

11217

A
20/88



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social

PRUEBA DE LA FLAMA
UNA NUEVA TECNICA PARA DETECTAR RUPTURA
PREMATURA DE MEMBRANAS.
HOSPITAL GENERAL REGIONAL IMSS
PUEBLA, PUE.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. JULIO CESAR ALARCON ADAME

ASESOR DE TESIS:

DR. JUAN MANUEL MARAÑON BARRANCO

Hospital General Regional
de Zona Puebla

5/88

[Handwritten signature]

PUEBLA, PUE.

1988



IMSS

TESIS
FALLA DE OVARIO
REVIST



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 esta 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

C O N T E N I D O

I.- INTRODUCCION	1
II.- HISTORIA	2
III.- DEFINICION	4
IV.- ETIOLOGIA	4
V.- FRECUENCIA.....	6
VI.-DIAGNOSTICO	6
VII.-EVOLUCION DEL TRABAJO DE PARTO	7
VIII.-COMPLICACIONES.....	12
IX.- MANEJO.....	15
X.- INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR.....	16
XI.-MATERIAL Y METODOS	25
XII.-RESULTADOS	26
XIII.- COMENTARIO.....	30
XIV.- CONCLUSIONES.....	34
XV.- BIBLIOGRAFIA	35

PRUEBA DE LA FLAMA

UNA NUEVA TECNICA PARA DETECTAR RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS FETALES.

INTRODUCCION:

La ruptura prematura de membranas es una complicación del embarazo que ocurre con relativa frecuencia y que tiene una importancia significativa para el pronostico de la madre y el feto, ya que se ha reportado que la morbilidad perinatal se eleva al doble después de un periodo de más de 24 hrs, y conforme el periodo sea mayor la morbilidad se eleva hasta diez veces más, cuando la latencia de la ruptura prematura es de 12 a 14 días (4,19). Similarmenete la morbilidad materna está aumentada considerablemente con la extensión del periodo de latencia (4,9,15,21, 28)

Por lo que para establecer un diagnóstico definitivo y oportuno de esta complicación por el más simple y seguro de los métodos disponibles adquiere una importancia fundamental.

A través de los años muchos métodos y pruebas han sido desarrollados, sin que ninguno tenga resultados confiables y seguros. Estos métodos se han basado en diferentes fenómenos, desde cambios del PH de la vagina ocasionados por la presencia de líquido amniótico, la identificación de elementos fetales en vagina, o cambios que sufre el líquido amniótico como en el caso de la arborización. (7,23).

A pesar de los métodos existentes, hay aún dificultad para diagnosticar la ruptura prematura de membranas fetales, a causa de muchos factores que intervienen en las pruebas valoradas, presentándose un dilema cuando el diagnóstico clínico es dudoso, ya que esto retardaría el inicio del tratamiento temprano, por lo cual es de fundamental importancia contar con un método ideal. Un nuevo método se propone el cual se basa en la obtención de material endocervical y su calentamiento sobre un portaobjetos para observar cambios de colo-

ración de éste, con lo cual vamos a establecer el diagnóstico de ruptura de membranas fetales, siendo un estudio sencillo, de bajo costo y con resultados inmediatos.

ANTECEDENTES HISTORICOS

Es probable que la ruptura prematura de membranas fetales exista desde la presencia del ser humano en la tierra.

Gola en 1927 publicó un método basado en el cambio del PH vaginal de ácido a alcalino, usando como indicador el papel de tornasol. Baptisti en 1938 y Abe en 1940, introdujeron el papel de nitracina el cual fué más estable y porporcionó mejores resultados con un rango de pH más estrecho. En 1955 Goldfine usando una modificación de la tinción de Papanicolaou, describió las características tincionales y la morfología de las células fetales antes y después de la ruptura prematura de membranas fetales. En 1955 Karádos y Tamasi, describieron el típico patron de cristalización del líquido amniótico, creado principalmente por el contenido de cloruro de sodio y de proteínas. Las condiciones bajo las cuales el líquido amniótico cristaliza en forma de Helado es un frotis seco y la diferenciación del moco cervical y otras substancias fueron presentadas por Newhaus, Ruck, Volet y Maurer-Gennud (1, 9, 23, 27).

En 1962 Smith y Callagan (23), aplicaron para la detección de la ruptura de membranas el fenómeno de la cristalización del líquido amniótico y su conclusión fué que la exactitud de esta prueba era igual a la de los otros métodos. En Ese mismo año Kovacs (14), encontro que esta prueba fué positiva en 96.25 % en casos de ruptura de membranas y negativa en 96.78% de casos con membranas íntegras

En 1962 Averette, Hopman y Ferguson (1) , observaron la formapolygonal de las celulas fetales que se teñian de color azul -blanco traslúcidas con colorante pincianola y fueron absolutamente distintas a las celulas vaginales .

En 1965 Bronson y Gordon (3) , descubrieron que el lípi do neutral en las celulas escamosas fetales se teñian de color naranja como consecuencia de la oxazona presente en el sulfato de azul de Nilo comercial .

En 1976 Smith (24) , propone una técnica consistente en la introducción de sodio fluorescente a la cavidad amniótica por amniocentesis transabdominal.

En 1984 Marnetta (II) propone una nueva técnica para detectar la ruptura prematura de membranas pasada en el cambio de coloración obtenido después de que el material colectado del canal endocervical es calentado, con resultados al parecer muy favorables y futuro prometedor para su aplicación en la práctica obstétrica.

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

DEFINICION:

Se define Ruptura prematura de membranas corioamnióticas (R.P.M.), a la salida del líquido amniótico por una solución de continuidad (espontánea) de las membranas corioamnióticas , por lo menos 2 horas antes de la iniciación del trabajo de parto (13,25) .

ETIOLOGIA.

La etiología de la ruptura prematura de membranas es desconocida . Ha sido relacionada con muchas variables incluyendo: la edad materna, paridad , duración de la gestación , peso y posición fetal, traumatismo abdominal o vaginal, aumento de la presión intrabdominal, espesor variable y fuerza tensional de las membranas , también se ha especulado sobre el papel de las infecciones del cervix y de la vagina y alteraciones inflamatorias que debilitan las membranas que ocasionan la ruptura de las mismas en forma secundaria (5,9). Wideman y cols., establecieron que la incidencia de la ruptura espontánea de las membranas fetales esta aumentada en madres con deficiencia de ácido ascórbico. (9,30) .

La etiología básica en la mayoría de las instancias de la ruptura prematura de las membranas fetales, probablemente sea secundaria a múltiples factores por lo cual en la mayor parte de los casos no se pueden identificar .

En la figura No. I se indican esquemáticamente los mecanismos posibles de la ruptura de membranas mediadas por infección.

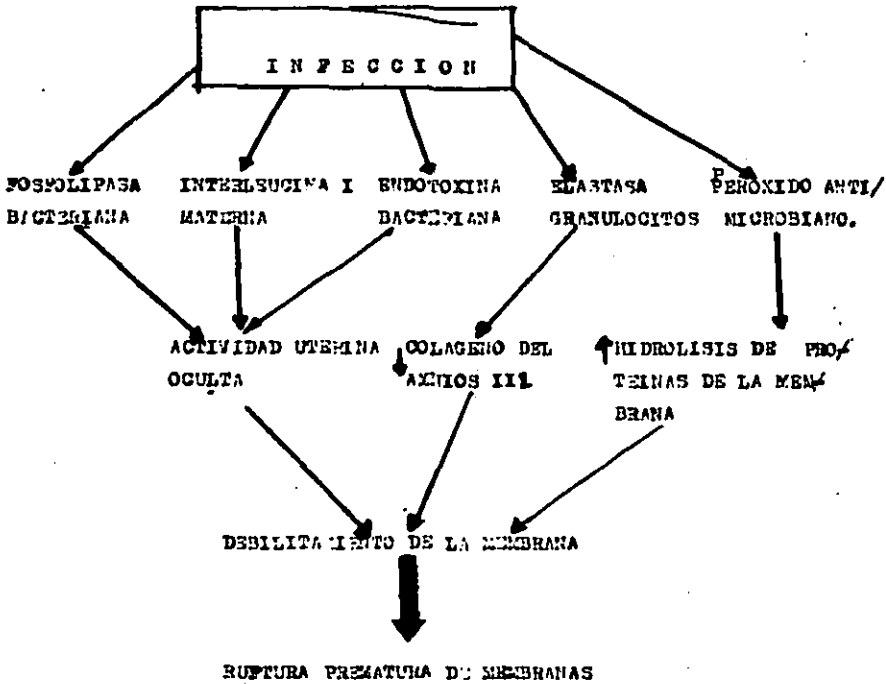


Figura 1. Mecanismos propuestos para explicar la ruptura prematura de membranas, medidas por infección.

FRECUENCIA:

El rango de la incidencia reportada en la literatura mundiales de 2.7 a 17 %, ocurriendo la mayoría entre 7 y 12 %, con promedio de 10% (2,4,5,10,15,16,21,22,26).

En México Marchner y cols en 1964 (12) efectuaron un estudio prospectivo de 100 casos , reportando este problema en 3.5% de la población obstétrica general del Hospital de Gineco Obstetricia No. I del Instituto Mexicano del Seguro Social.

DIAGNOSTICO :

El síntoma principal de la ruptura prematura de membranas es la salida brusca y espontánea de líquido amniótico por vagina en la mujer embarazada, en ausencia de contracciones uterinas en forma continua o intermitente y que puede ser en cantidad variable . Los métodos usados para hacer el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas son : Clínicamente : Interrogatorio acerca del tiempo de la ruptura , el color, el olor, volumen de líquido perdido y en todo caso, preguntas intencionadas para determinar la posible presencia de infección amniótica. Exploración Vaginal; con espéculo estéril con visualización adecuada del orificio cervical, buscamos la salida del líquido amniótico y/o la acumulación de éste en el fondo de saco posterior para alguna prueba de laboratorio desecada . La falta de visualización de la salida de líquido amniótico no excluye absolutamente el hecho de que la ruptura de membranas ha ocurrido. Laboratorio: Cuando el diagnóstico clínico de la ruptura de membranas esta en duda , hay numerosos procedimientos de laboratorio descritos para ayudar a establecer la presencia de líquido amniótico en vagina , siendo estos métodos directos e indirectos(Cuadrol).

Estas pruebas son realizadas examinando el líquido amniótico buscando la presencia de glóbulos de grasa fetal, células escamosas fetales, PH alcalino o la visualización de arborización en hulecho en un frotis seco. De los métodos indirectos el papel de nitrazina es comúnmente usado para demostrar la presencia de PH alcalino en el líquido vaginal, siendo el PH de la gestación de 4.5 a 5.5 y el del líquido amniótico de 7 a 7.5, sin embargo, la reacción falsa positiva puede existir ante la presencia de secreción cervical o vaginal o cuando inflamatorio, sangre y soluciones asépticas. En pacientes cerca del término con membranas íntegras, Kaplan demostró alta incidencia de falsas positivas a la nitrazina de las secreciones obtenidas del orificio cervical externo, pero esta reacción positiva es poco frecuente del fondo de saco posterior.

El método directo más aplicado en nuestro medio es la presencia de arborización en hulecho, que depende de la relativa concentración de cloruro de sodio y proteínas presentes en el líquido amniótico, y al ser observados(27), establecieron que esta prueba tiene baja incidencia de falsas negativas y falsas positivas, reportadas por el método de nitrazina. Cuando el diagnóstico no puede ser establecido por la visualización del líquido amniótico, esto solamente puede estar justificado cuando ambas pruebas, la de nitrazina muestre un PH alcalino y el patrón de arborización en hulecho este presente en un frotis.

Los cuadros II, A, B, y C se resumen los principales estudios efectuados por diversos autores para la detección de la ruptura prematura de membranas.

EVOLUCION DEL TRABAJO DE PARTO

El trabajo de parto ocurre espontáneamente en las primeras

primeras 24 horas después de la ruptura espontánea de las membranas fetales en un 51 a 95 % de los casos reportados en la literatura, pero la mayor parte de los autores lo reportan entre 80 y 90 % (2, 8, 10, 16, 21, 22, 23).

Cuando el producto es prematuro, la incidencia de trabajo de parto espontáneo en las primeras 24 horas es menor, siendo un porcentaje aproximado de un 35 a 50 %. Un período de latencia mayor de 14 días ocurre únicamente en el 10 % del total de embarazos prematuros. En general la incidencia del período de latencia aumenta mientras la edad gestacional sea menor. El reporte de la incidencia de la operación cesarea en pacientes que presentan estas complicaciones fluctúa de 1 a 7 % (2, 10, 16, 21, 22).

R U P T U R A P R E M A T U R A D E M E M B R A N A S

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

INDIRECTOS:

PAPEL CON NITRAZINA.
PAPEL CON AZUL DE BROMOTIMOL
PAPEL DE TORIASOL

DIRECTOS :

DETERMINACION DEL LA CRISTALIZACION DE LIQUIDO AMNIOTICO
CITOLOGIA DEL LIQUIDO AMNIOTICO
COLORACION MODIFICADA DE PAPANICOLAOU
COLORACION TRICROMICA DE MASSON
COLORACION CON AZUL DE METILENO.
COLORACION CON ACRIDINA DE NARANJA
COLORACION CON CLORURO DE FINANCIONOLE
COLORACION DE SUDAN
COLORACION CON SULFATO DE AZUL DE NILO.

Cuadro. 1.

R U P T U R A P R E M A T U R A D E M E M B R A N A S

RESULTEN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS PARA DETECCION DE LA
MUPLEIA PREMATURA DE MEMBRANAS FETALES (1932 - 1975).

A U T O R	AÑO	PRUEBA	Nº DE PACIENTES	EMAGRIFUD %	FALLOS POS. NEG.
VOLET , MORIER Y					
GERAUD	1960	CRISTALIZACION LA	301	84.3 %	5.5 10.2
		SMOXTIADOL	304	76.7	1.5 21.8
		SUDAN III	65	66.7	9.8 23.8
SMITH Y CALAGAN	1962	CRISTALIZACION LA	509	98.5	1.9 1.2
KOVACS	1952	CRISTALIZACION LA	160	96.25	3.22 3.75
MERSTEDT, L. P. AND					
Y FELGUTON	1963	PINACIANOLE	105	97.0	2.6 4.4
GALL Y EPPLACY	1964	PINACIANOLE	250	94.0	1.2 4.8
		NITRALINA	250	82.6	15.0 2.4
KACHNER, CHENG					
YERCHUYSE	1964	ACRIDINA NARANJA	300	89.7	- -
BROWN Y GORDON	1965	AZUL DE NILO	111	98.2	0.0 1.8
TRICOLI	1965	CRISTALIZACION LA	233	75.2	4.4 4.8
KANUS	1958	AZUL DE NILO	30	94.0	- 6.0
ZHEDACE Y COL.	1970	NITRALINA	100	90.3	17.4 9.7
		CRISTALIZACION LA	100	87.1	5.8 12.9
WILSON	1970	CRISTALIZACION LA	100	93.0	1.0 6.0
BERGVICI	1975.	PAPANICOLAOU	55	67.6	- 32.3

///

R U P T U R A P R E M A T U R A D E M E M B R A N A S

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS PARA DETECCIÓN DE LA
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS FETALES (1932- 1975)

A U T O R	AÑO	PRUEBA	No. DE PACIENTES	EXACTITUD %	FALSOS POS.	ERG.
BERGLIND	1932	AZUL BROMOTIMOL	50	100	-	-
KING	1935	AZUL BROMOTIMOL	314	96.7	0.6	0.6
VAN NUMERS	1935	GRASA PETAL SUDANII.	280	96.5	2.8	0.7
BAPPISTI	1938	NITRAZINA	50	94.0	6.0	0.0
AZE	1940	NITRAZINA	176	97.7	3.8	1.1
BAKROIS	1942	TRICOKO MAFON	275	97.1	-	-
GOLDFINE	1955	PAPANICOLAOU	50	92.0	6.0	2.0
KARDOS Y TAMAS/ SI	1955	CRISTALIZACION LA	-	96.8	-	-
NEUHAUS	1953	CRISTALIZACION LA	530	100.0	0.0	0.0
FAAVOLA	1958	CRISTALIZACION LA		96.0	2.0	0.2
		SUDAN III	254	96.8	1.7	1.5
LANGREDEL	1958	PAPANICOLAOU	130	95.0	50.0	5.0
		CRISTALIZACION LA	150	73.0	12.0	27.0
		AZUL DE METILENO	137	96.0	-	-
HUCK	1959	CRISTALIZACION	237	97.1	0.0	2.9

Cuadro II -A

COMPLICACIONES

PREMATUREZ :

La incidencia de nacimientos de productos prematuros asociada a esta patología en la literatura mundial varía entre 3 a 40 % (2,4,10,16,21,26,). Gunn (3), reportó un 17 % de prematuridad en pacientes que presentaron esta complicación en comparación con el 7% de prematuridad observada en su población obstétrica general.

En 1964, Karchner y cols, (12) reportaron un 32 % de productos prematuros, en comparación al 13.2 % observado en su población obstétrica en general.

AMNIOITIS:

La incidencia del desarrollo de amniotitis en todas las pacientes con esta complicación obstétrica, es difícil obtenerse de la literatura. Russell (21), reportó una incidencia de 5% . Ekvall y cols (5), establecieron en un 11 % de todas las pacientes en estudio y Lunnier y cols (15) , reportaron un 28 % en aquellas mujeres quienes tuvieron un período de latencia mayor de 24 Hrs. Gunn y cols (3), correlacionaron la frecuencia de infección amniótica , el período de latencia y el peso de los productos, observando que el riesgo de desarrollar este problema aumenta proporcionalmente con el período de latencia sin importar el peso del producto o la edad gestacional; en todos los casos estudiados encontró frecuencia de 3.1 % aumentando hasta un 26.4% en periodos de latencia mayores de 24 Hrs. Kappy col (12), concluyeron que la ruptura prematura de membranas puede tener un efecto indirecto sobre la infección materna subsiguiente al iniciar tratamiento agresivo mal valorado con la inducción del parto, con aumento de fracasos de la inducción que regularon posteriormente operación cesárea, resultando aumentada la posibilidad infecciosa .

MORBILIDAD MATERNA :

Solamente algunos autores han reportado la morbilidad materna asociada con la ruptura prematura de membranas. Burchell (4), reporto un incremento de la incidencia con el aumento del periodo de latencia de 1.7 % después de 24 hrs, aumentaba a 8.6 % después de 48 hrs. Brose (2), reporto un incremento de casos asociados con la prematuraz (7.8 %). Lannier y cols (11), establecieron en un 28 % de incidencia de infección materna antes o después del parto .

Lehartz y cols (17), usaron antibióticos profilácticos en un estudio de lo ciego observamos que el feto y el neonato no obtiene efectos benéficos y la morbilidad postparto ascendió significativamente la incidencia de endometritis, parametritis y pielonefritis .

MORBILIDAD MATERNA :

Muy pocos estudios sobre la mortalidad materna cuando por la ruptura prematura de las membranas fetales. Weob (28), reporto 54 casos de muerte materna en un análisis de las estadísticas de mortalidad materna en el estado de California de 1957 a 1965, y como un promedio de incidencia en la ruptura prematura de membranas de un 10 %, calculó que el riesgo de mortalidad por ese acontecimiento era de aproximadamente de 1:5, 401, siendo la causa primaria de muerte en la mayoría de los casos la sépsis.

MORTALIDAD PERINATAL:

En toda la literatura, la incidencia total de la mortalidad perinatal asociada con la ruptura prematura de membranas fetales tiene un rango de 2.6 a 11.0 % (2, 4, 15, 21, 22, 28). La enseñanza obstétrica clásica indica que el problema fetal principal que acompaña a esta complicación es la infección y que este riesgo es directamente proporcional a la duración del periodo de latencia

, no importando el peso del producto o la duración de la gestación, ascendiendo a un total de 22.5 % para periodos mayores de 24 Hrs (2, 4, 9).

Cuando la mortalidad perinatal fue calculada de acuerdo al peso del recién nacido, la incidencia de mortalidad fetal o neonatal se incrementa hasta un 31.5 de niños prematuros (2, 9, 10, 16, 22 25). Russell y Anderson (21) establecieron que el 32 % de la mortalidad perinatal en pacientes con ruptura prematura de membranas estuvo asociado a infección amniótica. Lannier y cols (15), observaron una frecuencia del 50%.

Gunn y cols (9) , en un estudio reportaron una incidencia de muerte perinatal de 4.1 % . Pyles (20) , detectó bacteremia en un 17% de los productos que nacieron 24 horas después de la ruptura de membranas , en comparación con sólo 3 % en los casos de productos que nacieron dentro de las 24 horas, además observó la aparición de líquido teñido de meconio , el sufrimiento fetal y la calificación baja de Apgar cuando el período de latencia era mayor de 24 Horas.

M A N E J O .

Una vez confirmado el diagnóstico de ruptura prematura de membranas y excluida la presencia de corionamniotitis, se valora cuidadosamente la edad gestacional.

Si es mayor de 35 semanas, se efectúa inducción si no aparece el trabajo de parto espontáneo en un plazo de 24 hrs y de no haber contraindicación obstétrica.

Si es menor de 28 semanas, dadas las pocas posibilidades de supervivencia del producto y los riesgos de infección materna, también se induce el trabajo de parto sin esperar el período de latencia.

Cuando la gestación es de 26 a 34 semanas, se somete a amniocentesis transabdominal y previa ultrasonografía para localización placentaria.

El líquido amniótico se somete a cultivo y a pruebas de madurez pulmonar fetal. Si son positivas las pruebas de madurez pulmonar se interrumpe el embarazo. Si son negativas dichas pruebas, pero el paciente tiene cultivo positivo, se efectúa parto parto inmediato mediante inducción fácil u operación cesárea con protección a base de antibióticos durante el evento. Si no se tiene éxito en la amniocentesis, o las pruebas de madurez pulmonar son negativas y el cultivo de líquido amniótico es negativo, la asistencia se basará en los resultados del cultivo vaginal obtenido en el momento del ingreso de la paciente. Si este cultivo es negativo, se tratará a la paciente por medios conservadores o inductores de la madurez pulmonar fetal, seguido por la interrupción del embarazo 48 hrs después de iniciado el último tratamiento mencionado. Si se informa que el cultivo es positivo, se efectúa la interrupción del embarazo en ese momento bajo protección antibiótica durante el mismo y sin administrar glucocorticoides.

En caso de existir corioamniotitis se interrumpe el embarazo por la vía más adecuada de acuerdo a las condiciones obstétricas y se administran antibióticos. (6,8,13,18,25,29).

INDUCCION DE LA MADUREZ PULMONAR :

Ya se habia mencionado que de llevar un manejo conservador vale la pena la inducción de la madurez pulmonar y siempre y cuando los cultivos sean negativos y no haya datos clínicos de toxoinfección.

La madurez fetal es un concepto que trata de definir el estado óptimo del feto y en cuanto a su crecimiento y desarrollo funcional, de tal manera, que al nacer tenga la capacidad y resistencia para sobrevivir a su vida independiente sin menoscabo de su integridad física, biológica e intelectual. (31).

En 1972 Liggins fué el primero en reportar resultados favorables de la inducción de la madurez pulmonar fetal, es decir, la disminución de la morbilidad neonatal por el síndrome de dificultad respiratoria en prematuros mediante la administración de glucocorticoides a la madre. Debido a que este síndrome es el responsable de la mayor parte de la morbilidad neonatal asociada al parto prematuro, ha despertado un gran interés poder modificar la madurez pulmonar fetal, aunque esto no implica que exista madurez en otros órganos y sistemas. (32).

Actualmente se conoce que además de los glucocorticoides existen otros fármacos capaces de modificar la madurez pulmonar y dentro de ellos se citan los siguientes : Bromhexina, téroxina, heroína, etanol, prolactina, betamiméticos y la ruptura prematura de membranas ; Además se ha visto que el estrés fetal, mediante la liberación endógena de corticoides, ya sea por sufrimiento crónico o incluso durante el parto,

P A R T O P R E T E R M I N O

FACTORES QUE MODIFICAN LA MADUREZ PULMONAR .

- / GLUCOCORTICOIDES
- - BROMHEXINA
- - TIROXINA
- - HEROINA
- - ETANOL
- - AMINOFILINA
- - PROLACTINA
- - BETAMIMETICOS
- - RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS
- - PARTO VAGINAL.

Tabla. 1

Ver texto para explicación.

bajo de parto normal se asocia a una menor incidencia de SIRS (síndrome de insuficiencia respiratoria idiopática) cuando se compara con fetos nacidos sin stress, por ejemplo, mediante operación cesárea. (31) .

La presentación de SIRS depende de la insuficiente producción por los neumocitos II alveolares de fosfolípidos y proteínas que ejercen un efecto surfactante, modificando la tensión superficial de la membrana alveolar, para evitar el colapso y la atelectasia de las unidades respiratorias. Estos fosfolípidos están constituidos en su mayor parte por la dipalmitoil lecitina o fosfatidilcolina dipalmitica, y en una proporción mucho menor por fosfatidil glicerol y otros lípidos. De aquí que todos los factores mencionados que favorecen la madurez pulmonar lo hacen mediante la estimulación de la síntesis o liberación de substancias surfactantes.

El metabolito VIII de la bromhexina estimula la producción de surfactante aunque su mecanismo no es conocido y la experiencia en humanos es limitada. La tiroxina se ha encontrado en valores bajos en recién nacidos que presentan SIRS, lo que sugiere algún papel estimulador de mecanismos enzimáticos de esta hormona. En las pacientes adictas a heroína hay alteraciones metabólicas que producen un estímulo suprarrenal aumentando la secreción de corticosteroides endógenos lo que disminuye la frecuencia de SIRS en neonatos prematuros de madres adictas.

El etanol mediante la oxidación de la deshidrogenasa alcoholica aumenta la síntesis de lípidos, e incrementa directamente la secreción de corticoides. La prolactina estimula síntesis de ac. grasos, y al parecer aumenta la incorporación del ácido palmítico al glicerofosfolípido. Los betamiméticos, favorecen la liberación del surfactante y probablemente disminuyan, la presencia

atelectasias mediante efectos broncomotores directos directos. Sin embargo, no se tiene un conocimiento exacto de los mecanismos de acción de estas drogas, y menos aún, de su uso clínico en humanos para inducir la "Madurez pulmonar". En la actualidad, los únicos fármacos utilizados que han demostrado efectos favorables sobre la producción de surfactante, en casos específicos, son los glucocorticoides, por lo que trataremos más ampliamente de ellos. (31 33) .

Los glucocorticoides son hormonas normalmente producidas en forma endógena que tienen múltiples y complejos efectos en todas las células del organismo, mediante por receptores citoplasmáticos, que van a actuar en el núcleo modificando la transcripción del DNA al RNA mensajero, que a su vez va a determinar la síntesis inespecífica de enzimas en los micronomas. En el pulmón, aunque no se conoce su mecanismo exacto de acción induce la producción de surfactante. La administración de hidrocortisona, se acompaña de un aumento de los valores de lecitina del líquido amniótico, modificándose los índices de madurez pulmonar con una disminución consecuente del SIRI neonatal; sin embargo, la administración de betametasona NO modifica estos índices a pesar de tener también un efecto benéfico sobre la madurez pulmonar, por lo que el mecanismo debe ser más complejo. (34).

En diversos estudios clínicos, a partir de los de Liggins y Howie, se ha reportado un efecto benéfico sobre la madurez pulmonar de la administración de glucocorticoides antes del nacimiento, sin embargo, estos se presentan solo cuando se administran durante cierto periodo " susceptible " de la gestación. Este periodo crítico se ha situado por la mayoría de los autores entre 26 - 34 semanas, y más específicamente, de las 28 a 32, en que los neumocitos no tienen aún la suficiente capacidad para secretar surfactante pero tienen ya la infraestructura necesaria para poder ser inducidos. (34).

El siguiente punto de interés ha sido determinar el tiempo que se requiere para observar su efecto, y el tiempo que dura el mismo. En general se ha visto que el efecto empieza a presentarse a las 24 horas de iniciando el tratamiento, y es óptimo 24 horas después de terminarlo, durante su acción aproximadamente 7 días, por lo que la administración de glucocorticoides no es útil cuando el nacimiento antes de 24 horas o después de 7 días, para mantener el efecto.

De los agentes empleados, la hidrocortisona y cortisona por vía IV tienen la vida media más corta y el efecto más rápido, siguiendo en orden decreciente la prednisona y metil prednisona, y siendo los de efecto más tardío y prolongado la betametasona y la dexametasona.

Las dosis que se recomiendan, en términos generales, son: para la hidrocortisona 1 Gr IV cada 8 hrs durante 24 hrs; y para la betametasona y dexametasona 12 MG IM en dos dosis consecutivas con un intervalo de 24 hrs. En nuestro Hospital así como también en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 de la Ciudad de México se utiliza la dexametasona a dosis de 4 mgs IM cada 8 hrs durante 48 hrs es decir, 6 dosis. El uso de la amniocentesis para pruebas de madurez pulmonar con el objeto de valorar la efectividad de la terapia, es muy discutido, ya que como mencionamos anteriormente, su uso no siempre se acompaña de modificaciones de los fosfolípidos del LA, a pesar de tener un efecto profiláctico sobre la presentación del SIRS. Esto es especialmente cierto para la betametasona (35).

El uso clínico de corticoides requiere indicaciones muy precisas con beneficios demostrables en cada caso en particular, y ya que tienen efectos multisistémicos, y esto hace que tengan un número de efectos potenciales indeseables. (34, 36, 37). Los glucocorticoides tienen efectos directos sobre el crecimiento y peso corporal disminuyéndolos; tienen efectos inmunodepresores aumentando la susceptibilidad a infecciones;

PARTO PRETERMINO

INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

EPECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

- FAVORECEN LA MADUREZ PULMONAR
- .- TRASTORNAN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS
- .- DISMINUYEN PESO Y CRECIMIENTO CORPORAL
- .- DEPRESION INMUNOLOGICA
- .- ANORMALIDADES NEUROLOGICAS Y EN EL EEG
- .- MUERTE FETAL EN CASOS DE INSUFICIENCIA PLACENTARIA.

Tabla. 2

Algunos de los efectos reportados de los glucocorticoides aunque existe gran controversia sobre su magnitud real en el humano y sus posibles consecuencias, así como posibles diferencias entre distintos tipos de glucocorticoides.

PARTO PRETERMINO

INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR .

REQUISITOS

- .- INDICACION PRECISA.
- .- ALTO RIESGO DE MUERTE POR SÍNDROME NEONATAL
- .- EDAD GESTACIONAL ENTRE 25 A 34 SEMANAS
- .- AUSENCIA DE PROCESOS INFECCIOSOS

Tabla. 3

REQUISITOS PARA LA UTILIZACION DE GLUCOCORTICOIDES.

Producen alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y dificultan la transferencia materno fetal de glucosa; ocasionan anomalías electroencefalográficas y condicionan una mayor incidencia de hemorragia intraventricular; hay casos reportados de muerte fetal, principalmente en situaciones de insuficiencia placentaria severa (Hipertensión); dependiendo de la acción mineralocorticoide de cada compuesto favorecen la retención de agua y el edema agudo pulmonar cuando se asocian a betamiméticos; existen otras muchas alteraciones reportadas fundamentalmente en animales. Sin embargo en los humanos no se han demostrado consistentemente estos efectos, tal vez por la escasez de estudios a largo plazo y existe la controversia entre los centros perinatales que lo usan ampliamente sin efectos colaterales graves aparentes, los Hospitales que los utilizan cautelemente solo en pacientes rigurosamente seleccionados, y los que definitivamente no los utilizan considerando que la adecuada atención neonatal es más significativa sobre los resultados perinatales (31, 32 38).

En general podemos concluir que el uso de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar en el parto pretérmino depende que se cumplan indicaciones precisas. En decir en el lugar que se trata de un feto pretérmino cuyo edad gestacional este entre 26 y 34 semanas y preferentemente entre las 28 y 32 semanas; que se prevea un parto entre 24 hrs y 7 días y que se considere que ese feto en particular este expuesto a un riesgo muy alto de muerte por SIRS neonatal y en su lugar que no existan contraindicaciones para el uso de glucocorticoides siendo las principales, la sospecha de infección bacteriana o viral a cualquier nivel y la presencia de trastornos del metabolismo de los carbohidratos (diabetes) con alto riesgo de descompensación.

R U P T U R A P R E M A T U R A D E M E M B R A N A S

ESTUDIO CLINICO:

El presente estudio se realizó en el Hospital General Regional No. 36 " San Alejandro " del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de Puebla; Pue . del mes de mayo de 1987 a septiembre del mismo año.

En mayo de 1984 , al efectuar estudios con liquido amniótico observé que al calentar en una laminilla material obtenido del orificio externo del cervix de pacientes embarazadas o con embarazo en primer trimestre con membranas integrae daba un color café; Al calentar al calentar una laminilla con liquido amniótico obtenido por amniocentesis o de material del orificio externo de pacientes con diagnóstico de ruptura prematura de membranas el color fué blanco.

El objetivo del presente estudio es comprobar la eficacia diagnóstica de esta prueba a la que también se le ha llamado " Prueba de la flama ", en casos de ruptura prematura de membranas con otros procedimientos cuya exactitud está demostrada , como la cristalografía y el diagnóstico clínico , para determinar la posible utilidad clínica de este procedimiento en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS .

El estudio esta constituido por por 115 casos , los cuales se dividieron en dos grupos , el primero o grupo problema formado por 65 casos de pacientes que ingresaron al hospital con el diagnóstico de ruptura prematura de membranas o duda de ruptura de membranas , y los restantes 50 casos integraron el control y a todos ellos se le tomo la muestra al momento de la amiotomía con embarazo de termino en trabajo de parto .

Para realizar la prueba es necesario contar unicamente con una lampara de alcohol , dos laminillas portobjetos, cerillos, pipeta con bulbo de hule , espéculo vaginal y material de canal endocervical . Se coloca el espéculo vaginal, se localiza el cérvix y se toma la muestra , con el material obtenido con la pipeta del canal endocervical un centimetro por dentro del orificio externo y otra muestra del fondo de saco posterior , el material se extiende sobre la laminilla y ésta se expone a la flama del mechero de alcohol hasta su secado . La interpretación se hace en forma inmediata por la coloración que adquiere la laminilla al ser calentada, Café si la prueba es negativa y blanca si es positiva.

El criterio de comprobación de la ruptura de membranas fué la evolución clinica del embarazo y del parto ; Comprobación clinica de membranas rotas durante el trabajo de parto, aparición de datos de amniotia o de infección en el producto , etc-.

Se dio manejo estadístico determinando la sensibilidad y especificidad de cada uno de los procedimientos examinados.

RESULTADOS

La ruptura prematura de membranas es más frecuente que sucede en embarazos de término, sin embargo, en nuestro grupo de estudio, se encontraron pacientes con embarazo desde 21 semanas; con 22 casos, de 35 semanas o menor y el resto 43 casos con más de 35 semanas de gestación. en el grupo control no incluimos embarazos con edades gestacionales pequeñas. 51 casos entre 35 y 40 semanas y 12 casos con más de 40 semanas (Cuadro III y IV).

Otro de los factores que dificultan la demostración de la ruptura de membranas, es el tiempo al momento de hacer el diagnóstico. 39 de nuestros casos tenían menos de 24 horas de la ruptura, 12 entre 24 y 48 hrs y 14 con más de 48 hrs, de las cuales 5 tenían más de 72 hrs (Cuadro V).

Con el grupo control en lo cual se hizo la prueba posterior o la amniotam, a lo cual se les practico la prueba de la flama y la cristalografia, encontrando con la flama 48 positivas y los falsos negativos y con la cristalografia 49 positivas y una falsa negativa. (Cuadro VI).

El grupo problema estuvo integrado por 40 casos donde se comprobó la ruptura prematura de membranas, y 29 casos, en los cuales el diagnóstico de sospecha se desvirtó. en los 40 casos de ruptura prematura de membranas con la prueba de la flama tuvimos una falsa negativa, en comparación de dos falsos negativos de la cristalografia, y 4 del de diagnóstico clínico. En cuanto al grupo en lo cual se desvirtó RPM tuvimos una falsa positiva con la prueba de la flama y la cristalografia y dos falsas negativas con la del diagnóstico clínico (Cuadro VII).

R U P T O R A P R E M A T U R A D E E M B A R A Z O S

GRUPO CONTROL

EDAD DEL EMBARAZO (SEMANAS)	No. DE CASOS
36	1
37	2
38	6
39	13
40	16
+ DE 40	12

Cuadro III-
GRUPO PROBLEMA

EDAD DEL EMBARAZO (SEMANAS)	No. DE CASOS
21- 25	5
26 - 30	2
31 - 35	15
36 - 40	20
+ DE 40	15

Cuadro IV.

R U P T U R A . P R E M A T U R A D E M E M B R A N A S

GRUPO PROBLEMA

TIEMPO DE RUPTURA (HORAS)	No. DE CASOS.
0 - 6	9
7 - 12	12
13 - 18	10
19 - 24	8
25 - 48	12
49 - 72	8
+ DE 72	6

Cuadro V

R U P T U R A P R E M A T U R A D E M E M B R A N A S

GRUPO CONTROL

P R U E B A	OBTENCION MATERIAL	No. DE CASOS	POSITIVAS	FALSAS
PLACA	AMNIOTOMIA	50	48	2 #
CRISTALOGRAFIA	AMNIOTOMIA	50	49	1 #

LIQUIDO AMNIOTICO PRANCAMENTE MECUNIAL

Cuadro VI.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

GRUPO PROBLEMA.

PRUEBA	REM COMPROBADAS		SIN RPM.			
	No. DE CASOS	POSITIVAS	FALSAS NEGATIVAS	No. DE CASOS	POSITIVAS	FALSAS POSITIVAS
PLANA	40	39	1	25	24	1
CRISTALOGRAFIA	40	38	2	25	24	1
CLINICA	40	36	4	25	21	4

Cuadro VII.

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

ESPECIFICIDAD		ESPECIFICIDAD
PLANA	97.5	94.73
CRISTALOGRAFIA	95.	94.73
CLINICA	90.00	84.00

Cuadro VIII.

La confiabilidad de esta prueba fué superior en cuanto a sensibilidad que la cristalografía, ya que la prueba de la flama 97.5 en comparación con 95% de la cristalografía y 90 del diagnóstico clínico y en cuanto a la especificidad, la prueba de la flama y la cristalografía fueron similares con 94.73 y superiores al diagnóstico clínico con 84. (Cuadro VIII).

COMENTARIO:

Es bien conocido el dilema del diagnóstico correcto de la ruptura prematura de membranas, así como las consecuencias de un mal manejo basado en un diagnóstico incorrecto. Muchos y variados son los factores que influyen en los métodos diagnósticos de ruptura de membranas en los cuales se encuentran la edad del embarazo y el tiempo transcurrido de la ruptura de membranas al momento de la toma de la muestra, ya que entre más pequeño es el embarazo, con frecuencia el líquido amniótico es escaso, lo mismo sucede con un período de latencia prolongado, aumentando la posibilidad de falsas negativas (7) .

En los dos grupos que forman este estudio, los embarazos eran de 36 semanas o más, en todos los casos las muestras se tomarán por amniocentesis durante el trabajo de parto. En cuanto al grupo problema, un grupo considerable de casos se encontraba con semanas de 36 semanas, de los cuales 7 eran de menos de 30 semanas. En relación al tiempo transcurrido entre la ruptura prematura de membranas y la toma de la muestra en 39 casos fueron entre las primeras 24 horas y el resto de más de 25 horas existiendo 6 casos de más de 72 hrs

Se presentaron en el grupo control dos falsas negativas con la prueba de la flama y una con la cristalografia, debido a muestras contaminadas con abundante muconio durante la laminotomia, lo que dificulta la interpretacion de la prueba y en grupo problema una falsa negativa con la prueba de la flama y dos con la cristalografia, observando que en los casos en las cuales las muestras se encontraban contaminadas con exceso muconio, no incluia en la interpretacion de la prueba de la flama.

Con respecto al tiempo transcurrido entre la ruptura de las membranas y la toma de la muestra parece que no influye en su interpretacion, es suficiente una pequena muestra de secrecion de canal endocervical tomada con la pipeta como sucede con la nitrazina, la cual aumenta su frecuencia de falsas negativas mientras mas prolongado es el tiempo de latencia.

Algunas otras pruebas, entre ellas la mas usada en nuestro medio que es la cristalografia, con frecuencia da falsas negativas por la contaminacion con la sangre, o la presencia de leucorrea, lo que no sucedio con nuestra prueba, observando que el unico factor que influyo en los resultados fué la presencia de abundante muconio. Otro de los factores que se observó influyen en la presencia de falsas negativas en la prueba de la flama, es la exposicion a la flama en un mechero en un tiempo excesivo, recomendando que la laminilla se retire de la flama en cuanto la muestra se seque; ya que si se prolonga su calentamiento, todas las muestras nos daran una coloracion café por carbonizacion de la misma.

En los 25 casos en los cuales se descartó el diagnóstico de ruptura de membranas , tuvimos una falsa positiva en nuestro estudio, así como una falsa positiva en la cristalografía y 4 en el diagnóstico clínico . Esto es ocasionado porque a la exploración observamos la presencia de leucorrea o hidrorrea, en algunas ocasiones fluidas, lo que puede confundirse con líquido amniótico . Con lo que respecta a la cristalografía esta bien demostrado que en el 5 al 30 % de todos los embarazos , el moco cervical puede presentar el fenómeno de cristalización, sin que este fenómeno este ocasionado por el líquido amniótico. Otro de los factores que ocasiona la formación de cristales es la contaminación de la muestra con orina . En la falsa positiva de nuestro estudio no encontramos una explicación, ya que en su interpretación no influye la presencia del fenómeno de la cristalización y creemos que fué debido a un error de interpretación del color.

Los resultados de este nuevo método son superiores en cuanto a sensibilidad en 2.5 a la cristalografía y muy superiores al diagnóstico clínico en 7.5 . y en cuanto a la especificidad los resultados son similares a la cristalografía y superiores al diagnóstico clínico en 10.73. con lo hemos observado que este nuevo método se encuentra con mejores resultados que los obtenidos con otras pruebas , pero además otra de las ventajas es su sencillez para realizarla y que no se necesita personal especializado para su interpretación , como sucede en las pruebas por tinción o citología , ya que unicamente necesitamos una pequeña muestra del material obtenido del canal endocervical , una laminita y un mechero , de lo cual se puede disponer en cualquier centro de trabajo , además es importante hacer notar a su bajo costo y que la ventaja más importante de este método es la interpretación inmediata con lo cual tenemos oportunidad de hacer un diagnóstico oportuno y planear las

medidas terapéuticas adecuadas , además nos queda el recurso de hacer una interpretación de la luminilla que se flameo con la observación del fenómeno de la cristalización del líquido amniótico , el cual se hace más ostensible que con el método habitual lo que se le llamado cristalografía flameada, por lo que creemos que esta prueba va a ser de gran utilidad en los lugares en donde no existen recursos diagnósticos médicos.

CONCLUSIONES

- 1.- La prueba de la flama es simple en su ejecución y de bajo costo.
- 2.- No necesita personal especializado para su interpretación, ni técnicas de tinción ni microscopio.
- 3.- Es un método libre de riesgos por no ser técnica invasiva, y no se altera por contaminantes vaginales.
- 4.- Se obtienen resultados con exactitud elevada.
- 5.- Se comprueba que el estudio de la flama, es un procedimiento diagnóstico de gran sensibilidad y especificidad, para el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas fetales.
- 6.- Se dispone de cristalografía flameada.
- 7.- Por sus múltiples ventajas, es un procedimiento con grandes probabilidades de aplicación en nuestro medio.

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

- 1.- Averette, H.E. ; Hogman , B.C.; Cytodiagnosis of rupture fetal membranes. Am J. Obst Gynecol. 87.226. 1963,
- 2.- Brusse ,K.; Spontaneous rupture of the membranes. Am J. Obst Gynecol . 81.1086. 1961
- 3.- Drossens , I.; Gordon H; The cytological diagnosis of rupture membranes using Nile Blue sulphate staining Am .J. Obst Gynecol 72:342, 1965.
- 4.- Burchell. C.; Premature spontaneous rupture of the membranes. Am J. Obst Gynecol. 88. 251. 1964
- 5.- Ewall , L.D.; Wixed, W.G. Spontaneous premature rupture of the fetal membranes . Am J. Obst Gynecol 81.848.1961
- 6.- Hayes, J.A.; Hasson. A.A. management of premature of the membranes. Obst Gynecol 52.17.1978.
- 7.- Friedman , H.L. ; McEllin, T.W. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Am J. Obst. Gynecol 104. 544.1969
- 8.- Varite ,T. ; Premature rupture of the membranes. The enigma of the obstetricians. Am J Obst Gynecol 151.1001.1985
- 9.- Gunn, O.G.; Mitchell, D.R. ; Premature of the fetal membranes. 106. 469.1970
- 10.- Hellman, L.; Fritchard, ; Obstetric de Williams . Ed . 1978. Interamericana. 345-352.
- 11.- Ianneta, O.; A new simple test for detecting rupture of fetal membranes . Obst Gynecol 63.575.1984.
- 12.- Kurchner ,S. Gitler, M. Ruptura prematura .anfisic de 1000 casos . memoriae IJornada Medica dienal del H70 No. 1. IASS. 45. 1964.
- 13.- Kappy, K.A. ; Centrallo , G. L. Premature rupture of the membranes ; A conservative approach .Am J.Obst Gynecol 134; 655, 1969.
- 14.- Kovacs , D.; Crystallization test for the diagnosis of rupture of the membranes. Am J Obst Gynecol. 83.1257.1962.
- 15.- Lannier , L.R.Jr. Scarbrough, R.M. Incidence of maternal and fetal complications associated of rupture of the membranes before onset of labor. Am J Obst Gynecol 93. 338.1965.

- 16.- Leberz , T. B. ; Boyce, C. R. Premature rupture of membranes. Am J. Obstet Gynecol . 81; 658. 1961.
- 17.- Leberz, T. B. Hallmann , L. P. Double blind study of premature rupture of the membranes . Am J Obstet gynecol . 87; 218. 1963.
- 18.- Nead, F.; Asistencia a la paciente con ruptura de membranas. Clinicas de ginecología . 2; 245. 1980.
- 19.- Jverstrat, E. W. Romney, S, L. Premature rupture of the membranes. Am J. Obstet Gynecol. 96.1036. 1966.
- 20.- Fyles, C. V. Steg, H. Controlled study o f the influence of the newborn of prolonged premature rupture of the amniotic membranes and/or infection on th mother. Pediatrics. 31. 608. 1963.
- 21.- Russell, K. P. ; Anderson , G. V. ; The aggressive management of ruptured the rupture membranes. Am J Obst Gynecol . 83. 330 , 1962.
- 22.- Sacks, M.; Baker, T. s. Spontaneous premature rupture of the membranes. Am J Obstet gynecol . 97. 888. 1967.
- 23.- Smith, R. A.; A tecnica for the detection of the rupture of the membranes. Obstet Gynecol 48. 172. 1976.
- 24.- Smith, R. W.; Collings, D. A. Amniotic fluid cristallization test for rupture of membranes . Obst gynecol 20.. 655. 1962.
- 25.- Sociedad de Médicos Cirujanos del Hospital de Gineco-obstetricia No. I- 4. IMSS , procedimientos en Obstetricia. 33. 1385.
- 26.- Taylor, S. S. Morkan , L. I. Spontaneous premature rupture of the fetal membranes . Am J Obst Gynecol 82.1341.1961
- 27.- Aricomi, V.; Hall, J. E. Arborization test for the detection of rupture fetal membranes. Obstet gynecol 27. 275. 1966
- 28.- Webb, C. A.; Fetal death associated premature rupture of the membranes . Am J. Obstet Gynecol. 98.594.1967.
- 29.- Webster, A. Management of premature rupture of the fetal membrane. Obst Gynecol. Surv. 21. 485. 1969.
- 30.- Tulfvich, B. M. ; Rptura premature de membranas fetales. Valoración en los métodos diagnósticos. Temas de Maestría UNAM. 1971.
- 31.- Archambor, S. Short, V. Perspectivas en la insuccion de la madurez fetal. Ginec. Obstet Mex. 1973. 44(253) 223.242.

- 32.- Liggins, G. C. ; Howie, R. H. A Controlled trial of the antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress Syndrome in premature infants. Pediatrics 1972. 50. 515 .
- 33.- Karchmer, S.; Inductores de madurez pulmonar. XXV . Reunion nacional de Ginecología y Obstetricia. México.
- 34.- Beck, J. C.; Johnson, J.W. G. Administración materna de Glucocorticoides . Clin. Obstet Ginecol. 1980.23(1)89.109.
- 35.- Arias P.; Knight A. B. ; β -Adrenergic therapy in the management of preterm labor. In Zuspan Op Cit.p. 31-40
- 36.- Bishop, E. A. Administration of esteroïds for acceleration of fetal lung maturity. Yes or No ? In Zuspan P. P Controversy in Obstetrics and Gynecology. W. B. Saunders co. 1983. p-174- 177.
- 37.- Seeden, A.E. ; Antenatal prevention of respiratory distress syndrome with maternal glucocorticoids administration . In Zuspan Op.C. P. 212- 224.
- 38.- Zuspan. P. P. administration of steroids for acceleration of fetal lung maturity. Edit. Comment . In Zuspan Op. Cit. P. 212- 13.