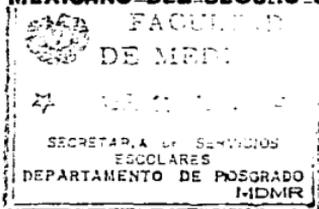


11237  
43  
Leje.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



EL EFECTO DEL AMBROXOL EN LA EVOLUCION DEL SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

*[Handwritten signature]*



**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE :

**MEDICO PEDIATRA**

PRESENTA :

**DR. JUAN ANTONIO GARCIA BELLO**

MEDICO ASESOR :

**DR. JULIO CESAR BALLESTEROS DEL OLMO**

HOSPITAL GENERAL  
CENTRO DE LA PAZ  
Unidad de Medicina General



*[Handwritten signature]*

1994

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**



## **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.

EL EFECTO DEL AMBROXOL EN LA  
EVOLUCION DEL SINDROME DE  
DIFICULTAD RESPIRATORIA

**A MIS PADRES:**

Sin cuyo constante ejemplo y motivación la  
consecución de esta meta no hubiera sido  
posible.

**ASESOR:** Doctor Julio César Ballesteros del Olmo  
Médico Pediatra adscrito al servicio de  
Neonatología del Hospital General Centro  
Médico La Raza.

**COLABORADORES:** Doctor Francisco Reyes Lara. Médico Je-  
fe del servicio de Radiodiagnóstico del  
Hospital General Centro Médico La Raza.

Doctora Ma. del Rocío García Olvera. Mé-  
dico adscrito al servicio de Urgencias  
Pediátricas del Hospital General Centro  
Médico La Raza.

## C O N T E N I D O

### Página

1. TITULO	1
2. OBJETIVO	2
3. ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
5. IDENTIFICACION DE VARIABLES	9
6. HIPOTESIS	12
7. DISEÑO EXPERIMENTAL	13
8. MATERIAL Y METODOS	14
9. ANALISIS ESTADISTICO	17
10. CONSIDERACIONES ETICAS	18
11. RECURSOS Y FACTIBILIDAD	19
12. RECOLECCION DE DATOS	20
13. RESULTADOS	21
14. DISCUSION	32
15. CONCLUSIONES	35
16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	37

1.1 Titulo: Efecto del ambroxol en la evolución del Síndrome de Dificultad Respiratoria en los neonatos de hasta 36 semanas de edad gestacional.

1.2 Area prioritaria: Trastornos gestacionales y perinatales (007).

1.3 Investigador responsable: Dr Julio Cesar Ballesteros del Olmo. Médico pediatra adscrito al servicio de Neonatología del Hospital General Centro Médico La Raza.

1.4 Colaboradores: Dr Juan Antonio García Bello. Residente de la especialidad de pediatría del Hospital General Centro Médico La Raza.

Dr Francisco Reyes Lara. Médico Jefe del servicio de Radiodiagnóstico del Hospital General Centro Médico La Raza.

Dra Ma. del Rocio García Olvera. Médico pediatra adscrito al servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital General Centro Médico La Raza.

1.5 Servicios Participantes: Neonatología y Radiodiagnóstico.

## 2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Valorar la utilidad del ambroxol en la evolución del SDR en neonatos hasta de 36 semanas de edad gestacional en la UCIN del Hospital General Centro Médico La Raza.

### 3. ANTECEDENTES HISTORICOS

El Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) está caracterizado por falla respiratoria progresiva desde el nacimiento en infantes prematuros. Es causado por una deficiencia de surfactante pulmonar que condiciona un aumento en la tensión superficial, atelectasia alveolar, disminución de la capacidad residual funcional, lo que lleva a un aumento del trabajo respiratorio y falla respiratoria (1,2).

En los Estados Unidos fallecen cada año 30 000 recién nacidos por SDR (3). La incidencia de este padecimiento en aquel país es de 1.5 casos por 1000 recién nacidos vivos, asociándose su presencia inversamente a la edad gestacional de los neonatos como lo hace ver Behrman quien reporta una incidencia de 60% en niños menores de 28 semanas, de 10-20% de 32 a 36 semanas y de 1-5% en mayores de 37 semanas. La mortalidad de los países desarrollados es menor de 12%. La incidencia de SDR reportada en nuestro país para menores de 2500 grs de peso al nacer es de 10-15%. En la UCIN del Hospital de GinecoObstetricia No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, la incidencia es de 34%, con una mortalidad del 47% (4-7). En el Servicio de Neonatología del Hospital General Centro Médico La Raza, en el periodo comprendido de enero a agosto de 1993, los ingresos por SDR representaron el 16% del total (58 casos), con una mortalidad de 39%.

Como se mencionó anteriormente el cuadro clínico está caracterizado por falla respiratoria progresiva, cianosis que no mejora a la administración de oxígeno suplementario, taquipnea, taquicardia, hipoventilación pulmonar y estertores bilaterales.

El diagnóstico de SDR se realiza por los hallazgos clínicos de laboratorio (gasometrías y determinación de fosfolípidos) y de gabinete (rayos X) siendo posible, gracias a estos últimos, clasificar la gravedad del padecimiento en 4 grados (59): el pri-

mero muestra infiltrado micronodular que rebasa el tercio proximal; el segundo con presencia de broncograma aéreo hasta el tercio medio; en el tercero, se le agregan a lo anterior zonas de opacidad hasta el tercio distal; el cuarto, denominado pulmón blanco, poco expandido, radioopaco en toda su extensión, es la expresión más severa del padecimiento. El diagnóstico por laboratorio incluye la determinación de gases sanguíneos, relación lecitina/esfingomielina, cuantificación de fosfatidilglicerol y de fosfatidilinositol. En nuestro servicio la gasometría es el único medio de laboratorio con que contamos para apoyar el diagnóstico de SDR (8-12).

Respecto al tratamiento del SDR, sus bases específicas son :

1. Mantener distendido el alveolo: la observación de Gregory y colaboradores de que la distensión alveolar puede mantenerse en ausencia de sustancias tensoactivas con el uso de presión continua de distensión, produjo adelantos importantes en la reducción de la mortalidad de neonatos con SDR. Con la invención de los primeros ventiladores para lactantes por Bird se produjeron mejorías adicionales. Durante los últimos 10 años se han producido muchos refinamientos en las técnicas de ventilación que incluyen la ventilación de alta frecuencia, la oscilación de alta frecuencia y la oxigenación por membrana extracorporea para casos que no responden al manejo ventilatorio (13-17).

En nuestro medio el tratamiento en el SDR leve es oxígeno suplementario y CPAP (presión positiva continua en la vía aérea) nasal y en los casos moderados a severos asistencia ventilatoria mecánica para proporcionar presión positiva intermitente (PPI), más ventilación mandatoria intermitente (MVI) y presión positiva al final de la espiración (PEEP) (18-20).

## 2. Restitución de surfactantes:

El empleo de surfactante ha demostrado su utilidad en múltiples estudios pues mejora los índices de oxigenación y disminuye la mortalidad en neonatos con SDR, aunque no ha logrado disminuir la presencia posterior de displasia broncopulmonar y su asociación con hemorragia peri e intraventricular es aún poco clara (21-24).

## 3. Inducción de la maduración pulmonar para mejorar la síntesis y liberación de surfactantes:

En el tratamiento preventivo, los glucocorticoides prenatales en madres con trabajo de parto pretérmino hasta 34 semanas de edad gestacional, durante 24 a 72 hs antes del nacimiento, reducen la incidencia de SDR hasta en un 30% pero con riesgos potenciales respecto a aumento en la incidencia de infecciones tanto maternas como del producto (3)

Otras sustancias controvertidas utilizadas desde hace años como coadyuvantes para inducir la maduración pulmonar son la aminofilina (25), los beta-agonistas (26,27), intralipid intraamniótico (28), carnitina (29), T4 intraamniótico y TSH (30), AMPc, etanol, factor fibroblasto-neumocito (31) y el ambroxol.

En estas condiciones el manejo del SDR en el hospital depende fundamentalmente de la asistencia ventilatoria de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad.

Recientemente el ambroxol es una alternativa de tratamiento a nuestro alcance para disminuir la severidad, tiempo de evolución y mortalidad de esta patología.

Este medicamento es el metabolito número VIII de la bromexina, sustancia del grupo de las benzylaminas, desarrollada hace más de 20 años. Su fórmula es n-ciclocil-N metil-( 2 amino-3-5 dibromobencil). Su metabolismo es hepático y provee una disponibilidad del 100% administrándose por vía oral y del 60% por vía intravenosa. Su vida media es de 20-25 hs; se elimina casi por completo

en orina. Se ha demostrado su paso a través de la placenta después de 15 minutos de la aplicación intravenosa a la madre y muestra una actividad en el plasma fetal 3 veces mayor a la actividad en el plasma materno. Tiene una gran especificidad por pulmón, hígado, riñón y bazo, con una mayor fijación en el pulmón desde los 3 minutos de su aplicación intravenosa (32-34).

Los efectos farmacológicos en los humanos son: estímulo en la liberación y síntesis de surfactante, efecto mucolítico, efecto mucocinético, antitusivo, protección inmunológica y antioxidante (35).

Las ventajas que ofrece para su uso en recién nacidos son: a) es de fácil administración tanto en su presentación oral como en la intravenosa, b) no tiene efectos colaterales c) no produce alteraciones en la frecuencia cardíaca ni en la tensión arterial, d) atraviesa la barrera placentaria sin producir efectos colaterales en el neonato y e) su bajo costo (36).

A diferencia de los esteroides no afecta la fagocitosis ni la capacidad asesina de las células de defensa; disminuye la producción de ácido araquidónico, lo que reduce la producción de radicales libres y el daño celular; favorece la actividad antielastasa disminuyendo la fibrosis pulmonar (37-41).

Respecto a la estimulación de síntesis de surfactante, el ambroxol produce un incremento en la incorporación de precursores de surfactante al neumocito tipo II, así como en la cantidad de fosfolípidos, incremento en el tamaño y número de cuerpos laminares y neumocitos tipo II (42-48).

Por lo anterior, el ambroxol ha surgido como una alternativa en la prevención y tratamiento del SDR.

En varios estudios se ha empleado como profiláctico de SDR en mujeres con amenaza de parto prematuro e incluso se han comparado sus beneficios al disminuir la incidencia de SDR, con los obtenidos al administrar esteroides. En el peor de los casos encontramos la misma incidencia de SDR en ambas modalidades terapéuticas, sin presentar al ambroxol los efectos colaterales de los esteroides (49,50).

Respecto a su uso postnatal en neonatos con SDR, diversos estudios con dosis de 20-30 mg por kilo por día muestran beneficios en estos pacientes al disminuir la mortalidad, acortar el tiempo de apoyo mecánico ventilatorio y mejorar la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (51,52). En 1992 Wauer reporta una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de displasia broncopulmonar, hemorragia intra y periventricular y de sepsis, así como una disminución no significativa en la incidencia de neumotorax y persistencia de conducto arterioso en los pacientes tratados con ambroxol.

Hasta el momento no se han reportado efectos colaterales con la administración en humanos de este medicamento por periodos breves de tiempo (53-58).

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con la finalidad de ofrecer una alternativa de tratamiento a los pacientes con SDR, ante la imposibilidad de disponer por ahora de surfactante natural ó artificial y conociendo los beneficios y bajo riesgo que ofrece el uso de ambroxol en estos ,se vislumbró la posibilidad de su uso en este hospital, para contribuir a disminuir la elevada mortalidad en nuestro servicio y mejorar la morbilidad.

Es el ambroxol útil en el tratamiento del SDR en neonatos de 36 semanas de edad gestacional y menores, para acortar la evolución del padecimiento, el tiempo de asistencia ventilatoria mecánica y disminuir la mortalidad e incidencia de complicaciones por este padecimiento?

## 5. IDENTIFICACION DE VARIABLES

### 5.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

#### 5.1.1 Síndrome de Dificultad Respiratoria.

Definición operacional: patología del recién nacido prematuro causada por deficiencia de surfactante e inmadurez pulmonar.

Indicadores: SI

NO está presente

Escala de medición: nominal

#### 5.1.2 Ambroxol.

Definición operacional: medicamento del grupo de las benzyl-laminas, metabolito de la bromexina, usado comunemente en afecciones del tracto respiratorio bajo, con efecto directo sobre los neumocitos tipo II promoviendo la síntesis de surfactante, maduración pulmonar e incremento de los cuerpos laminares, favoreciendo así la expansión pulmonar.

Indicadores: SI

NO se administró

Escala de medición: nominal

### 5.2 VARIABLES DEPENDIENTES

Evolución del SDR.

Definición operacional: la evolución natural de estos pacientes es con falla respiratoria progresiva que llega al acmé entre las 48 y 72 hs de evolución. Requiere apoyo ventilatorio mecánico con PPI, MVI o PEEP y remite alrededor del 7o. día de vida si no hay complicaciones. El tratamiento en nuestro servicio es el apoyo ventilatorio, teniendo una mortalidad cercana al 40%

La evolución se sigue evaluando los días de asistencia ventilatoria, la PaO<sub>2</sub> y la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

#### 5.2.1 Días de asistencia ventilatoria.

**Definición operacional:** es el tiempo de asistencia ventilatoria mecánica que necesita el neonato con SDR para su recuperación. El promedio de asistencia es de 7 días, de acuerdo a la severidad de la patología.

**Indicador:** Número de días

**Escala de medición:** De relación.

#### 5.2.2 Fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>).

**Definición operacional:** en el SDR, de acuerdo a su severidad, se usan FiO<sub>2</sub> por arriba del valor normal de 21% tratando de mantener presiones arteriales de oxígeno por arriba de 50 mmHg.

**Indicador:** porcentaje (%)

**Escala de medición:** De relación.

#### 5.2.3 Presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>).

**Definición operacional:** En los recién nacidos críticamente enfermos se considera adecuada una PaO<sub>2</sub> por arriba de 50 mm Hg (valor normal de 60-80 mmHg). Los neonatos con SDR requieren FiO<sub>2</sub> altas y PEEP elevadas para mantener una PaO<sub>2</sub> normal.

**Indicador:** mmHg

**Escala de medición:** De relación.

#### 5.2.4 Relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

**Definición operacional:** Es uno de los índices de oxigenación más confiables y sencillos de calcular. Representa el

por ciento del gasto cardiaco que no interviene en el intercambio gaseoso a nivel pulmonar (cortocircuito), que normalmente no debe ser mayor del 5%. Para la ciudad de México su valor normal es de 380; cuando esta relación es menor de 260 indica que existe un cortocircuito mayor al 15%.

Indicador: numérico

Escala de medición: De relación.

#### 5.2.5 Mortalidad.

Definición operacional: es el número de muertes que se presenta en los neonatos con SDR. En nuestro servicio es de 39%.

Indicador: SI

NO falleció

Escala de medición: Nominal.

## 6. HIPOTESIS

### HIPOTESIS GENERAL

El ambroxol es útil en el tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria en el recién nacido menor de 36 semanas de edad gestacional.

### HIPOTESIS ALTERNA

El ambroxol mejora la evolución del Síndrome de Dificultad Respiratoria.

### HIPOTESIS NULA

El ambroxol es ineficaz para mejorar la evolución del Síndrome de Dificultad Respiratoria.

## **7. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO**

**PROSPECTIVO**

**LONGITUDINAL**

**COMPARATIVO**

**EXPERIMENTAL**

**CLINICO**

**FARMACOLOGICO EN FASE IV**

## 8. MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en todos los pacientes neonatos de 36 semanas de edad gestacional y menores con SDR, ingresados a UCIN que cumplieron los criterios de inclusión en el periodo comprendido de octubre de 1992 a junio de 1993. Los pacientes admitidos, se distribuyeron en forma aleatoria en el grupo A (que recibió ambroxol) y el grupo B (que no lo recibió). Se les realizó valoración clínica, radiológica y gasométrica con el fin de determinar la severidad y evolución de la enfermedad al administrar ambroxol, comparandose con el grupo control.

#### CRITERIOS DE INCLUSION

1. Neonatos de 36 semanas de edad gestacional ó menores.
2. Ingresados en la sala de UCIN.
3. Con SDR progresivo diagnosticado por clinica, rayos X y gasometria.
4. Aceptación por los familiares para la administración del medicamento.

#### CRITERIOS DE NO INCLUSION

1. Recién nacidos de 37 semanas de edad gestacional ó mayores.
2. Pacientes con neumonía, neumotorax, derrame pleural ó septicemia.
3. Cardiopatías complejas.
4. Enterocolitis necrosante.
5. Pacientes con complicaciones neurológicas graves.
6. Dificultad respiratoria iniciada después del primer día de vida.
7. Malformaciones de las vías aéreas inferiores.
8. Falta de aceptación familiar.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes que durante el estudio se complicaron con neumonía.
2. Pacientes que durante el estudio presentaron complicaciones neurológicas graves ó sistémicas que condicionaron depresión respiratoria y necesidad de prolongar la asistencia ventilatoria.
3. Cuando no se administró el medicamento en la forma establecida
4. Cuando los familiares lo retiraron del estudio.

## METODOLOGIA

1. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron asignados de manera aleatoria al grupo I (que recibió ambroxol) ó al grupo II (que no lo recibió).
2. En el grupo I se administró ambroxol a dosis de 20 mgs por kilo por día divididos en dos dosis cada 12 hs por vía intravenosa desde el momento del ingreso y hasta completar 7 días de tratamiento.
3. Se mantuvieron cuidados de rutina del paciente intubado.
4. Se tomaron radiografías de torax cada 24 hs.
5. Se tomaron gasometrías por turno ó de acuerdo a las necesidades del paciente.
6. La evolución clínica, radiológica y gasométrica se anotó en hojas individuales de recolección de datos.
7. La vigilancia clínica se realizó por el médico y la enfermera de turno; fue fundamental para la detección de complicaciones que obligaran a retirar al paciente del estudio.

## 9. DETERMINACION DEL TAMANO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADISTICO DE LA INFORMACION

Se incluyeron todos los neonatos que cumplieron los criterios de inclusión establecidos en el periodo comprendido de octubre de 1992 a junio de 1993.

El análisis estadístico se realizó calculando porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión, ensayo de hipótesis con diferencia de medias y proporciones (prueba T) para pequeñas muestras.

$\alpha < 0.01$

T crítica: 2.485

## 10. CONSIDERACIONES ETICAS

Aún cuando el medicamento que se va a utilizar en los neonatos ha demostrado ser practicamente innocuo en pacientes pediátricos y los efectos benéficos que brinda son evidentes, por tratarse de un medicamento que no se usa de manera rutinaria en el servicio de Neonatología, se hace necesario obtener la autorización paterna para la administración del medicamento, explicándoseles(s) sus efectos, así como los beneficios que se pueden obtener. El estudio se apego a las recomendaciones de Helsinsky y a las modificaciones de Tokio para la investigación en seres humanos, a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y al Reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## 11. RECURSOS Y FACTIBILIDAD

En el servicio de Neonatología del hospital se cuenta con gasómetro Instrumentation Laboratory 1304 las 24 hs del día para procesar gasometrías de forma inmediata, así como con equipo de rayos X Phillips MCD 100 portátil para poder realizar los estudios sin necesidad de movilizar a los pacientes. El abasto de cánulas, ventiladores y cámaras cefálicas es fijo por lo que no faltaron durante el desarrollo del trabajo.

El ambroxol forma parte del cuadro básico de medicamentos en presentación oral; la presentación intravenosa no está considerada en el cuadro básico pero en el servicio de Neonatología existía una cantidad suficiente del medicamento que fue empleado para el desarrollo del estudio, por lo que no fue necesaria la compra del mismo.

El servicio cuenta con atención especializada para el manejo de esta patología tanto por parte de médicos como de enfermeras, por lo que no fue necesario capacitar personal adicional.

## 12. RECOLECCION DE DATOS

Se llevó a cabo mediante hojas de recolección individual donde se anotaron: nombre, cédula, sexo, edad al ingreso, peso al ingreso, edad gestacional, peso al nacer, Apgar, Silverman-Andersen, valoración radiológica inicial para estadificar gravedad del padecimiento, parámetros de asistencia ventilatoria, resultados de gasometrías obtenidas durante los 7 días de duración de la administración del ambroxol.

### 13. RESULTADOS

El grupo I fue integrado por 26 pacientes, un paciente fue excluido al corroborarse neumonía en las primeras 48 hs de estancia. El grupo II se integró por 22 pacientes. Como se aprecia en las tablas 1 y 2, ambos grupos tuvieron características similares al ingreso en edad gestacional, peso, edad al ingreso y Apgar al minuto y a los 5 minutos sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

En los 2 grupos se apreció un aumento sostenido en la PaO<sub>2</sub>, siendo más ostensible en el grupo tratado con ambroxol (cuadro 3) encontrando una diferencia estadísticamente significativa en los 3 primeros días de tratamiento al someter los resultados a ensayo de hipótesis para diferencia de medias, con una  $p < 0.0005$  el primer día y  $p < 0.005$  el 2o y 3er día de vida (Figura 1). Vale la pena comentar que se obtuvo mejoría franca en la oxemia incluso en la primera hora de administrado el medicamento en la mitad de los pacientes.

El índice de oxigenación empleado (relación PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>) también incrementó en ambos grupos a partir del día 1, con aumento estadísticamente significativo a favor del grupo I, en los días 1 y 3 para una  $p < 0.0025$  y 0.01 respectivamente. En los días restantes la diferencia fue no significativa para una  $p < 0.05$ .

La media en las horas de asistencia ventilatoria fue menor en el grupo I aunque sin diferencia estadísticamente significativa (4.2 días en el grupo I y 5.1 en el grupo II). La extubación se llevó a cabo en el grupo I en el 72% de los pacientes en la primera semana y el 50% en el grupo II, aunque sin diferencia estadísticamente significativa al aplicar ensayo de hipótesis para diferencia de proporciones.

La mayoría de las extubaciones se realizaron en el 4o día en el grupo I (32%).

En cuanto a las complicaciones detectadas durante la primera

semana, en el grupo I se encontró una menor incidencia de neumotorax, persistencia de conducto arterioso, atelectasia postextubación, sepsis, hipertensión arterial pulmonar y defunciones con respecto al grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa sólo en la atelectasia postextubación para una  $p < 0.0125$  al evaluar los resultados con la prueba exacta de Fisher. Por el contrario el enfisema pulmonar intersticial y la hemorragia peri e intraventricular fueron más frecuentes en el grupo I por escaso margen sin diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 1.

UTILIDAD DEL AMBROXOL EN EL SDR  
DESCRIPCION DEL GRUPO EXPERIMENTAL

## GRUPO I

	INIC	EDAD INGR	PESO RN (grs)	APGAR 1'-5'	EDAD GEST (sem)	GDO SDR
1	VG	1D	2125	7-8	34	2o
2	OP	1D	2010	8-9	35	3o
3	RM	2D	1200	4-5	32	2o
4	NG	1D	2300	5-8	36	3o
5	PR	1D	2500	8-9	36	3o
6	MR	1D	800	8-8	30	3o
7	AM	1D	1600	5-8	34	2o
8	LC	2D	2410	8-9	36	3o
9	PR	6H	2050	5-8	35	3o
10	DM	1D	900	5-5	30	3o
11	RC	1D	1160	5-6	30	3o
12	RC	1D	1900	7-9	34	3o
13	AF	1D	1660	6-8	32	2o
14	CM	16H	2175	8-8	35	2o
15	FC	1D	1400	4-4	34	3o
16	BG	12H	2000	7-7	34	2o
17	GH	23H	1650	3-7	32	3o
18	CM	12H	2125	8-9	34	2o
19	CG	2D	2400	7-9	34	2o
20	AA	1D	1575	1-6	32	2o
21	ST	15H	1400	1-2	32	2o
22	GL	18H	1950	8-9	33	2o
23	SH	1D	1420	4-6	32	2o
24	OV	23H	1500	7-8	31	3o
25	GC	4H	1825	4-6	33	2o
26	CG	21H	1400	3-6	33	2o
N=	Media	23.5H	1747		33.19	4o=00 3o=12 2o=14 1o=00
26	DS	±0.04	±453		±1.77	

D- días

H- horas

Tabla 2.

## UTILIDAD DEL AMBROXOL EN EL SDR

## DESCRIPCION DEL GRUPO CONTROL

## GRUPO II

	INIC	EDAD INGR	PESO RN (grs)	APGAR 1'-5'	EDAD GEST (sem)	GDO SDR
1	GA	2D	2400	8-9	36	3o
2	PT	1D	1000	6-7	30	3o
3	SC	2D	2025	8-8	34	3o
4	FT	2D	2240	4-5	35	3o
5	SO	2D	1800	6-7	33	2o
6	HA	3D	1035	6-7	30	1o
7	ER	36H	1615	?	34	3o
8	LI	1D	1260	7-9	30	2o
9	MG	1D	2500	7-8	35	2o
10	AS	1D	2150	8-9	35	2o
11	GH	11H	1700	3-8	32	2o
12	RG	3D	1800	8-9	31	3o
13	SC	1D	1500	5-6	32	2o
14	LM	3D	2350	7-8	35	3o
15	MR	12H	1000	?	30	2o
16	SC	2D	2200	7-8	35	2o
17	VP	30H	2250	2-6	35	2o
18	MV	60H	1100	5-7	30	2o
19	GL	18H	1950	8-9	33	2o
20	SH	1D	1420	4-6	32	2o
21	GC	4H	1825	4-6	32	2o
22	CG	21H	1400	3-6	33	2o
N=	Media	41H	1940		33.05	4o=00 3o=07
22	DS	±20.7	±920		±2.14	2o=14 1o=01

D- días  
H- horas

Tabla 3.

UTILIDAD DEL AMBROXOL EN EL SDR  
VALORES DE PaO2 DURANTE EL TRATAMIENTO

DÍAS	GRUPO	N	MEDIAS	DS
PRETX	I	26	57.42	25.5
	II	22	60.8	37.2
DIA 1	I	26	106.5	31.8
	II	22	67.7	31.7
DIA 2	I	25	105.4	44.3
	II	22	73	29.1
DIA 3	I	25	108.9	48.6
	II	20	73.2	32.9
DIA 4	I	25	94.3	30.7
	II	20	78.4	29.1
DIA 5	I	25	105.8	39.4
	II	19	81	31
DIA 6	I	24	97.1	34.6
	II	18	88.6	41.6
DIA 7	I	21	89.8	25.3
	II	17	77.7	26.3

Tabla 4. UTILIDAD DEL AMBROXOL EN SDR  
VALORES DE LA RELACION PaO2/FiO2 DURANTE EL TRATAMIENTO

DIAS	GRUPO	N	MEDIAS	±DS
PRETX	I	26	64.5	33.2
	II	22	61	36.6
DIA 1	I	26	132	61.3
	II	22	80	37.6
DIA 2	I	25	150.3	87.5
	II	22	110.2	61.8
DIA 3	I	25	153.3	62.5
	II	20	104.7	65.4
DIA 4	I	25	156.3	75.6
	II	20	109.4	49.8
DIA 5	I	25	169.1	60.6
	II	19	129.6	54.7
DIA 6	I	24	187.8	87.6
	II	18	138.8	70.4
DIA 7	I	21	189.3	72.4
	II	17	148.3	46.8

Figura 2

UTILIDAD DEL AMBROXOL EN S.D.R.  
 EFECTO SOBRE LA RELACION PaO2/FiO2  
 ALFA= 0.01

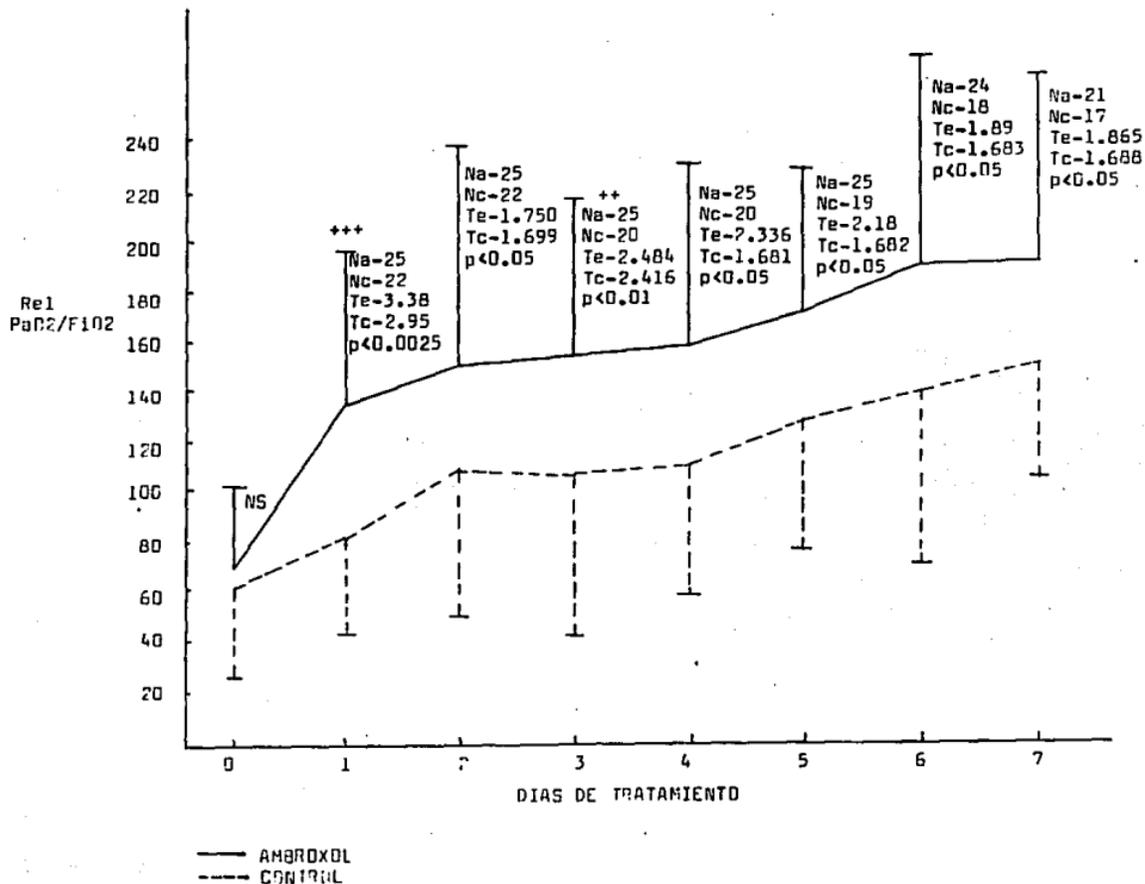
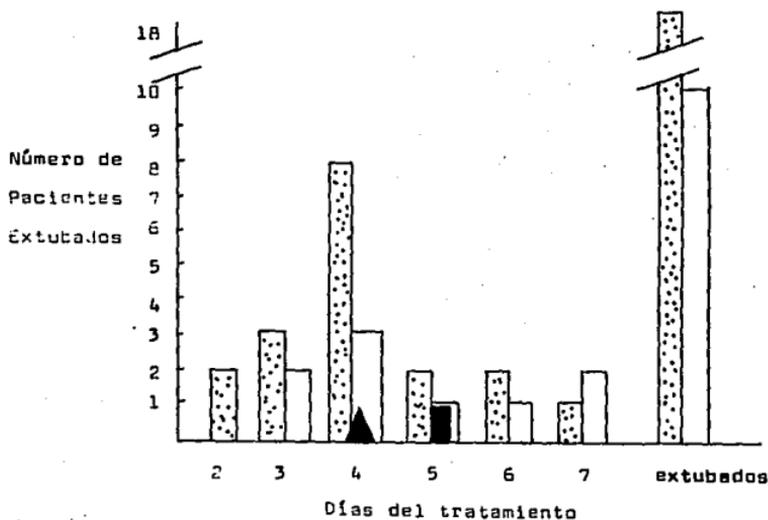


Figura 3

UTILIDAD DEL AMBROXOL EN EL S.D.R.  
 PACIENTES EXTUBADOS  
 Na=25  
 Nc=18  
 ALFA= 0.01





 $\bar{x}$  DÍAS DE ASISTENCIA VENTILATORIA (CON AMBROXOL)



 $\bar{x}$  DÍAS DE ASISTENCIA VENTILATORIA (SIN AMBROXOL)

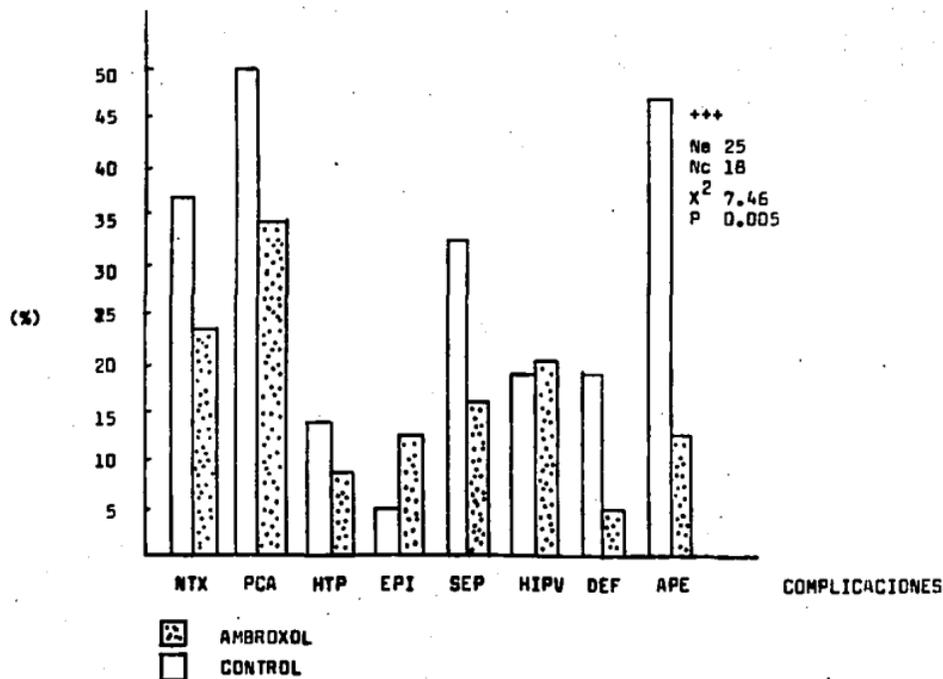
p NS

Tabla 5 UTILIDAD DEL AMBROXOL EN EL S.D.R.  
COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO

N=26			N=22		
GRUPO AMBROXOL			GRUPO CONTROL		
	No P	%	No P	%	
NTX	6	23	8	36	NEUMOTORAX
PCA	9	34.6	11	50	PERSIST COND ARTER
HAP	2	7.7	3	13.6	HIPERT ARTER PULM
EPI	3	11.5	1	4.5	ENFISEMA PULM INTERST
SEPSIS	4	15.4	7	31.9	SEPSIS
HIPV	5	19.2	4	18.1	HEMORR PERIVENTRIC
DEF	1	3.8	4	18.1	DEFUNCION
APE	3	12	10	55.5	ATELECTASIA POSTEXT
N-25			N-16		

Figura 4.

UTILIDAD DEL AMBROXOL EN S.D.R.  
COMPLICACIONES  
N<sub>a</sub>=26  
N<sub>c</sub>=22  
ALFA= 0.01



#### 14. DISCUSION

La mortalidad de los recién nacidos afectados con SDR antes de el nacimiento de la asistencia mecánica ventilatoria era superior al 70% (59). Con el desarrollo y perfeccionamiento del uso de los ventiladores la mortalidad ha disminuido progresivamente, variando actualmente del 19 al 38% (60,61).

Con el surgimiento del tratamiento del SDR con factor surfactante, el empleo de este compuesto ha demostrado su utilidad en múltiples estudios, al mejorar los índices de oxigenación y disminuir la mortalidad de los recién nacidos con esta patología. No obstante, no ha logrado disminuir la incidencia a largo plazo de displasia broncopulmonar, y su asociación a un aumento de la presencia de hemorragia peri e intraventricular es aún poco clara. Más aún, la poca disponibilidad del producto en nuestro medio y su alto costo, hacen que su uso sea aún muy limitado.

El ambroxol ha demostrado con anterioridad su eficacia al mejorar la PaO<sub>2</sub> y la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de los pacientes tratados con él.

En nuestro estudio encontramos resultados similares, obteniendo mejoría en estos parámetros en el grupo tratado con ambroxol respecto al grupo control, sobre todo en los días 1 a 3. Estos resultados deben ser reflejo de su efecto en el aumento de la síntesis y secreción de surfactante con mejoría de la expansión alveolar.

Así mismo, ya Wauer en 1992 asocia el uso de ambroxol a una menor incidencia de complicaciones en neonatos con SDR. De igual manera en nuestro estudio encontramos que la presencia de complicaciones como el neumotorax, la persistencia de conducto arterioso, hipertensión arterial pulmonar, sepsis, atelectasia postextubación e incluso la mortalidad fué menor en el grupo tratado con ambroxol que en el grupo control, aunque solamente en el caso de la atelectasia postextubación, hubo diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados deben ser producto también de la mejoría en la producción y secreción de surfactante, y del acortamiento resultante en el tiempo de asistencia ventilatoria.

La disminución en la incidencia de atelectasia postextubación es de suma importancia al ser ésta una de las complicaciones más frecuentes en el recién nacido que ha recibido asistencia ventilatoria por SDR y puede aplicarse como una alternativa de tratamiento preventivo de atelectasia postextubación en el neonato sometido a asistencia mecánica ventilatoria.

La mayor incidencia de enfisema pulmonar intersticial en nuestros pacientes tratados con ambroxol se explica por el hecho de que al aumentar la producción de surfactante, mejorar la tensión superficial alveolar, y la oxigenación arterial, los requerimientos de presión debieron también disminuirse en forma oportuna y al no llevarse a cabo ésta, se ocasionó el enfisema pulmonar intersticial que en algunos casos también evolucionó a neumotorax. En el caso de la hemorragia peri e intraventricular, más frecuente en el grupo tratado con ambroxol por un paciente, no es posible establecer una causa ó efecto condicionado sólo por el medicamento.

El tratamiento del SDR depende de un tratamiento oportuno, pero en forma predominante de cuidados especiales en el estado hídrico, calórico, térmico y ácidobase. En un hospital de concentración como éste, en donde los pacientes son recibidos en estado de extrema gravedad y generalmente con el SDR complicado por deficientes condiciones en el traslado de una unidad a otra es imperioso tener elementos de tratamiento adicionales para poder ofrecerle al paciente menos complicaciones y mejores condiciones de vida al recuperarse que las otorgadas con el tratamiento convencional.

Por esto, al evaluar las ventajas que nos ofrece el ambroxol (bajo costo, nulos efectos adversos ó tóxicos, fácil administración, mejoría clínica en las primeras horas de tratamiento, lo que reduce el riesgo de complicaciones al disminuir la asistencia ventilatoria en forma temprana), contra las desventajas, que son nulas en este estudio, podemos afirmar que este medicamento representa una alternativa muy útil en el tratamiento del SDR para disminuir su gravedad y complicaciones, por lo que también debe evaluarse su efecto en las maternidades en donde al captarse al paciente en sus primeras horas de evolución en la enfermedad, es factible obtener resultados más alagadores, toda vez que se han evitado las alteraciones condicionadas por el traslado neonatal.

Como podemos apreciar las diferencias no significativas obtenidas en la  $P_{aO_2}$  y la Relación  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ , son para una  $p < 0.05$ , muy cercanas a los establecido como significativo, por lo que también sugerimos aumentar el tamaño de la muestra, lo que nos podría ofrecer resultados más reales después del día 3 de tratamiento, al disminuir la probabilidad de error, además de hacer un seguimiento posterior de los pacientes y así evaluar también las complicaciones a plazo mediano.

## 16. CONCLUSIONES

De lo anteriormente expuesto nos es posible concluir que:

1. El uso de ambroxol en recién nacidos con SDR permite mejorar su PaO<sub>2</sub> y relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.
2. El uso de ambroxol en recién nacidos con SDR hace posible reducir el tiempo de asistencia mecánica ventilatoria (NS).
3. El uso de ambroxol en recién nacidos con SDR se asocia a una menor incidencia de complicaciones como la atelectasia postextubación, neumotorax, persistencia de conducto arterioso, hipertensión arterial pulmonar y sepsis; así como a una mayor incidencia de enfisema pulmonar intersticial y hemorragia peri e intraventricular, aunque de manera no significativa.
4. El uso de ambroxol en recién nacidos con SDR, al disminuir el tiempo de asistencia ventilatoria mecánica y las complicaciones anteriormente mencionadas, se asocia a una menor mortalidad en los pacientes tratados con este medicamento (NS).
5. Dados los resultados obtenidos es posible recomendar el uso de ambroxol en recién nacidos con SDR, ya que mejora su evolución al mejorar la PaO<sub>2</sub>, la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, disminuir el tiempo de asistencia mecánica ventilatoria, disminuir la incidencia de complicaciones, y la mortalidad por el padecimiento, habiéndose demostrado, hasta el momento, ser inocuo al administrarse en seres humanos.
6. Debido a los efectos del ambroxol, al aumentar la producción de surfactante, mejorar la tensión superficial alveolar, y con

ello disminuir los requerimientos de la asistencia ventilatoria, aconsejamos una monitorización más cuidadosa de ella, para establecer cambios ventilatorios oportunos y así disminuir aún más las complicaciones.

7. Deben realizarse más estudios mejor controlados (doble ciego) con otras dosis e incrementar el tamaño de la muestra, lo que llevará a la obtención de resultados concluyentes (incluso después de los 3 primeros días de tratamiento) y a la comparación con estudios anteriores.
8. Continuar la evolución del neonato hasta su egreso para tener datos más reales sobre mortalidad y complicaciones no sólo en la etapa aguda de la enfermedad.

#### 16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Couser RJ, Ferrara TB, Elbert J et al. Effects of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing in preterm infants with hyaline membrane disease. *J Pediatr*. 1990; 116: 119-24.
2. Corbet A, Brucciarelli R, Goldman S, et al. Decreased mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: A multicenter controlled trial. *J Pediatr* 1991; 118: 277-84.
3. Henahan J. Expectorant promising for treating infant respiratory distress syndrome. *JAMA* 1983; 249 (18): 2425-6.
4. Síndrome de Dificultad Respiratoria. En: Gómez GM. Ed. Temas selectos sobre el Recién Nacido Prematuro. DEM. Primera edición, 1990: 217-23.
5. Gorbea R, Chávez R. Morbimortalidad por enfermedad de membrana hialina en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988; 45: 653-58.
6. Behrman RE. Neonatal-Perinatal Medicine. Disease of the fetus and infants. 2a ed Saint Louis The CV Mosby Co. 1973: 549-52.
7. Schreiner RL, Bradburn NC. Newborns with acute respiratory distress. Diagnosis and management. *Pediatrics in review* 1988; 9: 279-85.
8. Goldsmith LS, Greenpan JS, Rubenstein DS, et al. Immediate improvement in lung volume increased distention. *J Pediatr* 1991; 119: 424-28.
9. Sell FR, Lucey JF. Surfactant replacement therapy. *Pediatric in review* 1991; 12: 261-67.
10. Bevilacqua G, Gaioni L, Parmigiani S. Management of preterm infants receiving surfactant supplementation. *Eur Resp J* 1989 ;2, Suppl. 3: 87s-90s.
11. Hallinan M, Arjomas P, Hoppu K. et al. Surfactant proteins in the diagnosis of fetal lung maturity. II. The 35 kd protein

- and phospholipids in complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 965-9.
12. Strayer DS, Merritt TA, Hallman M. Surfactant replacement: Immunological considerations. *Eur Resp J* 1989; 2, Suppl 3: 91a-96a.
  13. Gregory GA, Kitterman JA and Phibbs RH. Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971, 284: 1333-40.
  14. Boynton B, Mannino F, Davis R, et al. Combined high-frequency oscillatory ventilation and intermittent mandatory ventilation in critically ill neonates. *J Pediatr* 1984; 105:297-302.
  15. Butler WJ, Bohn DJ, Bryan AC, et al: Ventilation by high-frequency oscillation in humans. *Anesth Analg* 1980; 29: 577-84.
  16. Frantz I, Werthammer J, and Stark A. High-frequency ventilation in premature infants with lung disease: Adequate gas exchange at low tracheal pressure. *Pediatrics* 1983; 71: 483-8.
  17. Marchak BE, Thompson WK, Duffty P, etal. Treatment of RDS by high-frequency oscillatory ventilation: A preliminary report. *J Pediatr* 1981; 99: 287-92.
  18. Lang MJ, Hall RT, and Reddy NS. A controlled trial of human surfactant replacement therapy for severe respiratory distress syndrome in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1990; 116: 295-300.
  19. Di Renzo GC, Anceschi MM and Guidetti R. Requirements perinatal prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Eur Resp J Suppl* 1989; 3: 68s-72s.
  20. Heytmanek G, Salzer H, Vityska BE. Ambroxol versus betametasone for the promotion of antepartum lung maturity in pathological pregnancies. *Wien-Klin-Wochenshr* 1990; 102: 443-48.
  21. Collaborative Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988; 82: 683-91.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

22. Horbar JD, Soll RF, Schachinger M, et al. European multicentre randomized controlled trial of high dose surfactant therapy for respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1990; 140: 416-23.
23. Morley CJ. Surfactant treatment for premature babies: a review of clinical trials. *Arch Dis Child* 1991; 66: 445-50.
24. McCord BF, Curstedt T, Halliday HL, et al: Surfactant treatment and incidence of intraventricular haemorrhage in severe respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1988; 63: 10-6.
25. Hadjigeorgiou E, Kitsiuro S, Segos C, et al. Antepartum Aminophylline treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 257.
26. Dudenhausen JW, Kynast G, Lange-Lindberg AM, et al. Influence of long term betamimetic therapy on the lecithin content of amniotic fluid. *Gynecol Obstet Invest* 1978; 9: 205.
27. Gerner R. Untersuchungen zur Beeinflussung der Lecithinsynthese in der fetalen Lunge durch Tokolytika. In: Schmidt E, Dudenhausen JW, Schmidt E, et al: *Perinatale Medizin Band VII. 8 Deutscher Kongress für Perinatale Medizin* 1977. Thieme, Stuttgart 1978.
28. Klink F, Klitzing V, Kleinbauer D, et al. Prenatales respiratory distress syndrome prophylaxis through intraamniotic application of Intralipid. 10th European Congress of Perinatal Medicine, Leipzig, August 12-16, 1986.
29. Lohninger A, Kriegsteiner HP, Nikoforov A, et al. Comparison of the effects of betamethasone and L-carnitine on dipalmitoyl phosphatidylcholine content on phosphatidylcholine species composition in fetal rat lungs. *Pediatr Res* 1984; 18: 1246.
30. Mashiach S, Barkai G, Sack J, et al. The effect of intraamniotic thyroxine administration on fetal lung maturity in man. *J Perinat Med* 1979; 7: 161.

31. Luerti M, Lazzarin A, Corbella E, et al. An alternative to steroids for prevention of respiratory distress syndrome (RDS): multicenter controlled study to compare ambroxol and betamethasone. *J Perinat Med* 1987; 15: 227-38.
32. Hoffman H. Inhalations therapie mit dem neuen sekretolyticum ambroxol (metabolite VIII des Bromhexin) in der Hals-Nasen Ohren-Praxis. *Arzneim Forsch* 1978; 28 (5): 931-3.
33. Rufer R, Busch U. Untersuch ungen zur placentapassaje von ambroxol am trachtigen Zwergschwein Atemwegs-und. *LungenKrankeinten* 1978; 4: 15-21.
34. Endell W. Prevention and therapy of RDS in premature infants by means of bromhexina metabolito VIII. Animal experimental studies on the terapeutics efficacy of bromexina metabolito VIII in premature RDS. *Fortsch Med* 1977; 95: 145-8.
35. Disse BG. The pharmacology of ambroxol review and new results *Eur J Respir Dis* 1987; 153 suppl: 255-62.
36. Seki T, Matsumura R, and Kohe R. A clinico-pharmacological study of trans-4(2 amino-3,5-di-bromobenzylamin)-cyclohexanol hydrochloride. *J Clin Pharmacol* 1977; 8: 25-31.
37. Lazzarin A, Luerti M, Uberti-Foppa C, et al. Polimorfonuclear functions for premature infants after prevention of respiratory distress syndrome with bethametasone and ambroxol *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1984; 5 (3): 130-4.
38. Winzel K, Grollmuss H, Unger H, et al. Modulation der alveolar-makrophagen aktivitat durch ambroxol, bromexhina und exogene arachidonic acid. *Erkr Atmungsorgane* 1985; 165 (2): 149-62.
39. Pozzi E, Salmona M, Masturso P. Role of alveolar phospholipidisin bleomicin indice pulmonary fibrosis in the rat. *Respiration* 1987; 57 suppl 1: 23-32.
40. Stockley RA, Shaw J, Burnett D. Effect of ambroxol on neutrophil chemotaxis in utero. *Agents Action* 1988; 24 (3-4): 292 - 6.

41. Novak Z, Varga SI, Kovacs L, et al. The effects of oradexona and ambroxol pretreatment of the oxidative sensitivity of the red blood cells in preterm infants. Clin Chim Acta 1987; 182 (3): 241-5.
42. Puszman VS, Engelhorn R. Pharmakologische unterchungen des Bromexin-Metaboliten-Ambroxol. Arzneim Forsch 1978; 28 (5): 889-98.
43. Mongenroth K, Hoerstedbrock U. Transmissions- und rasterspektroskopische Untersuchungen zur struktur der Clarazellen des Bronchialsystems. Arzneim Forsch 1978; 28 (5): 911-7.
44. Mongenroth K, Schalake W. Reacción concomitante inespecífica en la pared bronquial en la tuberculosis pulmonar con Na 872.
45. Irvani J, Melville GN. Mucociliary function of the respiratory tract as influenced by drugs. Respiration 1974; 31: 350-7.
46. Sepúlveda J, Velázquez BJ. Study on the influence of Na 872 (ambroxol) and dexamethasone on the differentiation of clara cells in albino mice. Respiration 1982; 43: 363-88.
47. Kyle K, Widdicombe JG. Secretion of mucus induced by ambroxol in the ferret trachea. Eur J Respir Dis 1987; 71 suppl: 152-274.
48. Carrera G, Liberatore A, Pirelli A. Intravenous ambroxol administration and RDS in preterm infant. Biol Neonate 1985; 48-367.
49. Vytiska BE, Salzer H and Simbruner G. Ambroxol in comparison with betamethasone for the stimulation of antepartal lung maturity. A clinical double-blind study. Zentralbl-Gynakol 1980; 108 (4): 220-9.
50. Salzer H, Weidinger G. Ambroxol versus betamethasone zur forderung der antepartalen lungreife-eine multizentrische studie. Geburtshilfe Perinatol 1986; 190: 49-56.
51. Wauer RR, Schaalisch G, Hammer M. Ambroxol for prevention and treatment of hyaline membrane disease. Eur Respir J 1989; 2 suppl 3: 357-65.

52. Wauer RR, Schmalisch G, Bohme B. Randomized double-blind trial of ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 357-63.
53. Puschmann S, Englehorn R. Pharmakologische untersuchungen des bromexin-metaboliten ambroxol. *Arzneim Forsch* 1978; 28: 889-98.
54. Wauer RR, Schmalisch G, Menzel K, et al. The antenatal use of ambroxol to prevent hyaline membrane disease: a controlled double-blind study. *Biol Resp Pregnancy* 1982; 3: 84-91.
55. Luerti M. Prevention of RDS with ambroxol. In: Cosmi E, Scarpelli E, eds. *Pulmonary surfactant sistem*. Amsterdam Elsevier; 1983: 173-8.
56. Lowenberg E, Escobedo F, Jimenez L. Prevention of the respiratory distress syndrome with ambroxol. In: Cosmi E, Scarpelli E, eds. *Pulmonary surfactant sistem*. Amsterdam Elsevier; 1983: 205-12.
57. Wolff F, Ponnath H, Wiest W. Prenatal prophylaxis of neonatal RDS by ambroxol. A prospective multicenter study of premature infants-significance of surfactant and its pharmacological influence. In: Wauer RR ed. *Respiratory distress syndrome*. Berlin VEB, Verlag Volk Andgesundheit; 1987: 53-9.
58. Marini A, Franletti M, Gios G, et al. Ambroxol in the treatment of RDS. An interim report on a controlled double-blind multicenter study versus placebo. *Respiration* 1987; 51, suppl 1: 60-7.
59. Wolfson SL, Frech R, Hewitt C, et al. Radiographic diagnosis of hyaline membrane disease. *Radiology* 1969; 93: 339-47.
60. Greenough A, Robertson NRC. Morbidity and survival in neonates ventilated for the respiratory distress syndrome. *Br Med J* 1985; 290: 597-602.
61. Riboni G, De Simioni M, Bargellini A, et al. *Sindrome respiratoria idiopatica del neonato. Terapia e risultati*. Minerva *Pediatr* 1983; 35: 763-8.