELACION
CON LA EDAD AL NACIMIENTO.

| EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO | AMBROXOL | | DEXAMETASONA | |
|-----------------------------------|----------|-----|--------------|-----|
| | TOTALES | SDR | TOTALES | SDR |
| ≤ 32 | 3 | 0 | 5 | 4 |
| 33-35 | 14 | 2 | 11 | 1 |

TABLA 17.

ANALISIS ESTADISTICO DE CORRELACIONES DE TABLA 17.
"chi cuadrada"

| AMB TOT/SDR | vs | DEXA TOT/SDR | p < .05 |
|---------------|----|--------------|---------|
| ≤ 32 y 33-35. | | ≤ 32 y 33-35 | |

TABLA 18.

ANALISIS DE RESULTADOS

En las tablas 8, 9 y 10 no se encontró diferencia -- significativa posterior al tratamiento con dexametasona y con ambroxol para cada grupo de edad gestacional, debido a que en 2 subgrupos posterior al tratamiento con dexametasona para cada edad gestacional, solo se obtuvo 1 muestra en ambos, la cual no es suficiente para hacer correlaciones, por lo que al realizar la correlación como grupo total posterior al tratamiento con ambroxol y grupo total posterior al tratamiento con dexametasona tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa. Se individualizó el grupo III de cada tabla para correlación, -- donde se encontró diferencia numérica resultando aparentemente más efectivo el ambroxol, pero se realizó análisis estadístico y no hubo diferencia significativa, tal vez -- debido a lo pequeño de la muestra posterior al ambroxol -- donde solo fueron 3 pacientes.

Existió diferencia de peso, apgar al minuto y a los 5 minutos entre el grupo tratado con dexametasona que cursaron con síndrome de dificultad respiratoria y el grupo tratado con ambroxol que cursaron con el síndrome, igualmente con el grupo tratado con dexametasona con recién nacidos normales, debido a que por el tamaño de la muestra se identifica cierta diferencia entre las poblaciones, -- siendo menor la tratada con dexametasona, en cuanto a peso, y las condiciones al nacimiento fué peor en éste grupo por lo anteriormente señalado. Se refiere en tablas -- 11, 12 y 13. Aunque la muestra es pequeña, el porcentaje de recién nacidos tratados con ambroxol complicados con -- el síndrome fué menor (11.7%) en relación a los tratados con dexametasona (33.3%), lo cual indica relativo mejor -- efecto por parte del ambroxol.

En las tablas 14, 15 y 16 se observa que dentro del grupo de pacientes normales (sin el síndrome), no hubo diferencia significativa alcanzando ambos los valores indicativos de madurez pulmonar con valor promedio de fosfati dilglicerol entre 6.08% y 4.3% para cada grupo, habiendo

diferencia significativa en la prueba de Clements, que sabemos que su confiabilidad como única prueba de madurez -- pulmonar es limitada.

En el grupo de ambroxol, se observó que NO hubo diferencia significativa entre recién nacidos normales y con el síndrome, entonces existieron factores diferentes que condicionaron la aparición del síndrome de dificultad respiratoria, que analizando cada caso en 1 de ellos se encontró que el producto fué macrosómico hijo de madre diabética y que además cursó con enteritis necrotizante como otra complicación de su inmadurez. Y otras 2 madres eran portadoras de diabetes durante el embarazo, lo que motivó el retraso en la maduración pulmonar y general.

En el grupo de recién nacidos tratados con dexametasona, si hubo diferencia significativa entre normales y los que cursaron con el síndrome, en cuanto al índice de lecitina/esfingomielina, lecitina precipitable y Clements pero no ocurriendo con el fosfatidilglicerol y el fosfatidilinositol. También hubo diferencia significativa en los niveles de lecitina en pacientes con el síndrome que estuvieron tratadas con ambroxol y con dexametasona, encontrando incremento de lecitina en el segundo grupo, y no habiendo diferencia en cuanto a fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol que en la actualidad es lo más confiable para valorar madurez pulmonar fetal. Por lo que consideramos que la dexametasona incrementó en forma ostensible los niveles de lecitina, no así la maduración pulmonar.

En las tablas 17 y 18 se observa que hubo diferencia significativa cuando se correlacionaron el grupo de tratadas con ambroxol en total y con síndrome de dificultad -- respiratoria de ambas edades gestacionales, con el grupo de tratadas con dexametasona, lo cual nos manifiesta el efecto del ambroxol es más aparente que el de la dexametasona para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria aunque sabemos que la muestra es pequeña.

A través del índice de conversión se encontró que la efectividad del ambroxol fué del 50% a menores o iguales

de 32 semanas de gestación, entre 33 y 34 semanas del 50% y mayores del 100%, no correlacionándose con la dexametasona por lo pequeño de la muestra, siendo éstos resultados preliminares para continuar el estudio y formar grupos mayores.

Dentro del grupo de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria, se observó que la diabetes apareció como factor que retrasa la maduración pulmonar fetal, en más del 40% de los casos con el síndrome, que ya ha sido descrito en otros reportes.

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

Este trabajo debido al tamaño alcanzado de la muestra se considera un reporte preliminar a la investigación de la inducción de la madurez pulmonar fetal, que continuará recabando casos para dar mayor significancia a los resultados obtenidos por el mismo.

Se concluye que ambos medicamentos son útiles como inductores de la madurez pulmonar fetal, favoreciendo el actual trabajo al ambroxol en forma relativa, ya que hubo recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria en menor frecuencia en éste grupo.

Se encontró correlación importante entre el síndrome de dificultad respiratoria, que es una complicación definitiva del parto pretérmino, con la diabetes durante el embarazo, que una vez más, se comprueba que retrasa la maduración pulmonar fetal.

La muestra obtenida durante el período de tiempo señalado no fué suficiente para alcanzar conclusiones definitivas, en cuanto al medicamento de elección, la efectividad del mismo en relación a la cantidad de producción de fosfolípidos y el menor tiempo, que fueron los objetivos perseguidos, pero es un buen inicio para la elaboración de un trabajo de investigación lo suficientemente amplio para alcanzar conclusiones valederas en éste campo tan discutido en el manejo de la paciente con parto pretérmino, en cualquiera de sus condiciones, enfocado hacia la inducción de la madurez pulmonar fetal a través de la administración de medicamentos aplicados previos al nacimiento, para mejorar el porvenir de los productos obtenidos y reducir al máximo sus secuelas que en ellos sobrevienen, para brindarles las mejores condiciones de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Adams, F.H., Fujiwara, T., W. Emmanouilides, G.C. and ---
Rahia, N.: Lung phospholipids of human fetuses and in
fants with and without Hyaline membrane Disease. *J. -*
Pediatr., 1970:77; 833.
2. Agberts, J., Fontijne, K., Wamsteker, J.: Indication -
of increase of the lecithin/sphingomyelin (L/S) ratio
in lung fluid of lambs maternally treated with metabo
lite VIII of Bisolvon. *Biol. Neonate*, 1976:29; 315.
3. Ambrus, C.M., Weintraub, D.H., Dunphy, D. et.al.: Stu--
dies on hyaline membrane disease. *Pediatrics*, 1963:32
;10.
4. Avery, M.E. and Fletcher, W.: The lung and its disorder
in the newborn infant. Saunders, Philadelphia, 1981;
225.
5. Avery, M.E. and Oppenheimer, E.H.: Recent increase in -
mortality from hyaline membrane disease. *J. Pediatr.*,
1960:57; 553-559.
6. Avery, M.E.: Pharmacological approaches to the accele-
ration of fetal lung maturation. *Br. Med. Bull.*, 1975
:31; 13-17.
7. Ballard, R., Ballard, P.L., Granberg, J.P. and Sniderman
S.: Prenatal administration of betamethasone for pre-
vention of respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.*
1979:94; 97-101.
8. Bangham, A.D., Morley, C.G. and Phillips, M.C.: The phy-
sical properties of an effective lung surfactant. ---
Biochim. Biophys. Acta, 1979:573; 552.
9. Batenburg, J.J. and Van Golde, L.M.G.: Formation of pul-
monary surfactant in whole lung and in isolated type
II alveolar cells; in Scarpelli and Cosmi, *Reviews in*
perinatal medicine. 1979:3; 73-114.
10. Batenburg, J.J., Post, M. and Van Golde, L.M.G.: Synthe-
sis of surfactant lipids: Studies with type II alveo-
lar cells isolated from adult rat lung. *Prog. Resp. -*
Res., 1981:15; 1-19.
11. Bauer, C.R., Stern, L. and Colle, E.: Prolonged rupture
of membranes associated with a decreased incidence of
respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 1974:53; -
7.
12. Bland, R.D., Mc Millan, D.D., Bressack, M.A. and Dong, L.:
Clearence of liquid from lungs of newborn rabbits. *J.*
Appl. Physiol., 1980:49;171.

13. Boon, A.W., Hopkin, I.E. and Milner, A.D.: Lung volumes -- and lung mechanics in babies born vaginally and by elective and emergency lower segmental cesarean section. *J. Pediatr.*, 1981;98;812.
14. Brown, B.J., Gorbett, H.A., Stenchever, M.A.: Respiratory distress syndrome, surfactant biochemistry and acceleration of fetal lung maturity. *Obstet. Gynec. Surv.*, 1975 30;71.
15. Caspi, E., Langer, R. et.al.: Prediction of respiratory - distress syndrome by the fetal lung maturity analyzer. *Obstet. Gynec.*, 1983;61; 344-346.
16. Chu, J., Clements, S.A., Cotton, E.K. et.al.: Neonatal pulmonary ischemia. *Pediatrics*, 1967;40; 709.
17. Clements, J.A., Platzker, A.C.G., Tierney, D.F., Hobel, C. J., Creasy, R.K., Margolis, A.J., Thibeault, D.W., Tooley, W.H. and Oh, W.: Assessment of the risk of the respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. *New Engl. J. Med.*, 1972;286; 1077-1081.
18. Collaborative group on antenatal steroid therapy.: --- Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am. J. --- Obstet. Gynecol.*, 1981;141; 276-286.
- 18b. Collaborative group on antenatal steroid therapy.: --- Effects of antenatal dexamethasone administration in -- the infant: Long-term follow-up. *J. Pediatr.*, 1984;104; 259-267.
19. Cosmi, E.V., Di Renzo, G.C.: Diagnosis of fetal lung maturity. *Pulmonary Surfactant System.*, 1983; 75-97.
20. Cosmi, E.V.: Summary and concluding. *Pulmonary Surfactant System.*, 1983; 389.
21. Curet, L.B. et.al. and The Collaborative group on antenatal steroid therapy.: Maternal smoking and respiratory distress syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983;147; - 446-450.
22. Cunningham, M.D., Desai, N.S., Thompson, S.S., et.al.: Amniotic fluid phosphatidylglycerol in diabetic pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978;131; 719-724.
23. Dudenhausen, J.W.: Clinical importance of surfactant defects in perinatology. *Prog. Resp. Res.*, 1981;15; 148.
24. Dunn, L.J. and Bhatnagar, A.S.: Use of lecithin/sphingomyelin ratio in the management of the problem obstetric patient. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1973;115; 687-692.
25. Elemer, G. and Kapanci, Y.: Morphological approach to sur

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- factant secretion in the lungs with particular reference to ambroxol. *Prog. Resp. Res.*, 1981:15; 234-239.
26. Farrell, P.M., Avery, M.E.: Hyaline membrane diseases. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1975:111; 657.
 27. Farrell, P.M. et. al. and Collaborative group on antenatal steroid therapy.: Amniotic fluid phospholipids after maternal administration of dexamethasone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983:145; 484-490.
 28. Fencel, M. and Tulchinsky, D.: Total cortisol in amniotic fluid and fetal lung maturation. *New Eng. J. Med.*, 1975: 292; 133-136.
 29. Fletcher, B.D., Masson, M., Lisbona, A., Riggs, T. and Papa-georgiou, A.N.: Thymic response to endogenous and exogenous steroids in premature infants. *J. Pediatr.* 1979:95; 111-114.
 30. Giannopoulos, G., Mulay, S. and Solomon, S.: Cortisol receptors in rabbit fetal lung. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1972:47; 411.
 31. Glass, L., Rajegowda, B.K. and Evans, H.E.: Absence of respiratory distress syndrome in premature infants of heroin addicted mothers. *Lancet*, 1971:11; 685.
 32. Gluck, L.: Surfactant. *Pediat. Clin. N. Am.*, 1972:19; 325-331.
 33. Gluck, L., Kulovich, M.V., Borer, R.C., Brenner, P.H., Anderson, G.G. and Spellacy, W.N.: Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am. J. Obstet. Gynec.* 1971:109; 440-445.
 34. Gluck, L. and Kulovich, M.V.: Lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in abnormal and normal pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1973:115; 539-546.
 35. Goerke, J.: Lung surfactant. *Biochim. Biophys. Acta*, 1974: 344; 241-261.
 36. Graven, S.N. and Misenheimer, H.R.: Respiratory distress syndrome and the high risk mother. *Am. J. Dis. Child.*, 1965:109; 489.
 37. Gross, I.: The hormonal regulation of lung maturation. --- *Clin. Perinatol.*, 1979:6; 377.
 38. Hallman, M. and Gluck, L.: Development of the fetal lung. - *J. Perinatal Med.*, 1977:5; 3-31.
 39. Hallman, M., Kulovich, M.V., Kirkpatrick, E., Sugarman, R.G. and Gluck, L.: Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976:125; 613-617.

40. Hallman, M. and Epstein, B.L.: Role of myoinositol in the -- synthesis of phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol in the lung. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 1980;92;1151.
41. Hallman, M., Feldman, B.H., Kirkpatrick, E., and Gluck, L.: - Absence of phosphatidylglycerol (PG) in respiratory dis---tress syndrome in the newborn. *Pediat. Res.*, 1977;11; 714.
42. Hallman, M. and Gluck, L.: Respiratory distress syndrome. -- *Pediat. Clin. North Am.*, 1982;29; 1057.
43. Hallman, M. and Teramo, K.: Amniotic fluid phospholipid profile as a predictor of fetal maturity in diabetic pregnancies. *Obstet. Gynec.*, 1979;54; 703-707.
44. Hamilton, P.R. et. al.: Comparison of lecithin/sphingomyelin ratio, fluorescence polarization, and phosphatidylglycerol in the amniotic fluid in the prediction of respiratory distress syndrome. *Obstet. Gynec.*, 1984;63; 52-56.
45. Hanort, M.: The effect of prolactin on the lecithin content of fetal rabbit lung. *J. Clin. Invest.*, 1977;59; 1002.
46. Hildebran, J.N., Goerke, S. and Clements, J.A.: Surfactant release in excised rat lung is stimulated by air inflation. *J. Appl. Physiol.*, 1981;51; 905.
47. Hills, B.A.: What is the true role of surfactant in the ---lung ?. *Thorax.*, 1981;36; 1.
48. Hitchcock, K.R.: Hormones and the lung. Thyroid hormones -- and glucocorticoids in lung development. *Anat. Rec.*, 1979; 194;15.
49. Hjalmarson, O.: Epidemiology and classification of acute -- neonatal respiratory disorders. *Acta Paediatr. Scand.*, --- 1981;70; 773.
50. Hjalmarson, O., Krantz, M.E., Jacobsson, B. and Sörensen, S.E.: The importance of neonatal asphyxia and caesarian section as risk factors for neonatal respiratory disorders in an - unselected population. *Acta Paediatr. Scand.*, 1982;71;403.
51. Jasso, G.L.: Asistencia de la ventilación pulmonar con aparatos mecánicos. En: *Avances en Perinatología*. Díaz del -- Castillo, E. y Urrusti, J., Méndez Oteo, 1974; 365.
52. K \ddot{u} mp \ddot{u} , P., Kovi \ddot{s} lo, M., Viinikka, L. and Yukorkala, O.: Increased plasma immunoreactive 6-keto prostaglandin F α levels in newborn with idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatr. Res.*, 1982;16; 827.
53. Kankaanp \ddot{u} , K. and Hallman, M.: Respiratory distress syndrome in very low birth weight infants with occasionally normal surfactant phospholipids. *Eur. J. Pediatr.*, 1982;139; 31.

54. Khosta, S.S. and Rooney, S.A.: Stimulation of fetal lung -- surfactant production by administration of 17-beta-estradiol to the maternal rabbit. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, --- 1979:133; 213.
55. King, R.J. and Clements, J.A.: Surface active materials -- from dog lung. Composition and physiological correlation. *Am. J. Physiol.*, 1972: 223; 715-726.
56. Kraybill, E.N.: Treatment of the prematurely born infant. *Prog. Resp. Res.*, 1981:15; 308.
57. Kulovich, M. and Gluck, L.: The lung profile II. Complicated pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979:135; 64-70.
58. Kulovich, M.V., Hallman, M., and Gluck, L.: The lung profile I. Normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979:135; 57-63.
59. Lee, K., Eidelman, A.I., Tseng, P. et.al.: Respiratory distress syndrome of the newborn and complications of pregnancy. *Pediatrics*, 1976:58; 675.
60. Leveno, K.J., Quirk, J.G. et.al.: Fetal lung maturation in twin gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984:148;405.
61. Liedtke, B. and Schneider, S.: Combined glucocorticoid-feronoterol treatment in the prevention of the respiratory - distress syndrome. *Prog. Resp. Res.*, 1981:15;297-300.
62. Liggins, G.C. and Howie, R.N.: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the - respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*, 1972:50; 515.
63. Liggins, G.C. and Howie, R.N.: Effectiveness of ambroxol. - *Pediatrics*, 1967:50; 515.
64. Lipshitz, J., Whybrew, W.D. and Anderson, G.D.: Comparison of the lumadex-foam stability index test, lecithin/sphingomyelin ratio, and simple shake test for fetal lung maturity. *Obstet. Gynecol.*, 1984:63; 349-354.
65. Lohninger, A., Krieglsteiner, P. et.al.: Content of phospholipid and dipalmitoyl lecithin in the fetal rat lung after treatment with steroids, thyroxine and ambroxol. *Prog. Resp. Res.*, 1981:15; 302-307.
66. Lorenz, U., Rüttgers, H., Kreml, D. and Kubli, F.: Estimation of fetal lung maturity by means of two-dimensional thin layer chromatography and microviscosimetry of the amniotic fluid. *Prog. Resp. Res.*, 1981:15; 168-176.
67. Lorenz, U., Rüttgers, H., Fux, G. and Kubli, F.: Fetal pulmonary surfactant induction by bromhexine metabolite -- VIII. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974:119; 1126-1128.

68. Löwenberg, E., Jiménez, I., Martínez, M. and Pommier, M.: --- Effects of ambroxol (NA 872) on biochemical fetal lung maturity and prevention of the respiratory distress syndrome. *Prog. Resp. Res.*, 1981:15; 240.
69. Löwenberg, E., Escobedo, F., Jiménez, L.: Prevention of the respiratory distress syndrome with ambroxol. *Pulmonary -- Surfactant System.*, 1983; 189.
70. Luerti, M. et.al.: The effectiveness of ambroxol versus be tamethasone for prevention of respiratory distress syndro me (RDS). A multicentric prospective controlled study. -- *Pulmonary Surfactant System.*, 1983; 189.
71. MacArthur, B.A., Howie, R.N., Dezoete, J.A., Elkins, J.: Cog- nitive and psychosocial development of 4-year old chil- dren whose mothers were treated antenatally with bethameta sone. *Pediatrics*, 1981:68; 638.
72. MacArthur, B.A., Howie, R.N., Dezoete, J.A., Elkins, J.: --- School progress and cognitive development of 6-year old - children whose mothers were treated antenatally with beta- methasone. *Pediatrics*, 1982:70; 99.
73. Merritt, T.A., Sauners, B.S. and Gluck, L. in: *Clin. Perina- tology*, the C.V. Mosby Co., St. Louis., 213-224.
74. Muneshige, A., Okazaki, T., Quirk, J.G. et.al.: A rapid and specific enzymatic method for the quantification of phos- phatidylcholine, disaturated phosphatidylcholine, and --- phosphatidylglycerol in amniotic fluid. *Am. J. Obstet. -- Gynecol.*, 1983:145; 474-480.
75. Nelson, G.H.: Relationship between amniotic fluid lecithin concentration and respiratory distress syndrome. *Am. J. - Obstet. Gynec.*, 1972:112; 827-833.
76. Northway, W.H., Rosan, R.C. and Porter, D.Y.: Pulmonary di- sease following respiratory therapy of hyaline membrane - disease: bronchopulmonary dysplasia. *N. Eng. J. Med.*, --- 1967:276; 357-368.
77. Olson, R.W.: L/S ratios in twin pregnancy. *Med. J.*, 1977:- 76; 116.
78. Papageorgiou, A.N., Colle, E., Farri Kostopoulos, E. et.al. Incidence of respiratory distress syndrome following ante natal betamethasone: role of sex, type of delivery and -- prolonged rupture of membranes. *Pediatrics*, 1981:67; 614.
79. Perelman, R.H. and Farrell, P.M.: Analysis of causes of neo natal death in the United States with specific emphasis - on fetal Hyaline Membrane Disease. *Pediatrics*, 1982:70; - 570.
80. Queenan, J.T., Thompson, W., Whitfield, C.R. and Shah, S.I.: Amniotic fluid volume in normal pregnancies. *Am. J. Obs--*

- tet. Gynecol., 1972:114; 34-38.
81. Reynolds, J.W.: Serum total corticoid and cortisol levels in premature infants with respiratory distress syndrome. Pediatrics, 1973:51; 884-890.
 82. Robert, M.F., Neff, R.K., Hubbell, J.P. et al.: Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. New Eng. J. Med., 1976:294;357.
 83. Rokos, J., Vacurson, O., Nachman, R. and Avery, M.E.: Hyaline membrane disease in twins. Pediatrics, 1968:42; 204.
 84. Ross, S. and Naeye, R.L.: Racial and environmental influences on fetal lung maturation. Pediatrics, 1981:68; 790.
 85. Rudolph, A.M. and Yuan, S.: Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H ion concentration changes. J. Clin. Invest., 1966:45; 399.
 86. Scarpelli, F.M.: The surfactant system of the lung. Pediatrics, 1967:40; 951.
 87. Schmidt, P.I. et al.: Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. Am. J. Obstet. Gynecol., 1984:148; 176-186.
 88. Smith, B.T., Worthington, D. and Maloney, A.H.: Fetal lung maturation. The amniotic fluid cortisol/cortisone ratio and the risk of respiratory distress syndrome. Obstet. Gynecol., 1977:49; 527-531.
 89. Smith, B., Torday, J. and Giroud, C.: Evidence for different gestation-dependent effects of cortisol on cultured fetal lung cells. J. Clin. Invest., 1974:53;1518-1526.
 90. Socol, M.L., Sing, E., and Depp, O.R.: The tap test: A rapid indicator of fetal pulmonary maturity. Am. J. Obstet. Gynec., 1984:148; 445-450.
 91. Sorokin, S.P.: The cells of the lung. Science, 1979:204; 1094-1095.
 92. Tooley, W.H.: Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. J. Pediatr., 1979:95; 851.
 93. Van Golde, L.M.G.: Metabolism of phospholipids in the lung. Am. Rev. Resp. Dis., 1976:114; 977-1000.
 94. Velásquez B, and Sepúlveda, J.: Studies of the influence of ambroxol and dexamethasone on maturation of surfactant system in lungs of albino mice. Prog. Resp. Res., 1981:15; 256-260.

95. Wauer, R.R.: Medical treatment of neonatal hyaline membrane disease using bromhexine, ambroxol and CDP-choline. Pulmonary surfactant System. Cosmi and Scarpelli, 1983; 173-188.
96. Wu, B., Kikkawa, Y. et.al.: The effect of thyroxine on the maturation of fetal rabbit lungs. Biol. Neonate, - 1973; 22; 161-168.