

11217
6.3
2oj



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
H. G. DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO. ISSSTE

ESTUDIO COMPARATIVO DE INDUCTORES DE LA
MADURACION PULMONAR FETAL
DEXAMETATONA Y BETAMETASONA

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N :
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. PEDRO JIMENEZ PEREZ



ISSSTE

México, D. F.

TRES CON
FALLA DE CUBIEN

1992



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

1 .-	INTRODUCCION.....	1
2 .-	OBJETIVOS.....	4
3 .-	CONCEPTOS Y EPIDEMIOLOGIA.....	5
4 .-	SINDROME DE DIFICULAD RESPIRATORIA.....	7
5 .-	FACTORES PREDISPONENTES.....	10
6 .-	AMNIOCENESIS.....	12
7 .-	MATERIAL Y METODO.....	16
8 .-	RESULTADOS.....	17
9 .-	DISCUSIONES.....	24
10.-	CONCLUSIONES Y COMENTARIOS.....	25
11.-	RESUMEN.....	27
12.-	BIBLIOGRAFIA.....	29

INTRODUCCION

Las consecuencias médicas, psicológicas y económicas producidas por el síndrome de dificultad respiratorias, como secuelas de partos prematuros, -- son en la actualidad un problema que afecta al --- hombre.

El síndrome de dificultad respiratoria, por enfermedad de membrana hialina, es la causa de mayor morbilidad y tal vez la principal causa de muerte.

La evaluación de la madurez pulmonar fetal, ha cobrado un papel fundamental en el manejo, tanto de pacientes obstétricos no patológicos como patológicos.

Scarpelli fue el primero en seguir, que el análisis fosfolípido, en el líquido amniótico nos podría dar un índice de madurez fetal y la aparición de este síndrome. 1, 9, 37.

Gluck y Kulovick, describen la asociación entre -- madurez pulmonar fetal y la relación lecitina-esfingomielina. 2, 21, 23, 24, 26.

Hallaman, asocia la determinación de fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol, que se modifica a medida que alcanza la madurez pulmonar. 24, 25, 26, Se han utilizado diversos medicamentos, como induc

tores de la madurez pulmonar, previniendo el síndrome de dificultad respiratoria, entre ellos contamos con, la aminofilina, el ambroxol, y los glucocorticoides. 2, 5, 38.

Buckenghan en 1968, fue el primero en sugerir que los esteroides podrian inducir maduración pulmonar los cuales realizaron estudios en cultivos de tejido pulmonar.

La primera aplicación de corticoides, para acelerar la madurez pulmonar, fue reportada por Liggins y Honie en Nueva Zelanda, empleando betametasona. 31, 33, 34.

La base para sospechar que los glucocorticoides, estimulan la secreción de surfactante, fue proporcionada primero por Liggins, este investigador observo, que habia una maduración pulmonar acelerada en corderos nacidos prematuramente, que habian recibido glucocorticoides antes del nacimiento. 9, 12, 13, 31, 38.

Muchos investigadores, han sugerido que el cortisol fetal, es el desencadenante natural de la síntesis incrementada de surfactante. 19,37.

La inclusión de glucocorticoides en medio del tejido pulmonar fetal humano (Ekelund y cols 1975), y en celulas pulmonares mezcladas, produjo un aumento en la fosfatidilcolina. 35.

Se han demostrado, que la existencia de receptores para los glucocorticoides, cuando se administran en cantidades mayores a las madres en ciertos momentos de la gestación, producen un aumento en la velocidad de la maduración del pulmón fetal humano, en comparación con las de aquellas madres, que no fueron tratadas con ellos (Liggins y Rhowie 1972) 17, 31, 38.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio, es el de comparar en forma conjunta el uso de glucocorticoides, dexametasona y betametasona.

SE estudiarán 20 paciente, con una edad gestacional de 30 - 35 semanas de gestación, sin ruptura de membranas, así como el tratamiento en cada una de ellas, valorando de esta manera, el apgar y la edad gestacional, para poder conocer el medicamento de mejor elección en cada uno de ellos, con lo que estableceremos un pronostico confiable a la extracción de los productos y de reducir el índice de dificultad respiratoria, y sus complicaciones que acompañan a este padecimiento, como son productos con síndrome de membrana hialina.

CONCEPTOS Y EPIDEMIOLOGIA.

El síndrome de dificultad respiratoria, es un grado variable de insuficiencia pulmonar, que ocurre durante las primeras horas de la vida, y los principales síntomas clínicos son; taquipnea, disnea con retracción inspiratoria y quejido respiratorio. El síndrome de dificultad respiratoria es la principal causa de muerte neonatal, en la mayoría de los países sub-desarrollados.

La incidencia del síndrome de dificultad respiratoria, se han reportado de 0.3 nacidos vivos y --- esta en relación con la edad gestacional, siendo de 30% en neonatos menores de 32 semanas y de 17% en menores de 35 semanas de gestación.

Ha habido grandes progresos en cuanto al diagnóstico, manejo y el más importante es la prevención en los últimos años.

Reportes de centros perinatológicos, nos hablan -- del síndrome alrededor del 10 al 15% de los infantes de peso menor de 2000 gr, y la muerte es rara por encima de los 2500 gr.

Se ha estimado que el síndrome de dificultad respiratoria, ocurre entre 40 y 60% de los partos prematuros, en edad de 28-30 semanas de gestación y -

contribuye junto con las complicaciones de prematuridades con el 70% de las muertes neonatales.

SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

El factor primario precipitante del síndrome de -- dificultad respiratoria, es la disminución del material tenso-activo, en la capa alveolar pulmonar, el cual no se encuentra en cantidades suficiente - debido a la inmadures de sustancias tenso-activas-pulmonares.

La captación de aire al tejido pulmonar alveolar - se inicia entre las semanas 25 - 27, este periodo- se caracteriza por, desplazamiento de tejido y la- expansión de capilares, alcanzando la luz alveolar y la maduración de celulas alveolares tipo I y --- tipo II.

La biosíntesis de las sustancias tenso-activas pul- monares, ocurren en la zona secretora de las celu- las alveolares tipo II. 7, 8.

Dentro de las sustancias tenso-activas pulmonares- la lecitina ocupa un lugar especial, tanto por su- cantidad, como por su función tenso-activa.

La biosíntesis de lecitina ocurre por dos procesos enzimaticos, la vía temprana que esta presente en- fetos inmaduros de 22 semanas de gestación, que --- domina la producción de palmitil-miristil-lecitina, que es destruida por acidosis.

Y la vía tardía de la Dipalmitil-Lecitina, producida a las 35 semanas de gestación, que puede ser reconocida por aumento de la lecitina en líquido amniótico.

La composición de la película tenso activa, cuyos componentes importantes son: Los fosfolípidos, que se cambian en cuanto a su proporción, a medida que se aproximan a la madurez pulmonar. 2, 3, 4.

Fosfatidilcolina.

Fosfatidilcolina Disaturada.

Fosfatidilglicerol.

FOSFOLIPIDOS: Fosfatidilinositol.

Fosfatidiletanolamina.

Esfingomielina.

Fosfatidilserina.

En 1972, se describe como el componente más activo del sistema surfactante, al Dipalmitoil-Fosfatidilcolina, por King y Clements, el cual cubre el alveolo e impide que se colapse durante la espiración, 3, 6, 10, 35.

Otro fosfolípido como el fosfatidilglicerol, que es un componente esencial del tenso activo pulmonar, constituye el 10% y su presencia es esencial para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria en neonatos. 16, 25, 27, 29.

Evidencias confiables sugieren que el fosfatidil - glicerol, mejora el funcionamiento de todo el sistema tenso-activo, tal vez facilitando la extensión de las sustancias tenso activas en la capa de revestimiento alveolar. 16, 25, 27, 29.

**FACTORES PREDISPONENTES DEL SINDROME
DE DIFICULTAD RESPIRATORIA**

La incidencia del síndrome de dificultad respiratoria, está en relación inversa a la edad gestacional y va desde el 45% en neonatos de menos de 30 semanas de gestación, hasta un 0.01% en productos de término.

La asfixia perinatal representa, un factor de alto riesgo en neonatos de término, menos que en el prematuro, y es el factor más probable de asfixia en el segundo gemelo, que en el primero. 30.

Otro factor de riesgo bien documentado, es la intervención cesarea previa al trabajo de parto, éste parece asociarse a la falta de incremento de catecolaminas que ocurre en el trabajo de parto, y que representa un papel importante, para inhibir la producción o estimular la reabsorción de líquido alveolar. 30, 31.

El síndrome de dificultad respiratorio se ha observado, rara vez, posterior a la ruptura prematura de membranas de larga evolución, y solo se ha visto cuando los recién nacidos pesan entre 1500 y 2500g, o bien tienen entre las 30 y 34 semanas de gestación. 9, 36.

Existe un efecto protector para el síndrome de di-

ficultad respiratoria, cuando se asocia a estados hipertensivos, bien sean agudos o crónicos en el embarazo, situación que produce estrés fetal crónico y retraso en el crecimiento intrauterino, favoreciendo la maduración pulmonar fetal.

Los neonatos pretérminos hijos de madres adictas a la heroína, se ha visto menos afectados por este síndrome, por lo que se atribuye un efecto favorecedor de la madurez pulmonar en estos productos.²¹ Ross y Naeye han planteado, la hipótesis de que -- el tabaquismo puede producir, stress prolongado en fetos, lo cual puede ser el estímulo para acelerar la maduración pulmonar.

AMNIOCENTESIS

La amniocentesis para fines diagnósticos, se empleó por primera ocasión en 1930 por Menees, para diagnóstico genético prenatal.

En los años 60 Scarpelli, Gluck y Kulovick iniciaron su empleo para diagnosticar madurez pulmonar.

El líquido amniótico, es considerado un ultrafiltrado de suero materno y fetal, y es un receptor de células amnióticas fetales y de orina, y ocurren cambios en el mismo al alcanzar el tercer trimestre como, un aumento del ac. úrico, lípidos, fosfolípidos y estriol, y de ahí se han investigado investigadores útiles para el diagnóstico de madurez pulmonar.

Scarpelli, en base a sus experimentos fue el primero en sugerir que el análisis de los fosfolípidos del líquido amniótico, nos podrían dar un índice de madurez pulmonar fetal, y a través de éste conocer el riesgo de aparición del síndrome de dificultad respiratoria.

Gluck fue el primero en demostrar la utilidad del índice Lecitina-Esfingomielina, como indicador de madurez pulmonar fetal.

Posteriormente se han utilizado determinadores de otros fosfolípidos, como el fosfatidilinositol y'

el fosfatidilglicerol.

Las condiciones de lecitina y esfingomielina son muy bajas en las semanas 25 -26 de la gestación, mientras la esfingomielina, es mayor que la lecitina hasta la semana 31, que ambas alcanzan valores semejantes.

Posteriormente, la lecitina aumenta rápidamente hasta el término de la gestación.

La concentración de fosfatidilinositol, es muy baja en la semana 26-30 y aumenta hasta la semana 36 en que alcanza su pico máximo y desciende hacia el término.

La fosfatidilglicerol es por primera vez detectado en la semana 35-36, y sus niveles aumentan hacia el término en forma súbita.

Varios métodos se han empleado para diagnosticar, los niveles de los compuestos del líquido amniótico, que nos hablan de madurez pulmonar.

Se consideran 2 categorías; biofísicas y bioquímicas.

MÉTODOS BIOQUÍMICOS.

1.- Fosfolípidos. EL método para separar los fosfolípidos, extrayendo 1 ml de líquido amniótico con 3 volúmenes de cloroformo/metanol, se revuelve y se centrifuga, la base mas baja se evapora, se seca con nitrógeno y el se emplea para los varios

ensayos, ya que en él contiene los fosfolípidos.

2.- Lecitina-Esfingomielina. El procedimiento original reportado por Gluck, comprende aislamiento - de fosfolípidos, precipitación en acetona fría, separación de lecitina esfingomielina por cromatografía, estas son medidas con gravímetros, donde son pesadas o determinadas por la medición de fosfolípidos.

TABLA # 1.

MÉTODOS BIOFÍSICOS.

La más comúnmente empleada, es la prueba de Clements también llamada prueba de agitación es rápida y simple, detecta las sustancias tenso activas en el líquido amniótico, diluyéndolo con etanol 95% cada muestra, se agita y tendremos los resultados.

La presencia de un anillo no roto de burbujas, en el menisco del tubo es de 1,2 o más, considerable-positivo o índice de madurez pulmonar fetal.

Espuma inestable, en la dilución 1:1 es considerada negativa e indica inmadurez pulmonar.

Esta prueba puede verse afectada por, el ph, la temperatura, la fuerza de agitación, el tiempo, o sustancias de los tubos.

Otra fracción de fosfolípidos importantes, es el - fosfatidilinositol, que decrece cuando aparece él-

fosfatidilglicerol, indicandonos inicio de madurez pulmonar.

VER TABLA # 2.

BIOQUIMICOS.

	INMADUROS	MADUROS
lecitina/sfingo- mielina	<1.5	2
lecitina total	<2.5mg/100ml	>2.5mg/100ml.
lecitina disaturada fosfatidilglicerol (pellet a10,000xg)	<20nm.ml	>35nm/ml.
concent ac. palmi- tico	ausente	ausente
pl total	<0.072nm/l	>0.072nm/l
pl fosforados	<1.5mg/100ml	>2.8mg/100ml
	<0.140mg/100ml	>0.140mg/100ml

TABLA # 1.

BIOFISICOS.

	INMADUROS	MADUROS
prueba de estabilidad de la espuma	negativa 1,1	positiva 1,2
indice de la esta- bilidad de la espuma	<0.17	>0.47
tasa del flujo capilar	<40 segs	>460ul
prueba de formación de globo lípido	<0.320	>0.340
polarización fluore- sente	<0.15	>0.15

MATERIAL Y METODO.

Durante el período comprendido, de agosto de 1989- a agosto de 1991, se estudiaron 20 pacientes, que acudieron al servicio de ginecología y obstetricia de esta unidad hospitalaria, por presentar un embarazo de 30-35 semanas de gestación, con una amenaza de parto prematuro, por haber presentado dolor tipo colico con modificaciones cervicales.

A cada una de ellas se les realizó especuloscopia para determinar, la existencia o salida de líquido amniótico, en caso de no corroborarse se utilizó en forma comparativa el uso de Betametasona a razón de 12mg dosis unica, en índice tocolítico mayor de 5, intramuscular, y dexametasona cada 8 hrs 6 dosis intramuscular, cuando el índice tocolítico era menor de 4.

Una vez hecho el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, las pacientes fueron ingresadas al servicio de labor, para su manejo y tratamiento.

La vía de resolución del embarazo, dependio de factores obstétricos o complicaciones que comprometian a la madre o al producto.

RESULTADOS.

En las pacientes estudiadas, se observó que la edad de éstas variaban entre 15 - 39 años de edad. Encontrándose la mayor parte de ellas, en un grupo de edades de 25 - 29 años.

CUADRO # 1

GRUPO DE EDADES

EDAD	NUMERO	PORCENTAJE
15 - 19 a	2	10%
20 - 24 a	4	20%
25 - 29 a	8	40%
30 - 34 a	4	20%
35 - 39 a	2	10%

En relación a la pariedad, se observó que la amenaza de parto pretérmino, se presentó con mayor frecuencia entre primigestas y secundigestas, en más de un 65% de los casos.

CUADRO # 2

PARIEDAD.

GESTA	NUMERO	PORCENTAJE
Primigesta	6	30%
Secundigesta	7	35%
Terceragesta	3	15%
Multigesta	4	20%

En cuanto a la edad gestacional, encontramos que -
el parto prematuro se presentó en:

CUADRO # 3

EDAD GESTACIONAL

SEMANAS	NUMERO	PORCENTAJE
30	2	10%
31	2	10%
32	3	15%
33	2	10%
34	6	30%
35	5	25%

En cuanto al tratamiento, se les administró a las pacientes, Dexametazona y Betametazona dependiendo del índice tocolítico. cuadro # 7.

Nueve pacientes, (45 %) que llegaron con un índice tocolítico igual o mayor de 5.

Teniendo 4 pacientes, con una edad gestacional entre 32 - 33 SDG. Por lo que se intento su traslado a otro hospital del ISSSTE, que contara con unidad de cuidados intensivos neonatales, pero por no lograrlo por diferentes motivos se decide, él dejar evolucionar él trabajo de parto en forma espontánea, se administra betametazona 12mg, intramuscular dosis única, hasta obtener a los productos por vía vaginal, obteniendo calificaciones del apgar al minuto y a los 5 minutos de 6/7 en tres casos y uno de 5/7.

En los tres pacientes restantes, con una edad gestacional de 33 - 34 SDG. Se les administró betametazona, al realizar especuloscopia se observo esos casos grumos, se tomarón ultrasonidos reportando una edad gestacional de 35 - 36 SDG. Por lo que también se dejó evolucionar él trabajo de parto en forma espontánea, obteniendo productos con apgar de 7/8 dos y uno de 6/8.

Las dos pacientes, de 30-31 SDG. Se trasladaron a otro hospital del ISSSTE, a la unidad de cuidados intensivos neonatales, y se ignora su evolución. De las seis pacientes siguientes (30%), de las cuales 90% presentaban trabajo de parto en fase latente. Encontrándose con un índice tocolítico menor de 4, se le administra dexametasona 4mg cada 8 horas, intramuscular tomándoseles RCTG y vigilancia del trabajo de parto, obtuvieron productos con apgar de 7/8. En cinco pacientes (25%), con una edad gestacional de 34-35 SDG. Dos con trabajo de parto se les aplicó dexametasona, y se les dejó evolucionar espontáneamente, se obtuvieron productos con un apgar 7/8. CUADRO # 6.

Una paciente presentó datos de taquicardia fetal, se le aplicó betametasona, se decidió la interrupción del embarazo por vía abdominal, presentando el producto un apgar de 5/6.

Dos pacientes con el mismo embarazo (34-35), tenían antecedentes de una cesarea previa y presentaban alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal se les aplicó betametasona, se decidió interrumpir el embarazo por vía abdominal, se obtuvieron productos con un apgar de 6/7.

RESOLUCION

VIA	NUMERO	PORCENTAJE
Eutocia	15	75%
Cesárea	3	15%
Otra Unidad	2	10%

CUADRO # 4.

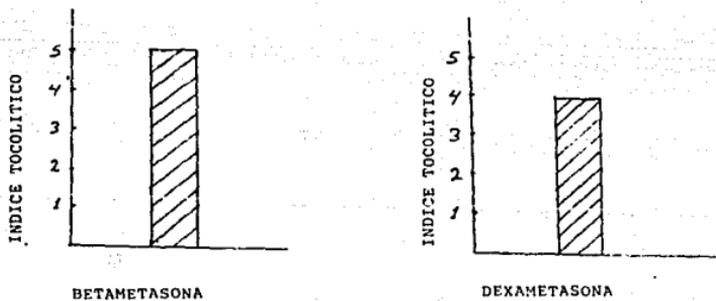
CALIFICACION

APGAR	NUMERO	PORCENTAJE
5/6	1	5%
5/6	1	5%
6/7	5	25%
6/8	1	5%
7/8	10	50%
Otra Unidad	2	10%

CUADRO # 5.



CUADRO # 6



CUADRO # 7

DISCUSIONES.

Se estudiaron 20 pacientes, de las cuales se excluyeron dos, por trasladarse a otro hospital, de las 18 pacientes, se manejaron 8 pacientes con dexametasona y 10 con betametasona.

Se encontro diferencia significativa, posterior al tratamiento con betametasona y dexametasona, para cada grupo de edad gestacional.

Dentro de los resultados obtenidos, en el presente estudio encontramos, que los inductores de la maduración pulmonar con dexametasona, nos dio mayor resultados entre las semanas 34-35 SDG. CUADRO # 6

En cuanto al tratamiento establecido a cada una de las pacientes, se puede observar parametros previamente en cuanto a la actividad del manejo, como la via de resolución de embarazo, y el apgar de los productos.

Con el uso de corticoides en diferentes edades de la gestación, se obtuvieron resultados satisfactorios.

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS.

Por lo anterior expuesto, podemos concluir que dentro de los métodos y diagnósticos estudiados, se encontró un índice de seguridad, con los inductores de la maduración pulmonar como se esperaba, lo cual nos permitió conocer en forma eficaz, el uso de los corticoides, dependiendo del índice toxicológico de las pacientes, así como su edad gestacional.

El tratamiento que se estableció de las pacientes estudiadas, fueron los adecuados para las edades gestacionales, y por las condiciones en que llegaron al servicio de urgencias.

Se concluye que ambos medicamentos, dexametasona y betametasona son útiles como inductores de la maduración pulmonar fetal, ya que reducen el número de recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria.

Los inductores de la maduración pulmonar fetal, a través de la administración de corticoesteroides con aplicaciones previas al nacimiento, a mejorado

el porvenir de los productos obtenidos, y reduce -
al máximo las secuelas que en ellas sobrevienen, y
para brindarles las mejores condiciones de vida.

RESUMEN.

Se ha señalado que el síndrome de dificultad respiratoria es causado por la deficiencia de sustancias surfactante pulmonar, y la administración de glucocorticoides, ha sido útil en la prevención de este síndrome, a pesar de las contradicciones que se han suscitado, ya que ésta inducción ha disminuido una incidencia de mortalidad y morbilidad en mujeres con amenaza de parto prematuro o en pacientes que requieren interrupción del embarazo.

El diagnóstico de la maduración pulmonar por medio de amniocentesis y por cromatografía, han dado un excelente resultado, relacionado con el síndrome de dificultad respiratoria pulmonar.

La dexametasona y betametasona fué farmacológicamente estudiado, actuando en secreciones bronquiales, ya que esta droga incrementa la actividad surfactante pulmonar, y ésta función es esencial en recién nacidos prematuros, los cuales a disminuido la mortalidad neonatal, con este tratamiento.

SUMMARY

It has been pointed out that the syndrome of respiratory difficulty is caused by a deficiency in pulmonary sulphactant substances, and that the administration of glucocorticoids has been useful in the prevention of this syndrome, despite the contradictions which have come up, since the administration of this drug has lowered the incidence of mortality and morbidity in women threatened with premature childbirth, or with patients who require the interruption of pregnancy.

The diagnosis of lung maturity by means of amniocentesis and chromatography have had excellent results when treating the syndrome of pulmonary respiratory difficulty.

Dexamethasone and betamethasone were pharmacologically studied acting on bronchial secretions, since this drug increases the activity of the pulmonary sulphactant; and this function is essential in premature newly-born babies. The incidence of mortality in newly-born babies has decreased with this treatment.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Adams, F.H; Fujiwara, T; W. Emmanouilides, G.C. and Rahla, N; Lung phospholipids of human fetuses and infants with and without Hyaline membrane Disease. J; *Pediatri*; 1970; 77; 833.
- 2.-Agberts, J; Fontijne, K; Wamstecker, J. Indication of increase of the lecithin/sphingomyelin treated with metabolite VIII of Bisclvon. *Biol. Neonate* 1976; 29; 315.
- 3.-Ambrus, C.M; Weintraub, D.H; Dunphy, D. et. al. Studies on hyaline membrane disease. *Pediatrics*, 1963; 32; 10.
- 4.-Avery, M.E. and Oppenheimer, E.H.: Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. *J. Pediatr.*, 1960; 57; 553-559.
- 5.-Avery, M.E. Pharmacological approaches to the acceleration of fetal lung maturation. *Br. Med. Bull.*, 1975; 31; 13-17.
- 6.-Ballard, R., Ballard, P.L; Granberg, J.P, and Sniderman. Prenatal administration of betamethasone for prevention of respiration distress syndrome. *J. Pediatr*, 1979; 94; 97-101.
- 7.-Batenburg, J.J. and Van Gide, L.M.G. Formation of pulmonary surfactant in whole lung and in isolated type II alveolar cell, in Scarpelli and Cosmi, *Reviews in perinatal medicine*. 1973; 3; 73-114.
- 8.-Batenburg, J.J., Post, M. and Van Golde, L.M.G. Synthesis of surfactant lipids: Studies with type II alveolar cells isolated from adult rat lung. *Prog. Resp. Res.*, 1981; 15; 1-19.
- 9.-Bauer, C.R., Stern, L. and Colle, E. Prolonged rupture of membranes associated with a decreased incidence of respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 1974; 53-7.
- 10.-Clement, J.A., Platzker, A.C.G., Tierney, D.F., Hobbel, C.J., Creasy, R.H., Margolis, Margolis, A.J., Thibault, D.W., Toolcy, W.H. and Oh, W.: Assessment of the risk of the respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. *New Engl. J. Med.*, 1972; 286; 1077-1081.
- 11.-Collaborative group on antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981; 141

- 12.-Collaborative group on antenatal steroid therapy Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long-term follow-up. *J. Pediatr.*, 1984; 104; 259-267.
- 13.-Cosmi, E.V. Summary and concluding. *Pulmonary-Surfactant System.*, 1983:389.
- 14.-Cosmi, E.V. Di Renzo, G.C. Diagnosis of fetal lung maturity, *Pulmonary Surfactant System.*, 1983, 75-97.
- 15.- Curet, L.B. et.al. and the Collaborative group on antenatal steroid therapy. Maternal smoking and respiratory distress syndrome. *Am. J. Obstet.Gynecol.*, 1983:147; 446-450.
- 16.-Cunningham, M.D. Desai, N.S., Thompson, S.S., et. al. Amniotic fluid phosphatidylglycerol in diabetic pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978:131; 719-724.
- 17.-Dunn, L.J. and Bhartnagar, A.S. Use of lecithin-sphingomyelin ratio in the management of the problem obstetric patient. *Am. J. Obstet Gynec.*, 1973; 115 687-692.
- 18.-Dudenhausen, J. W. Clinical importance of surfactant defects in perinatology. *Prog. Resp. Res.* 1981:15; 148.
- 19.-Farrell, P.M. et, al, and Collaborative group on antenatal steroid therapy. Amniotic fluid phospholipids after maternal administration of dexamethasone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983:145; 484 - 490.
- 20.-Fencel.M. and Tulchinski, D. Total cortisol in amniotic fluid and fetal lung maturation. *New Eng.-J. Med.* 1975:292; 133-136.
- 21.-Glass, L., Rajegowda B.K. and Evans, H. E. Absence of respiratory distress syndrome in premature infants of heroin addicted mothers. *Lancet*, 1971; 11; 685.
- 22.-Gluck, L. Surfactant. *Pediat. Clin. N. Am.*, 1972:19., 325-331.
- 23.-Gluck, L., Kulovich, M. V. Borrer, R. C. Brenner, P.H., Anderson, G. G. And Spellacy, W. N. Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am. J. Obstet. Gynec.* 1971:109; 440-445.
- 24.-Gluck, L. and Kulovich, M. V. Lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in abnormal pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1973:115., 539-546.

- 25.-Hallman, M. Kulovich, M. V., Kirkpatrick, E., - Sugarman R. G. and Gluck, I. Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. Am. J. Obstet. Gynec., - 1976:125; 613-617.
- 26.-Hallman, M. and Epstein, B. L. Role of myoinositol in the synthesis of phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol in the lung. Biochim-Biophys. Res Commun., 1980:92:1151.
- 27.-Hallman, M., Feldman B.H. Kirkpatrick, E. and - Gluck, L. Absence of phosphatidylglycerol (PG) in respiratory distress syndrome in the new - born. Pediat Res., 1977:11; 714.
- 28.-Hallman M. and gLUCK, L. Respiratory distress-syndrome Pediat. Clin. North Am., 1982:29:1057
- 29.-Hamilton, P.R. et, al. Comparison of lecithin/sphingomyelin ratio, fluorescence polarization, and phosphatidylglycerol in the amniotic fluid-in the prediction of respiratory distress syndrome, Obstet, Gynec. 1984:63; 52-56.
- 30.-Hjalmarson, O, Krantz, M.E., Jacosson., B. and Sorenson, S.E. the importance of neonatal asphyxia and caesarian section as risk factor - for neonatal respiratory disorders in an unselected population. Acta Paediatr, Scand., 1982: 71;403.
- 31.-Kraybill, E.N. Treatment of the prematurely born infant., Prog. Resp. Res., 1981:15;308.
- 32.-Liggins, G.C. and Howie, R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome.- in premature infants. Pediatrics, 1972:50:515.
- 33.-Lorenz, U. Ruttgers, H. Kreml, D. and Kubli, F. Estimation of fetal lung maturity by means of two-dimensional thin layer chromatography and microviscosimetry of the amniotic fluid. prog. Resp. Res., 1981: 119 1126-1128.
- 34.-Mac Arthur, B.A. Howie, R. N. Dezote, J.A. Elkin J. school progress and cognitive and psychosocial development of year old children whose mothers were threatened antenatally with betamethasone Pediatrics, 1982:70.
- 35.-Muneshige, A. Okazaki, T. Quirk. J.G. et. al. A rapid and specific enzymatic method for the quantification of phosphatidylcholine, disaturated phosphatidylcholine, and phosphatidylglycerol in amniotic fluid Am. J. obstet. 1983:145; 474.

- 36.-Papageorgiou, A.N. Colle, E. Farri Kostopoulos E. et, al Incidence of respiratory distress syndrome following antenatal betamethasone role of sex type of delivery and prolonged rupture of membranes. *Pediatrics*, 1981; 67: 614.
- 37.-Reynold, J.W. Serum total corticoid and cortisol levels in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 1973: - 884-890.
- 38.-Scarpelli, F.M. the surfactant system of the lung *Pediatrics*, 1967: 40-951.
- 39.-Schidt, P.I. et al Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. *Am. J. Obstet, Gynecol*, 1984: 148. 176-186.