



11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AMBROXOL Y CORTICOIDES VS CORTICOIDES PARA
PREVENCIÓN DE SÍNDROME DE DISTRESS
RESPIRATORIO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DR. ALVARO SANTIBÁÑEZ MORALES

PROFESOR TITULAR: DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO

ASESOR: DR. JOSÉ FRANCISCO BERNARDEZ ZAPATA

MEXICO, D. F.

2005

m347719



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

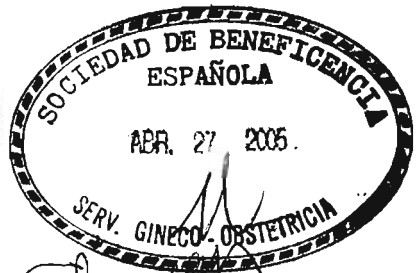
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

[Handwritten signature]



[Handwritten signature]

Título :

Ambroxol y corticoides vs. corticoides para prevención de síndrome de distress respiratorio.
Prevention of Respiratory Distress Syndrome with Ambroxol and Corticoids Vs Corticoids.

Título Corto:

Ambroxol y corticoides vs corticoides para prevención de síndrome de distress respiratorio.
Prevention of Respiratory Distress Síndrome with Ambroxol and Corticoids Vs Corticoids.

Autores:

Alvaro Santibáñez Morales

Residente 4 año Ginecología y Obstetricia Hospital Español de México

José Francisco Bernardes Zapata

Jefe de Obstetricia Hospital Español de México

Abreviaturas: SDR Síndrome de Distress Respiratorio, taquipnea transitoria del recién nacido complicada TTNR, CSA Esteroides y Ambroxol, CS Esteroides, A Ambroxol.

Índice

<i>Tema</i>	<i>pp.</i>
Título	1
Índice	2
Resumen Español	3
Resumen Ingles	4
Introducción	5-6
Material y Métodos	7
Resultados	8,9,10
Conclusiones	11
Bibliografía	12

Resumen

En 1972 se inicio el uso de corticoides para inducción de madurez pulmonar en productos pretérmino. Hoy en día es considerada la intervención más efectiva costo-beneficio para prevenir morbimortalidad perinatal. Existen riesgos asociados al uso de corticoides prenatalmente (betametasona) tanto en la madre como en el feto. Esto ha llevado a diversos autores a buscar otras opciones para inducir la maduración pulmonar fetal. Dentro de estas opciones está el ambroxol. El objetivo de este estudio es comparar la efectividad para disminuir el Síndrome de Distress respiratorio en productos de 28a 33 semanas de gestación a los que se les administró esteroide + ambroxol versus esteroide solo. Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, donde el universo estuvo constituido por todos los recién nacidos de 28-33 SDG ingresados a la Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Español de México (UCIN), durante el periodo comprendido entre 1996-2003 Se incluyeron en el análisis todos los productos que tuvieran esquema completo de maduración pulmonar betametasona 12 mg IM 2 dosis así como esquemas repetidos. Se tomó como dosis mínima de ambroxol para incluir en el estudio 90 mg (3 tabletas 30 mg al día) de ambroxol. Se incluyeron 173 registros. Se dividieron en 2 grupos de acuerdo a la presencia de Síndrome de Distress Respiratorio (SDR) o no. Se diagnóstico Síndrome de Distress Respiratorio en 96 y sin Síndrome de Distress Respiratorio en 77 de ellos. Se compararon los dos grupos y no hubo diferencias significativas en cuanto a edad materna, edad gestacional, enfermedades concomitantes maternas o fetales. En 66 casos se administró esteroide y ambroxol presentando 37 (56%) Síndrome de Distress Respiratorio RR=0.89 y en 38 solo esteroide de los que 18 (47%) RR= 0.75 tuvieron Síndrome de Distress Respiratorio. Se analizaron también días de uso de ventilador y severidad del cuadro de Síndrome de Distress Respiratorio. Conclusiones: Con este trabajo se demuestra que la administración de esteroides + ambroxol no disminuye el número de casos de Síndrome de Distress Respiratorio al compararlo con corticoides solos. Se demuestra que la administración de ambroxol y CS disminuye la severidad del Síndrome de Distress Respiratorio al compararlo con la administración de corticoides solamente. Nosotros recomendamos el uso de ambroxol y corticoides como esquema de maduración pulmonar

Abstract

Corticoids were first used in 1972 for fetal lung maturity in preterm fetus. Nowadays it is considered the best cost-benefit measure for the prevention of newborn morbidity and mortality. There are maternal and fetal risks associated to the use of corticoids. Because of this other options are being studied for the induction of fetal lung maturity in preterm fetus. One of this options is ambroxol. The objective of this study is to compare the effectiveness of steroids and ambroxol vs. steroids to prevent Respiratory Distress Syndrome in 28-33 week fetus. Data from the Neonatal Intensive Care Unit was recollected, we included all the newborns that were exposed to bethamethasone 12 mg. 2 doses or repeated doses prenatally. The minimal dose of ambroxol included in this study was 90 mg. 173 were included, 96 had Respiratory Distress Syndrome and 77 did not. Both groups were similar in age, maternal diseases or fetal diseases. In 66 cases ambroxol and steroids were given of which 37 (56%) had Respiratory Distress Syndrome RR=0.89. In 38 cases steroids were given of which 18 (47%) had Respiratory Distress Syndrome RR=0.75. We also analyzed complicated newborn taquipnea, use of ventilator and severity of the Respiratory Distress Syndrome. We concluded that the use of corticoids and ambroxol did not diminish the cases of Respiratory Distress Syndrome comparing it to corticoids. The addition of ambroxol to the corticoid therapy showed fewer cases of grade III and IV cases of respiratory distress syndrome. In this group we also noted better recovery and less days in ventilator when we analyzed transient neonatal taquipnea. We recommend the use of ambroxol and Corticoids in our Institution

INTRODUCCIÓN

En el siglo pasado la inmadurez pulmonar en los productos pretérmino invariablemente resultaba en una muerte rápida. Actualmente, con manejos intensivos, la función respiratoria, en muchos casos no limita la supervivencia de los productos pretérmino. Los múltiples manejos incluyen intentos de retardar el nacimiento, uso de corticoides para inducir la maduración pulmonar, mejorías en las técnicas ventilatorias y uso de surfactante.

La inducción de maduración en diferentes sistemas inducidos por los corticoides fue probada en la década de los sesentas. En 1972 Liggins y Howie¹ demostraron una disminución de la incidencia de SDR en neonatos a cuyas madres se les había administrado corticoides prenatalmente.

Algunas de las reacciones en la madre después de la administración de corticoides prenatales es un incremento transitorio de aproximadamente 4400 en la cuenta de leucocitos 24 horas posterior a su administración, puede ocurrir intolerancia a la glucosa con una hiperglicemia transitoria en mujeres no diabéticas y un incremento en el consumo de insulina en las pacientes diabéticas²; si es necesario realizar escrutinio para diabetes gestacional es recomendable esperar 7 días.

También se ha documentado una disminución del cortisol circulante, el cual se reestablece a los 4 días. Debido a esto, se altera la respuesta a corticotropina. Aun cuando ni la dexametasona ni la betametasona tienen efecto mineralocorticoide se han reportado casos de edema pulmonar. Estos se han asociado al mal uso de soluciones en el periodo de internamiento³.

En el feto no se altera la cuenta de leucocitos. Se han reportado casos esporádicos de Síndrome de Cushing y alteración suprarrenal en productos con exposición prolongada a corticoides⁴. También ha habido reportes de cardiomiopatía hipertrófica en mujeres sin alteraciones de la glucemia, previa a la administración de corticoides ya que esta alteración se ha relacionado a diabetes gestacional mal controlada⁵.

En el perfil biofísico se ha demostrado que los corticoides reducen el número de respiraciones fetales y los movimientos fetales, sin efecto alguno en la frecuencia cardíaca fetal. En conclusión se ha visto que las alteraciones en el perfil biofísico son más intensas con betametasona que con dexametasona y estas alteraciones desaparecen a los 4 a 7 días⁶.

Existen diferentes opciones para realizar la inducción de maduración pulmonar. Dentro de los más estudiados encontramos la tiroxina, la prolactina, el ambroxol, la aminofilina, y agentes betaadrenérgicos.

Se ha demostrado que la tiroxina actúa directamente en el neumocito tipo II induciendo la síntesis de surfactante en modelos animales y humanos⁷.

Otro medicamento utilizado como alternativa para inducción de madurez pulmonar en fetos pretérmino es el ambroxol. Existen varios estudios^{8,9,10} donde se ha valorado esto. El mecanismo de acción del ambroxol no ha sido bien establecido. Existen varios artículos invitro y en vivo donde se ha intentado demostrar^{11,12,13,14} concluyendo que incrementa la secreción de factor surfactante y mejora la respuesta inmunológica a nivel pulmonar. Los estudios clínicos en general no han sido aleatorizados, y han incluido pocos pacientes:

Molina y cols en Ecuador aleatorizaron 20 embarazos de 28 a 32 SDG sin patología alguna y administraron 30 mg de ambroxol vía oral cada 8 horas durante 4 semanas. Posteriormente tomaron muestras de líquido amniótico por punción guiada. La madurez pulmonar la evaluaron midiendo cuerpos lamelares teniendo el grupo tratado un incremento de 37.2 %¹⁵.

Bomba-Opon¹⁶ en Polonia comparó un grupo de 101 mujeres diabéticas con embarazos que terminaron antes de las 37 SDG con un grupo de pacientes sin tratamiento sin encontrar diferencias en cuanto a incidencia de SDR.

Laoag-Fernandez¹⁷ en Filipinas comparó 39 mujeres con embarazos complicados por parto pretermino o ruptura de membranas entre 27 y 34 SDG a quién administró 1000 mg de ambroxol IV diluido en 500 cc de sol gluc 5% para 4 hrs una vez al día durante 3 días contra 41 mujeres de mismas características sin tratamiento. Encontrando mejoría en cuanto a parámetros clínicos, fetales y disminución en cuanto a la incidencia de SDR en un 22%.

Wolff F¹⁸ comparo 57 mujeres con ambroxol Vs 58 mujeres con Betametasona con parto pretermino, encontrando incidencia de SDR en 18.2% del grupo de ambroxol contra 35.7% del grupo de Betametasona.

Salzer¹⁹ comparó ambroxol vs. betametasona . Los grupos fueron de 77 casos de ambroxol y betametasona 85 casos. Presentaron SDR 7 de 79 del grupo de ambroxol y 5 de 86 del de betametasona. Concluyendo que puede utilizarse como una opción en vez de corticoides en casos en que no se puedan utilizar.

Heytmanek²⁰ también comparó betametasona vs ambroxol encontrando que la incidencia de SDR fue muy similar con un porcentaje por grupo de 2.2% ambroxol y 2.9% en el de corticoides.

Luerti²¹ comparo también estos 2 compuestos encontrando que hubo mayor incidencia de SDR en el grupo de betametasona 31% que en el de ambroxol 13% y menciona que el ambroxol si logró disminuir la incidencia de SDR en embarazos gemelares mientras que la betametasona no lo logró.

Kimya²² comparó el ambroxol vs. placebo encontrando que disminuye la incidencia de SDR, comentando que no produce efectos secundarios. También Loag²³ comparó ambroxol contra placebo encontrando diferencias importantes a favor del ambroxol. En este estudio la dosis administrada es por vía intravenosa lo cual no había sido reportada previamente usando 1gr de ambroxol diluido en 500 cc IV para 4 hrs.

El mejor estudio en cuanto a metodología es el de Dani y cols. En donde a 88 mujeres con embarazos de 34 semanas de gestación se les aleatorizó a utilizar ambroxol 180 mg vía oral y al grupo control no se le administro nada. Ellos no encontraron diferencias en cuanto al numero de casos de distress respiratorio, días de ventilación y uso de oxigeno.

Otro estudio bien planteado es el de Wauer y cols²⁴. En donde también aleatorizaron mujeres de 32 SDG a ambroxol 120 mg vía oral y placebo sin encontrar diferencias.

Uno de los principales problemas en cuanto a poder comparar estos estudios es que las dosis de ambroxol varían mucho, así como su vía de administración. La utilizada en 4 de estos 7 artículos es de 90 mg. vía oral cada 8 horas durante un mínimo de 24 horas, curiosamente en estos estudios es en los que encontraron diferencias a favor del ambroxol y en los que se utilizó más dosis no.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, donde el universo estuvo constituido por todos los recién nacidos de 28-33 SDG ingresados a la UCIN del Hospital Español de México, durante el periodo comprendido entre 1996-2003. Se diseñó una hoja para la captura de los siguientes datos: registro, fecha de ingreso, peso al nacimiento, vía de nacimiento, semanas de gestación, fecha de alta, días de estancia, APGAR al nacimiento, peso adecuado para edad gestacional, Diagnóstico de SDR y clasificación radiológica, uso de corticoides prenatales (dosis y esquemas repetidos), uso de ambroxol y dosis, días de uso de ventilador, uso de surfactante, ruptura de membranas (horas), diagnóstico de corioamniotitis, antibióticos utilizados, diagnóstico de enterocolitis, enfermedades maternas concomitantes, alteraciones renales fetales por ultrasonido, calificación de Silverman-Anderson, gasometría al ingreso, reporte de Ultrasonido transfontanelar, diagnóstico clínico de encefalopatía, Diagnósticos finales de UCIN.

Se incluyeron en el análisis todos los productos que tuvieran esquema completo de maduración pulmonar betametasona 12 mg IM 2 dosis así como esquemas repetidos. Se tomó como dosis mínima de ambroxol para incluir en el estudio 90 mg/ día (3 tabletas 30 mg al día).

Se incluyeron en el análisis solo los expedientes de los que se logró obtener toda la información. El análisis estadístico se realizó por medio de Riesgos Relativos.

Hay que mencionar que dentro de los diagnósticos de distress respiratorio, se incluyen el síndrome de membrana hialina, síndrome de microatelectasias pulmonares múltiples, y los diferentes tipos de taquipneas transitorias del recién nacido; este criterio es parte de las normas de la UCIN.

RESULTADOS

Se contabilizaron 173 pacientes, de las cuales 96 pacientes presentaron SDR y 77 no. Se compararon ambos grupos y no hubo diferencias significativas en cuanto a edad, enfermedades concomitantes maternas o fetales.

El total de pacientes estudiadas (173) se dividió en 4 grupos de acuerdo al medicamento utilizado: 1. Corticoides solos (CS) (n=38) 2. Corticoides y Ambroxol (CSA) (n=66) 3. Ambroxol solo (A) (n= 5) y 4. Ningún medicamento para maduración pulmonar(n=64).

Al comparar los grupos de (CS) contra (CSA) en cuanto a la presencia o ausencia del SDR se encontró lo siguiente: En el grupo de CS 18 (47%) tuvieron SDR y en el grupo CSA presentaron SDR en 37 casos (56%). Al analizar estas cifras y compararlas contra el grupo que no tuvo tratamiento los riesgos relativos de presentar SDR son: RR=0.75 en el grupo de CS y RR = 0.89 en el grupo de CSA Figura 1.

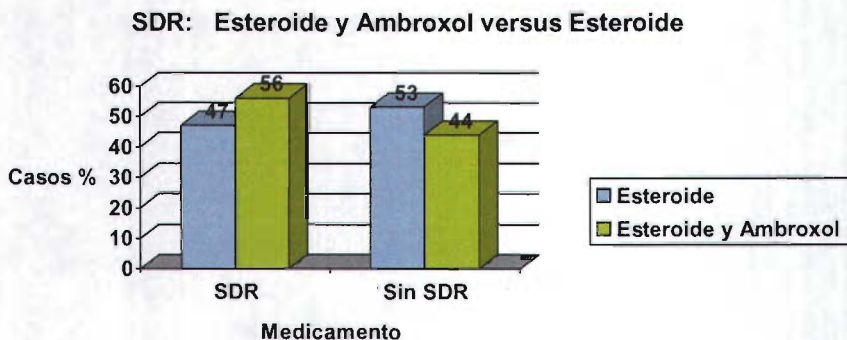


Figura 1 Comparación de 104 casos en donde a 66 se les administró esteroide y ambroxol presentando 37 (56%) SDR v 38 solo esteroide de los que 18 (47%) tuvieron SDR.

En el grupo de Distress Respiratorio (96) los tratamientos observados fueron los siguientes: no recibieron tratamiento 40 (41.6%), recibieron CS 18 (18.75%), CSA 37 (41.6%) y solo A 1 caso. Figura 2

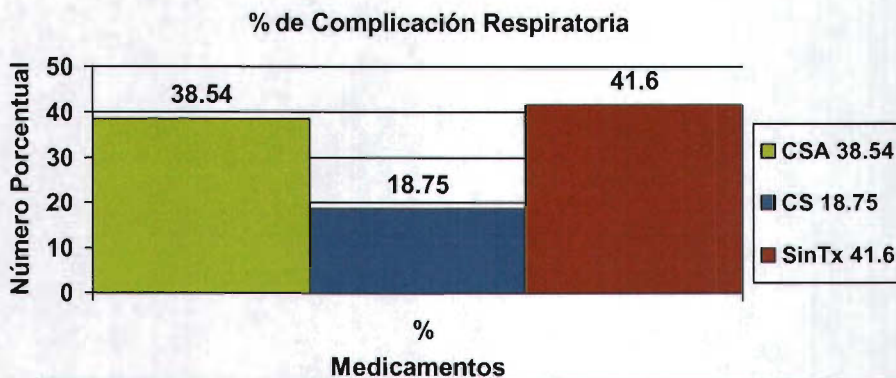


Figura 2 . Relación de casos de SDR (n=96) y Medicamento utilizado . Esteroide y ambroxol 37 (38.5%). Esteroide solo 18 (18.75%) . sin tratamiento 40 (41.6%).

En el grupo sin Distress Respiratorio (77) los tratamientos observados fueron los siguientes: sin tratamiento 24, CS20, CSA 29 y A solo 4.

Al analizar los grupos de tratamiento por edades gestacionales, se observaron pequeñas diferencias. El grupo de mayor edad gestacional el de CSA con un promedio de 30.5 SDG, seguido por el que no tuvo tratamiento con 30.43 SDG, el grupo de CS 29.85 SDG y al final el de A solo con 28 SDG.

Se realizó un análisis dividiendo a los grupos de acuerdo a la severidad del Síndrome de Distress Respiratorio (se incluye taquipnea transitoria del recién nacido complicada TTNR) en la siguiente tabla se expresan los resultados:Tabla 1

	EMH I		EMH II		EMH III		EMH IV		TTNR	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ESTEROIDE n=18	2	11.11	0	0	2	11.11	1	5.55	13	72.22
AMBROXOL n=1	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0
E Y A n=37	15	40.5	3	8.1	0	0	0	0	19	51.39
SIN TX n=40	14	35.0	5	12.5	1	2.5	0	0	20	50

Tabla 1. Relación por grupos de tratamiento y severidad del Síndrome de Distress Respiratorio (SDR). Se incluye Taquipnea Transitoria del Recién nacido TTNR

Como podemos ver la severidad del Síndrome de Distress Respiratorio disminuye en el grupo de CSA al no haber un solo caso de grado 3 y 4, mientras que en el de CS se presentaron 2 y 1 caso respectivamente.

Analizando los días de uso de ventilador y los pacientes que presentaron taquipnea transitoria del recién nacido complicada (TTNR) se observó: Que el grupo de CS tuvo un menor número de casos que el grupo de CSA 19 Vs. 13, pero con mayor número de días de uso de ventilador 8 vs. 6 días y con peores calificaciones de Silverman-Anderson 3 vs. 4.

<i>TT RN</i>	<i>TRATAMIENTO</i>	<i>SDG</i>	<i>VENTILADOR DIAS</i>	<i>VENTILADOR # CASOS</i>	<i>SILVERMAN ANDERSON</i>
19	ESTEROIDESY AMBROXOL	30.4	6 DIAS	7	4
13	ESTEROIDES	31.1	8 DIAS	5	3-4
0	AMBROXOL	0	0	0	0
20	SIN TX	30.9	4 DIAS	8	4

Tabla 3. Relación entre grupos de tratamiento, taquipnea transitoria del recién nacido, semanas de gestación, uso de ventilador en días promedio y calificación de Silverman-Anderson.

CONCLUSIONES

Queda demostrado en el presente estudio que al comparar con casos sin tratamiento, ambos esquemas (CSA y CS) de maduración pulmonar disminuyen el riesgo de presentar SDR.

Al evaluar de primera instancia los resultados con CSA y compararlos con CS, solos, parecería que hay un incremento en el número de casos con SDR en el grupo de CSA. Sin embargo, es evidente que la intensidad en dichos casos es menor, pues los días de ventilador y parámetros ventilatorios son menores; esto se puede atribuir teóricamente a que el A puede mejorar la secreción de surfactante. Además, el grupo de CSA tiene casi el doble de casos que el de CS, y por ello es que se eleva un poco el riesgo relativo.

Para poder tener tendencias más sólidas, pensamos que se requiere realizar un estudio prospectivo aleatorizado, controlando variables, con un mayor número de pacientes, ya que el número de pacientes estudiadas en nuestro grupo fue relativamente pequeño.

Uno de los principales problemas a estudiar, es la dosis utilizada de A, la cual podríamos recomendar en 180 mg/día. 2 tabletas (60 mg) cada 8 horas x día).

Considerando lo anterior, podemos concluir que es recomendable aplicar el esquema recomendado de CSA a los productos pretérmino.

Bibliografia

- ¹ Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of RDS in premature infants. *Pediatrics* 50:515,1972
- ² Diebel ND, Parsons MT. The Effects of betamethasone on white blood cells during pregnancy with PROM. *J Perinat Med* 26:204,1998.
- ³ Elliot JP, O'Keefe DF. Pulmonary edema associated with magnesium sulfate and bethametasone administration. *Am J Obstet Gynecol* 134:717,1979.
- ⁴ Zachman RD, Bauer CR. Effect of antenatal dexamethasone on neonatal leukocyte count. *J Perinatol* 8:11,1988
- ⁵ Yunis KA, Bitar FF. Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids. *Am J Perinatol* 16:17,1999.
- ⁶ Senat MV, Minou S. Effect of dexamethasone and betamethasone on fetal heart rate variability in preterm labor.: A randomized study. *Br. J Obstet Gynaecol* 105:749,1988
- ⁷ ACTOBAT Study Group. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone for the prevention of neonatal respiratory disease. *Lancet* 345:877,1995.
- ⁸ Heytmanek G, Salzer H. Ambroxol versus bethamethasone for the promotion of antepartum lung maturity in pathological pregnancies. *Wien-Klin –Wochenschr* 102:443-448.
- ⁹ Luerti M, Lazzarin A. The effectiveness of ambroxol versus bethametasone for prevention of respiratory distress syndrome. *Cosmi EV Scarpelli FM Pulmonary Surfactant System Elsevier Amsterdam* 189-203.
- ¹⁰ Luerti M, Lazzarin A. An alternative to steroids for prevention of respiratory distress syndrome. A Multicentric prospective controlled study. *J Perinatol Med.* 15:227-238.
- ¹¹ Fu XM, Yu JL, Liu GX, Deng B. Comparison of the effect of ambroxol and dexamethasone on the expression of pulmonary surfactant proteins in the fetal rat lungs. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2004 Jun;42(6):450-3
- ¹² Wirtz HR. Effect of ambroxol on surfactant secretion and synthesis in isolated type II alveolar cells. *Pneumologie.* 2000 Jul;54(7):278-83
- ¹³ Elemer G, Kapanci Y. Incorporation of palmitate into pulmonary surfactant under influence of Ambroxol. *Prax Klin Pneumol.* 1983 Oct;37 Suppl 1:723-4
- ¹⁴ Zsolnai B, Gyevai A, Weidinger H. Induction of osmiophilic lamellar bodies by corticosteroids, Fenoterol and Ambroxol in lung tissue cultures from human fetuses. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1983 Mar-Apr;187(2):100-3
- ¹⁵ Teran E, Molina G, Holguin E. Oral Ambroxol supplement in pregnant women induces fetal lung maturation as measured by lamellar bodies in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 189;6:S121.
- ¹⁶ Bomba-Opon DA, Wiczynska-Zajac A, Domanska-Janczewska E, Kociszewska-Najman B, Marianowski. The effectiveness of prenatal steroid and ambroxol therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in newborns of diabetic mothers. *Ginekol Pol.* 2000 Aug;71(8):887-92
- ¹⁷ Laoag-Fernandez JB, Fernandez AM, Maruo T Antenatal use of ambroxol for the prevention of infant respiratory distress syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000 Aug;26(4):307-12
- ¹⁸ Wolff F, Ponnath H, Wiest W. Induction of fetal lung maturation using ambroxol and betamethasone. Results of an open multicenter study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1987 Jan;47(1):19-25
- ¹⁹ Salzer H, Weidinger H. Ambroxol versus bethamethasone for stimulating antepartal lung maturity a multicenter study. *Zeitschr fur Geburtshilfe und Perinatologie.* 190:49-59,1986
- ²⁰ Heytmanek G, Salzer H. Ambroxol versus bethamethasone for the promotion of antepartum lung maturity in pathological pregnancies. *Wien-Klin –Wochenschr* 102:443-448
- ²¹ Luerti M, Lazzarin A. An alternative to steroids for prevention of respiratory distress syndrome. A Multicentric prospective controlled study. *J Perinatol Med.* 15:227-238
- ²² Kimya Y, Ozan H. Antenatal ambroxol usage in the prevention of infant respiratory distress syndrome. *Clinical & Experimental obstetrics & Gynecology.* 22:204-11.1995
- ²³ Laoag-Fernandez JB. Antenatal use of ambroxol for the prevention of infant respiratory distress syndrome. *Journal of Obstetrics & Gynecology Researchy* 26:307-12.2000
- ²⁴ Wauer RR. Medical treatment of hyaline membrana disease using bromhexine, ambroxol and CDP coline In. *Cosmi EV Scarpelli FM Pulmonary Surfactant System Elsevier Amsterdam* 173-188.