

11237
ces
30



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores



Centro Hospitalario "20 de Noviembre"

CORRELACION CLINICO RADIOLOGICA Y DE
LABORATORIO (FOSFOLIPIDOS PULMONARES)
EN LOS RECIEN NACIDOS CON SINDROME DE
MICROATELECTASIAS MULTIPLES DEL
C. H. "20 DE NOVIEMBRE"

(REPORTE PRELIMINAR)

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el Título de: Especialista en
PEDIATRIA MEDICA
Presenta
DR. JULIAN ALBERTO CANCHE TEC.

Asesor:
Dr. Victor Manuel Fuentes González

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



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.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
PROBLEMA E HIPOTESIS	20
OBJETIVO Y JUSTIFICACION	21
MATERIAL Y METODOS	22
RESULTADOS	28
COMENTARIOS	32
CONCLUSIONES	35
TABLAS Y FIGURAS	37
BIBLIOGRAFIA	45

I N T R O D U C C I O N

La enfermedad de la membrana hialina (Síndrome de microatelectasias múltiples), es un padecimiento del recién nacido, principalmente del prematuro, que se expresa -- clínica y estructuralmente como un pulmón inmaduro, forzado a adaptarse a la vida extrauterina; causada por deficiencia -- cuantitativa y cualitativa de la sustancia tensoactiva pulmonar (STP), se caracteriza por un Síndrome de dificultad respiratoria en las primeras horas de vida y por hallazgos radiológicos e histopatológicos específicos.

En el Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), del C. H. "20 de Noviembre" del I.S.S.S.-T.E., se maneja con el rubro de: Síndrome de microatelectasias múltiples (SMAM).

El SMAM es un problema común en los Servicios de -- Neonatología, y tiene una distribución universal; la incidencia del SMAM es inversamente proporcional a la edad gestacional, en un estudio reciente se observó hasta en un 30% de -- los prematuros menores de 30 semanas, en comparación de un -- 0.01% en recién nacidos de término. (1).

Es la principal causa de mortalidad, pues se reporta una tasa de 0.5 a 1% de todos los prematuros con peso me-

nor 2,500 gramos. (2,3).

Los productos masculinos son más frecuentemente afectados que los femeninos, con un rango entre 1.5 a 2:1. Esta diferencia probablemente sea por influencia hormonal, pues se ha demostrado en animales de experimentación, que la aplicación de estrógenos estimula la maduración del tensoactivo pulmonar (4).

Se habla de una predisposición familiar, ya que se ha observado, con una frecuencia hasta de un 90% en recién nacidos de peso bajo para la edad gestacional, con antecedente de parto previo con peso bajo al nacer, afectado por SMAM. -- (5).

El SMAM se observa más frecuentemente en prematuros obtenidos por cesárea sin trabajo de parto, probablemente por la falta de el incremento de las catecolaminas, lo cual ocurre al inicio del trabajo de parto, lo que impide la eliminación del líquido pulmonar e inhibe la secreción del tensoactivo dentro del alvéolo (6).

La asociación de SMAM con diabetes materna es más frecuente cuando hay otros factores de riesgo (como prematuridad y cesárea) (7), esto se ha atribuido a hiperinsulinismo fetal, que antagoniza el efecto de maduración del cortisol. (8)

El SMAM en el recién nacido de término se asocia -- con: Hemorragia pulmonar masiva, asfixia severa, aspiración - de meconio y aspiración de leche (9,10,11).

Se ha observado que la ruptura prolongada de membra - nas se asocia con disminución del SMAM; lo mismo se observa - con factores que inducen "Stress" crónico y retardo del creci - miento intrauterino, que ocurre en patologías tales como en - la hipertensión y toxemia maternos. (12).

La administración de corticoides 24 horas antes del parto prematuro, se reporta en varios estudios con disminu - ción en la frecuencia de SMAM (13) y en otros se observó esta tendencia, solamente en productos del sexo femenino. (14).

ETIOLOGIA: La deficiencia del tensoactivo pulmonar como primer causante ó precipitante del SMAM ha sido bien do - cumentado. (9,15,16).

El análisis del tensoactivo pulmonar en el líquido amniótico, es el método de elección en la evaluación de la -- madurez fetal (17). La Lecitina/Esfingomielina es la prueba simple más utilizada en la evaluación de la madurez pulmonar, pero la ocurrencia de falsos maduros y de falsos inmaduros -- con los valores de L/E, condicionaron que se hicieran estudios bioquímicos para determinar otras características del complejo tensoactivo. De esa manera se demostró que el componente -

más interesante de los fosfolípidos, es el Fosfatidilglicerol (FG), el cual es consistentemente negativo en el líquido pulmonar de niños con SMAM. (18,19). En neonatos sin SMAM el FG se ha detectado desde las 25 a 26 semanas de gestación y se observa un incremento constante en el líquido amniótico a medida que avanza la edad gestacional, en tanto que el Fosfatidilinositol (FI) otro importante componente del tensoactivo pulmonar, inicialmente aparece en etapas gestacionales tempranas, alcanza un máximo de concentración entre las semanas 35-36, para posteriormente sufrir una disminución, en contraste con el incremento del FG. Esto sugirió un mecanismo de competencia en la biosíntesis de ambos fosfolípidos, pues se ha demostrado que la presencia de mioinositol (Un azúcar de 6 -- carbonos) actúa como regulador en dicha biosíntesis y se ha observado que, en efecto, los niveles de mioinositol son mayores en fetos inmaduros y decrece durante la maduración. (20)

Las observaciones antes mencionadas sugieren que el pulmón inmaduro, el tensoactivo es deficiente cuantitativa y cualitativamente y provee una explicación bioquímica del papel principal que juega la prematuridad en la génesis del SMAM.

Sin embargo la prematuridad no explica por sí sola la etiología de la enfermedad y hay otros factores que parecen jugar un papel importante en la ocurrencia del padecimiento

to. Estos factores pueden modificar la velocidad de la maduración bioquímica durante el embarazo; pueden afectar los mecanismos fisiológicos de la producción y secreción del tensoactivo en el momento del nacimiento ó influyendo en la producción ó inactivación del tensoactivo después del nacimiento. Varias hormonas pueden jugar un papel importante en la regulación de la maduración pulmonar.

Las hormonas que favorecen la maduración pulmonar - son: Los glucocorticoides, principalmente el cortisol, al parecer inducen a las enzimas involucradas en la síntesis del tensoactivo pulmonar, activando receptores específicos de neumocitos fetales y fibroblastos. (21, 22).

Otras hormonas que favorecen la maduración pulmonar fetal, son las hormonas tiroideas (23), las catecolaminas (8) estrógenos (4) y la prolactina (24).

Por otro lado la insulina y la testosterona pueden retardar la maduración pulmonar. (17, 21, 22).

Se ha demostrado que la insuflación es el principal estímulo posnatal en la secreción del tensoactivo, por lo tanto, la presencia del líquido pulmonar impide la insuflación - y consecuentemente la secreción del tensoactivo en los alveolos. (25).

Por otro lado el drenaje linfático anómalo, hiperper_u fusión pulmonar y asfixia severa, pueden condicionar edema pul_u monar. La asfixia severa sobre todo en recién nacidos con bajo peso para su edad gestacional mayores de 36 semanas (15). - La asfixia condiciona daño directo sobre las células tipo II y otras estructuras broncoalveolares, incrementando la permeabilidad capilar y trasudación de plasma intralveolar, impidiendo o inactivando el tensoactivo pulmonar y dañando la pared pulmonar. Esta situación parece ser debida a la activación del sistema fibrinolítico del plasma. (26).

El daño al tensoactivo pulmonar puede ser de origen iatrogénico, lo más importante son por toxicidad debida a altas concentraciones de oxígeno (27) y a barotrauma asociado con ventilación mecánica (28).

Además del sistema fibrinolítico, otros sistemas de cascada pueden ser envueltos en la enfermedad. Hay evidencia de la activación del sistema kalikreina-cininas en neonatos -- con SMAM (29) y hallazgos previos muestran decremento en el -- plasma de alfa-1-antitripsina, un poderoso antagonista de la -- kalikreina (30). Por otro lado el sistema kalikreina-cininas está entrelazado con la cascada del ácido araquidónico, llevando a la formación de Prostaglandina (PGD₂) y Prostacilina -- (PGI₂). Estas anormalidades están envueltas en la patogéne-

sis de hipotensión, edema y otros cambios observados en la enfermedad. (31,32,33).

En conclusión no hay duda que la deficiencia cuantitativa y cualitativa del tensoactivo pulmonar juega el papel principal en la etiología del SMA^M, pero el papel de otros factores en todo el aspecto de la enfermedad es aún pobremente definido. (13).

SINTESIS DE LA SUSTANCIA TENSOACTIVA PULMONAR: La secuencia del desarrollo morfológico del pulmón tiene 3 fases: 1.- Desarrollo del sistema bronquial. 2.- Proliferación vascular. 3.- Desarrollo del sistema alveolar. (34,35).

1.- Los pulmones empiezan a desarrollarse alrededor del 24° día de gestación, por la formación de una vena ventral que procede del epitelio endodérmico. De ésta vena aparecen divisiones centrífugas que darán lugar al sistema de conducción ó árbol bronquial. Al final de éste período el pulmón tiene aspecto de una glándula, con conductillos y expansiones en forma de sacos, revestidos de epitelio cuboidal.

2.- La proliferación vascular principal alrededor de la 8° semana, cuando los vasos sanguíneos crecen y los capilares aumentan en número, siendo en éste período el órgano más vascularizado de la economía.

3.- La fase final del desarrollo morfológico, con-

~~La síntesis de la lecitina en el pulmón se realiza en el citosol de las células epiteliales alveolares. Este proceso requiere la participación de la fosfolípido transferasa y la N-metiltransferasa. La síntesis de la lecitina en el pulmón se realiza en el citosol de las células epiteliales alveolares. Este proceso requiere la participación de la fosfolípido transferasa y la N-metiltransferasa. La síntesis de la lecitina en el pulmón se realiza en el citosol de las células epiteliales alveolares. Este proceso requiere la participación de la fosfolípido transferasa y la N-metiltransferasa.~~

SÍNTESIS DE FOSFOLÍPIDOS. De los lípidos, los ácidos grasos de la rama de los fosfolípidos en el pulmón total son de función de transporte porque las estructuras básicas de los lípidos en el período postnatal, así como en los lapsos de maduración embrionaria y aún en la composición de la lecitina pulmonar. Además de los 11 diferentes tipos de células que se encuentran en el pulmón, sólo una de ellas sintetiza fosfolípidos pulmonares: las llamadas células de tipo II del epitelio alveolar alveolar.

Síntesis de Lecitina.- La síntesis de novo de la lecitina procede por las vías de la fosfolípido transferasa y la N-Metil-Transferasa. Además de estas vías para la síntesis de novo de lecitina, la lisolecitina puede ser reconvertida para producir lecitina; el sistema de la fosfolípido en la principal vía para la síntesis de novo de la lecitina en el pulmón.

así como otros órganos del cuerpo. La reacción es catalizada por la CDP-colina con un alfa-beta-diglicérico para producir - lecitina. La actividad de la fosfocolina transferasa se encuentra en la fracción microsomal de los homogenados del pulmón y es muy estable en condiciones adversas. Se conoce relativamente poco sobre las propiedades de ésta enzima ya que no ha sido aislada todavía. Aunque la N-metil-transferasa pulmonar ha sido parcialmente purificada, no ha sido adecuadamente localizada ó caracterizada. La metilación activa puede ser demostrada en la fracción microsomal del pulmón y se pudo aislar una proteína soluble que contenía del 2 al 5% de lípidos. La N-metil transferasa cataliza la transferencia de grupos metilo de la - S-adenosil-L-metionina al grupo amino de la fosfatidiletanolamina para producir la lecitina. En el Pulmón las velocidades de reacción de las enzimas, son más rápidas con fosfatidiletanolamina disaturada.

Uno de los compuestos intermedios en la metilación - de la fosfatidiletanolamina (FDME) fué descrito como altamente tensoactivo y aparentemente presente en el pulmón en cantidades apreciables. Estos estudios no fueron reforzados por otros investigadores, quienes no encontraron FDME en el pulmón sino otro compuesto: El FG, el cual es un componente altamente tensoactivo, que está presente en los cuerpos lamelares osmofílicos y constituye alrededor del 12% del fósforo de los lípidos totales en el lavado alveolar, lo que le hace el 2°. fosfo

lípido tensoactivo más abundante. El FG parece ser sintetizado en los microsomas y secretado dentro de los cuerpos lamelares. La síntesis de FG a partir de L-glicerol-3-fosfato y - - CDP diglicérido se incrementa a medida que avanza la gestación y parece ser el compuesto clave en el Síndrome de dificultad respiratoria cuando está disminuido ó ausente.

Síntesis de Esfingomielina.- Aunque la esfingomielina es un compuesto que se encuentra presente en altas concentraciones en el pulmón, se conoce relativamente poco acerca de su metabolismo. Los detalles de la síntesis de Esfingomielina fueron elaborados en tejidos diferentes a los del pulmón, pero presumiblemente son los mismos.

La esfingosina es el compuesto precursor de los esfingolípidos y se forma a partir de palmitoil-CoA, por una serie de pasos enzimáticos. La esfingosina es entonces N-acilada para formar una ceramida (N-acetil-esfingosina). En el pulmón el grupo acilo es generalmente el ácido palmítico. La ceramida reacciona entonces con la CDP-colina en presencia de fosfocolínceramida-transferasa para producir esfingomielina.

La sustancia tensoactiva pulmonar actúa en la interfase aire-líquido del alvéolo y previene el colapso completo del pulmón durante la fase espiratoria, bajando la tensión su-

perforial, dejádo un cojín de aire residual en los pulmones - (39), por lo tanto el tensoactivo pulmonar tiene la función -- importante de reducir a la mitad el trabajo mecánico de la res_piración, ayudado a la retracción alveolar cuando termina la - inspiración. (9,34).

Se encuentra concentraciones normales del tensoactivo pulmonar en el 90% de los recién nacidos de término. (40).

Muchos autores consideran que valores de 2 en la relación L/E indican madurez pulmonar (17,40) sin embargo otros autores consideran que incluso valores de 2.8 son dudosos de madurez pulmonar. (41).

Se ha observado que solamente en embarazos normales hay correlación directa entre la relación L/E y la edad gestacional. En embarazos anormales puede haber aceleración de la maduración de L/E, como en: Preeclampsia, sangrado retroplacentario y ruptura prematura de membranas. También puede haber retardo en la maduración de L/E como en la diabetes materna, en ambos casos independiente de la edad gestacional y peso al nacer. (7, 42).

Se ha demostrado que la relación L/E queda subordinada a la evaluación de los otros componentes de la sustancia tensoactiva pulmonar, tanto para embarazos normales como -- para los complicados y de que el FG es el mejor estimador de la madurez pulmonar (43, 44). Lowenberg y cols. proponen un

nomograma que describe la relación de estos compuestos como estimadores de la madurez pulmonar en base a funciones de probabilidad de desarrollar Síndrome de dificultad respiratoria. (45)

Los valores de perfil de fosfolípidos pulmonares que utilizamos para categorizar a nuestros pacientes, son los proporcionados por la Dra. Kulovich (43,44) y por Lowenberg y cols. (45). ver tabla 1

T A B L A 1

COMPONENTES	INMAD.	TRANS.	MAD. PREC.	MADURO
Relación L/E	<1.9	1.9-2.8	2.8-4	>2.8
Lec. prec.	<40%	40 - 50	≤50%	>50%
Fosfatidilgl.	Neg	Neg.	0-3%	>3%
Fosfatidilín.	Neg.	0-25%	≤25%	>25%

Como consecuencia de la deficiencia del tensoactivo pulmonar, ocurren 3 hechos principales:

- 1.- Atelectasias alveolares generalizadas.
- 2.- Vasoconstricción vascular pulmonar.
- 3.- Edema pulmonar.

Esto condiciona: Disminución de la distensibilidad pulmonar (↓ DP) → Disminución de la ventilación alveolar (↓ VA)
 Vasoconstricción pulmonar (VP) → "Shunt" derecha-izquierda-
 (SDI) → Disminución del flujo sanguíneo pulmonar (↓ FSP) →
 Disminución del flujo sanguíneo tisular (↓ FST) → Hipoxemia -
 severa (↓ O₂) → Hipercapnia (↑ CO₂) → Acidosis mixta (↓ pH)

afectación del metabolismo pulmonar (↓MP) → Disminución de la sustancia tensoactiva pulmonar (↓STP) → Se perpetua el círculo vicioso (3,9,39,46,47,48,49). Ver. fig. 1.

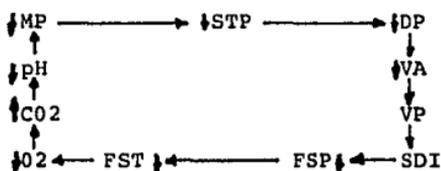


Fig. 1.- Esquema de la fisiopatología y cambios bioquímicos en el SMAM.

DATOS HISTOPATOLOGICOS: Los hallazgos dependen de la edad extrauterina en que se efectuó el estudio. (10).

Primeras 12 horas: Pulmones poco congestionados

Poco aireados.

Sacos alveolares poco distendidos

Material basofílico en bronquiolos.

12 a 24 horas:

Gran congestión pulmonar

Mayor material de membrana hialina y más uniforme.

Bronquiolos dilatados.

Sacos alveolares colapsados.

Arteriolas pulmonares constreñidas ó ocluidas por trombos de fibrina.

Linfáticos dilatados

Más de 48 horas: Se establece la clásica membrana hialina. La membrana hialina -- consiste en constituyentes del -- plasma, mezclados con productos de degeneración del epitelio -- alveolar.

Los cuerpos lamelares osmiofílicos reaparecen dentro de las células tipo II, después de las primeras 48 horas y en 3 a 5 días pueden presentar mayor número que los que tienen -- los recién nacidos pretérminos sin problema pulmonar, de la -- misma edad.

Esto es paralelo con el retorno a la normalidad de la superficie epitelial alveolar.

La membrana hialina desaparece en aproximadamente 1 -- semana, sino ameritó ventilación 6 altas concentraciones de -- oxígeno.

CUADRO CLINICO.- El cuadro clínico es una evidencia lógica de la fisiopatología antes mencionada. Es característico su inicio en las primeras horas de vida, con un síndrome de dificultad respiratoria progresiva. La evolución del padecimiento es de 3 a 5 días en promedio. El síndrome de dificultad respiratoria puede ser de leve a severo, con polipnea hasta de 70 a 120 respiraciones por minuto, retracción xifoidea bien

importante, disociación toracoabdominal y quejido espiratorio, que reflejan la tendencia de los pulmones a retener aire en la espiración; puede haber cianosis. En el laboratorio no hay -- cambios en la urea, glucosa, sodio, potasio, cloro ni proteí-- nas en comparación con prematuros con peso similar sin SMAM. - Se observa tendencia hacia el incremento de las bilirrubinas - séricas en estos pacientes. Las concentraciones de ácido láctico son elevadas y valores por arriba de 45mg% se asocian con pobre pronóstico. Similarmente se asocia un pobre pronóstico, con valores de proteínas totales de sangre de cordón umbilical menores de 5g%. La insaturación de oxígeno arterial es evidente y se encuentra regulamente una acidosis combinada metabólica y respiratoria. La persistencia del CO2 elevado ó agravamiento del mismo es una medida de ventilación inadecuada. Los pacientes con SMAM severa pueden tener un pH arterial menor de 7.0 y PCO2 mayor de 60 mm Hg y PO2 menor de 40 mmHg aun con -- una FiO2 al 100%. El volumen corriente decrece; el volumen mínuto es normal. El bajo volumen corriente sugiere que el espacio muerto se incrementa a más de la mitad del volumen corriente. La distensibilidad pulmonar se reduce a una cuarta a quinta parte del valor usual. La capacidad residual funcional está marcadamente reducida y la capacidad vital restringida. La resistencia en las vías aéreas permanece esencialmente sin cambios, pero el decremento en la compliancia incrementa gradualmente el trabajo respiratorio. El diagnóstico diferencial se

debe hacer con: Neumotórax congénito, hernia diafragmática, -- neumonía, aspiración de meconio ó insuficiencia cardiaca; en -- estos casos la radiografía de tórax es de gran ayuda, las ca-- racterísticas de la misma se mencionarán a continuación. (3, - 49,50).

DATOS RADIOLOGICOS: La imagen radiológica es caracte-- rística de la enfermedad a partir del II grado, ya que la -- imagen grado I, puede verse además del SMAM en: Bronconeumonía inicial, Atresia de esófago con fístula traqueoesofágica, lin-- fangiectasia pulmonar ó insuficiencia cardiaca congestiva.

La imagen radiológica es una expresión de los cambios anatómicos: El infiltrado reticulogranular se debe a las micro-- atelectasias múltiples a nivel alveolar y el dibujo del árbol -- bronquial y bronquiolar por hiperaireación compensatoria a es-- tos niveles. Se ha demostrado que la evidencia inicial del -- SMAM se obtiene hasta las primeras 5 horas de vida.

Las imágenes radiológicas se han clasificado en IV -- grados, según Sorrel y Wolfson: Grado I.- Infiltrado retículo-- granular. II.- Infiltrado reticulogranular más broncograma aé-- reo. III.- Lo anterior más intenso con escasa visualización del área cardiaca. IV.- Opacidad bilateral de los pulmones. (51,52)

TRATAMIENTO: El manejo de los pacientes con SMAM está encaminado a evitar ó interrumpir el círculo vicioso mencionado

(ver fig. 1), la más importante consideración es la administración de una buena oxemia, que se debe mantener entre 50 a 70 mmHg; su medio ambiente debe ser eutérmico; debe tener un aporte nutricional adecuado, con requerimientos hídricos disminuidos cuando esten en respirador, por el aire humidificado; corregir el desequilibrio ácido/base cuando sea necesario. El soporte ventilatorio comprende todas las fases de la inhaloterapia, dependiendo de la severidad del padecimiento y del protocolo de manejo del Síndrome de dificultad respiratoria de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Actualmente está en vías de experimentación el uso de tensoactivo sintético en varias partes del mundo, cuyos resultados aún no son concluyentes. (3,9,53,53,55,56,57).

COMPLICACIONES: Las complicaciones en el SMAM se dividen en agudas y a largo plazo (10,51,55).

1.- Agudas:

A.- Rotura alveolar: Se asocian con el manejo ventilatorio y son: Neumotórax, neumomediastino, neumopericardio y enfisema intersticial.

B.- Infecciones: Estas son favorecidas por el manejo armado a que son sometidos estos pacientes. Una de las más frecuentes es la neumonía por *Estreptococos* del grupo "B" que pueden duplicar los síntomas, signos y aspectos radiológicos del SMAM.

C.- Hemorragia intracraneana: Se originan en la -- matriz germinal y se presentan en aproximadamente el 50% de -- los recién nacidos que fallecen por SMAM.

D.- Persistencia de Conducto arterioso permeable: - con corticocircuitos izquierda-derecha progresivos, puede complicar el SMAM en un 30 a 50% de los casos.

2.- Complicaciones a largo plazo:

A.- Displasia broncopulmonar: Tiene lugar entre el 5 y el 30% de los sobrevivientes del SMAM; aproximadamente el 30% de estos pacientes pueden morir por cor pulmonale o infección durante el primer año de vida.

B.- Fibroplasia retrolental: Todos los recién nacidos prematuros que reciben oxigenoterapia tienen riesgo de sufrirla. No hay casuística de esta afección.

C. Afectación neurológica: Aproximadamente un 10 a un 15% de los sobrevivientes de SMAM sufren algún grado de - - afección neurológica.

En base a ésta revisión, tenemos un perfil clásico - de la enfermedad.

Dado que en nuestra Unidad no contamos con un patrón descrito de nuestra población de recién nacidos con SMAM, realizamos el presente estudio con dicho fin.

Así mismo valoraremos si la determinación seriada -- del perfil de fosfolípidos pulmonares obtenidos de aspirado -- bronquial es útil en la evaluación pronóstica y evolutiva del SMAM. En la literatura mundial hay reportes de ésta determinación seriada, pero sólo en base a la relación L/E. (58).

II. PROBLEMA E HIPOTESIS.

La pregunta que dió origen a éste estudio, fué la de saber:

¿Cuál es la correlación clínico-radiológica y de laboratorio (Fosfolípidos pulmonares de aspirado bronquial) en nuestra población de recién nacidos con SMAM?

Nuestra hipótesis es la siguiente:

Existe una correlación estrecha entre la clínica - - (MAP), los datos radiológicos y de laboratorio (fosfolípidos - pulmonares de aspirado bronquial) en el SMAM.

La determinación seriada de fosfolípidos pulmonares, pudiera ser un elemento útil en la evaluación pronóstica y evolutiva del SMA.

III. OBJETIVOS Y JUSTIFICACION.

El objetivo de nuestro estudio es el de establecer -- la correlación entre la clínica-estudio radiológicos de tórax y determinación seriada de fosfolípidos pulmonares, obtenidos mediante aspirados bronquiales, en nuestra población de recién nacidos que padecen SMAM y el valorar la utilidad o no de las determinaciones seriadas del perfil de fosfolípidos pulmonares en la evaluación pronóstica y evolutiva.

Justificamos nuestro estudio en los puntos siguientes:

El SMAM es un padecimiento relativamente frecuente en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), sin -- embargo nunca se ha descrito en forma organizada alguna correlación entre nuestra población y lo descrito en la literatura - mundial.

Así mismo tenemos a nuestro alcance, exámenes de laboratorio con alta implementación técnica, cuya utilidad ha sido poco aprovechada, ya que habitualmente sólo se usan en casos de duda diagnóstica.

M A T E R I A L Y M E T O D O .

Se diseñó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, comparativo (3 variables primarias), aplicado en relación nacidos que ingresaron a la UCIN, durante el periodo comprendido entre el 10 de junio y el 10 de octubre de 1985, en quienes se estableció el diagnóstico de SMAM, por clínica, imágenes radiológicas de tórax y perfil de fosfolípidos pulmonares (obtenidos de aspirado bronquial), todos en forma seriada. Estos fueron los criterios de inclusión).

Se excluyeron a los recién nacidos en quienes no se efectuaron estudios radiológicos de tórax o perfil de fosfolípidos en forma seriada.

Se valoraron a su ingreso: Antecedentes perinatales, semanas de gestación por FUR y por calificación de Ballard, peso al nacimiento, Apgar y Silverman al minuto de vida y vía de nacimiento.

Las variables primarias fueron: El comportamiento clínico (Valorado indirectamente por la presión media aplicada sobre las vías aéreas-MAP siglas en inglés), hllazgos radiológicos y perfil de fosfolípidos pulmonares.

Las variables secundarias que analizamos fueron:

Morbilidad, mortalidad, complicaciones y hallazgos de Anatomía patológica.

La evaluación clínica de la insuficiencia o dificultad respiratoria, se hizo con la calificación de Silverman en los pacientes sin ventilación mecánica; en los pacientes en fase II y III de inhaloterapia (según protocolo de manejo del Síndrome de dificultad respiratoria de la UCIN) (54), la evaluación se hizo en forma indirecta basada en la presión media requerida, según la fórmula siguiente: (59).

$$\text{MAP} = \text{cpm}(\text{Ti}) (\text{P. Máx.}) + (60 - \text{cpm}(\text{Ti})) (\text{PEEP}) = \text{CmH}_2\text{O.}$$

cpm Frecuencia de ciclado por minuto. Ti Tiempo inspiratorio. P. Máx Presión máxima. PEEP Presión positiva al final de la espiración. 60 Constante.

MAP siglas en inglés de: "Mean airway pressure" dado que no hay una traducción literal al español, se utiliza como presión media aplicada en las vías aéreas.

Los estudios radiológicos se efectuaron cada 24 horas y fueron calificados según la clasificación de Sorrel-Wolfson (52).

Estos estudios radiológicos fueron interpretados siem

pre por los mismos Médicos y se realizaron con el equipo de Rx portátil de la UCIN.

Para la determinación de fosfolípidos pulmonares se tomaron muestras de aspirado bronquial en las primeras 8 horas de vida y posteriormente cada 48 horas, hasta su salida de ventilación, fallecimiento ó permanencia en ventilación mecánica por otra causa distinta al SMAM.

El método de laboratorio que se utilizó fué el de Hallman y Kulovich: La muestra para fosfolípidos pulmonares de aspirado bronquial, se tomó con la trampa de "De Lee" la cual se coloca entre la cánula endotraqueal y la trampa de vacío, usando para el lavado bronquial, solución salina isotónica, la muestra requerida fué cuando menos 1 ml. Se trabajó con las muestras de acuerdo a su volumen y a su proporción según el mismo con etanol más cloroformo 1:2 volumen/volumen. Los extractos fueron corridos por cromatografía en capa fina bidimensional en placas de vidrio pyrex de 12x12 cm. con sílica gel-H preparada con solución acuosa de sulfato de amonio al 5%. Cada extracto de lípido se dividió en 2 partes precipitadas con acetona fría, se separó el sobrenadante, en donde se encuentra la fracción soluble de la Lecitina y se corrió en una sola dimensión.

El resto del perfil se determinó en la fracción precipitada.

Los valores utilizados son los descritos en la tabla no. 1.

Para el análisis estadístico del perfil de fosfolípidos, únicamente utilizamos el fosfatidilglicerol y la relación L/E. Se procesaron en total 26 muestras (rango 1-8).

Las variables primarias se sometieron a los siguientes análisis estadísticos (a excepción de la valoración radiológica, dado que es una medida cualitativa).

Se sacaron media (\bar{X}) y Desviación Stándar (DS) de cada una de las variables: MAP, FG y LE por día.

Con estos valores se realizaron coeficientes de correlación entre MAP, FG y LE, cada uno, contra los días de estancia en ventilador. ver: Figs. 2,3,y 4.

El mismo método se aplicó entre la MAP contra las medias (\bar{X}) de FG/día y de L/E/día. Fig. 5.

Para hacer la correlación entre los valores de FG y de L/E por niveles de maduración, cada uno contra los niveles

de MAP, utilizamos tablas de convergencia y Chí cuadrada. Tablas 4 y 5.

El tratamiento estadístico de las variables secundarias se realizó con: Media (\bar{X}), Desviación Stándar (DS) porcentaje (%) y "t" de Student.

Se anexa hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

I.- Ficha de identificación.

- 1.- Nombre del paciente.
- 2.- Número de expediente.
- 3.- Fecha y hora de nacimiento

II.- Antecedentes perinatales.

- 1.- Antecedentes maternos.
- 2.- Edad gestacional.
- 3.- Peso al nacimiento
- 4.- Apgar al minuto
- 5.- Silverman al minuto
- 6.- Vía de nacimiento
- 7.- Sufrimiento fetal agudo o crónico.

III.- Valoración clínica

Silverman ó presión media aplicada a las vías aéreas.--

(MAP)

1er día	()	()	()
2o. día	()	()	()
3er día	()	()	()
4o. día	()	()	()
5o. día	()	()	()
6o. día	()	()	()
7o. día	()	()	()

IV. Edad inicio de la dificultad respiratoria

V. Valoracion radiológica. Clasificación Sorrel.

1er. día ()

2o. día ()

3er. día ()

4o. día ()

5o. día ()

6o. día ()

7o. día ()

VI. Fosfolípidos pulmonares.

1er. día _____

3er. día _____

5o. día _____

7o. día _____

VII.- Edad inicio de inhaloterapia.

VIII.- Edad término inhaloterapia.

IX.- Diagnósticos asociados.

X.- Fallecimiento.

XI.- Causas de fallecimiento.

R E S U L T A D O S .

Se incluyeron en el estudio a 8 recién nacidos en -- quienes se estableció el diagnóstico de SMAM y cumplieron los criterios de inclusión. Durante el período de estudio se ex-- cluyeron 4 recién nacidos sospechosos de padecer SMAM, 2 por-- que no se efectuaron fosfolípidos pulmonares, 1 por muestra in suficiente del aspirado bronquial y uno porque su comportamien to clínico, radiológico y de fosfolípidos pulmonares no corres pondió al SMAM.

En las variables primarias observamos que hay corre-- lación negativa entre: MAP, FG y L/E cada uno contra los días de estancia en ventilación mecánica. Figs. 2,3 y 4.

En el caso del FG se observó un cambio importante en tre el 7° y 11° días, encontrando por "t" de Student una p me-- nor de 0.001, estadísticamente significativa. Esto no se en-- contró en las otras 2 variables.

En la asociación entre los valores de maduración de L/E contra los niveles de MAP, encontramos una Chi cuadrada de 3.14 y una p N.S. Tabla 4.

En la asociación entre los niveles de maduración del

FG y los niveles de MAP, encontrados por Chi cuadrada de 6.2 - y una p menor de 0.01 estadísticamente significativa. Tabla 5.

En las variables secundarias encontramos los resultados siguientes:

6 pacientes fueron del sexo femenino (75%) y 2 del sexo masculino (25%).

En vías de nacimiento 4 fueron por vía abdominal y 4 por vía vaginal.

Las medias y desviación Stándar de: Edad gestacional, peso, Apgar y Silverman al minuto, mostraron lo siguiente: sólo 1 fué de término y los demás prematuros con una media de 31.3 semanas y DS de \pm 3.8; el peso de los mismos oscilo entre 1,39 gramos y DS de \pm 383; El apgar al minuto se encontró entre 2 y 8, con una media de 4.6 y DS de \pm 2.2.

Todos tuvieron dificultad respiratoria al nacimiento con Silverman al minuto de: \bar{x} 4.6 y DS \pm 2.4. Tabla 2

Fallecieron el 50% de los pacientes, 2 fueron del sexo masculino y 2 del sexo femenino.

Con respecto al peso, edad gestacional, Silverman y Apgar al minuto no hubo diferencia significativa entre los so

brevivientes y los fallecidos. Tabla 3.

En 5 pacientes se estableció el diagnóstico de Hemorragia intraventricular mediante ultrasonografía, entre ellos los 4 fallecidos.

Las causas a las que se atribuyeron las muertes en los 4 pacientes fueron: Prematurez, Síndrome de dificultad respiratoria y principalmente hemorragia intracraneana.

El diagnóstico asociado más frecuente y presente en los 8 pacientes, fué el de hiperbilirrubinemia multifactorial.

Se diagnóstico PCA decompensado en 3 pacientes (37.5%) de estos 2 fallecieron.

En uno de los pacientes se presentó como complicación la broncodisplasia pulmonar.

La estancia en fase II ó III de inhaloterapia en los sobrevivientes fué de: \bar{X} 9.25 días y DS de 4.4. días.

No hubo ningún diagnóstico de rotura alveolar ó infección.

En 2 paciente se efectuaron estudios Aantomopatológicos:

Número 1: Se reportó con inmadurez de todos los los órganos, principalmente pulmonar, con la clásica membrana hialina; no hubo evidencia de hemorragia cerebral. Persistencia de la circulación fetal. La causa de la muerte fué inmadurez - pulmonar.

Número 2: Se reportó igualmente con inmadurez de todos los órganos, pero no se encontró la clásica membrana hialina; éste paciente falleció a las 12 horas de vida extrauterina. La causa de la muerte fué inmadurez de todos los órganos y sistemas. No hubo hemorragia cerebral.

C O M E N T A R I O S

Dado que durante el lapso de tiempo en que se efectuó el estudio, disminuyó en forma importante el ingreso de recién nacidos con Síndrome de Dificultad Respiratoria, se obtuvo una muestra muy pequeña de pacientes con SMAM. En consecuencia los resultados del estudio se reportan como preliminares y por lo mismo las conclusiones del mismo se tomarán con reservas.

Se observó que existe una estrecha correlación entre la recuperación clínica, manifestada por la disminución de la presión aplicada a las vías aéreas (MAP) y el incremento en los índices de maduración del perfil de fosfolípidos, estadísticamente significativo sólo con el fosfatidilglicerol. Figs. 2, 3, 4 y 5. Tab. 5.

Los valores de la relación L/E se reportaron con valores considerados maduros, con incremento posterior en las muestras seriadas, pero no significativas.

Por observación pudimos comprobar, en relación a los estudios radiológicos, lo descrito en la literatura mundial: la imagen radiológica es característica del SMAM y de que sufre modificaciones con el manejo ventilatorio (51,52). En las prime-

ras 24 horas la imagen que predominó fué de III ó IV grado - - (62.5% de los pacientes) posteriormente durante su estancia en ventilación, la imagen que predominó fué de II grado.

Las características generales de nuestra población estudiadas, son similares a la descrita en la literatura mundial; Prematuros, asfixiados y nacidos por cesárea; únicamente en lo que respecta al sexo tuvimos diferencia, predominando en nuestro estudio el femenino con una relación de 3:1.

Las complicaciones encontradas en nuestra muestra fueron: Las descritas para la población mundial, tanto en causa como en frecuencia.

Es de importancia hacer notar que en la estancia promedio de ventilación asistida fué de: X 9.25-4.4 días, que es - más prolongada de lo habitualmente reportado. (en la literatura mundial la recuperación biológica, clínica y radiológica se describe de 3 a 5 días). (9,51,52).

Dado que estos valores en días son concomitantes con la presencia de Fosfatidilglicerol en el líquido de aspirado bronquial, nos confirma los hallazgos de nuestro estudio: La estrecha correlación entre la presencia de Fosfatidilglicerol

y la recuperación clínica.

La causa de ésta recuperación más tardía en nuestros pacientes, pudiera ser atribuido a las complicaciones del mismo ó otros factores que no investigamos, dado que no fué el -- objeto de éste trabajo.

También vale la pena comentar, que se había establecido el diagnóstico de hemorragia cerebral en todos los pacientes fallecidos y en los 2 pacientes en que se efectuó necropsia no hubo evidencia de la misma, esto podría dar pie a otro estudio de correlación del padecimiento.

C O N C L U S I O N E S

Como mencionamos en líneas anteriores, las conclusiones de nuestro estudio son preliminares, dadas las características de nuestra población.

1.- Se observa que hay una correlación estrecha entre la recuperación clínica y la presencia del Fosfatidilglicerol en el perfil de fosfolípidos del aspirado bronquial. Se infiere que el Fosfatidilglicerol es el mejor indicador de la recuperación del tensoactivo pulmonar en los recién nacidos con SMAM; - Función ya establecida para el mismo, en la determinación de fosfolípidos pulmonares en el líquido amniótico. (18,19).

2.- Las imágenes radiológicas no tienen correlación con la clínica, ni con los fosfolípidos, por las modificaciones que sufre por el manejo ventilatorio y porque es una expresión cualitativa del SMAM.

3.- Las determinaciones seriadas de los fosfolípidos pulmonares es útil para valorar la evolución del padecimiento - demostrado por la evidencia estadística (A pesar del pequeño número de la muestra) entre la presencia del Fosfatidilglicerol y la mejoría clínica.

4.- No es posible establecer el valor pronóstico de los fosfolípidos pulmonares, dado lo pequeño de la muestra estudiada.

5.- Se debe continuar éste estudio en un número mayor de pacientes, dado que la incidencia de éste padecimiento es frecuente en nuestro medio y en caso de persistir la tendencia a la recuperación tardía, evaluar el padecimiento en todos los aspectos encaminados a establecer la razón de éste hallazgo inicial.

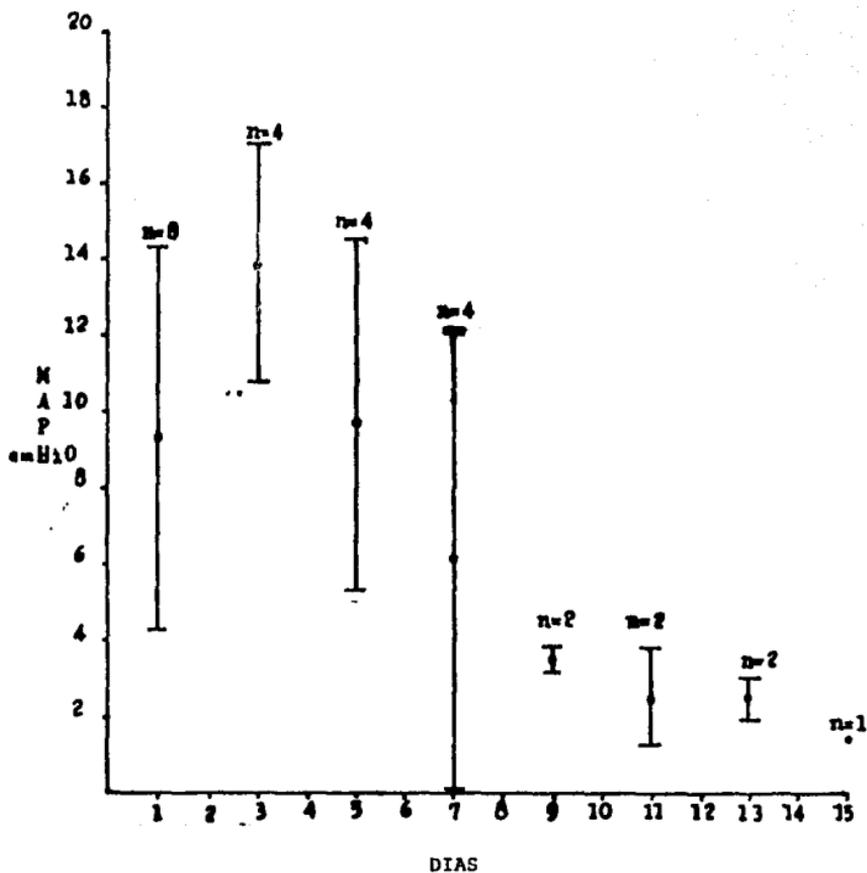


Fig. 2.- Relación entre la presión media de las vías aéreas (MAP siglas en inglés) y días de estancia en ventilador.

Fuente.- Recién nacidos con SMAM de la UCIN del C.H. "20 DE NOVIEMBRE"

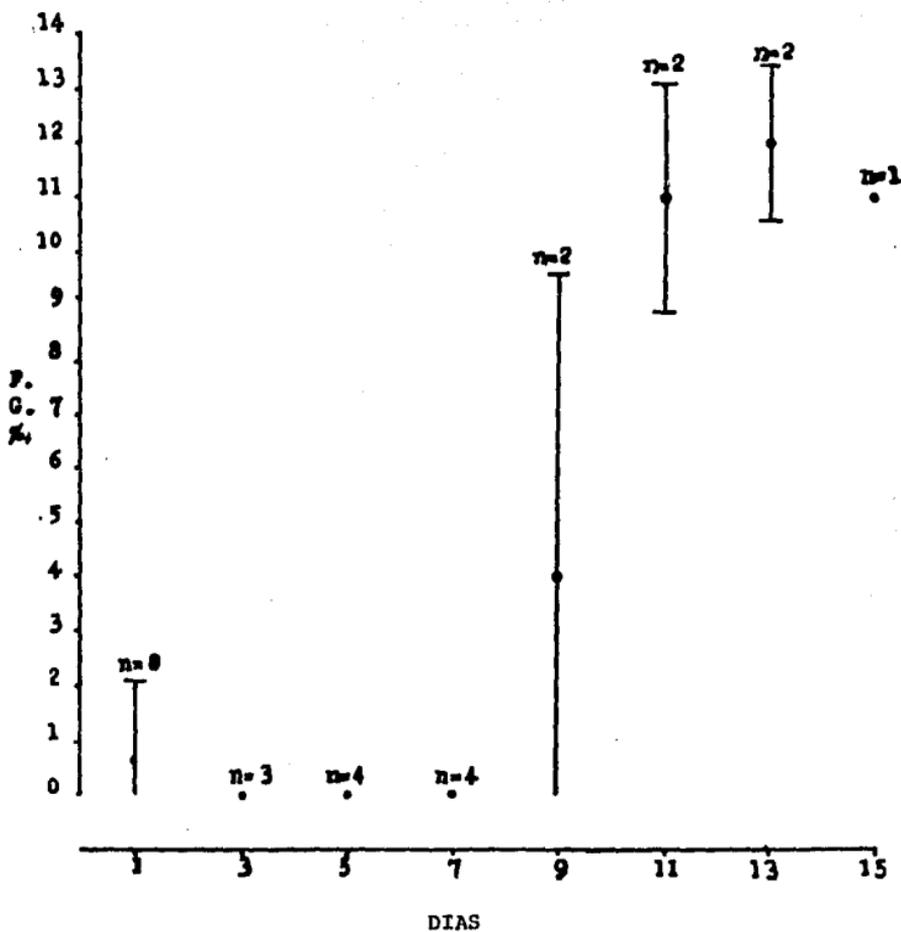


Fig. 3.- Relación entre fosfatidilglicerol% y días de estancia en ventilador.

Fuente.- Recién nacidos con SMAM, de la UCIN del C. H. "20 de Noviembre"

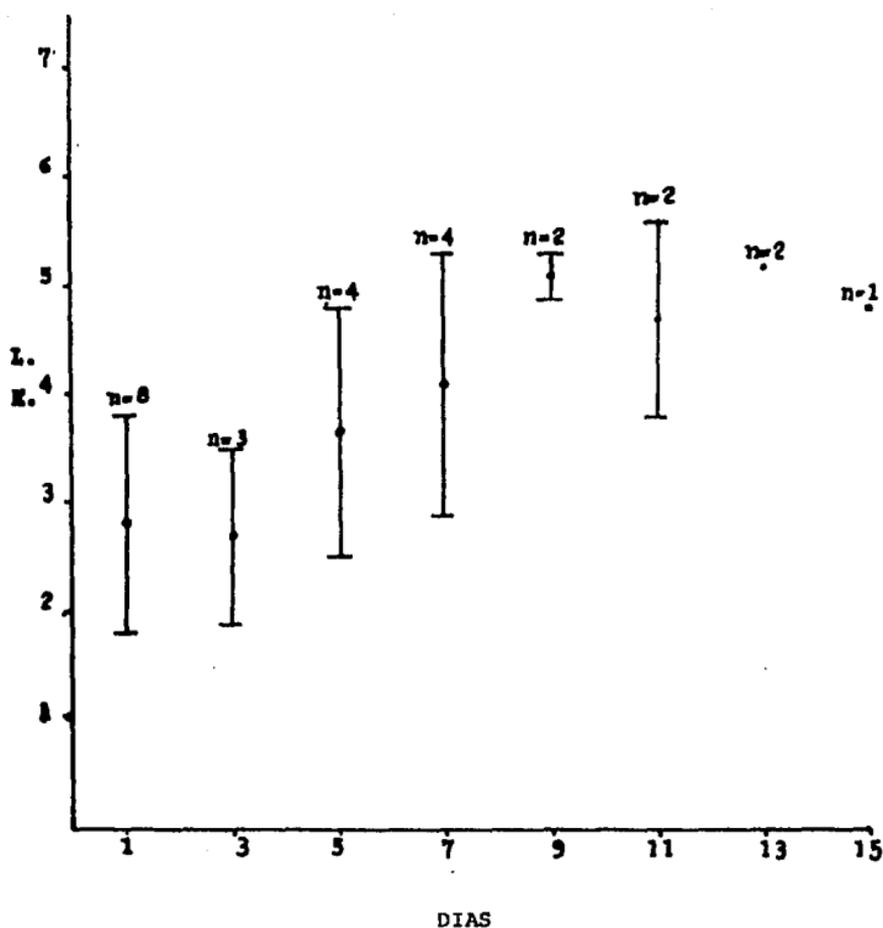
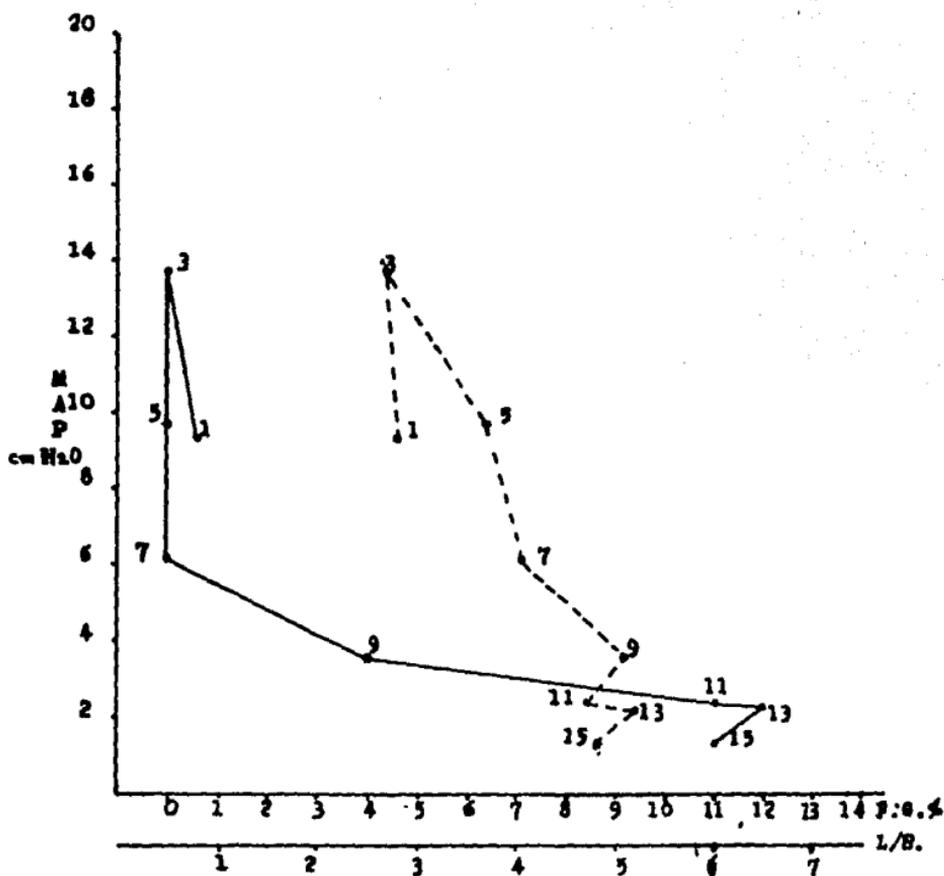


Fig. 4.- Relación entre la lecitina/Esfingomielina (L/E) y días de estancia en ventilador
 FUENTE: Recién nacidos con SMAM de la UCIN del
 C. H. "20 de Noviembre"



DIAS: \bar{X} Fosfatidilglicerol (PG)

--- \bar{X} Lecitina/Esfingomielina (L/E)

Fig. 5.- Curvas de relación entre la presión media aplicada a las vías aéreas (MAP) y los valores promedio/día de Fosfatidilglicerol. De muestra esquemáticamente los resultados estadísticos de las tablas 4 y 5

TABLA 2

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA.

No.	EDAD G.	PESO	APGAR	SILVERMAN
1	30 sem.	1425 g.	7	9
2	27 sem.	830 g.	6	3
3	31 sem.	1320 g.	2	2
4	30 sem.	1185 g.	3	4
5	29.5sem.	1300 g.	2	4
6	32 sem.	1440 g.	8	1
7	40 sem.	2200 g.	4	2
8	30 sem.	1425 g.	5	3
$\bar{x} \pm DS$	31.1 \pm 3.8	1390 \pm 383	4.6 \pm 2.2	4.6 \pm 2.4

Fuente.- Recién nacidos de la UCIN, con SMAM

del C. H. "20 de Noviembre" ISSSTE

SMAM.- Síndrome de microatelectasias múltiples.

TABLA 3

CARACTERISTICAS DE LOS RECIEN NACIDOS SOBREVIVIENTES Y FALLECIDOS, COMPARADOS CON "t" DE STUDENT.

CARAC.	(n=4) Sobrev.	(n=4) Fallec.	"t" Std.
PESO:	1531 [±] 454	1250 [±] 284	p N.S.
EDAD G.	32.8 [±] 4.8	1250 [±] 284	p N.S.
MASC./F.	0/4	2/2	
PARTO V.	1	3	
CESAREA	3	1	
APGAR ¹	4.2 [±] 2.6	5 [±] 2.1	p N.S.
SILVER. ²	2.7 [±] 1.5	4.2 [±] 3.2	p N.S.

Fuente: Recién nacidos de la UCIN con SMAM del C. H. "20 DE NOVIEMBRE"

SMAM: Síndrome de microatelectasias múltiples.

TABLA 4

CUADRO DE FRECUENCIAS QUE ASOCIA LOS VALORES DE L/E POR NIVELES DE MADURACION CON LOS NIVELES DE MAP.

L/E	MAP > 5	MAP < 5	TOTAL
≤ 1.5	1	0	1
1.5-2.8	5	1	6
> 2.8	9	10	19
TOTAL	15	11	26

$$\chi^2 = 3.17$$

$$p = \text{N.S.}$$

Fuente: Recién nacidos de la UCIN con SMAM del C. H. 20 de NOV."

L/E: Lecitina Esfingomielina.

MAP: Presión media aplicada a las vías aéreas.

SMAM: Síndrome de microatelectasias múltiples.

TABLA 5

CUADRO DE FRECUENCIAS QUE ASOCIA LOS VALORES DE F.G. % POR NIVELES DE MADURACION CON LOS NIVELES DE MAP.

F.G.	MAP >5	MAP <5	TOTAL
0-3%	13	6	19
3%	1	6	7
TOTAL	14	12	26

$$\chi^2 = 6.2 \quad p = 0.01$$

Fuente: Recién nacidos de la UCIN con SMAM del C. H. "20 de Nov."

F.G.: Fosfatidilglicerol.

MAP: Presión media aplicada a las vías aéreas.

SMAM: Síndrome de microatelectasias múltiples.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Hjalmarson, O. Epidemiology and clasification of acute neonatal respiratory disorders. Acta Paed. Scand., 70,773.1981.
- 2.-Perelman, R.H. and Farrell, P.M. Analisis of causes of neonatal death in th United States with specific emphasis on fatal Hyaline membrane disease. Pediatrics. 1982, 70, 570.
- 3.-Klaus M., Fanarof A. Asistencia del recién nacido de alto riesgo. 8a. edicion 1981 pga. 194.
- 4.-Khosla, S. and Rooney S.A., Stimulation of fetal lung surfacant production by administration of 17 beta estradiol to the maternal rabbit. Am. J. Obst. Gyn. 1979 109,489.
- 5.-Graven S. and Misenheimer, H.R. Respiratory distress syndrome and the high risk mother. Am. J. Dis. Child. 1965 109,489.
- 6.-Olver R.E. of Labor and the lung. Arch. Dis. Child. 1981, 56, 659.
- 7.-Robert M. Nef.R. Hubbell,J. Asociation between maternal diabetes and the respiratory distress sindrome in the newborn. -- New. Eng. J. Med. 1976 294,357.

- 8.- Gross, I. The hormonal regulation of lung maturation. Clin. Perin. 1979, 6, 377.
- 9.- Farrell, P. and Avery, M. Hyaline membrane disease. Am. Rev. Resp. Dis. 1975, 111, 657.
- 10.- Wigglesworth, J. Perinatal pathol. W.B. Saunders. 1984, 203.
- 11.- Hjalmarson, O. Krantz, M. Jacobsson, B. The import. of neonatal asphyxia and cesarian as risk factor for neonatal RDS. Acta Paed. Scand. 1982, 71, 403.
- 12.- Lee, K, Eildeman A. Tseng, P. y Al. RDS of the newborn and compl. of pregn. Pediatrics, 1976, 57, 675.
- 13.- Hallman, M. and Gluk, L. Respiratory sindromedistress update. Pediat. Clin. North. Am. 1982, 29, 1057.
- 14.- Papageorgiu, A., Colle, E., Farri-Kostopoulos E. Incidence of RDS following antenatal betamethasone. Pediatrics, 1981, 67, 614.
- 15.- Avery, M. and Fletcher W. The lung and its disorders in the newborn inf. Saunders, Philadelph. 1981, pg. 225.

- 16.- Adams, F., Fujiwara, T. Emmanouilides G. Long phosphol of hum. fet. and inf. with and without HMD. J. Pediatr. 1970, 77, 883.
- 17.- Gluck, L, Kulovich M. The interpret. and signif. of L/E -- ratios in amn. Flui. Am. J. Obst. Gyn. 1976, 120, 142.
- 18.- Gluk, L., Kulovich. M. and Borere, R. Diagnosis of the RDS by amniocentesis. Am. J. Obst. Gyn. 1971, 109;440.
- 19.- Hallman, M. Feldman, B., And Kirkpatrick E. Absence of PG in RDS in the newborn. Pediatr Res. 1977, 11; 714.
- 20.- Hallman M., and Epstein, B. Role of myoinositol in the -- synthesis of PG and PI in the lung. Biochim Biophys Res -- Com. 1980, 92: 1151.
- 21.- Giannopoulos, G. Mulay, S., and Salomon S. Cortisol receptors in rabbit fetal lung Bioch. Bioph. Res. Com. 1972,47, 411.
- 22.- Smith, B.T. Lung maturat. in the rat. accelerat. by inj. - Fib. neum. factor. Science, 1979, 204, 1094.
- 23.- Wu, B, Kikkawa, Y., Orzalezu, M. The efect of thyroxin on the mat. of fet. rab. lungs. Biol. Neonat. 1973, 22·161.

- 24.- Hanort. M. The effect of prolactin on the lec. cont of fet
rab. lung. J. Clin. Invest. 1977, 59; 1002.
- 25.- Hildebran, J. Goerke, S. and Clements, J. Surfact. release
in excised rat lung estimated by air inflation. J. Appl.
Physiol, 1981, 51: 905.
- 26.- Ambrus, C., Wintraub, D. Dunphy, D. et all. Studies on HMD
I. the fibrinolysin sistem in patogenesis and therapy. - -
Pediatrics. 1963, 32; 10.
- 27.- Frank, L. and Massaro D. Oxygen Toxicity. Am. J. Med. 1980,
69, 117.
- 28.- Nilsson, R. Grossman G. and Robertson, B. Lung Surfactant
and patogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by
art. vent. Ped. Res., 1978, 15; 731.
- 29.- Sangstad, O., Harvie, A., and Langsglet. Activ. The Kall--
cin syst. in prem. inf. with RDS. Acta Ped. Scand. 1982,
71; 965.
- 30.- Singer, A., Thibeault, D., Hobel C. Alpha 1 antitripsynsin
amn. Fluid and cord blood of premature inf. with RDS. J. -
Ped. 1976, 88; 87.

- 31.- Engle, W., Arant. B., Wiryathian, S. Diuresis and RDS. -
A role of prostacylin. *Pediatr. Res.* 1982, 286 A.
- 32.- Lagman, C., Engle, W., Baumgart, S. The diuretic phase of
RDS and its relation to oxigenation. *J. Pediatr.* 1981, 98
462.
- 33.-Healf, D. Blik, J., Spitzer, A. Changes in pulmonary function
during the diuretic phase of RDS, *J. Pediatr.* 1982, 101: 103.
- 34.-Diaz del Castillo. Urrusti, S.J. Avances en perinatología.
3a. ed. 1981, pg. 204.
- 35.- Gluk, M., and Kulovich, M. et. All. Biochemical development
of surfactante activity in mammalian lung. *Ped. Res.* 1977,
1. 247.
- 36.- Scarpelli, E. M. D. Pulmonary physiology of the fetus, new
born and child. Edit. Lea and Febrigen, 1975, 85; 212, 219
117,121, 99, 105.
- 37.- Lenninger A. L. Bioquímica: Perfil pulmonar. Edit. Omega -
Barcelona España, 1978, 285, 310,671, 699.
- 38.- Scarpelli, E. Cosmi, E. Reviues in perinatal medicine, 1978.
vol. 2 Raven, pres. Edit. 248, 249.

- 39.- Brumley G. Hodson, W., And Avery, M. Lung. phosp. and - - surf. tens. correl. in inf. with HMD. Pediatrics. 1967, - 40; 13.
- 40.- Phillips, M. Farrell, P. Bioquímica del desarrollo del pulmón fetal. Clin. Ped. de Norteam. 1978, I;23
- 41.- Jimenez P. Lowenberg F. E. Valor pronóstico de la relacion L/E. Est. de 23 casos Amer. 1979, AC. 91.
- 42.- Gluk, L. Kulovich, M. L/E ratios amniot. fluid in norm. and anorm. pregnan. Am. J. Obst. Gyn. 1976, 115; 4.
- 43.-Kulovich M., Gluk, L. The lung profile normal pregnancy Am. J. Obst. Gyn. 1979, I; 57,63.
- 44.- Kulovich, M. Gluck, L. The Lung profile II; Complicated -- pregnancy Am. J. Obst. Gyn 1979, I;64-70.
- 45.- Lownberg F. E., Jimenez P. Rebolledo. Utilidad clínica de la determinación de fosfolípidos en liq. amniótico. Ginecol. y Obst. 1984, 52;111.
- 46.- Merrit, T., Farrell, P. Dismished pulmonary lecithin synthesis in acidosis. exp. findigns to the telated RDS. -- Pediatrics 1976. 57.

- 47.- Nelson, N. Prod-hom, L. Cherry, R. et All. Pulmonary - --
funct. in the newborn inf. perf. estimat. by analysis of
arterial alveolar CO2 diference. Pediatrics. 1962,30;975.
- 48.- Strang, L., And Maclesheid, M. Respiratory failure and --
righ-to-left shunt in newborn with RDS Pediatrics 1961,-
28;17.
- 49.- Tooley, W. Hyaline membrane disease Telling it like it was
Am. Rev. Resp. Dis. 1977, 115; 119.
- 50.- Avery, M. and Mead, J. Surfaces properties in relation to
atelectasis and HMD. Am. J. Dis Child. 1959, 97;517.
- 51.- Weller, A. M. The roetgenographyc curse and complicatio --
of HMD. Ped. Clin. North. Am. 1973, 20:381.
- 52.- Sorrell, L., Wolfson M., Robert F. et All. Radiographuc --
diagnosis of hyaline membrane disease Radiology 1969,93:
339.
- 53.- Gregory, G., Kitterman, J. Phibs. R. et all. Treatment of
idiophatic RDS with cont. pos.airw pres. N. Eng. J. Med.
284, 1333 1971.

- 54.- Lozano H. Segura R., Alvarado V. Avances en el manejo de insuficiencia respiratoria en el R.N. Rev. Mex. Ped. 1980, 47; 659-675.
- 55.- Jhon P., C. Ann, R.S. Manual de cuidados neonatales. 1a. ed. 1984, pg.128.
- 56.- Robertson B. Lung surfactant for replacement therapy. Clin. Physiol. Apr. 1983, 3,2, 97-110.
- 57.- Milner A.D. et al. Effects of artificial surfactant on lung function and blood gas in id. RDS. Arch. Dis. Chil. 1983, 458, 460.
- 58.- Kato, W. P., Robert, C.B. Mason, B. et all. Tracheal aspirate L/E ratios as predictory of recovery distress syndrome J. of Ped. 1976, 89,4, 612-616.
- 59.- Jacob, J. Gluk, L. The contribution of PDA in the neonate with sev. RDS J. Pediatr. 1980, 96:72-87.