

11237

2ej
58.



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

"ASPIRADO GASTRICO EN EL RECIEN NACIDO
SU UTILIDAD EN EL DIAGNOSTICO POSTNATAL
INMEDIATO DE LA ENFERMEDAD DE MEMBRANA
HIALINA."

Tesis de Postgrado

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A

DR. MAXIMINO MELGAREJO GUTIERREZ

HOSPITAL GENERAL "IGNACIO ZARAGOZA"

I. S. S. S. T. E.

1 9 8 2

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Maximino Melgarejo Gutierrez', written over the text of the hospital and institution.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

I N D I C E:

- I ASPECTOS HISTORICOS
 - II CONSIDERACIONES GENERALES
 - III COMPOSICION Y FORMACION DEL -
SURFACTANTE PULMONAR.
 - IV FISIOPATOLOGIA
 - V DIAGNOSTICO PRENATAL
 - VI DIAGNOSTICO POSTNATAL
 - VII PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO
- OBJETIVOS
- MATERIAL Y METODOS
- RESULTADOS
- DISCUSION
- CONCLUSIONES.

ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINAI.- ASPECTOS HISTORICOS

Desde la última revisión de la E.M.H. por Avery y Cols. en 1975 - los 30 años posteriores a la primera descripción clínica de neonatos con esta enfermedad, han sido caracterizados por una extensa investigación, (1). Para sumarizar brevemente, los primeros 50 años de estudio de esta enfermedad, estuvieron enfocados a las descripciones patológicas y hasta mediados del siglo, aparecen las primeras descripciones clínicas (2) (3). Cronológicamente en el año de 1903, la descripción inicial de la membrana hialina pulmonar fué considerada por Hochleim como la aspiración del líquido amniótico; 20 años después, aparece la primera descripción inglesa de la enfermedad en asociación con neumonía neonatal. De 1925- a 1949 prevaleció la opinión de que la membrana hialina pulmonar resultaba de la aspiración de contenidos del saco amniótico (Membrana de "Vernix"); otras causas incluyeron, la degeneración del epitelio alveolar y las anomalías del desarrollo. En 1950, (4), - un intervalo de aire fue propuesto como requisito para el desarrollo de la enfermedad la cuál estaba especialmente asociada con la prematuridad, la anoxia fetal, diabetes materna y con la operación cesárea. En los 4 años siguientes, (5) se distingue el patrón radiográfico de los casos de atelectasias generalizadas neonatales, de la apariencia radiográfica de la aspiración de detritus amnióticos. En el año de 1953 a 1957, la E.M.H. se atribuyó a la trasudación después del daño y se demostró consistía principalmente de fibrina y de detritus celulares atrapados en forma de "red". (6).

En 1955-56, (7), la aclaración del patrón clínico como el síndrome de distress respiratorio con un característico complejo sintomático, permitió la cuantificación de la severidad. Entre 1955-57 (8) se descubre el surfactante pulmonar en la espuma del edema pulmonar y en extractos pulmonares. De 1954 a 1959, (9) las principales anomalías de la función pulmonar en la EMH, son elucidadas. En el año de 1959, (10) se demuestra la deficiencia del surfactante pulmonar en infantes que sucumbieron a la EMH. Para el año de -- 1961, (11) se observa una importante disminución de la mortalidad neonatal con los cuidados intensivos dirigidos hacia satisfacer -- las necesidades metabólicas. Entre 1965-67, (12) se demuestra disminución de la fosfatidilcolina en la EMH. De 1965 a 1970, (13) se observa mejoría de la supervivencia en la EMH con la ventilación asistida. En 1971, (14) es posible la predictabilidad de la relación L/E en el líquido amniótico; en ese mismo año, (15) se observa mortalidad y severidad marcadamente reducidas con el uso de la presión positiva continua, y así mismo, se demuestra la efectividad de los cuidados perinatales regionalizados. En 1973, (16) se ensaya la prevención de la EMH con la administración prenatal de esteroides a la madre.

Actualmente no solamente la fisiopatología está bien documentada -- sino que los principales avances han ocurrido en la terapia y en -- la predicción prenatal con énfasis en la prevención de la enfermedad.

II.- CONSIDERACIONES GENERALES

La enfermedad de la membrana hialina es la causa más importante de morbilidad neonatal en el recién nacido de pretérmino, (17). El proceso fundamental es una deficiencia del surfactante pulmonar (18). Esta substancia, producida por células de la capa alveolar, capacita al recién nacido de término sano a emerger seguramente de su medio acuático intrauterino y a existir seguramente en el aire. Así sabemos, que el establecimiento de la función respiratoria al nacimiento, depende de la expansión y conservación de las unidades de recambio gaseoso, del aclaramiento de los líquidos pulmonares y de la seguridad de un riego pulmonar adecuado. En muchos prematuros y recién nacidos de alto riesgo, las deficiencias del desarrollo o algunos acontecimientos perinatales desfavorables, muchas veces dificultan la transición "suave" en lo que se refiere a la adaptación respiratoria neonatal normal. Si la anomalía compromete la producción y secreción del surfactante hacia el interior del alvéolo, el resultado es la EHM, (19). Esta enfermedad es la causa más común de muerte neonatal en los EE.UU, muriendo aproximadamente cada semana, 200 a 500 recién nacidos de pretérmino por este hecho, (17), y el 50 a 70% de los prematuros por esta razón. El mecanismo común que falla en estos neonatos, es la inadecuada presencia de surfactante pulmonar en los revestimientos saculares que determina falla en el intercambio gaseoso pulmonar en la vida extrauterina.

Este activo material surfactante, es fundamentalmente lecitina y en menores cantidades, fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol, (20). (Ver tabla 1).

III.- COMPOSICION Y FORMACION DEL SURFACTANTE PULMONAR

En el feto humano son dos las vías que se siguen en la formación del surfactante activo por los fosfolípidos:

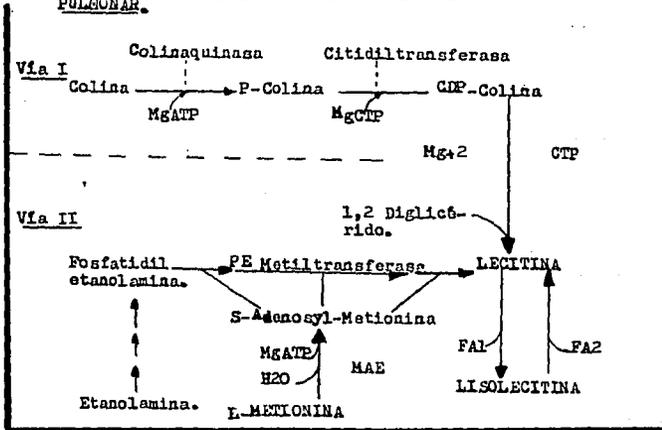
a).- Difosfato de Citidínocolina (DC Colina) + D- α -diglicérido=Lecitina (por la vía de la incorporación de la colina); b).- Fosfatidiletanolamina + 2CH₃=Fosfatidildimetiletanolamina + CH₃=Lecitina (por la vía de la metilación). Los carbonos beta de los ácidos grasos son diferentes en las lecitinas formadas; el carbón beta en la primera vía es el ácido palmítico y en la segunda vía es el ácido mirístico. El surfactante pulmonar es complejo bioquímicamente, pero su principal componente como se mencionó, es un fosfolípido usualmente medido como lecitina, (21) (Ver fig. 1). - Shelley y Cols. (22) en 1979, reportan que no solamente la cantidad sino que también la precisa composición del surfactante pulmonar fosfolípido activo puede ser importante en la determinación de si un recién nacido adquirirá o no la EMM. En el pulmón fetal entre las 18 a 20 semanas se observa poca actividad por estas vías mencionadas. Para las 20 a 24 semanas de gestación la vía de la metilación aparece y persiste hasta el nacimiento. Los recién nacidos de término tienen ambas vías activas.

(Tabla-1)

COMPOSICION DEL MATERIAL SURFACTANTE PULMONAR

<u>COMPONENTES QUIMICOS</u>	<u>FRACCIONES DE LIPIDOS</u>	<u>FOSFATIDILCOLINA</u> <u>AC. GRASOS COMPONENTES</u>
(%)	(%)	(%)
Lipidos..... 85	Fosfatidilcolina.... 75	Palmitato (16:0)...71
Proteinas..... 13	Lipidos neutros.... 9.1	Miristato (14:0)... 6.1
Hexosa..... <1.7	Colesterol..... 6.6	Estearato (18:0)... 3.6
Acido nucleico.... <0.7	Fosfatidiletanolamina.6.3	Palmitolato(16:1)...11
'	Esfingomielina..... 2.1	Oleato (18:1)... 3.9
Hexosamina <0.5	Lecocetina 0.9	Na identificado.... 3.6

(Figura 1.)

VÍAS PARA LA BIOSÍNTESIS DE LA LECITINA PULMONAR.

A las 35 a 37 semanas, la síntesis del surfactante puede ser fácilmente inhibida por el stress perinatal, como lo es la hipotermia, la hipoxia y la acidosis, pero en este mismo período se observa un incremento del difosfato de citidilcolina.

El porcentaje de Lecitina/Esfingomielina y los demás fosfolípidos en el afluyente pulmonar es pequeño a las 32 semanas de gestación. Entre las 32 a 36 semanas, la relación L/E es 1:1, -posteriormente la lecitina se hace mayor por aumento en su producción, (23). A comienzos de la década de los 60s., la frecuencia calculada de la E.M.H. para recién nacidos menores de 28 semanas de gestación era del 60%, para los de 32 a 36 -semanas, del 15 al 20% y de las 37 semanas o más, del 5%.

Desde esa época hasta ahora, mejoraron los métodos diagnósticos y la comprensión de su fisiopatología, sin embargo, aumentaron las complicaciones y las secuelas relacionadas con la enfermedad y sus diversos tratamientos en el afán de disminuir la morbi-mortalidad. (24) (25).

IV.- FISIOPATOLOGIA

A las 14 semanas de gestación, el pulmón fetal es una protrusión en el intestino anterior y está formado por tejido mesenquimatoso en círculos concéntricos de aspecto granular, formados por células voluminosas llenas de glucógeno; a partir de las 20 semanas, la protrusión es mayor, hay espacios aéreos potenciales, pero se han desarrollado muy pocos capilares que se encuentran en contacto con ellos.

El glucógeno todavía abunda y algunas células de revestimiento (Tipo II) ahora contienen cuerpos laminares; a las 22 semanas, los capilares han comenzado a establecer contacto estrecho con las células del revestimiento, de manera que a las 24 semanas la invasión de capilares está más avanzada, pero los espacios aéreos siguen siendo más pequeños. A las 26 semanas, se observan espacios aéreos mayores con los capilares en contacto estrecho. Todavía no se han formado los verdaderos alvéolos. A las 28 semanas pueden distinguirse conductos alveolares y bronquiolos respiratorios, con aumento del área de difusión aire-sangre. El material laminar de las células tipo II ha aumentado, el glucógeno ha disminuido y las células del tipo II se están diferenciando en la célula más delgada o tipo I. A las 30 semanas está progresando la formación de alvéolos y resulta prácticamente completa a las 34 semanas, de manera, que --

Los espacios aéreos ahora están revestidos de epitelio tipo I - en estrecho contacto con la red capilar y las células maduras del tipo II, están llenas de cuerpos laminares y situadas en zonas de unión, (19). Fueron los trabajos iniciales de Avery - y Mead quienes demostraron una tensión superficial aumentada - en extractos de pulmones de neonatos muertos por la E.M.H. lo que permitió comprender el papel del surfactante en la patogenia de la enfermedad. Klaus y cols. demostraron que el constituyente principal del surfactante, es la Dipalmitol-Lecitina. Varios estudios demostraron que los fosfolípidos con acción - tensio-activa y las proteínas enzimáticamente activas, eran -- sintetizadas y almacenadas dentro de las células en gránulos- secretores unidos a la membrana, llamados cuerpos laminares,. En etapa temprana de la gestación, las células contienen - - grandes reservas de glucógeno que gradualmente disminuye a medida que progresa la gestación y aumenta por su parte, la presencia de cuerpos laminares fosfolípidos. Por la acción de influencias múltiples, los cuerpos emigran hacia la superficie de la célula y son liberados por la fusión de la membrana - y por el mecanismo de exocitosis hacia la luz de los alvéolos entonces el fosfolípido surfactante, recubre los alvéolos y - y disminuye la tensión superficial en la interfase gas-líquido, (26).

Entre las causas que determinan que el surfactante pueda estar presente inadecuadamente antes del nacimiento, se cuentan, (25):

- 1.)- Extremada inmadurez de las células alveolares.
- 2.)- Disminución o deterioro del surfactante, resultante de la transición fetal y del temprano stress neonatal.
- 3.)- Deterioro del mecanismo de relación de la surface de los fosfolípidos activos entre la membrana limitante de las células del tipo II.
- 4.)- Muerte, de muchas de estas células productoras del surfactante.

La lecitina constituye del 50 al 80% del fosfolípido de su superficie, otros como el fosfatidilglicerol son importantes para mantener la estabilidad de los alvéolos, (27).

La deficiencia del surfactante disminuye la tensión superficial del alvéolo, y según la ley de Laplace, disminuye la presión necesaria para conservar al alvéolo abierto, y esto origina atelectasia progresiva y poca adaptabilidad del pulmón. Así, la atelectasia constituye lo esencialmente patológico en la E.M.H. y es la causa de una desproporción de ventilación y riego sanguíneo, con hipoventilación. Se desarrolla hipoxemia causa de las manifestaciones clínicas de cianosis progresiva que requiere concentraciones crecientes de oxígeno.

Bioquímicamente la hipoxemia y la retención de CO₂ produce acidosis respiratoria y metabólica, ambas disminuyen la producción del surfactante, (28)

La hipoxemia y la acidosis provocan vasoconstricción arteriolar pulmonar y disminuyen el riego pulmonar produciendo cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval y del conducto arterioso, (23). Chu y cols. describieron este síndrome como el hipoperfusión pulmonar. La hipoxia y la hipoperfusión originan lesión del epitelio alveolar aumentando la permeabilidad de los capilares, producen edema intersticial y fuga de plasma hacia los espacios alveolares. Brumley y cols. (29) en trabajo experimental en corderos notaron un aumento en la disaturación de la fosfatidilcolina en el pulmón fetal, observando disminución de los cuerpos laminares en el epitelio alveolar tipo II. En este estudio la hipotensión arterial aguda inducida en la oveja madre, se asoció con evidencias bioquímicas de reducción significativa en la incorporación de precursores en la saturación de la fosfatidilcolina y de su actividad específica en el pulmón fetal, relacionado con la E.M.H. Esto indica que la hipoxia afecta la síntesis de la molécula base de la fosfatidilcolina en su cadena posterior de los ácidos grasos, evitando la saturación.

La incorporación del palmitato fue demostrada en un trabajo realizado por Moriya y Knoch, y constituyó el 17% de la síntesis total de la fosfatidilcolina; esta incorporación se altera por defectos en la fosfolipasa A, vía de la acetiltransferasa, la que es responsable para que no ocurra la surfactación en la cadena de ácidos grasos de la fosfatidilcolina, vía afectada por la acidosis.

La presión intrapleurales netamente inferior a la atmosférica resultante de los intensos esfuerzos del recién nacido para intercambiar aire, así como el bajo contenido de proteínas en el plasma, pueden facilitar más todavía la presencia de líquido intersticial y alveolar, (30) (31). Comprobado está que la falta de surfactante produce edema del pulmón; el fibrinógeno trasudado al alvéolo se convierte en fibrina, alterando más todavía el gradiente de difusión; el resultado es la clásica membrana hialina observada por el patólogo en la autopsia. Esta serie de acontecimientos alterados, lleva a un círculo vicioso que progresivamente aumenta la gravedad del trastorno durante los primeros días de vida. La etapa de recuperación se caracteriza por la regeneración del tejido alveolar, incluyendo las células del tipo II con aumento del surfactante. (32)

V.- DIAGNOSTICO PRENATAL

Considerando que la E.M.H. es la causa más importante de morbilidad neonatal, en la última década se hizo patente la necesidad de establecer indicadores preparto de riesgo, (33), a través del estudio del líquido amniótico para valorar el grado de madurez pulmonar fetal. Predecir con antelación cuando el feto tiene un riesgo de padecer E.M.H. es de gran importancia, pues a tiempo, el nacimiento puede ser diferido, si es posible, o "inductores de madurez pulmonar" pueden ser aplicados preparto a la madre, - como lo son los corticoides, (16), bloqueadores beta mímicos, (34), vitamina A, (35), metabolito VIII de la bromhexina, (36), etc. con el objeto de evitar la aparición de la enfermedad. Los diversos indicadores de madurez pulmonar fetal, ensayados en líquido amniótico, dependen sobre la evidencia de productos surfactantes activos secretados por el pulmón dentro del líquido amniótico, lo cual ocurre cuando el pulmón ha alcanzado un estado de maduración caracterizado por el aumento de la síntesis y secreción de surfactantes pulmonares, existiendo una buena correlación entre la evidencia de surfactante en el líquido amniótico y una función respiratoria normal. El concepto de que el líquido amniótico podría reflejar la madurez pulmonar, fué seguido de estudios experimentales en ovejas a mediados de 1960 por Adams y cols. (37) quienes de-

mostraron que el líquido pulmonar y el líquido amniótico difieren en su composición y que una porción del líquido pulmonar es movilizado hasta tan lejos como la nasofaringe. En 1968-69 se reportó que los fosfolípidos del líquido amniótico, cuya presencia fue previamente demostrada, tienden a incrementar su concentración con el avance de la gestación, (38). Además lecitina dismiñada fue encontrada por Graven y Nelson, (39) en el líquido amniótico de 4 madres cuyos recién nacidos desarrollaron EMH. Estas observaciones permitieron a estos, proponer que la amniocentesis debería ser útil para detectar la enfermedad en la etapa prenatal. El principal avance llegó en 1971 cuando Gluck y cols., (14) tomando de beneficio el hecho de que las esfingomielinas permanecen relativamente constantes durante toda la gestación, reportaron sobre las bases de 302 amniocentesis practicadas, que la EMH podría verdaderamente ser diagnosticada antenatalmente por la medición de la relación L/E en el líquido amniótico. Otros indicadores de maduración pulmonar empleando las mismas bases aparecieron en los años siguientes; así tenemos que en 1972 Bhagwanani, Fahmy y Turnbull, (40), proponen la determinación de la concentración de lecitina, y la de fosfolípidos totales por Nelson en el año de 1973, (41).

En el año de 1972, Clements y cols. (42) preconizan su prueba de la "burbuja" o espuma, (Shake test); en 1973, (43) Warren propone la determinación de la concentración del ácido palmítico, y más recientemente, la determinación del fosfatidilglicerol por Hallman y Gluck en 1976 (20). En relación a la prueba de Clements, esta depende sobre la habilidad del material surfactante pulmonar en el líquido amniótico, para generar espuma estable en la presencia de una dilución específica de ethanol, cuando se mezclan y agitan, determinando su presencia adecuada la formación de burbujas en diferentes grados. Ha sido demostrado que la prueba correlaciona bien con la medición de la relación L/E en el líquido amniótico, así como también con la predicción antenatal de la E.M.H. La relación L/E en el líquido amniótico y la prueba de la estabilidad de la espuma de Clements no son solamente clínicamente útiles para el diagnóstico prenatal de la madurez pulmonar fetal sino que también pueden ser usadas como criterio adicional en el diagnóstico postnatal de la EMH. Sin embargo hay ocasiones en que el líquido amniótico no es evaluable de la concentración del surfactante, p. ejem: en la ruptura prematura de membranas o en el trabajo de parto rápidamente avanzante e inmaduro, y en estos casos, el líquido amniótico no debe ser utilizado para la determinación.

VI.- DIAGNOSTICO POSTNATALa).- Aspectos Clínicos y de Laboratorio

Los principales hallazgos clínicos en el prematuro con membrana hialina, (2) son la aparición temprana de rápidas respiraciones quejumbrosas y retracciones costales significantes, reflejando la tendencia del pulmón a airear cada vez menos con la inspiración, requiriéndose grandes cambios de presión pleural, encontrándose disminuido el intercambio de aire. Cambios circulatorios concomitantes incluyen cortocircuitos derecha a izquierda a través de la vía persistente fetal del foramen oval y del ducto arterioso, así como también menor aireación de porciones del parénquima pulmonar. Cuando están severamente hipóxicos, los recién nacidos pueden estar en colapso circulatorio y algunos muestran coagulación intravascular. El desafío para el clínico es descartar -- otras formas de distress respiratorio tales como el neumotórax, hernia diafragmática, neumonía, broncoaspiración e insuficiencia cardíaca. La radiografía de tórax es de ayuda indispensable, uniforme y temprano en la enfermedad, un difuso patrón reticulonodular (imagen en "vidrio despolido"), típicamente con hipocxpansión, evidente, con el árbol traqueobronquial ocupado por aire claramente visible, (44).

Ocasionalmente los procesos pueden ser más marcados en el pulmón derecho comparado con el izquierdo y ser claramente más notorios tempranamente en los lóbulos superiores que en los lóbulos más bajos. Si la placa se muestra así antes de las primeras 12 horas de vida, el pronóstico es extraordinariamente pobre para el neonato, (23). Ningún cambio consistente en la urea sanguínea, glucosa, sodio, potasio, cloro o proteínas totales, distinguen a recién nacidos prematuros con E.M.H. de otros de peso comparable, (45). La concentración sérica de bilirrubinas tiende a ser más alta en recién nacidos con distress respiratorio que en aquellos de peso similar con respiración normal, (46). Las concentraciones de ácido láctico son elevadas y cuando son mayores de 45mg/dl, se asocian también con un pobre pronóstico, (47). La insaturación arterial de oxígeno y una acidosis respiratoria y metabólica combinadas se encuentran regularmente en la E.M.H. Los neonatos a término normales tienen un PH arterial aproximado de 7.25 a 7.30, con pCO₂ de 50 - 70mmHg y concentraciones de bicarbonato de 15 a 22mEq por litro. El recién nacido normal depende sobre la iniciación de la respiración de el "golpe de CO₂" y de la corrección de la acidosis respiratoria, y por diversas horas de edad tienen usualmente retenido bastante bicarbonato para corregir el componente metabólico, (48). La persistencia y agravación de la retención de CO₂ y acidosis, es una medida de ventilación inadecuada.

Los neonatos con severa E.M.H pueden tener un pH arterial de 7, - pCO₂ de más de 60mmHg y pO₂ menor de 40mmHg en 100% de oxígeno. La tasa respiratoria está aumentada hasta 70-120 respiraciones por minuto, el volúmen Tidal está disminuído, el volúmen minuto normal o aumentado, la capacidad funcional residual está marcadamente reducida y la capacidad vital restringida (49). Finalmente en la anamnesis materna es importante determinar las condiciones fetomaternas y obstétricas previas, tales como la edad gestacional, diabetes mellitus, isoimmunización a Rh, operación cesárea, parto múltiple, ruptura prematura de membranas, historia de hermanos con E.M.H y en caso de embarazo gemelar, ser 2o. gemelo.

b).- Pruebas Especiales de Diagnóstico

Blumenfield y Bores y sus colegas (50) y (51) usaron aspirado faringotraqueal y gástrico respectivamente, para determinar la relación L/E por cromatografía en capa fina, estableciendo algunas correlaciones entre la relación L/E de estos líquidos biológicos y el curso clínico de la E.M.H.

En el año de 1975 Cowett y cols. (52) propusieron una prueba alternativa a la ideada por Clements (42) en el líquido amniótico, con los mismos principios y fundamentos de ésta, para la evaluación de la madurez pulmonar al momento del nacimiento, con la diferencia de que la muestra ensayada, fue aspirado gástrico colectado en 79 recién nacidos dentro de los 30 minutos del nacimiento y ...

sonetido a la prueba de la estabilidad de la espuma con etanol. En este estudio se determinó la relación L/E - por el método de Gluck modificado, en el líquido amniótico obtenido por amniocentesis en las madres de 27 recién nacidos, y los resultados se compararon con la incidencia del síndrome de distress respiratorio, (EMH), como se determinó independientemente por diferentes investigadores. De acuerdo a la espuma formada, esta se calificó como positiva, intermedia y negativa, con diferentes grados de intensidad y de acuerdo a la dilución empleada. De los 59 con una prueba positiva en el aspirado gástrico, tres tuvieron distress respiratorio y -- uno la EMH; 17 de 22 tuvieron relaciones L/E mayores de 2.0. De 9 infantes quienes tuvieron resultados intermedios de la prueba, tres fueron normales, cuatro tuvieron distress respiratorio transitorio y dos tuvieron EMH. En todos los recién nacidos con pruebas negativas se desarrolló la EMH coincidiendo a relaciones L/E menores de 1.5. También se determinó el pH con un pHmeter de Beckman.

En el año de 1976, Evans (53) propone un método simplificado al de Cowett (52), en el aspirado gástrico de -- 160 recién nacidos con la misma técnica y fundamentos, pero con la diferencia de que no se realizó amniocentesis para la determinación de la relación L/E, preconi - zando que esta última prueba en muchas ocasiones no es-

posible realizar por lo avanzado del trabajo de parto y por que requiere de laboratorio y técnicos especializados para su elaboración.

Otras diferencias incluyen, que no discriminó las muestras contaminadas con sangre y/o meconio, y la espuma formada de la prueba la calificó como aquellas con surfactante adecuado (2 cruces o más con surfactante intermedio (1 cruz) y aquellas con surfactante inadecuado (negativa), y finalmente tampoco determinó el pH.

Los resultados que reporta este autor son que la incidencia de la E.M.H. en recién nacidos prematuros con pruebas negativas e intermedias fue del 61% comparado al 4.8% en el grupo positivo (Chi cuadrada 37.5%; $p < 0.0005$). Así mismo, los recién nacidos de todos los pesos con pruebas intermedias o negativas tuvieron un aumento significativo en la tasa de la E.M.H. (45%) como comparado al 4.2% para recién nacidos positivos (Chi cuadrada 37.5%; $p < 0.0005$). El autor concluye que en general las pruebas realizadas sobre líquido amniótico obtenido por amniocentesis están de acuerdo con aquellas realizadas en el aspirado gástrico las cuales fueron también pronósticamente predictivas, pero no obstante, errores en la predicción de la E.M.H. son un poco más frecuentes que aquellos reportados por la relación L/E.

Ambas pruebas, la de Cowett (52) y la de Evans (53) by

-can su fundamento en que en la etapa intrauterina, el pulmón secreta materiales surfa-activos al líquido amniótico y este último es constantemente deglutido por el feto, como ha sido previamente reportado, y más aún el pH del líquido amniótico es similar al del líquido gástrico y no se excluye la posibilidad de que el líquido gástrico contenga líquido troqueal deglutido en útero antes del nacimiento. Por otra parte, es importante consignar con respecto a la prueba de Cowett, de que si bien existe un alto grado de correlación entre la prueba de la estabilidad de la espuma en el aspirado gástrico con la prueba de la estabilidad de la espuma en el líquido amniótico o de Clements (42), la correlación de la primera con la relación L/E es menos notable, posiblemente por que la prueba de Shake en el aspirado gástrico, es una medida de material surfactante en total, mientras que la relación L/E es específica para las substancias que mide, pudiendo interferir otras substancias gástricas con la determinación de la relación L/E.

Nos permitimos describir ampliamente estas dos técnicas por ser ambas las que dieron lugar a la inquietud de elaborar la presente tesis, con ciertas modificaciones que se enuncian en la parte de Material y métodos.

VII.- PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

En vista de que el objetivo del presente trabajo no es tá enfocado a este apartado, sólo mencionaremos unas - cuantas letras. La Perinatología ha desarrollado una - serie de técnicas que permiten una mejor evaluación de la madurez fetal pulmonar. El manejo del recién nacido con la enfermedad de la membrana hialina es difícil, - requiere de una unidad de cuidados intensivos neonata- les, (54) para su atención, y pese a esto, a veces el - resultado es malo en cuanto a las complicaciones y se- cuelas del mismo padecimiento y/o sus tratamientos, -- por lo tanto, su mejor tratamiento es su prevención, - en la que intervienen activamente el perinatologo y el obstetra. La eficacia de la terapia corticoide y otros inductores de la maduración pulmonar fetal para la pre- vención de la E.M.H. mediante el "aceleramiento de la - maduración del pulmón" preparto, ha sido documentada - en numerosos estudios. (55).

OBJETIVOS

El objetivo principal de la presente tesis, es la de evaluar la utilidad de la "prueba de la estabilidad de la espuma", en el aspirado gástrico de los recién nacidos a propósito de la Enfermedad de la Membrana Hialina. Esta prueba es una determinación cualitativa del surfactante pulmonar que se supone se encuentra presente en el aspirado gástrico del recién nacido, en virtud, de que el feto continuamente deglute líquido amniótico en la etapa intrauterina y más aún parece ser que el recién nacido en las primeras 6 horas de vida, continúa expeliendo y deglutiendo líquido pulmonar tal y como lo reporta Cowett en 1976, (58). La prueba de la "estabilidad de la espuma" en el aspirado gástrico original de Cowett y cols. en 1975, (52), está inspirada en la propuesta por Clements y cols. en el año de 1972, (42) y fue modificada por Evans en 1976, (53); estas son las pruebas que motivaron la inquietud de la presente tesis con algunas modificaciones adaptadas a las necesidades y recursos del hospital.

Sabido es que las unidades de cuidados intensivos neonatales han tenido grandes avances en el tratamiento de la E.M.H. no obstante muchos centros hospitalarios no cuentan con tales unidades y los recién nacidos con este problema, son inadecuadamente manejados y en muchas ocasiones su transferencia a las unidades especializadas, se retarda en deterioro de la recuperación del paciente y de su pronóstico. Dado que la sobrevivencia de estos recién nacidos depende de la aplicación temprana de cuidados apropiados, existe la necesidad de predecir con tiempo, que neonato tiene el riesgo de-

padecer la EMH, para iniciar su terapéutica tempranamente, y en caso necesario valorar su traslado.

El hospital "Gral. Ignacio Zaragoza" ISSSTE es de reciente creación y adolece de servicios especializados en Perinatología y de un laboratorio capaz de realizar pruebas como la determinación de la relación L/E para la valoración de la madurez pulmonar en la etapa prenatal. Por ello fue que el propósito de esta tesis, es el determinar si el aspirado gástrico ensayado por la prueba de la estabilidad de la espuma en el neonato inmediato, es una alternativa digna de confianza para valorar si los recién nacidos en este hospital, tienen riesgo de padecer EMH y poder decidir su traslado a otra unidad con UCIN, mientras las condiciones clínicas del paciente lo permitan. Así mismo, una vez -- que en este hospital se integre la UCIN, la prueba de la estabilidad de la espuma podría servir para detectar a los recién nacidos que ameriten tratamiento especializado.

MATERIAL Y METODOS

El estudio de la prueba de la estabilidad de la espuma en el aspirado gástrico se llevó a cabo en 80 recién nacidos atendidos por un mismo pediatra en la unidad de Tocoquirúrgica del Hospital Gral. "Ignacio Zaragoza" ISSSTE, en el período comprendido entre los meses de agosto a noviembre de 1981. La muestra no es tuvo sujeta a criterios de selección y sólo representa una parte de los nacimientos ocurridos en ese lapso.

A las madres a su admisión se les interrogó en forma convencional llenando el formato de la Historia Clínica Perinatal, la cual fue de utilidad para que en una hoja especial (Hoja de recolección de datos) se consignaran los datos de importancia que hicieran indicar si el recién nacido a atender, tuviera o no factores de riesgo o factores que disminuyeran la presencia de la Enfermedad de la Membrana Hialina (EMH). Al momento de nacer, el recién nacido se atendió de acuerdo al caso, normal o de alto riesgo, y una vez estabilizado, se procedió a obtener el líquido del aspirado gástrico preferentemente dentro de los primeros 15 minutos de vida. La toma de muestra del aspirado gástrico se realizó pasando por la boca una sonda de succión de polietileno del número 10Fr, según la técnica habitual. Los especímenes menores de 1ml. y aquellos contaminados con sangre y/o meconio fueron desechados, sin realizarse la prueba en estos casos. En tubos de ensaye de vidrio limpios de 4ml. con un diámetro interno de entre 8 y 14mm, conteniendo 1cc. de aspirado gástrico se agregó 1cc. de ethanol al 95%, ocluyéndolos con tapones de hule y agitándolos a continuación vigorosamente durante 15 segundos, dejándolos posteriormente en reposo vertical en una gradilla, por espacio de 15 minutos.

Al cabo de este tiempo la prueba fue leída observando la interfase aire-líquido formada buscando la presencia de pequeñas burbujas estables. Al observar el tubo desde arriba y frente a un fondo plano y negro, la prueba se calificó dependiendo de la distribución de la espuma, en positiva (2 y 3 cruces), intermedia (1 cruz) y negativa (0 cruces).(Fig. 2)

- Un círculo completo de espuma se calificó con 3 cruces.
- 2/2 de espuma en el anillo del tubo se calificó con 2 cruces.
- 1/3 de espuma en el anillo del tubo se calificó con 1 cruz
- y sin espuma, se calificó con 0 cruces.

Una pequeña cantidad del aspirado gástrico no empleado en la prueba, se utilizó para determinar el pH por medio de una tira reactiva Mc Enist, (57) (58). Los datos se consignaron en la hoja especial y en todos los casos estudiados el examinador desconoció la evolución clínica del recién nacido en el servicio de Cúneros. En dicho servicio, un neonatólogo se encargó de la valoración clínica y radiológica de los recién nacidos problema desde el punto de vista del aparato respiratorio, de acuerdo a los criterios de la E.M.H y del distress respiratorio empleados por Cowett (52). (Ver tabla 2).

Sobre las bases del estudio, los recién nacidos se dividieron en 3 grupos, aquellos con pruebas de la estabilidad de la espuma positivas, intermedias y negativas.

(Fig. 2)
INTERPRETACION DE LA PRUEBA
DE LA ESTABILIDAD DE LA PSEUMA.

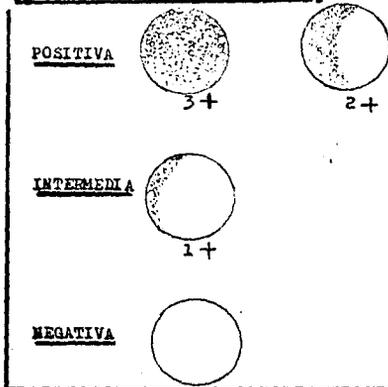


Tabla 2.- CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA.

<u>Diagnóstico</u>	<u>Criterios</u>
<u>Esf.H</u>	Rx positivos con o-- sin 3 de los siguien tes: 1.- F.R mayor 60/min. 3hrs. 2.- Retracciones 4. 3.- Cianosis en medio aereado. 4.- Apnea 5.- pCo2 50mmHg.
<u>Distresa Resp.Tran.</u>	Rx negativos y 1 o 2- de los criterios arri ba mencionados, por me nos de 48 horas.

EXP. _____
 SEXO _____ PESO _____ TALLA _____
 EDAD MATERNA _____ G _____ P _____ C _____ MUERT FET _____
 CONTROL PRENATAL _____ MEDICAMENTOS Y GMS. _____
 COMPLICACIONES Y EMB. _____
 FUR _____ SEM. GESTACION _____
 HRS DE TRABAJO E PARTO _____ SUPLENTO FETAL _____
 ASFIXIA PERINATAL _____ RUPTURA DE MEMBRANAS _____
 TIPO NACIMIENTO _____
 TIPO ANALGESIA _____
 APGAR AL 1 MIN _____ APGAR 5 MIN _____
 SILVERMAN AL 1 MIN _____ SILVERMAN A LOS 5 min _____
 CLASIFICACION DEL NEONATO _____

FACTORES PRENATALES DE RIESGO

FACTORES QUE DISMINUYEN RIESGO

	SI	NO		SI	NO
DIABETES MATERNA	_____	_____	ADMIN PRENATAL CORTICOID	_____	_____
			_____HRS ANTES		
HIST DE HMD EN HERMANOS	_____	_____	TOXEMIA	_____	_____
SEGUNDO GEMELO	_____	_____	RUPTURA PREMATURA MEMBR.	_____	_____
CESAREA SIN TRAB PARTO	_____	_____			
ASFIXIA PERINATAL	_____	_____			
SEXO MASCULINO	_____	_____			

HORAS DE VIDA AL INICIAR INSUF. RESP. _____

SIN INSUF. RESP. _____

SHAKE TEST	pos.	neg.	_____ Min al nacer
	_____	_____	pH aspirado _____
			_____ HRS AL NACER
SHAKE TEST	_____	_____	Ph aspirado _____

	SI	NO
HMD SEGUN CRITERIOS	_____	_____
DISS. RESP. TRANSITORIO	_____	_____

RESULTADOS

De nuestra población estudiada, 79 recién nacidos, 41 fueron del sexo masculino y 38 del femenino con una relación de 1.07. En cuanto a las semanas de gestación calculadas por la F.U.R. y verificadas por la calificación de U.S.M.R., (Fig. 3) el 85% fue de término entre 37-42 semanas, el 12.5% de pretérmino con edad menor de 37 semanas, y sólo un caso de postérmino, 1.26%. El tipo de nacimiento predominante (Fig. 4) fue el de los partos eutócicos con un 67%, a las cesáreas correspondió un 22.7% y a los distócicos por aplicación de fórceps, un 10.1%. En el 96.2% de los casos, la edad materna correspondió a la óptima para la gestación 18-35 años, (Fig. 5). Con respecto al peso al nacimiento, el 86% estuvo en los límites de la eutrofia, un 10.1% tuvo un peso inferior a los 2.5Kgrs, y un 2.5% fue de peso inferior a los 2Kgrs pero mayor de los 1.5Kgrs. (Fig. 6). Los factores de riesgo y no riesgo para la E.M.H también se encuentran representados. (Fig. 7).

Con respecto a los resultados directos de la prueba en el caso de las pruebas positivas (2-3 cruces), 66 de 68 fueron normales, un caso cursó con neumonía por aspiración y el otro con insuficiencia respiratoria secundaria a hipotermia. De las pruebas intermedias (1 cruz), uno de 7 cursó con distress respiratorio transitorio y el resto fue normal, sin embargo la mayoría de estos resultados se relacionó a gestaciones menores de 37 semanas. (Ver Figs. 8 y 9) (Tabla 3).

Obtuvimos 3 resultados negativos, de los cuales sólo uno cursó con la E.M.H según los criterios establecidos, y correspondió a un recién nacido pretérmino de 31 semanas; 2 casos negativos tuvieron distress respiratorio transitorio. El pH también se representó en la (Fig.10) correspondiendo el 80.9% a pH entre 6 y 8. y el resto a pH de 5 e inferiores .

Ya que la finalidad del presente trabajo es la de determinar si la prueba de estabilidad de la espuma es útil en el diagnóstico postnatal de la E.M.H y para conocer si tienen un valor estadístico los resultados obtenidos, se hicieron las siguientes consideraciones :

- a).- Puesto que el problema es el diagnosticar la E.M.H con un procedimiento de laboratorio, se desecharon los resultados positivos (2 a 3 cruces) de los pacientes que tuvieron neumonía por aspiración, insuficiencia respiratoria secundaria a hipotermia y distress respiratorio transitorio.
- b).- De aquellos pacientes que tuvieron resultados negativos en la prueba de la estabilidad de la espuma (el verdadero resultado útil en el diagnóstico de E.M.H) se incluyeron los resultados de los 2 pacientes que presentaron distress respiratorio transitorio a pesar de no haber presentado E.M.H (Falsos positivos).

A continuación se ordenaron las variables de la siguiente forma en la tabla de 2 x 2 :

	E	\bar{E}
PRUEBA(-)	vp 1	fp 2
PRUEBA(+)	fn 0	vn 73

Donde :

E : Con E.M.H

\bar{E} : Sin E.M.H

vp: Verdadero positivo

fp: Falso positivo.

fn: Falso negativo

vn: Verdadero negativo

Con dichas variables se buscó el valor de χ^2 , p, sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo, obteniéndose los siguientes resultados finales :

χ^2 : 24.7

p : <0.001

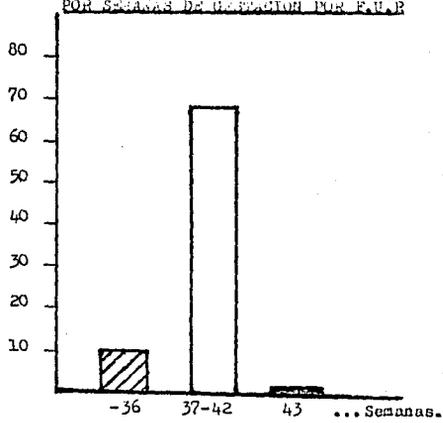
Sensibilidad : 1

Especificidad: 0.95

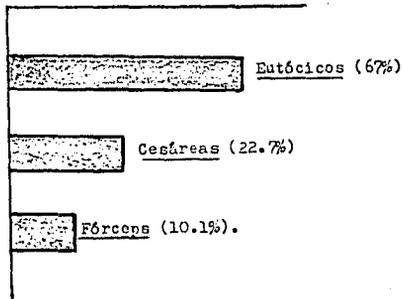
Valor predictivo positivo : 0.3

(Fig. 3)

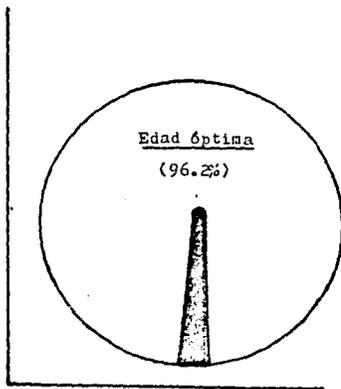
DISTRIBUCION DE LOS RECIEN NACIDOS
POR SEMANAS DE GESTACION POR F.U.P.



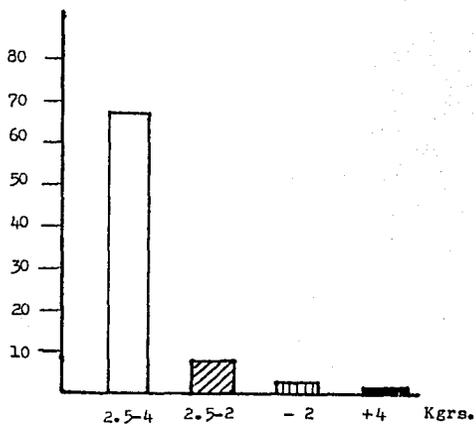
(Fig. 4)
TIPO DE NACIMIENTO
PORCENTAJE.



(Fig.5)

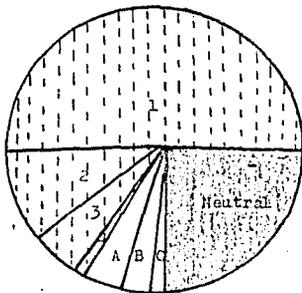
PORCENTAJE DE LAS
EJADES MATERNAS.

(Fig.6)
DISTRIBUCION DEL PESO AL
NACIMIENTO EN 79 RECIEN-
NACIDOS.

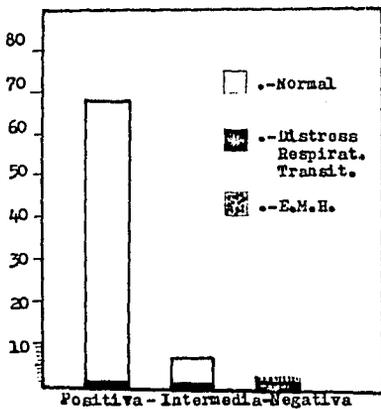


(Fig.7)

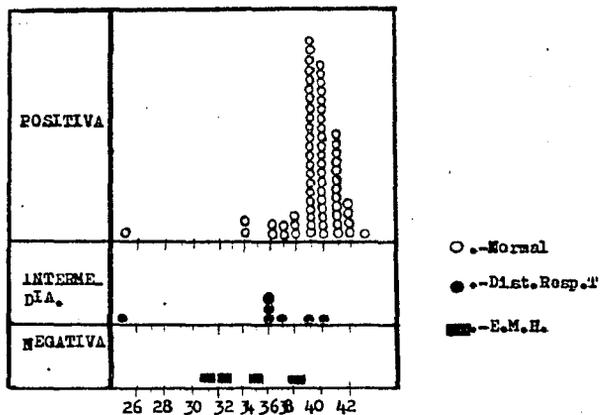
REPRESENTACION DE LOS FACTORES
DE RIESGO EN LA POBLACION DE
79 R-CLER MACLEOD.



FACTORES QUE EL RIESGO	FACTORES QUE EL RIESGO
 1.- Sexo masculino (51.8%) 2.- Asf. Perinatal (8.3%) 3.- Cesárea sin TP (6.3%) 4.- Diabetes mat. (1.26%)	 A.- R.P.M (5%) B.- Esteroides (2.5%) C.- Toxemia (2.5%)
 Neutral.	



(Fig.8).-- Relación entre las pruebas de la estabilidad de la espuma en el aspirado gástrico, y el curso clínico de los recién nacidos.

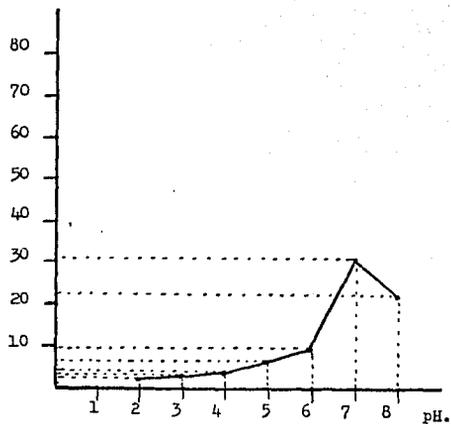


(Fig. 9).-Relación entre la prueba de la estabilidad de la espuma en el aspirado gástrico y el curso clínico de los recién nacidos con referencia específica a la edad gestacional.

(Tabla 3).

RELACION DE RESULTADOS DEL SHAKE TEST CON LA E.M.H
Y CON EL PESO AL MOMENTO.

PESO AL HACER	RN ESTUDIALES	TEST POSITIVA		TEST 1+		TEST (-)	
		No. RN	E.M.H	No. RN	EMH	No. RN	EMH
< 1500	-	-	-	-	-	-	-
1500-2500	12	5	-	4	-	3	1
> 2500	67	64	-	1	-	0	-
Totales	79	69	-	7	-	3	1



(Fig.10).- Representación del pH obtenido en el aspirado gástrico de 79 recién nacidos en los primeros 15 minutos de vida.

DISCUSION

Nuestro objetivo fue determinar si el aspirado gástrico representa un líquido biológico alternativo para la evaluación de la madurez pulmonar por medio de la prueba de la estabilidad de la espuma según Cowett (52). Si uno asume que un déficit en la tasa de la síntesis del surfactante es un factor importante en el desarrollo de la enfermedad de la membrana hialina y que la prueba de la espuma es un indicador cualitativo de la presencia de material surfactivo, los resultados obtenidos por esta prueba, correlacionan bien con el diagnóstico final de los recién nacidos estudiados en el presente trabajo.

Estando conscientes de que la muestra de la población estudiada fue pequeña y no representativa de la tasa de nacimientos mensual de nuestro hospital y de que la frecuencia de la E.M.H en el año próximo pasado de 1931 fue de 14 casos o sea 1.1 por mes. Sin embargo, a pesar de sólo haber tenido una prueba de aspirado gástrico negativa en un paciente con E.M.H, los valores estadísticos de χ^2 , p, sensibilidad y especificidad, nos hablan de que la prueba es útil en el diagnóstico postnatal de E.M.H. El valor predictivo positivo bajo (de 0.3) encontrado en el presente estudio, es el reflejo de haber realizado la prueba con el resultado deseado para diagnosticar E.M.H en sólo un recién nacido con dicha enfermedad. En relación a los resultados positivos, 66 de 68 neonatos con pruebas positivas (2-3 cruces) fueron normales, un caso cursó con neumonía por aspiración y el otro con insuficiencia respiratoria por hipotermia. Por otra parte, el 80%

- de los pH rangeó entre 6 y 8, con más tendencia a la alcalinidad, lo que se relaciona a lo esperado del pH del líquido amniótico; sólo 9 casos fueron menores de 5. Estos resultados son similares a los reportados por Avery en 1966, (57). Comparando los resultados con los obtenidos por Evans (53) encontramos una amplia diferencia en cuanto al número de recién nacidos con distress respiratorio y E.M.H (15 casos de este último) en una población de 160 neonatos, pudiéndose explicar lo anterior, por el mayor número estudiado, el doble, y por tener una más alta incidencia de E.M.H en los EE.UU - (59) con mayor número de prematuros con peso inferior a 1500g. En nuestro estudio la mayoría de los pretérmino fue de 36 semanas y sólo un caso de 31 semanas, y en ningún recién nacido el peso fue inferior a 1500grs, contra 9 en el estudio de Evans. Similares resultados fueron reportados por Cowett (52) en 79 recién nacidos estudiados, mismo número en nuestro estudio, reafirmando más el hecho de que en dicho país, existe mayor incidencia de prematuros y por ende de E.M.H.

CONCLUSIONES

- 1.- La prueba de la estabilidad de la espuma en el aspirado gástrico, parece ser un índice de maduración pulmonar digno de confianza, según lo reportan varios autores (52,53), y de acuerdo a la estadística de las variables χ^2 , p, S, E y W.
- 2.- La prueba de la estabilidad de la espuma parece ser un valioso auxiliar, rápido, económico en la confirmación temprana de la E.M.H conjuntamente con los signos clínicos y radiológicos.
- 3.- Esta prueba es una alternativa adecuada de aquellas técnicas sofisticadas o que requieren de un laboratorio especializado que no siempre se encuentra en los hospitales.
- 4.- La prueba que ensayamos tiene fundamentos lógicos en que el aspirado gástrico al nacimiento, representa el líquido amniótico deglutido in útero y según otros estudios (58) el líquido pulmonar continúa siendo expelido y deglutido por el recién nacido en las primeras 6 horas de vida.
- 5.- El mayor porcentaje de pH alcalino encontrado, infiere que los aspirados gástricos que estudiamos, en alguna u otra cantidad contenían líquido amniótico.
- 6.- Cuando el hospital cuente con un servicio de Perinatología y laboratorio adecuados, proponemos se realiza un estudio comparativo de los resultados obtenidos en el aspirado gástrico de recién nacidos con factor de riesgo para E.M.H, con aquellos resultados obtenidos de líquidos amnióticos por amniocentesis (relación L/E).

- 7.- Se requiere una población mayor a estudiar con selección especial de aquellos recién nacidos con algún factor de riesgo para desarrollar E.M.H., para compararlos con nuestros resultados obtenidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1).- Nelson, W. : On the etiology of hyaline membrane-disease.
Pediatr Clin North Am, 17:943, 1970.
- (2).- Avery, M. E. : The lung and its disorders in the newborn infant.
Ed. 3, W.B Saunders Co., Philadelphia, 1974.
- (3).- Gregg, R.H., and Bernstein, J. : Pulmonary hyaline membranes and the respiratory distress syndrome.
Am J Dis Child, 102:871, 1961.
- (4).- Miller, H.C., and Jennison, M.H. : Study of pulmonary hyaline-like material in 4117 consecutive -- births.
Pediatrics 5:7, 1950.
- (5).- Donald, I., and Steiner, R.E. : Radiography in the diagnosis of hyaline membrane.
Lancet 2 : 846, 1953
- (6).- Van Breemen, V.L., Neustein, H.B., and Bruns, P. D : Pulmonary hyaline membranes studied with the electron microscope.
Am J Pathol, 33: 789, 1957.
- (7).- Miller, H.C., and Conklin, E.V. : Clinical evaluation of respiratory insufficiency in newborn infants.
Pediatrics, 16: 427, 1955.
- (8).- Pattle, R.E. : Properties, function and origin of the alveolar lining layer.
Nature, 175: 1129, 1955.
- (9).- Berglund, G., and Karlberg, P. : Determination of the functional residual capacity in newborn infants.
Acta Paediatr, 43: 541, 1956.
- (10).- Avery, M. E., and Mead, J. : Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease.
Am J Dis Child, 97: 517, 1959.
- (11).- Usher, R. : Reduction of mortality from respiratory distress syndrome of prematurity with early administration of intravenous glucose and sodium bicarbonate.
Pediatrics, 32: 966, 1963.
- (12).- Adams, F.H., Fujiwara, T., Emsanoulides, G. C.,-

- and Raina, N.: Lung phospholipids of human fetuses- and infants with and without hyaline membrane disease.
J. Pediatr, 77:333, 1970:
- (13).- Swyer, P. R.: The regional organization of special care for the neonate.
Pediatr Clin North Am. 17:761, 1970.
- (14).- Gluck, L., Kulovich, M., Borer, R., Brenner, P.H.,- Anderson, G. G., and Spellacy, W. N.: Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis.
Am J Obstet Gynecol, 109: 440, 1971.
- (15).- Gregory, G. A., Kitterman, J. A., Phibbs, R. H., -- Tooley, W. H., and Halmiton, W. K.: Treatment of -- the idiopathic respiratory distress syndrome with - continuous positive airway pressure.
N Engl J Med, 284: 1333, 1971.
- (16).- Liggins, G. C., and Howle, R. N.: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for preven- tion of the respiratory distress syndrome in prema- ture infants.
Pediatrics, 50:515, 1972.
- (17).- Wood, R. E., and Farrell, P. M.: Epidemiology of - respiratory distress syndrome (RDS).
Pediatr Res, 8:452, 1974.
- (18).- Clements J. A.: Surface tension of lung extracts -
Proc Soc Exp Biol Med 95: 170, 1957;
- (19).- Robert J. B., and Williams, O.: Síndrome de Dificul- tad Respiratoria.
Clínicas de Perinatología, Vol. 2: 233, 1978.
- (20).- Hallman, M.; Kulovich, M.; Kirkpatrick, E.; Sargasan E.G., and Gluck, L.: Phosphatidyl inositol and phog- phatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity.
Am J Obstet Gynecol, 125: 613, 1976.
- (21).- Seelig, M. S.: Biochemistry of surfactant.
The Lancet, April 7, 1979.
- (22).- Shelley SA, Kovacevic M, Paciga JE, et al: Sequen- tial changes of surfactant phosphatidylcholine in - hyaline-membrane disease of the newborn.
N Engl J Med 300: 112, 1979.

- (23).- Stalman MT.: Acute respiratory disorders in the newborn.
Lippincott JB. Neonatology, Cap. 15, 221-49, 1975.
- (24).- Fitzhardinge, P. M., Eisen, A. and Leptenyic.: Sequence of early steroid administration to the newborn infant.
Pediatrics 53:877, 1974.
- (25).- Robertson, A.H., and Urichton, J.U.: Neurological-sequelae in children with neonatal respiratory distress. infants with low birth weight.
Am J Dis Child, 117:271, 1969.
- (26).- Clements, J. A. : Surfactant in pulmonary disease-
N Engl J Med. 272: 1336, 1965.
- (27).- Hallman M., Fieldman BL., Kirkpatrick, E., et al.: Absence of phosphatidylglycerol in respiratory distress syndrome in the newborn.
Pediatr Res. 11:714, 1977.
- (28).- Merritt TA., and Farrell FM.: Diminished pulmonary lecithin synthesis in acidosis: experimental findings as related to the respiratory distress syndrome.
Pediatrics 57: 32, 1976.
- (29).- Brunley GW., Grenshaw C., and Durham KC.: Fetal-lamb lung phosphatidylcholine: Response to asphyxia and recovery.
J Pediatrics 97:631, 1980.
- (30).- Eland RD.: Cord blood total protein level as a screening aid for the idiopathic respiratory syndrome.
N Engl J Med 287:9, 1972.
- (31).- Tooley WH.: Hyaline membrane disease
Am Rev Resp Dis. 115:9, 1977
- (32).- Kanto WL., Borer RI., Ban M., et al: Tracheal aspirate lecithin/sphingomyelin ratios as predictors of recovery distress syndrome.
J Pediatrics 89:612, 1976.

- (33).- Karchner, K.S y cols.: Valor pronóstico de tres - pruebas de madurez pulmonar fetal Ginec, Obstet - Mx. Vol 43, año XXXIII, No. 258 pag. 233, Abril-1978.
- (34).- Hoog, G., Benbraut, M. and Gaadar, R.: Betamine- tic drugs and possible prevention of respiratory- distress syndrome. Br J Obstet Gynecol 82:285, 1975.
- (35).- Lithgow, D.M.: Kaldoo, R.M. and Linton, DM: Respi- ratory distress syndrome. S Afr Med J 51:332, 1977.
- (36).- Lorenz, U. Rutgers, H.: Fax, G and Kubli, F: Fe- tal pulmonary surfactant induction by bromhexine - metabolite VIII. Am J Obstet Gynecol 119:1126, 1974.
- (37).- Adams, F.H., Desilets, DT and Towers B. : The - flow of fetal lung fluid. J Pediatrics 69:963, 1966.
- (38).- Gluck, L., Motoyama, E.K., Smits, H.L., and Kulo- vich, M.V: Pediatr Res. 1:237, 1967.
- (39).- Nelson, G.H.: Am J Obstet Gynecol 105:1072, 1969.
- (40).- Bhagwanani, S.G.: Fahmy, D. and Turnbull, A.C. - Prediction of neonatal respiratory distress by -- stimulation of amniotic fluid lecithin. Lancet, 1:159, 1972.
- (41).- Nelson, G.H. and Lawson, S.W.: Determination of - amniotic fluid total phospholipid phosphorus as a test for fetal lung maturity. Am J Obstet Gynec. 115:933, 1973.
- (42).- Clements, A. J. et al: Assesment of the risk of- the respiratory-distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. N Engl J Med 286:1077, 1972
- (43).- Warren, C.: Allen, J.T and Bolton, J.B: Asses - ment of fetal lung maturity by amniotic fluid fa- tty acid analysis. Acta Clin Chin 44:457, 1973
- (44).- Weller, R.H.: The roentgenographic course and com- plications of hyaline membrane disease. Pediatr Clin North Am 20:331, 1973.

- (43).- Nicolopoulos, J.A., and Smith, C.A.: Metabolic aspects of idiopathic respiratory distress (hyaline-membrane syndrome) in newborn infants. *Pediatrics* 28:208, 1961.
- (46).- Miller, C.A., and Reed, H.R.: The relation of serum concentrations of bilirubin to respiratory - - function of premature infants. *Pediatrics* 21:362, 1958.
- (47).- Stahlman, M.T., Young, W.C. and Payne, G.: Prognostic significance of blood lactic acid levels in hyaline membrane disease. *South Med J*, 55:1320, 1962.
- (48).- Olivera T.W., Denis, J.A., and Bates G.D.: Serial blood-gas tensions and acid-base balance during the first hour of life in human infants. *Acta Paediatr Scand*, 50:346, 1961.
- (49).- Karlberg, F., et al: Studies of respiratory physiology in the newborn infant: Observations during and after respiratory distress. *Acta Paediatr Scand* 43:397, 1954.
- (50).- Blumenfeld TA, Driscoll JK Jr, James LS: Lecithin/sphingomyelin ratios in tracheal and pharyngeal aspirates in respiratory distress syndrome: a preliminary report. *J Pediatr* 85:403, 1974.
- (51).- Borer RC Jr, Kuhns LR, Holt JR, et al: Accuracy of gastric aspirate lecithin/sphingomyelin ratio and chest roentgenogram in the diagnosis of RDS. *Pediatr Res* 8:170, 1974.
- (52).- Cowett, H. R., et al: foam-stability test on gastric aspirate and the diagnosis of respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 293:413, 1975.
- (53).- Evans J. Jerry.,: Prediction of respiratory-distress syndrome by shake test on newborn gastric-aspirate. *N Engl J Med*. 292:1113, 1976.
- (54).- Zachman, R.D., and Uraven, S.N.: A neonatal intensive care unit. *Am J Dis Child* 128:165, 1974.
- (55).- Lowenberg, F.M. Tomassi, M.E., Pessotti, M.A y cols.: Inducción de la maduración pulmonar fetal. *Ginec Obstét Méx* 35:575, 1974.

- (56).- Buhi WC, Spellacy WN: Effects of blood or meconium on the determination of the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio.
Am J Obstet Gynecol 121:321, 1975.
- (57).- Avery, B.G, MD et al: Gastric Acidity in the first day of life.
Pediatrics 37:1005, 1966.
- (58).- Cowett RM et al: Room stability test on gastric juice in neonates.
N Engl J Med 297:789, 1976.
- (59).- Diaz del Castillo Ernesto
Pediatría Perinatal, 2a. ed. Cap. X, pag. 170, Ed. Interamérica, 1981.