

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO <sup>9c</sup>

FACULTAD DE MEDICINA <sup>2ej</sup>  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
Hospital Regional "20 de Noviembre"  
I. S. S. S. T. E.

EFFECTOS DEL AMBROXOL (NA 827) SOBRE LA  
SINTESIS DEL SURFACTANTE ALVEOLAR EN  
RECIEN NACIDOS CON SINDROME DE  
MICROATELECTASIA MULTIPLE.

TEJIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TRABAJO DE INVESTIGACION  
PARA OBTENER EL TITULO EN  
LA ESPECIALIDAD DE:  
PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A :

DR. JOSE ANTONIO HERNANDEZ RIVERA

Asesor: Dr. Manuel Cázarez Crtíz



ISSSTE

México, D. F.

1991



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## I N D I C E .

<u>CAPITULO</u>	<u>PAGINA</u>
I RESUMEN .....	1
II INTRODUCCION .....	2
III MATERIAL Y METODOS .....	5
IV RESULTADOS .....	9
V ANALISIS DE LOS RESULTADOS .	12
VI CONCLUSIONES .....	14
VII CUADROS .....	15
VIII GRAFICAS .....	21
IX BIBLIOGRAFIA .....	25

## R E S U M E N .

Se realizó un estudio en el Hospital Regional "20 de Noviembre" del I.S.S.T.E. en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, durante un periodo comprendido del mes de junio a noviembre de 1990, en 10 recién nacidos de pretérmino con diagnóstico de membrana hialina, se dividieron en dos grupos de 5 pacientes, el grupo problema o "A" recibió NA 827 y el grupo control o "B" no lo recibió.

Se estudianon como variables: edad gestacional, peso al nacer, sexo, edad al ingreso a manejo ventilatorio, estabilización gasométrica, presión media de vías aéreas y fosfolípidos en aspirado bronquial.

Al realizar el análisis estadístico encontramos que en el grupo "A" se alcanzó más rápidamente la estabilización gasométrica y que la concentración de fosfolípidos fue mayor a las 48 y 72 horas.

Por lo que concluimos que el NA 827 si estimula la producción de surfactante pulmonar.

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

La enfermedad de membrana hialina es una patología compleja que afecta en forma importante a los recién nacidos de -- pretérmino, donde tiene una alta tasa de morbilidad (1).

Su distribución mundial tiene predominio en el sexo masculino, presentándose en el 70 % de los recién nacidos de 28 a 30 semanas de gestación, de 15 a 20 % en los de 32 a 36 semanas y excepcionalmente en mayores de 37 semanas (2,3).

La fisiopatología fundamental de este proceso es la pérdida de la estabilidad alveolar, con el colapso y atelectasia progresiva del parénquima pulmonar, siendo considerada la más importante patología respiratoria en el recién nacido de pretérmino (4).

Antes de la década de los 50's se determinaron los aspectos morfológicos de la enfermedad, el potencial significado del surfactante pulmonar, se identificaron las fuerzas de superficie que actúan en la interfase aire/líquido del pulmón, posteriormente se avanzó en el estudio de su fisiopatología y en la naturaleza y función del surfactante pulmonar, iniciándose el manejo ventilatorio intermitente en unidades de cuidados intensivos neonatales (5,6).

En las dos últimas décadas se intensifica el estudio en -- cuanto al desarrollo bioquímico del surfactante pulmonar así como los mecanismos de maduración pulmonar in útero por medio de fármacos (7).

Existe un decremento considerable en las tasas de morbilidad

montalidad neonatal con el advenimiento de mejoras tecnológicas en el manejo ventilatorio intermitente, hasta por debajo del 10 %, sin embargo esta técnica trae consigo nuevas entidades nosológicas como son el barotrauma y la displasia broncopulmonar entre otras (8-11).

El surfactante pulmonar artificial se ha utilizado con resultados discutibles desde hace más de 20 años. En 1979 ---- Fujiwara aplicó surfactante pulmonar artificial en las vías respiratorias de recién nacidos, con enfermedad de membrana hialina, habiendo observado mejoría en el intercambio gaseoso y disminución de los requerimientos de oxígeno (12).

Monley en 1981 reportó mejoría con el uso de fosfolípidos sintéticos (13).

En 1983 Hallman y cols. reportaron el aislamiento de surfactante pulmonar humano y el primer estudio piloto comparativo, en niños recién nacidos de pretérmino con enfermedad de membrana hialina, a los que instiló por vía endotraqueal el surfactante pulmonar humano con excelentes resultados habiéndose reportado mejoría clínica, gasométrica y radiológica, justificándose así el uso de este manejo (14).

En 1985 Hallman y cols. nuevamente reportan disminución importante de la morbilidad neonatal, además de la estancia hospitalaria y se comprueba la eficacia de este tratamiento (15).

Existe actualmente interés por iniciar la maduración pulmonar in útero, además de estimular la producción de surfac-

tante pulmonar en los recién nacidos de pretérmino con riesgo de presentar enfermedad de membrana hialina, por medio de fármacos como medida alterna al uso de surfactante pulmonar sintético, con tal fin se han realizado estudios con el NA 827 (ambroxol) reportados por Manini y cols. en 1987 con resultados alentadores (16-20).

O B J E T I V O: Ante la ausencia de estudios nacionales se realizó un estudio para comprobar la eficacia del NA 827 en recién nacidos de pretérmino con enfermedad de membrana hialina.

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

En un periodo de 6 meses comprendido de junio a noviembre de 1990 se eligieron 10 pacientes de La Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E. con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina que reunieran los siguientes criterios de inclusión:

- a).- Ser de pretérmino de acuerdo a la valoración de Capurro (21).
- b).- Haber nacido en esta unidad hospitalaria.
- c).- Sin malformaciones congénitas.
- d).- Con datos de dificultad respiratoria progresiva durante las primeras horas de vida.
- e).- Requieren de manejo ventilatorio intermitente en las primeras horas de vida basándose en datos clínicos y gasométricos.
- f).- Con un patrón radiológico que correspondiera a los aceptados internacionalmente (22):

Grado I.- 1- Infiltrado reticulogranular fino generalizado.

2- Broncograma aéreo que no rebasa el --  
borde de la silueta cardioplumica.

3- Márgenes de la silueta cardiaca claramente delimitada.

4- Radiolucencia pulmonar normal.

Grado II.- 1- Patrón reticulogranular generalizado.

2- Broncograma aéreo que rebasa el rebor



de de la silueta cardiopulmonar.

3- Sin disminución de la radiolucencia pulmonar.

4- Los bordes de la silueta cardiopulmonar comienzan a pendense.

Grado III.- 1- Mayor confluencia del patrón reticulo-granular.

2- El broncograma aéreo va más allá de la tercera división bronquial.

3- Densidad pulmonar aumentada.

4- Los bordes de la silueta cardiopulmonar son apenas visibles.

Grado IV.- 1- Opacificación completa de ambos campos pulmonares.

2- Ausencia de broncograma aéreo.

3- La imagen de la silueta cardiopulmonar no es visible.

Se practicó determinación de fosfolípidos en aspirado -- bronquial con toma de muestra bajo estricta asepsia, que fue analizada en forma mediata, y en aquellos casos en que no -- fue posible su análisis mediato se conservó en refrigeración a 4° C hasta el momento de su procesamiento.

Se tomaron un total de 3 muestras a cada uno de los casos a las 24, 48 y 72 horas de vida.

El método utilizado para la determinación de fosfolípidos en el aspirado bronquial de los pacientes en estudio fue el

de Gluck y Kulovich (23).

Se determinaron las presiones medias de la vía aérea utilizadas al inicio y a las 72 horas de manejo ventilatorio intermitente.

Se tomó en consideración el momento de la estabilización gasométrica, cuando éstas mostraron un pH mayor de 7.30, una  $PO_2$  mayor de 50 y una  $PCO_2$  menor de 40 unidades Torr.

Los 10 pacientes se dividieron en 2 grupos :

I.- Grupo problema "A" integrado por 5 recién nacidos a los que se les administró el NA 827 a dosis de 10 mgr/Kg/día, por un periodo de 3 días, previo consentimiento del familiar ó tutor legalmente responsable.

II.- Grupo control "B" integrado por 5 recién nacidos que no recibieron el medicamento.

El manejo ventilatorio intermitente se proporcionó a cada uno de los pacientes con ventiladores "Baby bird" modelo --- 5900 de tipo volumétrico.

Las gasometrías de todos los pacientes fueron determinadas en sangre arterializada por el método de microtécnica en gasómetro IL 1303 con estándares de error para pH de  $\pm 0.02$ , para  $PO_2 \pm 3$  y para  $PCO_2 \pm 1.5$ .

Los estudios radiológicos se practicaron con equipo portátil marca Philips MCD 125 y película marca Kodak de 8 x 10 cm.

Se utilizaron procedimientos de estadística descriptiva - media y desviación standard, a las variables discretas; se

contrastó peso y edad gestacional mediante la prueba de  $t$  de Student para homogenización de las muestras, se compararon presiones medias de las vías aéreas empleadas para la estabilización de los pacientes, el tiempo transcurrido hasta la estabilización gasométrica con la misma prueba estadística; así mismo se empleó la prueba de  $\chi^2$  para comparar la evolución bioquímica demostrada mediante la determinación de fosfolípidos en aspirado bronquial.

## RESULTADOS.

La edad gestacional promedio fue de  $33.4 \pm 4.21$  semanas  $\bar{X}$  D.S. para el grupo "A", para el grupo "B" fue de  $32.76 \pm 1.9$   $\bar{X}$  D.S. para un valor de  $t = 0.34$  y con una  $P$  no significativa (cuadro I).

El peso al momento de nacer en promedio del grupo "A" fue de  $1896$  gramos  $\pm 559$   $\bar{X}$  D.S. y para el grupo "B" el promedio fue de  $1687$  gramos  $\pm 456$   $\bar{X}$  D.S. con un valor para  $t = 0.65$  que corresponde a una  $P$  no significativa (cuadro I).

La edad promedio al ingresar al manejo ventilatorio intermitente para el grupo "A" fue de  $7$  horas  $13$  minutos y para el grupo "B" fue de  $4$  horas y  $54$  minutos (cuadro II).

El promedio de la edad del recién nacido al momento de lograr su estabilización gasométrica en los pacientes del grupo "A" fue de  $26.56$  horas  $\pm 7.36$  horas  $\bar{X}$  D.S., mientras que en el grupo "B" se determinó en  $51.8$  horas  $\pm 21.7$  horas  $\bar{X}$  D.S. al establecerse contraste de hipótesis mediante la  $t$  de Student se obtuvo un valor de  $t = 2.46$  para una  $P$  significativo a un nivel alfa igual a  $0.05$  (cuadro III).

Se determinaron las presiones medias de las vías aéreas de los pacientes al momento de iniciar el manejo ventilatorio intermitente correspondiendo al grupo "A" valores de  $9 \pm 3.68$   $\bar{X}$  D.S., para el grupo "B" de  $8.59 \pm 3.18$   $\bar{X}$  D.S. obteniéndose mediante contraste de hipótesis una  $t = 0.18$  para una  $P$  no significativa con un valor alfa de  $0.05$ . (cuadro III).

Al tercer día de manejo ventilatorio intermitente nuevamente se determinaron las presiones medias de las vías aéreas (Paw) reportándose para el grupo "A"  $7.78 \pm 3.2 \times D.S.$  obteniéndose una  $t = 0.40$  correspondiendo a una P no significativa con un valor alfa de 0.05 (cuadro III).

Se realizaron comparaciones de las presiones medias de las vías aéreas utilizadas en el manejo ventilatorio intermitente usadas para la estabilización de los pacientes entre el inicio y el tercer día de manejo y se obtuvieron en el grupo "A" las siguientes determinaciones: al inicio  $9 \pm 3.68 \times D.S.$  y al tercer día  $7.78 \pm 3.2 \times D.S.$  con una  $t = 0.56$  que corresponde a una P no significativa, a un valor alfa de 0.05; por otro lado en el grupo "B" se apreció al inicio del manejo ventilatorio intermitente los siguientes resultados  $8.59 \pm 3.18 \times D.S.$  y al tercer día  $8.46 \pm 1.97 \times D.S.$  correspondiendo a una  $t = 0.076$  para una P no significativa con un valor alfa de 0.05 (cuadro IV).

En relación al sexo de los pacientes de ambos grupos, predominó el sexo masculino siendo similar a lo reportado en la literatura (cuadro V).

En el grupo "A" se observó una mayor morbilidad, en relación al grupo "B", sin embargo las defunciones fueron en número de 3 para el grupo "B" y solamente una para el grupo "A" (cuadro VI).

A los 10 pacientes se les determinó fosfolípidos en muestras de aspirado bronquial en número de 3 a cada uno de los

recién nacidos, se realizó el análisis estadístico por medio de la  $\chi^2$ , se contrastó el carácter inmaduro del patrón de fosfolípidos al nacimiento, con el patrón inmaduro a maduro a las 48 y 72 horas de vida entre ambos grupos; se obtuvo entre las 24 y 48 horas un valor de  $\chi^2$  igual a 16.25 para un valor de  $P < 0.001$  que al efectuar contraste de hipótesis de terminó un resultado altamente significativo; así mismo se efectuaron análisis de los valores de fosfolípidos entre las 24 y 72 horas apreciándose un resultado en el que  $\chi^2$  fue igual a 1.33 con un valor de  $P < 0.001$  siendo esto altamente significativo. (cuadro VII-VIII) (gráficas 1-4).

### ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La población de recién nacidos se afecta más frecuentemente de manera inversamente proporcional con las semanas de edad gestacional al momento de nacer, se observó que las edades gestacionales promedio estuvieron entre 32 y 33 semanas de gestación en los dos grupos, correlacionándose con los reportes de la literatura (2-3).

Congruentemente con las edades gestacionales se apreció que los promedios de los pesos se encontraban por debajo de los 2000 gramos.

Al comparar tanto peso como edad gestacional entre nuestros dos grupos de estudio se observó que no existían diferencias significativas, por lo que se concluye que se cumplió con el requisito de homogenización de las muestras.

No se encontraron diferencias cuando se comparó el momento de inicio de la ventilación mandatoria intermitente debido a que los criterios para el mismo en ocasiones se basó en la evolución clínica y en otras en relación con la evolución gasométrica.

Al comparar la edad en que se logró la estabilización gasométrica, se pudo apreciar que fue más rápida en el grupo tratado, a diferencia del grupo control en el cual se alcanzó más tarde. Esto se relacionó con la mejoría en la síntesis de surfactante y la estabilización de la tensión superficial alveolar, efectos atribuibles al NA 827 (18).

No se encontraron diferencias en la presión media de las vías aéreas utilizadas, lo que puede explicarse en función de que probablemente en el grupo control no se emplearon las presiones medias requeridas a pesar de que el surfactante -- continuaba insuficiente.

No se encontró diferencias en cuanto a la prevalencia del sexo masculino comparativamente a lo reportado en la literatura, en los dos grupos, probablemente por lo pequeño de la muestra.

Se encontraron diferencias cuando se comparó la morbilidad entre los dos grupos, ya que el grupo tratado mejoró su sobrevida, por lo que estos pacientes tuvieron oportunidad de manifestar otros problemas clínicos de la etapa neonatal, ajenos o derivados al problema inicial.

Al comparar la concentración de fosfolípidos en aspirado bronquial se encontró que no hubo diferencias en el patrón inmaduro inicial, lo cual es lógico puesto que todos tenían la enfermedad de membrana hialina, sin embargo los controles posteriores demostraron ser diferentes y altamente significativos a favor del grupo problema.

El uso de NA 827 estimuló la producción de surfactante alveolar y mejoró las probabilidades de sobrevida, aunque no modificó la morbilidad en relación a problemas que están fuera de sus efectos farmacológicos.



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

- 1.- La estabilización a nivel gasométrico se alcanzó más rápidamente en el grupo que recibió NA 827.
- 2.- La concentración de fosfolípidos al inicio fue igual en ambos grupos, sin embargo mostró cambios significativos a las 48 y 72 horas en el grupo "A" comparativamente al grupo "B", siendo lo anterior atribuible al efecto del NA 827 administrado.

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION.

	GRUPO PROBLEMA "A"	GRUPO CONTROL "B"		
	$\bar{X} \pm D.S.$ n=5	$\bar{X} \pm D.S.$ n=5	t	p
EDAD GESTACIONAL	33.4 $\pm$ 4.21 semanas	32.76 $\pm$ 1.9 semanas	0.34	N.S.
PESO AL NACER	1896 $\pm$ 559 gramos	1687 $\pm$ 456 gramos	0.65	N.S.

CUADRO I : Los promedios ( $\bar{X}$ ) y las desviaciones standard (D.S) de las edades gestacionales y los pesos al momento de nacer.

	GRUPO PROBLEMA	GRUPO CONTROL
EDAD PROMEDIO	7 horas 13 minutos	4 horas 54 minutos

CUADRO II : Se refiere la media de la edad de los pacientes al momento de ingresar al manejo ventilatorio intermitente.

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION.

	GRUPO PROBLEMA "A"	GRUPO CONTROL "B"	t	P
	$\bar{X} \pm D.S.$ n=5	$\bar{X} \pm D.S.$ n=5		
Edad al momento de la estabilización gasométrica	26.56 hs $\pm$ 7.36 hs	51.8 hs $\pm$ 21.7 hs	2.45	SIGNIFICATIVO VO. 0.05
Presión media de las vías aéreas al momento de iniciar el manejo ventilatorio.	9.0 $\pm$ 3.68	8.59 $\pm$ 3.18	0.18	N.S.
Presión media de las vías aéreas al tercer día de manejo ventilatorio.	7.78 $\pm$ 3.2	8.46 $\pm$ 1.97	0.40	N.S.

*CUADRO III : Se correlaciona el momento de la estabilización gasométrica, las presiones medias de las vías aéreas al inicio y al tercer día de manejo ventilatorio.*

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION.

	PRESTION MEDIA DE LAS VIAS AEREAS AL INICIO DEL MANEJO VENTILATORIO.	PRESTION MEDIA DE LAS VIAS AEREAS AL TERCER DIA DE MANEJO VENTILATORIO.	t	p
GRUPO PROBLEMA "A"	9 ± 3.68	7.78 ± 3.2	0.56	N.S.
GRUPO CONTROL "B"	8.59 ± 3.18	8.46 ± 1.97	0.076	N.S.

CUADRO IV : Se correlacionan el promedio y la desviación standard de las presiones medias de las vias aéreas de los dos grupos entre sí al inicio y al tercer día de manejo ventilatorio.

	MASCULINO	FEMENINO
GRUPO PROBLEMA	4	1
GRUPO CONTROL	4	1

CUADRO V : Se relaciona el sexo de los pacientes de ambos grupos sin mostrar diferencias entre sí, ni con lo reportado en la literatura.

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION.

PROBLEMA	GRUPO PROBLEMA	GRUPO CONTROL
Enfisema pulmonar	1	
Neumotórax marginal	1	
Enfisema pulmonar intersticial	1	1
Hiperbilirrubinemia multifactorial	4	3
Neumonía	1	1
Crisis convulsivas	2	
Broncodisplasia	3	
Hemorragia cerebral	3	2
Hidrocefalia	1	
Persistencia de conducto arterioso	3	2
Hipertensión pulmonar	1	1
Atelectasia	2	
Sepsis		1
Coagulación intravascular diseminada		1
Neumomediastino	1	

CUADRO VI : Problemas clínicos presentados en ambos grupos.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION.

NORAS	PATRON DE FOSFOLIPIDOS.	GRUPO PROBLEMA "A"	GRUPO CONTROL "B"	$\chi^2$	P
24	inmaduro	1	4	16.25	<0.001
48	maduro	4	1		
24	inmaduro	0	3	1.33	<0.001
72	maduro	5	2		

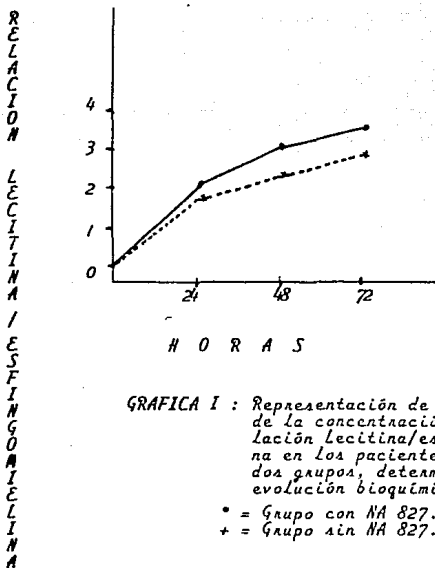
CUADRO VII : Patrón de fosfolípidos basado en el reporte de maduro e inmaduro, se co nrelaciona entre los dos grupos.

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION.

	GRUPO PROBLEMA "A"			GRUPO CONTROL "B"		
	H O R A S			H O R A S		
	24	48	72	24	48	72
RELACION LECITINA ESFINGOMIELINA.	1.87	2.74	3.46	1.55	1.91	2.6
LECITINA PRECIPITABLE.	51	68	75.6	50.2	57.28	65.40
FOSFATIDIL GLICEROL.	0	7.8	11.7	0	0	2.7
FOSFATIDIL INOSITOL.	0	16.8	19.6	0	2	7.5

*CUADRO VIII : Se representa la media de los fosfolípidos determinados en el aspirado bronquial a los pacientes de cada grupo a las 24, 48 y 72 horas respectivamente.*

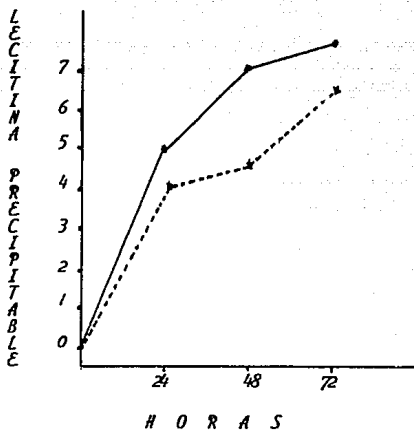
CARACTERISTICAS DE LA POBLACION.



GRAFICA I : Representación de las medias de la concentración de la relación Lecitina/esfingomielina en los pacientes de los dos grupos, determinando la evolución bioquímica.



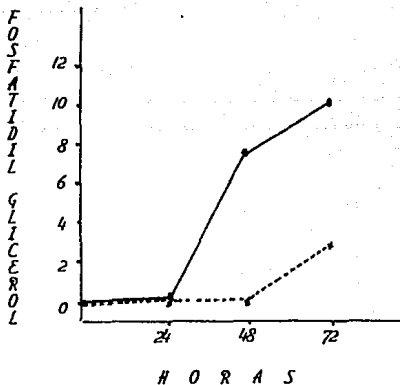
CARACTERISTICAS DE LA POBLACION.



GRAFICA II : Representación de las medias de las concentraciones de Le citina precipitable determinadas en aspirado bronquial a los pacientes de los dos grupos a las 24, 48 y 72 hs.

● = Grupo con NA 827.  
+ = Grupo sin NA 827.

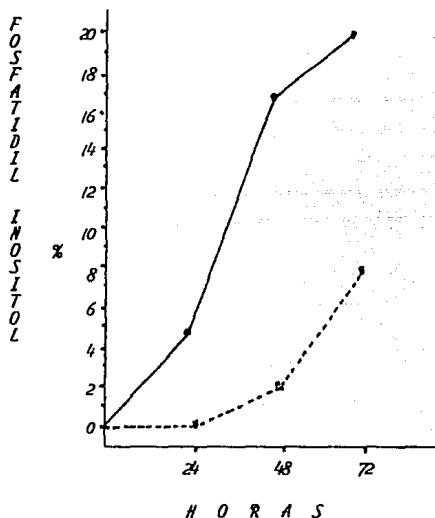
CARACTERISTICAS DE LA POBLACION.



GRAFICA III :Representación de las medias de la concentración de fosfatidil-glicerol en los dos grupos estudiados, determinando la evolución bioquímica.

- = Grupo con NA 827.
- + = Grupo sin NA 827.

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION.



GRAFICA IV :Representación de las medias de la concentración de fosfatidil-inositol en los pacientes de los dos -- grupos.  
• = Grupo con NA 827.  
+ = Grupo sin NA 827.

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

- 1.- Cázarez M, Udaeta E, Lozano C. Enfermedad de membrana hialina : diferencias en la respuesta ventilatoria entre sobrevivientes y fallecidos . *Bol Med Hosp Infant Mex* 1987;44: 525-529.
- 2.- Vargas O. Síndrome de dificultad respiratorio . *Rev Mex Pediatr* 1990;58:193-212.
- 3.- Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal Perinatal Medicine* 4ª ed St. Louis CV Mosby Co. 1987;580-589.
- 4.- Fannel PM, Avery ME. State of art: hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:657-688.
- 5.- Stern L : *Hyaline membrane disease* . Orlando. Grune y Stratton Inc. 1984:1-15.
- 6.- Thibeault DW, Gregory GA. *Neonatal pulmonary care*. 2ª ed. Norwalk, Connecticut. Appleton-Century-Crofts 1986;101-121.
- 7.- Penelman RH, Fannel PM. *Analysis of causes of neonatal death in the United States with specific emphasis on fatal hyaline membrane*. *Pediatrics* 1982;70:570-575.
- 8.- Kinby R, Robinson EG, Schulz J y cols. *Continuous flow ventilation as an alternative to assisted or controlled ventilation in infants*. *Anesth Analg* 1971;51:871-879.

9.- Stern L. Hyaline membrane disease. Orlando . Grune  
Stratton 1984:145.

10.- Nonthway WH, Rosan RC. Radiographic features of  
pulmonary oxigen toxicity in the newborn : bronchopulmonary  
dysplasia . Radiology 1968;91:49-58.

11.- Berg TG, Pagtakhan RD, Reed MH y cols. Bronchopulmonary  
dysplasia and lung rupture in hyaline membrane disease :  
influence of continuous distending pressure . Pediatrics  
1975;55:51-54.

12.- Fujiwara T, Maeta J, Chida S y cols. Artificial  
surfactant for treatment of hyaline membrane disease. Lancet  
1980;12:55-59.

13.- Monley M, Millan N, Banghan A. Dry artificial lung  
surfactant and its effect on very premature babies. Lancet  
1981;10:64-68.

14.- Hallman M, Merrit TA, Schnaider H y cols. Isolation  
of human surfactant from amniotic fluid and a pilot study of  
its efficacy in respiratory distress syndrome . Pediatrics  
1983;71:473-482.

15.- Hallman M, Merrit TA, Jarvanpaa L y cols. Exogenous  
human surfactant for treatment of severe respiratory distress  
syndrome : randomized prospective trial. J Pediatr 1985;106:  
963-969.

16.- Vytiska-Binstofen E, Salazerih, Simbnumen G. Ambroxol

in comparison with betamethasone for stimulation on of antepartal lung maturity . A clinical double-blind study. Zentralbl gynakol 1986;108:220-229.

17.- Lazzarin A, Luenti M, Ubenti-Foppa C y cols. Polymorphonuclear Leucocytes functions from premature infants after prevent on of respiratory distress syndrome with betamethasone and ambroxol . Biol Res Pregnancy Perinatol 1984;5:130-134.

18.- Marin A, Franzetti M, Gios G y cols. Ambroxol in the treatment of idiopathic respiratory distress syndrome . An interim report on a controlled double-blind multicenter study versus placebo . Respiration 1987;1:60-67.

19.- Dudenhausen JW. Alternative to the antenatal glucocorticoid treatment for the prevention of respiratory distress syndrome . J Perinat M 1987;15:453-459.

20.- Salzer H, Widingen H, Simbrumen G y cols. Ambroxol versus betamethasone for stimulating antepartal lung prematurity a multicenter study . Z Geburtshilfe perinatal 1986;190:49-59.

21.- Behrman RE, Vaughan VC. Nelson Tratado de Pediatria 12ª ed. México. Interamericana. 1987;357-358.

22.- Wolfson SL, Frech R, Hewitt C y cols. Radiographic diagnosis of hyaline membrane disease . Radiology 1969;93:

339-343.

23.- Gluck L, Kulovich MV, Boner RC y cols. The interpretation and significance of the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1976;120:142-150.