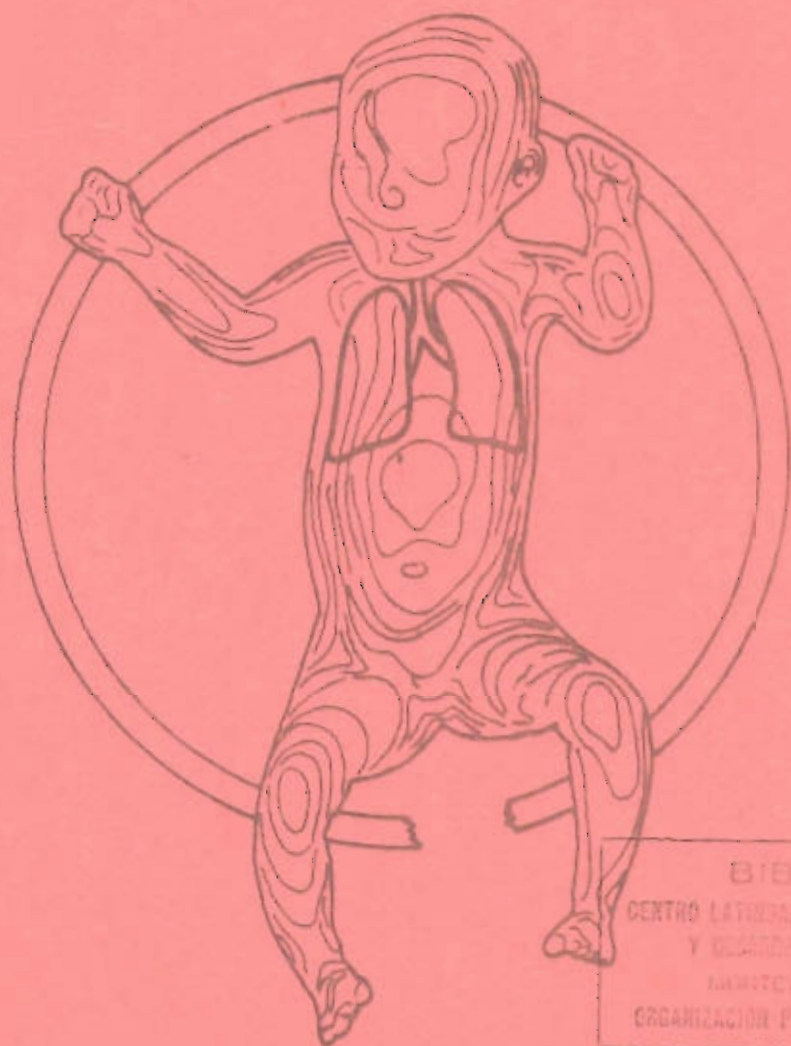

FOSFATIDIL GLICEROL EN EL APOSITO VULVAR : UN INDICADOR DE MADURACION PULMONAR FETAL EN GESTANTES CON MEMBRANAS OVULARES ROTAS

PAUL ESTOL, JUAN J. POSEIRO, MARTA SCORZA



BIBLIOTECA

CENTRO LATINOAMERICANO DE PERINATOLOGIA
Y DESARROLLO HUMANO (CLAP)

MONTEVIDEO - URUGUAY

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD



CENTRO LATINOAMERICANO DE PERINATOLOGIA
Y DESARROLLO HUMANO

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

**FOSFATIDILGLICEROL EN EL APOSITO VULVAR
UN INDICADOR DE MADURACION PULMONAR FETAL**

Paul C. Estol *

Juan J. Poseiro **

Marta Scorza ***

**Trabajo realizado en los
Laboratorios de Maduración Pulmonar Fetal del
Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP)
y del Hospital Británico del Uruguay**

*** Médico Neonatólogo del CLAP**

**** Médico Obstetra del CLAP**

***** Laboratorista del CLAP**

CLAP: Casilla de Correo 627, Montevideo, Uruguay

Setiembre, 1984

SUMMARY

The value of the presence of phosphatidylglycerol detected in amniotic fluid obtained from the vulvar pad in the last 72 hours before parturition, as an indicator of fetal lung maturity, was investigated in 82 pregnant women with ruptured ovular membranes.

Of 72 cases in which phosphatidylglycerol was detected in the vulvar pad, only one developed a hyaline membrane disease (predictive value of 98.6%). In 10 cases in which phosphatidylglycerol was not detected, four developed a hyaline membrane disease (predictive value of 40%).

We conclude that the described method, for being totally non invasive and of reliable results, allows an individualized management of gestations with premature rupture of membranes.

KEY WORDS: fetal lung maturity; premature rupture of ovular membranes.

RESUMEN

Se estudió el valor del fosfatidilglicerol detectado en el líquido amniótico obtenido por medio de un apósito vulvar en las 72 horas previas al parto, como indicador de maduración pulmonar fetal en 82 embarazadas con membranas ovulares rotas.

En 72 casos se detectó fosfatidilglicerol en el apósito vulvar, desarrollando sólo uno de ellos una enfermedad de membranas hialina (valor predictivo 98.6%). En los 10 casos restantes en que no se detectó la presencia de fosfatidilglicerol, cuatro desarrollaron una enfermedad de membrana hialina (valor predictivo 40%).

Se concluye que el método descrito, al ser totalmente no invasivo y de resultados confiables, provee la posibilidad de un manejo individualizado de las gestaciones con rotura prematura de membranas ovulares.

PALABRAS CLAVE: maduración pulmonar fetal; rotura prematura de membranas ovulares.

INTRODUCCION

Una de las mayores causas de morbimortalidad en los recién nacidos de pretérmino es la enfermedad de membrana hialina, causada por inmadurez pulmonar al momento del nacimiento. La frecuencia con que los recién nacidos de pretérmino desarrollan esta enfermedad, se halla en relación inversa a la edad gestacional al nacer (39). Es por ello que hay autores que proponen planes conservadores para el manejo de las gestantes con rotura prematura de membranas ovulares (1, 3, 11, 19, 31, 32, 41), buscando prolongar la gestación con el objeto de permitir que se complete el proceso de maduración pulmonar fetal antes del nacimiento. Otros autores proponen, incluso, la administración de corticoides a estas pacientes (24, 25) intentando acelerar dicho proceso de maduración.

Por otra parte, cuanto mayor es el intervalo en que el feto permanece en el útero, en presencia de membranas ovulares rotas, mayor es la frecuencia en que él, su madre o ambos padecen infecciones perinatales (13, 20, 29). La administración de corticoides a la madre también se ha asociado con una mayor incidencia de morbilidad séptica perinatal (16, 34). Debido a estos hechos es que varios autores proponen planes de manejo obstétrico más activos, buscando prevenir las infecciones perinatales (16, 29). Dichos planes comprenden la interrupción del embarazo en forma precoz, y la no administración de cor-

ticoides, basados en que el proceso de maduración pulmonar fetal se aceleraría en estos casos (37), a la vez que se aumentaría el riesgo de infección perinatal (16, 35, 36).

El manejo obstétrico de la gestante con rotura prematura de membranas es un punto de gran controversia en la práctica obstétrica actual. El conocimiento del grado de maduración pulmonar fetal en las gestantes con rotura prematura de membranas es de gran importancia, ya que permite la adopción de la conducta clínica más adecuada para cada caso en particular. Ello implica que se inhibiría el trabajo de parto y que se administrarían corticoides solamente en presencia de un pulmón fetal inmaduro. A su vez, en presencia de un pulmón fetal maduro, se interrumpiría la gestación, disminuyendo así la incidencia de infecciones perinatales.

En la actualidad, el grado de predicción de maduración pulmonar fetal es confiable cuando se utilizan métodos que estudian líquido amniótico obtenido por amniocentesis. Sin embargo, en pacientes con membranas ovulares rotas, dicha maniobra se dificulta por el oligoamnios, el que determina un elevado porcentaje de fracasos en obtener líquido amniótico (40% a 50%) (10, 15) entrañando, asimismo, riesgo en la punción. Varios autores proponen la obtención de líquido amniótico por vía transvaginal (4, 12, 18, 21, 22, 27, 30, 40, 42) a pesar de que los resultados de dichos estudios están en discusión. La prueba de Clements (9) no es confiable en esta situación, a causa de la contaminación del líquido amniótico con sangre y/o secreciones vaginales (33).

Se afirma que el índice lecitina/esfingomielinea no se modifica por la contaminación con secreciones vaginales o cervicales (18, 30). Sin embargo, dicha opinión no es sustentada por otros autores. El índice lecitina/esfingomielinea se altera sí por contaminación con sangre (6), meconio (6) y orina (22).

El indicador de maduración pulmonar fetal más confiable en el líquido amniótico obtenido por vía transvaginal es la presencia de fosfatidilglicerol (4, 34, 40). Este indicador de maduración pulmonar fetal no se altera frente a contaminaciones del líquido amniótico de la más variada naturaleza (7, 28). A pesar de ser el predictor más confiable, no se utiliza en forma sistemática en todos los casos de rotura prematura de membranas ovulares. Esto es debido a las dificultades inherentes a la obtención de la muestra por vía vaginal, así como al riesgo de infección ascendente, siempre presente con dichos métodos.

De todos los procedimientos utilizados para la obtención de líquido amniótico en las pacientes con rotura prematura de membranas ovulares, el más práctico y menos agresivo es, a nuestro juicio, su recolección por medio de un apósito vulvar y su posterior estudio para la detección de la presencia de fosfatidilglicerol.

En el presente trabajo relatamos nuestra experiencia con el uso del fosfatidilglicerol en el líquido amniótico obtenido mediante un apósito vulvar, utilizado como indicador de maduración pulmonar fetal en aquéllas pacientes con membranas ovulares rotas.

MATERIAL Y METODOS

La población estudiada consistió en pacientes asistidas en la Clínica Ginecotocológica "B" de la Universidad de la República y en el Servicio de Alto Riesgo Perinatal de la Dirección General de la Seguridad Social, en el período comprendido entre febrero de 1982 y mayo de 1984. Se estudiaron 82 gestantes cuyas edades gestacionales en el momento del nacimiento se hallaban comprendidas entre las 25 y las 40 semanas de amenorrea (Tabla I). El intervalo comprendido entre la ruptura de membranas y el parto (tiempo de latencia) fue variable, con un rango desde unos pocos minutos, hasta los 30 días. En todas estas madres se obtuvo un último apósito vulvar dentro de las 72 horas previas al parto. Ninguna de las madres presentó patología asociada significativa.

En 52 pacientes, la rotura de membranas ovulares se produjo en forma prematura, realizándose el manejo clínico en forma variable por parte de técnicos entre los que no se hallaban incluidos los autores.

En el momento de confirmarse clínicamente la rotura de membranas ovulares, se colocó un apósito vulvar estéril de gasa y algodón, que se cambió cada 6 horas. Uno de dichos apósitos se envió al laboratorio, a los efectos de su estudio. Una vez allí, se separó la porción seca y se exprimió la húmeda, en forma manual, con el fin de obtener líquido. En caso de no lograr extraer líquido, el apósito

se mojó con 10 cc. de solución salina, realizándose otra expresión manual. El líquido así extraído se centrifugó a 2000 x g por 10 minutos, a los efectos de separar células y demás restos. A 5 cc. del sobrenadante se le efectuó extracción de los lípidos, de acuerdo al procedimiento descrito por Folch y cols. (14). Una vez extraídos los lípidos, se los concentró bajo flujo de nitrógeno, en un baño a 40°C. Se realizó precipitación con acetona a 0°C, con el fin de separar la fracción fosfolipídica con acción tenso-activa presente en la fracción precipitada (17). Esta fracción se sembró en placas de sílica gel, realizándose cromatografía en capa fina, unidimensional (38). La identificación del fosfatidilglicerol en cada muestra se realizó mediante comparación con un testigo puro de fosfatidilglicerol (Sigma Corp.), el cual se sembró en cada placa. La distancia a la que miraba el testigo señalaba la altura a la que migraba el fosfatidilglicerol en la muestra problema.

Los diagnósticos en los recién nacidos fueron realizados por el personal de las Unidades de Neonatología de los respectivos servicios. Los criterios utilizados en el diagnóstico de la enfermedad de membrana hialina fueron: la presencia de quejido, polipnea, retracción esternal e intercostal y aleteo nasal. Estos síntomas debían estar presentes por más de 24 horas, con administración concomitante de oxígeno o con asistencia ventilatoria mecánica. Una imagen radiológica de infiltrado retículo granular, con o sin broncograma aéreo, confirmó el diagnóstico.

El criterio utilizado para el diagnóstico de infección incluyó, por lo menos, un hemocultivo positivo y/o evidencias clínico-radiológicas de infección pulmonar.

En todos los recién nacidos que fallecieron se realizó estudio necrópsico, cuyos resultados complementaron los diagnósticos antes mencionados.

Las edades gestacionales se estimaron a partir de la fecha de la última menstruación, siendo reevaluados por el examen físico del recién nacido (8).

Se calcularon los valores predictivos de la ausencia y de la presencia de fosfatidilglicerol, para diagnosticar la ocurrencia o no de enfermedad de membranas hialina, respectivamente.

Se consideró como valor predictivo de la ausencia de fosfatidilglicerol a la frecuencia con que el total de muestras con dicho resultado pronosticaban correctamente la ocurrencia de enfermedad de membrana hialina en el recién nacido. Similarmente, se consideró como valor predictivo de la presencia de fosfatidilglicerol a la frecuencia con que el total de muestras con dicho resultado pronosticaban correctamente la no ocurrencia de dicha patología al nacer.

RESULTADOS

En 72 casos se identificó fosfatidilglicerol en el último apósito vulvar dentro de las 72 horas previas al parto. Uno de estos recién

nacidos desarrolló una enfermedad de membrana hialina, confirmada en la necropsia. El valor predictivo de madurez con la presencia de fosfatidilglicerol en el apósito vulvar es, por tanto, de 98.6% (71/72) (ver Tabla II).

En 10 casos no se identificó fosfatidilglicerol en el último apósito vulvar dentro de las 72 horas previas al parto. En 4 de ellos se diagnosticó una enfermedad de membrana hialina que requirió ventilación asistida mecánica, falleciendo posteriormente. En todos los casos, se confirmó el diagnóstico en la necropsia. En los restantes 6 casos, la evolución neonatal se produjo sin dificultades. El valor predictivo de inmadurez pulmonar con la ausencia de fosfatidilglicerol fue de 40.0% (Tabla II), desde que sólo 4 de 10 casos diagnosticados como inmaduros desarrollaron una enfermedad de membrana hialina.

Dieciseis casos en los que se identificó fosfatidilglicerol en el último apósito vulvar previo al parto, desarrollaron una infección neonatal precoz (Tabla III). Cinco de estos casos fallecieron posteriormente. En 4 de los casos infectados, se identificó fosfatidilglicerol en el apósito vulvar entre 4 y 9 días previos al parto. Una de las muertes ocurrió en este grupo.

En los 5 casos con una edad gestacional en el momento del parto de 30 semanas o menos y que presentaron fosfatidilglicerol en el último apósito vulvar, la sobrevida fue del 100% (Tabla IV).

DISCUSION

El procedimiento descrito en el presente trabajo ofrece la posibilidad de realizar un diagnóstico de maduración pulmonar fetal en pacientes con rotura prematura de membranas, utilizando un método de recolección de líquido amniótico fácilmente realizable por personal no entrenado. Dicho método es totalmente inocuo, no implicando absolutamente ningún riesgo para la madre ni para su hijo. La identificación de fosfatidilglicerol en el líquido amniótico recuperado del apósito vulvar es técnicamente sencilla para un laboratorio que ya realiza estudios de maduración pulmonar fetal.

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores que utilizan otros métodos para la obtención de líquido amniótico por la vía transvaginal (4, 34, 40).

En nuestra población hallamos un caso con un falso diagnóstico de pulmón fetal maduro, que desarrolló una dificultad respiratoria severa que requirió ventilación asistida, falleciendo posteriormente.

Ello sitúa la incidencia de falsos positivos del método en un 1.4%, lo cual es similar al hallado por otros autores, con la presencia de fosfatidilglicerol en líquido amniótico obtenido por vía transabdominal (2, 21, 27) o transvaginal (40). Es de hacer notar que estos casos falsos positivos del método se han vinculado con la asfixia intraparto (40), toxemia severa (40) y sepsis (2, 27). El caso que nosotros describimos

(N° 16 de la Tabla III) se trataba de una gestante con 31 semanas, con una rotura de membranas ovulares de 40 horas, con una hipertemia.

Se interrumpió la gestación, obteniéndose un producto de 1190 gramos, sexo femenino, severamente deprimido, que requirió reanimación. En el examen directo del aspirado gástrico se encontraron cocos Gram positivos en cadenas y bacilos Gram negativos. Del hemocultivo de sangre de cordón, se aisló una *Escherichia coli*, al igual que del conducto auditivo. Se trató con antibióticos y ventilación asistida, instalando una insuficiencia respiratoria severa y una marcada hipoperfusión periférica, falleciendo a las 30 horas de vida. La necropsia evidenció membranas hialinas alveolares y gran congestión intersticial y vascular pulmonar. El diagnóstico definitivo fue de sepsis congénita con enfermedad de membrana hialina sobreagregada. Se plantea la posibilidad de que dicho cuadro clínico-patológico sea producido por la acción de endotoxinas de gérmenes Gram negativos (5), independientemente del grado de maduración pulmonar (23), correspondiendo a un pulmón húmedo al del adulto (26).

Las complicaciones sépticas perinatales fueron las principales causas de morbilidad y mortalidad en los casos con rotura prematura de membranas en nuestra población. Probablemente, algunas de las complicaciones sépticas podrían haber sido evitadas, de haberse adoptado una conducta más activa en función de la información obtenida referente al estado de maduración pulmonar fetal en estos casos. Tal parece ser

lo ocurrido en los 4 casos que desarrollaron una infección perinatal precoz, habiéndoseles identificado fosfatidilglicerol en el apósito vulvar entre los 4 y 7 días previos al parto. Pensamos que la prolongación de la gestación, así como la administración de corticoides en presencia de membranas ovulares rotas, sean algunos de los factores determinantes en la infección de estos neonatos (Tabla III).

La sobrevida, así como la baja incidencia de morbilidad en los recién nacidos del grupo etario de 30 o menos semanas de gestación al parto, y con fosfatidilglicerol presente en el apósito vulvar, son argumentos en favor de la interrupción precoz de la gestación en pacientes con rotura prolongada de membranas, a pesar de la extrema prematuridad de los fetos. Sin embargo, antes de generalizar esta actitud clínica, es preciso ampliar la experiencia en este grupo de recién nacidos, a fin de confirmar estos alentadores resultados.

En vista de todo lo expuesto, concluimos que es posible el diagnóstico de maduración pulmonar fetal por un método no invasivo en los casos de rotura prematura de membranas. Su simplicidad e inocuidad permite su realización, en forma sistemática y diaria, en cada paciente, permitiendo adoptar, en todos los casos, una conducta individualizada. Asimismo, permite la obtención de muestras en instituciones sin capacidad de realizar amniocentesis, pudiéndose enviar las muestras a un laboratorio de referencia.

< 30 semanas	9 casos
31 - 32 semanas	17 casos
33 - 34 semanas	19 casos
35 - 36 semanas	24 casos
> 37 semanas	13 casos
TOTAL	82 casos

Tabla I - Edad Gestacional al nacimiento

ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA

FOSFATIDILGLICEROL	SI	NO	TOTAL
AUSENTE	4	6	10
PRESENTE	1	71	72
TOTAL	5	77	82

Valor predictivo: Fosfatidilglicerol presente (71/72) = 98.6%

Fosfatidilglicerol ausente (4/10) = 40.0%

Tabla II - Discriminación diagnóstica en la enfermedad de membrana hialina mediante la presencia de fosfatidilglicerol en el último apósito vulvar dentro de las 72 horas del nacimiento.

	E. G.al parto	Peso al Nacer	Sexo	Tiempo de R de M.	Corticoides	Intervalo entre FG(+) y el parto	Infección	Evolución
1	32 s	2110 g	M	3 días	Si	1 día	Neumonitis Neumonía	Vive
2	32 s	2000 g	F	2 días	Si	1 día	Citomegalo- virus	Fallece
3	33 s	2240 g	M	13 días	Si	7 días	Neumonitis	Vive
4	35 s	2250 g	F	1 día	No	1 día	Neumonitis Neumonitis	Vive
5	34 s	2710 g	M	1 día	No	1 día	Sepsis Neumonía	Vive
6	36 s	3300 g	M	6 días	No	2 días	Sepsis	Fallece
7	31 s	2000 g	F	4 días	Si	4 días	Sepsis Neumonía	Fallece
8	31 s	1500 g	F	7 días	Si	6 días	Sepsis	Vive
9	30 s	1350 g	F	11 días	Si	9 días	Sepsis	Vive
10	35 s	2350 g	M	4 días	No	1 día	Neumonitis Neumonía	Vive
11	40 s	3150 g	F	2 días	No	1 día	Sepsis Bronco- Neumonía	Vive
12	31 s	1275 g	M	1 día	No	1 día	Neumonitis	Fallece
13	35 s	2500 g	M	2 días	No	2 días	Neumonitis	Vive
14	32 s	2050 g	M	2 días	No	1 día	Neumonitis	Vive
15	35 s	2580 g	M	16 días	Si	2 días	Neumonitis	Vive
16	31 s	1190 g	F	2 días	Si	1 día	Sepsis (+) EMH	Fallece

TABLA III - Casos en los que se identificó fosfatidilglicerol en el último apósito previo al parto y que desarrollaron una infección neonatal precoz

E.G. al Parto (sem)	Peso al nacer	Sexo	Patología	Evolución
29	1210 g	F	No	Vive
29	1200 g	M	No	Vive
30	1450 g	M	No	Vive
30	1350 g	F	Sepsis a Proteus	Vive
30	1300 g	M	No	Vive

Tabla IV - Casos con fosfatidilglicerol presente y una edad gestacional entre 29 y 30 semanas al parto.

BIBLIOGRAFIA

1. BARRET, J.M., F.H. BOEHM (1982). Comparison of aggressive and conservative management of premature rupture of membranes. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 144: 12-16
2. BENT, A.E., J.H. GRAY, E.R. LUTHER, M. OULTON, L.J. PEDDLE (1981). Phosphatidylglycerol determination on amniotic fluid 10.000 x g pellet in the prediction of fetal lung maturity. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 139: 259-263.
3. BERKOWITZ, R.L., R.D. KANTOR, G.J. BEOK, J.B. WARSHAW (1978). The relationship between premature rupture of the membranes and the respiratory distress syndrome. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 131: 503-508.
4. BRAME, R.G., J. MAC KENNA (1983). Vaginal pool phospholipids in the management of premature rupture of membranes. AM. J. OBSTET. GYN. 145: 992-1000.
5. BRIGHAM, K.L., BOWERS, R.E., J. HAYNES (1979). Increased sheep lung vascular permeability caused by escherichia coli endotoxing. CIRC. RES. 45: 292-297.
6. BUHI, W.C., W.N. SPELLACY (1975). Effects of blood or meconium on the determination of the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio. AM. J. OBST. GYNECOL. 121: 321-326.
7. BUSTOS, R., M.V. KULOVICH, L. GLUCK (1976). Valor del fosfatidilglicerol como indicador de maduración pulmonar fetal. ARCH. ARG. PEDIATR. 74: 105-111.
8. CAPURRO, H., KONICHEZKY, S., D. FONSECA, R. CALDEYRO-BARCIA (1978). A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn. J. PEDIAT. 93: 120-122.
9. CLEMENTS, J.A., A.C.G. PLATZKER, D.F. TIERNEY, C.J. HOBEL, R.K. CREASY, A.J. MARGOLLIS, D.W. THIBAUT, W.H. TOBLEY, W. OH (1972) Assessment of the risk of RDS by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. N. ENGL. J. MED. 286: 1077-81.

10. COTTON, D. B., L. M. HILL, H. S. STRASSNER, L. D. PLATT, W. LEDGER (1984). Use of amniocentesis in preterm gestation with ruptured membranes. *OBSTET. GYNECOL.* 63:38-43.
11. DAIKOKU, N. H., F. KALTREIDER, T. R. B. JOHNSON, J. W. HOHNSON, M. A. SIMMONS (1981). Premature rupture of membranes and preterm labor: neonatal infection and perinatal mortality risks. *OBSTET. GYNECOL.* 58: 417-425.
12. DOMBROSKI, R. A., J. MACKENNA, R. G. BRAME (1981). Comparison of amniotic fluid lung maturity profiles in paired vaginal and amniocentesis specimens. *AM. J. OBSTET. GYNECOL.* 140: 461-464.
13. EVALDSON, G., LAGRESIUS, A., J. WINIARSKI (1980). Premature rupture of the membranes. *ACTA OBSTET. GYNECOL. SCAND.* 59: 385-390.
14. FOLCH, J., M. LEES, S. STANLEY (1957). A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. BIOL. CHEM.* 226: 497-509.
15. GARITE, T. J., FREEMAN, R. K., E. LINZEY, P. BRALY (1979). The use of amniocentesis in patients with premature rupture of membranes. *OBSTET. GYNECOL.* 54: 226-230.
16. GARITE, T. J., FREEMAN, K., E. M. LINZEY, P. BRALY, W. L. DORCHESTER (1981). Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of the membranes and the premature gestation. *AM. J. OBSTET. GYNECOL.* 141: 508-515.
17. GLUCK, L., M. V. KULOVICH, R. C. BORER, P. H. BRENNER, G. G. ANDERSON, W. N. SPELLACY (1971). Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *AM. J. OBSTET. GYNECOL.* 109: 440-445.
18. GOLDSTEIN, A. S., H. H. MANGUREN, J. V. LIBRETTI, A. M. BERMAN (1980). Lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid obtained vaginally. *AM. J. OBSTET. GYNECOL.* 138: 232-233.
19. GRAHAM, L., GILSTRAP III, L. C., J. C. HAUTH, S. KODACK-GARZA, D. G. CONASTER (1982). Conservative management of patients with premature rupture of fetal membranes. *OBSTET. GYNECOL.* 59: 607-610.

20. GUNN, G. L., D. R. MISHELL, D. G. MORTON (1970). Premature rupture of membranes: a review. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 106: 469-
21. HAMILTON, P. R., D. HAUSCHILD, F. F. BROEKHUIZEV, R. M. BECK (1984). Comparison of Lecithin/Sphingomyelin ratio, fluorescence polarization and phosphatidylglycerol in the amniotic fluid in the prediction of respiratory distress syndrome. OBSTET. GYN. 63: 52-56.
22. ISHERWOOD, D. M., J. A. McMURRAY, C. CAMPBELL, D. M. JENKINS (1981). Prediction of fetal pulmonary maturity from amniotic fluid obtained from vagina after premature rupture of membranes. A patient treated with dexamethasone. ACTA OBSTET. GYNAEC. SCAND. 60: 83-85.
23. JEFFERY, H., R. MITCHINSON, J. S. WIGGLESWORTH, P. A. DAVIES (1977). Early neonatal bacteremia. Comparison of Group B streptococcal, other Gram positive and Gram negative infections. ARCH. DIS. CHILD. 52: 683-686.
24. KAPPY, K. A., C. L. CETRULO, R. A. KNUPPEL, C. J. INGARDIA, A. J. SBARRA, J. C. SCERBO, G. W. MITCHELL (1979). Premature rupture of the membranes, a conservative approach. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 134: 655-661.
25. KUHN, R. J. P., A. Ñ. SPEIRS, R. J. REPERELL, T. R. EGGERS, L. W. DOYLE, A. HUTCHINSON (1982). Betamethasone, albuterol and threatened premature delivery: benefits and risks. Study of 469 pregnancies. OBSTET. GYNECOL. 60: 403-408.
26. PFENNINGER, J., A. GERBER, H. TSCHAPPELER, A. SIMMERMANN (1982). Adult respiratory distress syndrome in children. J. PEDIAT. 101: 352-357.
27. PLAUCHE, W. C., S. FARO, R. LETELIER (1982). Phosphatidylglycerol and fetal lung maturity. AM. J. OBSTET. 144: 167-172.
28. ROMEN, Y. (1983). Influence of seminal ejaculate on the amniotic fluid phospholipid profile. Comunicación personal. A ser publicada en el AM. J. OBSTET. GYNECOL.
29. RUSSELL, K. P., ANDERSON, G. V. (1962). The aggressive management of ruptured membranes. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 83: 930-937.

30. SBARRA, A. J., G. BLAKE, C. L. CETRULLO, R. J. SELVARAJ, M. J. HERSHEL, C. DELISE, J. L. KENNEDY, G. W. MITCHELL (1981). The effect of cervical vaginal secretions on measurements of lecithin/sphingomyelin ratio and optical density at 650 nm. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 139: 219-224.
31. SCHREIBER, J., T. BENEDETTI (1980). Conservative management of premature rupture of fetal membranes in a low socio-economic population. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 136: 92-96.
32. SCHUTTE, M. G., P. E. TREFFERS, G. J. KLOOSTERMAN, S. DOEPATMI (1983). Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 146: 395-400.
33. SHER, G., B. E. STATLAND (1983). Assessment of fetal pulmonary maturity by the Lumadex foam stability Index Test. OBSTET. GYNECOL. 61: 444-449.
34. STEDMAN, C. M., S. CRAWFORD, E. STATEN, W. B. CHERNY (1981) Management of premature rupture of the membranes: assessing amniotic fluid in the vagina for phosphatidylglycerol. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 140: 34-38.
35. TAEUSCH, H. W. Jr. (1975). Glucorticoid prophylaxis for respiratory distress syndrome: a review of potential toxicity. J. PEDIAT. 87: 617-623.
36. TAEUSCH, H. W. Jr., F. FRIGOLETTO, J. KITZMILLER, M. E. AVERY, A. HEHUE, B. FROMM, E. LAWSON, R. K. NEFF (1979). Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. PEDIAT. 63: 64-72.
37. THIBEAULT, D. W., G. C. EMMANOUILIDES (1977). Prolonged rupture of fetal membranes and decreased frequency of respiratory distress syndrome and patent ductus arteriosus in preterm infants. AM. J. OBSTET. GYNEC. 129: 43-46.
38. TSAI, M. J. G. MARSHALL (1979). Phosphatidylglycerol in 261 samples of amniotic fluid from normal and diabetic pregnancies, as measured by one dimensional thin layer chromatography. CLIN. CHEM. 25: 682-686.
39. USHER, R. H., A. C. ALLEN, F. H. Mc. LEAN (1971). Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery and maternal diabetes. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 111: 826-832.

40. WHITTLE, M. J., A. I. WILSON, C. R. WHITFIELD, R. D. PATON, R. W. LOGAN (1981). Amniotic fluid phospholipid profile determined by two dimensional thin layer chromatography as index of fetal lung maturation. BRIT. MED. J. 282: 428-430 .
41. WILSON, J. C., D. L. LEVY, P. L. WILDS (1982). Premature rupture of membranes prior to term. consequences of non intervention. OBSTET. GYNECOL. 60: 601-606.
42. YAMBAO, T. J., D. CLARK, C. SMITH, R. H. AUBRY (1981). Amniotic fluid phosphatidylglycerol in stressed pregnancies. AM. J. OBSTET. GYNEC. 141: 191-194.