

11237
207



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL 1RO. DE OCTUBRE
I.S.S.T.E.



VALOR PREDICTIVO DEL INDICE TIMO
TORACICO EN EL SINDROME DE
DIFICULTAD RESPIRATORIA

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
P R E S E N T A :
DR. JOSE LUIS SANTA ANA SOLIS



ISSSTE

MEXICO, D.F.

1988.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

INDICE

	Págs.
I.- INTRODUCCION.....	1
II.- ANTECEDENTES	3
III.- OBJETIVOS	8
IV.- HIPOTESIS.....	9
V.- MATERIAL Y METODO.....	10
VI.- RESULTADOS.....	13
VII.- COMENTARIO.....	21
VIII.- CONCLUSIONES.....	22
IX.- BIBLIOGRAFIA.....	23

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

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) conocido también como enfermedad de la membrana hialina, fué descrito por primera vez por Holt en 1897 (1), en 1947 Gruenwald sugirió que la tensión superficial en los pequeños espacios aéreos podía ser alta y podía obstaculizar la adecuada aireación (2).

En 1959 Avery y Mead sugirieron que este proceso podía estar relacionado con un defecto de un agente reductor de la tensión superficial (2). Un gran número de estudios relacionaron el hallazgo con el recién descubierto agente surfactante, compuesto por fosfolípidos y proteínas descrito por Clemens, Browne y Johnson en 1958 (2).

A pesar de los grandes avances realizados en la comprensión de la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria y particularmente sobre la función del surfactante en su producción, aún constituye el problema clínico más frecuentemente observado en recién nacidos de pretérmino. Este problema a persistido a pesar de los progresos reales efectuados en la prevención de la prematuréz iatrogénica (específicamente la relacionada con la operación cesárea electiva), o la aceleración de la maduréz pulmonar (3).

Es una enfermedad que se encuentra en todas las poblaciones del mundo, algo más común en niños prematuros de raza blanca que en negros (4). Diversos autores mencionan una frecuencia hasta dos veces mayor en varones que en mujeres (5).

La incidencia del SDR en la República Mexicana se desconoce, pero en un estudio realizado en 1982 en el Hospital de Ginec Obstetricia - No 4 del INSS, se refiere de 14.75 por 1000 nacidos vivos, siendo el grupo más susceptible los niños menores de 32 semanas, especialmente de 28 semanas o menos con una letalidad de el 80%. El 86% de los niños tienen un peso igual o menor a 2 000 gramos, siendo el grupo con mayor mortalidad el correspondiente a los niños de un kilo o menos (1).

A N T E C E D E N T E S

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) continúa siendo una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad en recién nacidos de pretérmino, aunque la carencia de una definición precisa obliga a interpretar con precaución las estadísticas referidas a la incidencia, mortalidad y evolución. El diagnóstico puede establecerse claramente mediante la anatomía patológica o la comprobación de deficiencia de surfactante; sin embargo, la mayoría de las series sólo refieren una combinación de características clínicas, bioquímicas y radiológicas (3).

Se han involucrado factores predisponentes para el padecimiento como es la prematuréz, la diabetes materna, asfisia perinatal, apgar bajo a los 5 minutos, cesárea sin trabajo de parto, historia de SDR en los hermanos, sangrado uterino agudo, segundo gemelo (6)

FISIOPATOLOGIA:

Los pulmones de los niños fallecidos por SDR tienen un aspecto característicamente uniforme, rubicundo y sin aire, que semeja macroscópicamente al tejido hepático, en el examen microscópico la característica más sorprendente es la atelectasia difusa y solo se pueden distinguir algunos escasos alvéolos dilatados. Los espacios aéreos visibles generalmente constituidos por bronquiolos terminales y conductos alveolares, están recubiertos por una membrana eosinofílica; esta membrana característica (de la cual deriva el término enfermedad de la membrana hialina) está formada por una matriz fibrinoide de derivados de la sangre, contiene detritus celulares derivados del epitelio dañado (3).

Se cree que el SDR comienza con alteración o el retraso de la síntesis del surfactante alveolar. Este compuesto es una lipoproteína que se produce en los neumocitos tipo II del alveólo. En su composición química intervienen principalmente la fosfatidil colina (lecitina), el fosfatidil glicerol y la fosfadietiletanolamina. La síntesis de lecitina se realiza por dos vías, la vía I (de la fosforilación) es la más im-portante y alcanza su madurez aproximadamente a las 35 semanas de gestación, y la vía II (de la metilación), que es menos importante, madura a las 22-23 semanas, y es la que ayuda a la función pulmonar del niño - pretérmino y le permite que sobreviva (7).

Se han postulado factores que aumentan la síntesis de sustancia tensioactiva como son la edad gestacional avanzada, glucocorticoides, dependencia materna a la heroína, catecolaminas, tiroxina, prolactina, xantinas, bromhexina y quizá la ruptura prematura de membranas e infección materna (7).

Uno de los más importantes son los glucocorticoides aunque el me-canismo de acción no se conoce con precisión, se ha postulado la teoría que éstos actuarían a nivel del citoplasma y el núcleo de los neumoci-tos tipo II, induciendo la síntesis, la liberación o ambas de surfactan-te (8).

La producción de surfactante es un proceso dinámico que depende de factores como el Ph, la temperatura y la perfusión, y puede estar alterada por el stress, por frío, hipovolemia, hipoxia y la acidosis, -

lo cual condiciona vasoconstricción e hipoperfusión pulmonar, produciendo daño al endotelio capilar, con trasudación de plasma y depósito de fibrina, lo que constituiría la membrana hialina.

CARACTERISTICAS CLINICAS:

Los recién nacidos de pretérmino con SDR manifiestan inmediatamente después del parto o varias horas después los signos típicos de dificultad respiratoria neonatal caracterizados por taquipnea mayor de 60 por minuto, tiraje intercostal, quejido espiratorio, retracción xifoidea, disociación toracoabdominal y cianosis. A la auscultación los sonidos son rudos o están disminuidos por la atelectasia (9).

Una característica constante de el SDR es el comienzo temprano de los signos clínicos dentro de las primeras 6 horas de vida. La evolución no complicada se caracteriza por un empeoramiento progresivo de los síntomas con una severidad máxima entre el segundo y tercer día y comienzo de la recuperación a las 72 horas (3).

HALLAZGOS RADIOLOGICOS:

Los signos radiográficos típicos consisten en un infiltrado retículo granular difuso en ambos campos pulmonares, con broncogramas aéreos superpuestos, ampliamente distribuidos y que rebasan la silueta cardiaca, además de una imagen tímica más grande que los niños sin SDR (3,10).

Dado que el SDR es la patología más frecuente en los recién nacidos de pretérmino y que es la causa de mayor mortalidad en este grupo -

de edad, se han estudiado diversos métodos de diagnóstico prenatal mediante los cuales se pueda conocer el estado de maduración pulmonar y de esta manera predecir que pacientes pueden cursar con SDR. Uno de ellos ha sido el reconocimiento del déficit de agente tensioactivo alveolar, sabiendo que el surfactante es expulsado por el feto hacia el líquido amniótico, se buscaron pruebas que pudieran determinarlo, siendo Gluck y col. Quienes establecieron por primera vez la relación entre el cociente lecitina esfingomielina y el SDR, pudiendo predecir con una efectividad mayor del 90% que niño tiene riesgo de padecer la enfermedad (4). Otra prueba como la estabilidad de la espuma de Clements han encontrado amplio uso, en esta se mide la fosfatidilcolina saturada permitiendo una mayor precisión en los estudios del líquido amniótico aún en presencia de sangre o moco (II).

En 1979 Fletcher al mismo tiempo que Lebowitz demuestran que los niños prematuros con SDR tienen en la radiografía de tórax un índice timo-torácico mayor que el de niños sin esta patología (9, 12). Esto en base a que se ha relacionado que los glucocorticoides aceleran la maduración pulmonar pero a la vez producen una lisis de tejido linfático especialmente notable en células del timo (13).

En 1981 el Dr. Jasso realizó un estudio comparativo en el Centro Médico del IMSS, con 30 niños con SDR diagnosticada mediante autopsia, en la cual se encontró un índice timo-torácico mayor en los niños con SDR (0.44 ± 0.09), que en los que no la habían padecido (0.30 ± 0.08) (14).

Consideramos que el índice timo-torácico obtenido en radiogra-

fías de tórax es un método que puede ser de utilidad, a pesar que existen otros mediante los cuales se puede conocer el estado de maduración pulmonar, por lo cual se decide efectuar un estudio comparativo en el cual se evalúa el índice timo-torácico como factor predictivo para conocer que niños pueden desarrollar un SDR o están en una fase inicial del mismo y la placa radiológica aún no sea característica.

OBJETIVOS

- 1.- Determinar el índice timo-torácico en radiografías de tórax de pacientes prematuros y comparar los resultados entre aquellos que desarrollen síndrome de dificultad respiratoria y los que no la presenten.
- 2.- Determinar el sexo en todos los pacientes estudiados.
- 3.- Determinar el peso en todos los pacientes estudiados.
- 4.- Determinar la talla en todos los pacientes estudiados.
- 5.- Conocer la edad gestacional de cada uno de los pacientes.
- 6.- Determinar las horas de vida transcurridas para la toma de la placa radiográfica.
- 7.- Conocer el diagnóstico de cada uno de los pacientes estudiados.
- 8.- Comparar los resultados obtenidos, con otros estudios realizados.

H I P O T E S I S

Los recién nacidos de pretérmino con propensión al síndrome de - dificultad respiratoria tienen un timo de mayores dimensiones que los - que no tienen esta patología, en las radiografías de tórax manifestado_ objetivamente por un índice timo-torácico (ITT), medible, mayor aún antes de presentar las manifestaciones clínicas; por lo tanto, si en los_ prematuros de alto riesgo de padecer síndrome de dificultad respirato - ria, medimos el ITT, y lo encontramos alterado, podremos predecir la en - fermedad.

MATERIAL Y METODOS

Se hizo un estudio comparativo de pacientes recién nacidos prematuros con una edad gestacional entre 27 y 37 semanas, en tres instituciones diferentes: Hospital Regional 1o. de Octubre (ISSSTE), Instituto Nacional de Pediatría (SSA), Hospital la Raza (IMSS), en los meses comprendidos entre el 15 de julio de 1987 y el 30 de octubre de 1987.

Se formaron dos grupos de estudio de 30 pacientes cada uno. Grupo A, aquellos pacientes que desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria (SDR), y grupo B, aquellos que presentaron otra patología o no tuvieron ninguna asociada a su prematuréz.

En ambos grupos se tomaron placas radiológicas de tórax antero-posterior, supina, con equipo portátil, en las primeras 24 horas de vida, determinándose en ellas el índice timo-torácico, midiendo la silueta cardiopneumónica a nivel de la carina y el diámetro torácico a nivel de los ángulos costodiafragmáticos, expresando la longitud de ambos en centímetros. En base a estos datos se obtuvo el índice timo-torácico mediante la fórmula siguiente:

$$ITT = \frac{DSCT}{DT}$$

En donde: ITT = Índice timo-torácico

DSCT = Diámetro de la silueta cardiopneumónica

DT = Diámetro torácico

(13).

Considerando como valor normal hasta 0.40 de valor de índice -

timo-torácico (7).

En ambos grupos las variables estudiadas correspondieron a índice timo-torácico, peso, sexo, talla, edad gestacional, diagnóstico y horas de vida transcurridas en que se tomó la placa de Rx.

La edad gestacional se determinó mediante el método de Capurro y Dubowitz (16). El diagnóstico de SDR se realizó en base a los datos clínicos y radiológicos.

DATOS CLINICOS:

Aleteo nasal, tiros intercostales, disociación toracoabdominal, retracción xifoidea, quejido espiratorio, taquipnea, cianosis, a la auscultación hipoventilación diseminada o estertores rudos, requiriendo además oxigenoterapia por más de 24 horas (3).

DATOS RADIOLOGICOS:

Infiltrado reticulogranular difuso en ambos campos pulmonares - con broncogramas aéreos superpuestos, ampliamente distribuidos y que robasan la silueta cardiaca (3, 10).

Solo se incluyeron aquellos pacientes nacidos en los hospitales mencionados (ISSSTE, IMSS), o trasladados al Instituto Nacional de Pediatría en las primeras 24 horas de vida.

Se excluyeron aquellos pacientes en que la placa no fué valorable por mala técnica, o que los límites cardiotímicos no estuvieran ade

cuadramente definidos, que tuvieran patología cardíaca, atelectasia pulmonar o neumotorax.

Para el análisis estadístico se utilizó el método T de Student - Pareada.

R E S U L T A D O S

De acuerdo a los criterios de selección se reunieron un total de 30 pacientes con SDR (grupo A), y 30 pacientes sin SDR (grupo B). La edad gestacional de ambos grupos osciló de 27 a 37 semanas; encontrándose una media de 33.2 semanas para el grupo A, en comparación al grupo B de 32.6 semanas, obteniéndose una $P > 0.05$, lo que nos muestra que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en relación a la edad de ambos grupos.

En la población general el peso osciló entre 650 gr. y 2 680 gr. con media (\bar{X}) igual a 1 573 grs.; en el grupo A la \bar{X} fué de 1 748 grs., con una variación de 800 grs. a 2680 grs., en el grupo B encontramos una \bar{X} igual a 1 397 grs., con una variación de 650 grs. a 2 100 grs. Comparando los dos grupos se obtuvo una $P < 0.001$, marcando diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a la talla en la población general se obtuvo una \bar{X} de 40 centímetros, con una variación de 29 a 49 cms.; en el grupo A la \bar{X} fué de 42 cms., variación de 32 a 49 cms., en el grupo B la \bar{X} fué de 38 cms. con una variación de 29 a 45 cms., encontrándose una $P < 0.001$, lo cual muestra diferencia significativa entre los dos grupos.

Las horas de vida transcurridas para la toma de radiografía de tórax para la población general fué una \bar{X} de 13.6 hrs. de vida, teniendo una oscilación de 2 a 24 hrs; en el grupo A se encontró una \bar{X} de 12.5 hrs., con una variación de 2 a 24 hrs., mientras que para el grupo B se encontró una \bar{X} de 14.8 hrs., con una variación de 8 a 24 hrs. Comparando ambos grupos estadísticamente no se encontró diferencia signifi

cativa entre los dos grupos (Cuadro 2).

En el grupo A el diagnóstico principal en todos los casos fué de síndrome de dificultad respiratoria, en el grupo B 18 pacientes no tuvieron patología asociada a su prematuréz, 5 pacientes tuvieron diagnóstico de hiperbilirrubinemia, 2 con taquipnea transitoria, 2 con atresia intestinal, 1 con gastrosquisis, 1 con síndrome dismórfico, 1 potencialmente infectado (Cuadro 3).

El diámetro de la silueta cardiotorácica (DSCT) para la población general fué una \bar{x} de 2.8 cms., para el grupo A se encontró una \bar{x} de 3.13, con una desviación estándar de 0.64, con una $P < 0.001$, mostrando diferencia estadísticamente significativa.

El diámetro de la silueta torácica (UT) para la población general fué una \bar{x} de 8.1 cms.; para el grupo A la \bar{x} fué de 8.16 con una desviación estándar de 0.89, mientras que para el grupo B la \bar{x} fué de 8.08 con una desviación estándar de 0.80, al efectuar el análisis estadístico no se encontró diferencia significativa entre ambos $P > 0.05$.

En la población general el índice tino-torácico (ITT) tuvo una \bar{x} de 0.33; para el grupo A se encontró una \bar{x} de 0.37, con una desviación estándar de 0.08, en comparación al grupo B que tuvo una \bar{x} de 0.30 con una desviación estándar de 0.05, encontrándose al compararlos estadísticamente diferencia significativa $P < 0.001$ (Cuadro 4). La distribución por grupos de edad gestacional de la \bar{x} del ITT se muestra en el cuadro 5.

En nuestro trabajo encontramos que la edad gestacional fué similar para los dos grupos, pero sin embargo con diferencias en cuanto a la talla y el peso, siendo menores para el grupo control que para el grupo problema, lo que pensamos se haya debido posiblemente a desnutrición in útero de los pacientes sin síndrome de dificultad respiratoria a pesar de esto, al encontrarse un diámetro torácico muy similar en ambos grupos, pero con diferencias significativas en la silueta cardiotímica, consideramos que el menor peso y talla no influyeron los resultados del índice timo-torácico del grupo B (14).

La edad de la toma de la placa radiológica, aunque fué con un promedio de 13 hrs., lo que hace pensar en cierta involución tímica al momento de la toma, fué muy similar en ambos grupos sin mostrar diferencia significativa.

El índice timo-torácico fué mayor en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria, que en los pacientes sin SDR, con una diferencia estadísticamente significativa debido a diferencias en la silueta cardiotímica.

HOSPITAL REGIONAL 1o. DE OCTUBRE
(ISSSTE)
1988

C U A D R O I

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS NIÑOS CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (SDR) Y DE LOS NIÑOS CON OTRA PATOLOGIA.

	Grupo A (con SDR)		Grupo B(sin SDR)		P
	\bar{x}	V.E.	\bar{x}	V. E.	
Edad gestacional (semanas)	33.2	27-37	32.6	27.37	> 0.05
Peso (gramos)	1 748	880-2 680	1 399	650 -2 100	<0.001
Talla (centímetros)	42	32-49	38	29-45	< 0.001
Edad de la toma de Rx (horas)	12.5	2-24	14.8	8-24	> 0.05

\bar{x} = promedio aritmético

V.E. = valores extremos

n = número de niños

HOSPITAL REGIONAL 1o. DE OCTUBRE
(ISSSTE)
1988

C U A D R O 2

SEXO EN PACIENTES CON Y SIN SDR

	MASCULINO	FEMENINO
Grupo A (Con SDR) n = 30	13	17
Grupo B (Sin SDR) n = 30	14	16

n = número de pacientes

P > 0.05

HOSPITAL REGIONAL 1o. DE OCTUBRE
(ISSSTE)
1988

C U A D R O 3
DIAGNOSTICO EN PACIENTES SIN SDR

DIAGNOSTICO	NUMERO n = 30
Sin patología	18
Hiperbilirrubinemia	5
Taquipnea Transitoria	2
Atresia Intestinal	2
Gastrosquisis	1
Síndrome Dismorfico	1
Potencialmente infectado	1

n = número de pacientes.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA
19

HOSPITAL REGIONAL 1o. DE OCTUBRE
(ISSSTE)
1988

C U A D R O 4

VALORES DEL DIAMETRO TORACICO (DT), DE LA SILUETA CARDIOTIMICA (DSCT) Y DEL INDICE TIMOTORACICO (ITT) CON Y SIN SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (SDR).

	Grupo A (con SDR) n= 30		Grupo B (sin SDR) n= 30		P
	\bar{x}	D.E.	\bar{x}	D.E.	
DSCT	3.13	0.79	2.5	0.64	< 0.001
DT	8.16	0.89	8.08	0.80	> 0.05
ITT	0.37	0.08	0.30	0.05	< 0.001

\bar{x} = promedio aritmético, D. E. = desviación estándar

n = número de niños.

HOSPITAL REGIONAL 1o. DE OCTUBRE
(ISSSTE)
1988

C U A D R O 5

DISTRIBUCION POR EDAD GESTACIONAL DE EL PROMEDIO DE INDICE TIMORACICO.

Edad gestacional	Grupos A (con SDR) \bar{X}	Grupo a (sin SDR) \bar{X}
27 - 29	0.38	0.27
30 - 31	0.16	0.30
32 - 33	0.42	0.29
34 - 35	0.37	0.35
36 - 37	0.37	0.28

\bar{X} = promedio aritmético.

COMENTARIO

Los resultados obtenidos demostraron que en los pacientes susceptibles a desarrollar SDR, existe un índice timo-torácico superior, producido por una silueta cardiográfica de mayores dimensiones. Esto se encuentra en concordancia con resultados obtenidos por otros autores; el Dr. Jasso en 1981 realizó un estudio en el cual el índice timo-torácico tuvo un promedio de 0.44 para los pacientes con SDR y de 0.30 para los que no tuvieron SDR. Aunque en nuestro trabajo el promedio para pacientes con SDR fué de 0.37 y para los pacientes sin SDR fué de 0.30, la diferencia fué significativa.

En otro estudio realizado por Gewolb y col, en 1979, se encontraron resultados similares a los reportados por el Dr. Jasso, pero además se encontró que cuando se administraron esteroides a la madre, estos no produjeron involución significativa del timo en aquellos pacientes que desarrollaron SDR.

El mayor peso y talla del grupo con SDR en el presente trabajo - no parece haber influido en el índice timo-torácico, debido a que ambos grupos tenían un diámetro torácico muy similar.

El índice timo-torácico es un método confiable el cual puede medirse en todo recién nacido de pretérmino en las primeras horas de vida, no requiere de grandes recursos, por lo que está al alcance de la mayoría de los hospitales de nuestro país.

CONCLUSIONES

- 1.- El índice timo-torácico fué mayor en recién nacidos pretérmino con SDR, que en niños sin ella.
- 2.- El índice timo-torácico fué mayor en niños con SDR debido a diferencia en la silueta cardiotímica, teniendo valores similares para diámetro torácico.
- 3.- El peso de los pacientes sin SDR (grupo B) fué menor que el de los pacientes con SDR (grupo A).
- 4.- La talla de los pacientes sin SDR (grupo B) fué menor que la de los pacientes con SDR (grupo A).
- 5.- La edad gestacional fué similar en ambos grupos.
- 6.- En cuanto a las horas transcurridas para la toma de la placa radiológica no hubo diferencia en los dos grupos.
- 7.- No se encontró diferencia en cuanto a sexo en ambos grupos.
- 8.- El índice timo-torácico es un método confiable para predecir que recién nacidos de pretérmino tienen un alto riesgo de padecer SDR, o están en una fase inicial del mismo.
- 9.- Este método puede ayudar a detectar tempranamente pacientes con SDR y poder iniciar su atención en Centro neonatal de atención terciaria, por lo que debe realizarse en forma rutinaria en todo recién nacido de pretérmino.

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

- 1.- Epidemiología del Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR).
Lina Dávila, Díaz del Castillo.
Bol Med Hops Infant Méx; 39:566-569. Agosto, 1982.
- 2.- Patología Fetal y Neonatal.
J.E. Morison, segunda edición, 1972.
- 3.- Enfermedades del Feto y del Recién Nacido.
Fanaroff-Martín, tercera edición, 1985.
- 4.- Enfermedades del Recién Nacido.
Avery-1980.
- 5.- Factors affecting the sex differential in neonatal mortality: The role of Respiratory Distress Syndrome.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1985, mar 15:151 (6) 777-82.
- 6.- Association between maternal diabetes and RDS in the new born.
N. Engls. J. Med. 294:357, 1976.
- 7.- Neonatología Práctica.
Luis Jasso, segunda edición, 1983.
- 8.- Clínicas Obstétricas y Ginecológicas.
Volumen 1, 1980.
- 9.- Crecimiento y desarrollo de los niños con Membrana Hialina.
Pediatrics 1987 abril 79 (4): 529-37.
- 10.- Cambios progresivos en Rx., en la Enfermedad de Membrana Hialina.
Am. J. Perinatol 1985 Jul; 2(3): 198-203.

- 11.- Manual de Cuidados Neonatales.
John P. Cloherty, 1983.
- 12.- Thymus size and its relationship to the respiratory distress syndrome.
J. Pediatr 95:100, 1979.
- 13.- Bases Farmacológicas de la Terapéutica.
Goodman and Gilman, 1983.
- 14.- Índice Tímo-Torácico y su utilidad en el diagnóstico del recién nacido con Síndrome de Dificultad Respiratoria.
- 15.- Threatened Preterm Labor: The Influence of Time Factors on the Incidence of Respiratory Distress Syndrome.
Obstet Gynecol 1983 sep; 62 (3): 287-93.
- 16.- Clinical Assessment of gestational age in the newborn infant.
J. Pediatr. 1970;77,1-10
Dubowitz-Dubowitz.