PREVENCION DEL SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN PREMATUROS.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE ORCIPRENALINA Y BETAMETASONA

Dr. Rodrigo Cifuentes B.*

Dr. Humberto Rey**

Dr. Carlos A. Quintero***

Dr. Luis E. Montaño****

Presentado al XI Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología, Barranquilla, 2 al 6 de Diciembre, 1975.

Resumen

En el presente trabajo se efectuó un estudio comparativo en 143 embarazadas normales con Amenaza de Parto Prematuro, quienes fueron divididas al azar en 3 grupos. Un grupo (n = 44) recibió ORCIPRENALINA¹. El segundo grupo (n = 56) recibió ORCIPRENALINA más Betametasona. El tercer grupo (n = 43) no recibió medicación.

Se comparó en los tres grupos:

- a) Incidencia de S.D.R. Esta fue de 31,25% en el primer grupo, 16,66% en el segundo grupo y 62,8% en el tercer grupo. Las diferencias de los grupos tratados, con el grupo control son estadísticamente significativas.
- b) Mortalidad Perinatal. Fue menor (p 0.001) en los grupos tratados que en el grupo control.
- c) Morbilidad Fetal. Fue menor (p 0.005) en los grupos tratados que en el grupo control.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con ORCIPRENALINA y el que recibió ORCIPRENALINA más Betametasona.

Lo anterior nos lleva a sugerir que, además de los corticosteroides, algunos fármacos estimulantes de los Adrenoceptores beta (tales como la ORCIPRENALINA), pueden tener un efecto madurativo sobre el pulmón fetal, disminuyendo la incidencia de S. D.R. y la Mortalidad Perinatal en el recién nacido prematuro.

** Profesor Auxiliar. Departamento de Pediatría. Universidad del Valle.

**** Residente de 3er. Año, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Valle.

^{*} Investigador Asociado. Unidad de Fisiología de la Reprolucción. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Valle.

^{***} Profesor Asociado. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Valle. **** Residente de 3er. Año, Departamento de

¹ ALUPENT, C. H. Boehringer Sohn Ingelheim am Rhein, Alemania.

1. Introducción

El síndrome de dificultad respiratoria idiopática (S.D.R.I.) es la patología más común en los prematuros y la principal causa de muerte neonatal en los niños productos de embarazo de alto riesgo.

La literatura demuestra que se hacen cada vez más intentos para prevenir esta condición, especialmente durante el tiempo inmediatamente anterior al parto (16-24 horas).

Se ha probado experimentalmente que los corticosteroides tienen efecto, sobre la maduración de los alvéolos de las células tipo II y los canalículos alveolares del pulmón fetal (7). Tratando de hacer una contribución a tema tan importante, como es la prevención del síndrome mencionado, se ha diseñado este trabajo de casos y controles, utilizando una muestra escogida al azar de niño recién nacidos prematuros del H.U.V. como controles, y un grupo de madres en trabajo de parto o amenaza de parto prematuro a las cuales se les administró corticosteroides (Betametasona) y/o estimulantes beta adrenérgicos (Orciprenalina). La metodología y el análisis de los datos presentados, ofrece a la luz de la discusión, una amplia oportunidad de reflexión al respecto de la prevención de la entidad que tanto preocupa a Pediatras y Obstetras mediante un sistema práctico, no sofisticado y altamente eficaz.

2. Material y Métodos

2.1. Se estudiaron 143 mujeres con embarazos entre 24 y 36 semanas de amenorrea, que al momento de su ingreso tenían amenaza o trabajo de parto prematuro, sin patología conocida y con las membranas ovulares íntegras. Las mujeres se dividieron en 3 grupos de acuerdo con la medicación administrada.

- 2.2.1. Un grupo constituído por 56 embarazadas, recibieron 6 mg. de fosfato de Betametasona y 6 mg. de acetato de Betametasona en una sola dosis por vía intramuscular. Simultáneamente se les administró Orciprenalina a la dosis y vía mencionada en 2.1.2.
- 2.1.2. Un grupo formado por 44 mujeres a quienes se les aplicó 10 a 20 mg. de Orciprenalina en infusión I.V. continua por períodos de 12 a 24 horas.
- 2.1.3. Un tercer grupo (control) constituído por 43 mujeres, no se les administró ninguna medicación.
- 2.2. En todos los 143 recién nacidos se evaluaron de acuerdo con el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y el parto, los siguientes parámetros:
- 2.2.1. Incidencia de Síntomas de Dificultad Respiratoria Idiopática (S. D.R.I.) dentro de las 6 primeras horas de vida.
- 2.2.2. Morbilidad Fetal. Se expresó por el puntaje de Apgar al 1º, 5º y 10º minuto de vida.
- 2.2.3. Mortalidad Perinatal (fetal y neonatal).

Las diferentes comparaciones entre los grupos mencionados se hicieron utilizando el test de Schi cuadrado con la corrección de Yates.

3. Resultados

- 3.1. Edad Gestacional y peso Neonatal. En la Tabla I se puede observar la amenorrea en días y el peso promedio al nacer para cada uno de los grupos estudiados. Comparados entre sí (test de "t") no hubo diferencia estadísticamente significativa.
- 3.2. Las siguientes comparaciones se efectuaron en mujeres embaraza-

EDAD GESTACIONAL Y PESO NEONATAL EN LOS GRUPOS TRATADOS Y EN EL GRUPO CONTROL EN AQUELLOS CASOS EN QUE ENTRE LA ADMINISTRACION DE LOS FARMACOS Y EL PARTO TRANSCURRIERON ENTRE 12 HORAS Y 6 DIAS NO HUBO DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS.

	Amenorrea*		Peso del	
	Al ingreso	Al parto	recién nacido**	n
Alupent + Betametasona	32.5 ± 2.7	32.6 ± 2.2	1.893 ± 532	36
Alupent	31.3 ± 2.4	31.6 ± 2.5	1.875 ± 508	16
Grupo control * En semanas: X ± D. S. ** En gramos: X ± D. S.	31.6 ± 2.4	31.6 ± 2.4	1.912 ± 489	43

(p 0.05).

das en quienes entre la aplicación de la droga y el parto transcurrieron de 12 horas a 6 días.

3.2.1. **Incidencia del S.D.R.I.** Se muestra en la Tabla II cuando el par-

to se produjo entre 12 horas y 6 días después de la administración de los fármacos, la incidencia del S.D.R.I. fue menor en los grupos tratados con Betametasona más Orciprenalina (16,66%), o con Orciprenalina solamente (31,25%) que en el grupo control (62,80%).

TABLA II

INCIDENCIA DE S.D.R., MORBILIDAD FETAL (EXPRESADA POR APGAR BAJO AL 5º MINUTO DE VIDA) Y MORTALIDAD PERINATAL EN PREMATUROS CUYAS MADRES RECIBIERON INTRAPARTO BETAMETASONA (CELESTONE) MAS ORCIPRENALINA (ALUPENT) U ORCIPRENALINA SOLAMENTE. EL 3er. GRUPO (CONTROL) NO RECIBIO MEDICACION. EL TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA ADMINISTRACION DE LA DROGA Y EL PARTO FUE DE 12 HORAS A 6 DIAS.

	Betametasona + Alupent	Alupent	Control	n
Incidencia de S.D.R.	16.66%	31.25%		,
	(P 0.001)	(P 0.01)	62.80%	36
Apgar al 5º min.	22.22%	25.00%		
Menor de 7	(P 0.05)	(P 0.05)	34.14%	16
	2.77%	12.5%		
Mortalidad perinatal	(P 0.001)	(P 0.05)	20.93%	43

Comparado cada grupo tratado con el grupo control (test de Schi cuadrado con corrección de Yates) las diferencias fueron altamente significativas. Es de anotar que las diferencias entre el grupo tratado con Betametasona más Orciprenalina y el grupo que recibió solamente Orciprenalina no fueron estadísticamente significativas.

3.3. Morbilidad Fetal. Hubo una incidencia de 22,2% de niños deprimidos (Apgar menor de 7 al 5º minuto) en el grupo tratado con Betametasona más Orciprenalina. En el grupo que recibió Orciprenalina, ésta incidencia fue del 25%, mientras que en el grupo control, la incidencia de recién nacidos deprimidos al 5º minuto fue de 34.14%.

Las diferencias entre los dos primeros grupos con el 3º fueron estadísticamente significativas.

3.4. **Mortalidad Perinatal.** Esta fue mayor en el grupo control (20,93%) que en los grupos tratados con Betametasona más Orciprenalina (2,77%) o con Orciprenalina solamente 12,5%.

Al realizar las comparaciones estadísticas mediante los test mencionados, hubo diferencias significativas entre cada grupo tratado con el grupo control (Tabla II).

3.5. Cuando el tiempo transcurrido entre la aplicación de los fármacos y el parto fue mayor de 7 días, las diferencias en cuanto a incidencia de S.D.R.I., morbilidad fetal y mortalidad perinatal, se hicieron mayores (Tabla III). Igualmente, la edad gestacional y el peso de los neonatos cuyas madres recibieron medicación, fue mayor (Tabla IV).

TABLA III

INCIDENCIA DE S.D.R., MORBILIDAD FETAL (EXPRESADA POR APGAR BAJO AL 5º MINUTO DE VIDA) Y MORTALIDAD PERINATAL EN NEONATOS CUYAS MADRES RECIBIERON ANTEPARTO BETAMETASONA (CELESTONE) MAS ORCIPRENALINA (ALUPENT) U ORCIPRENALINA SOLAMENTE EL 3er. GRUPO (CONTROL) NO RECIBIO MEDICACION. EL TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA APLICACION DE LA DROGA Y EL PARTO FUE MAYOR DE DOS SEMANAS.

	Betametasona $+$ Alupent	Alupent	Control	n
Incidencia de S.D.R. Apgar al 5º min.	5.55%	0	62.80%	18
Menor de 7	0	0	34.14%	26
Mortalidad perinatal	0	0	20.93%	43

TABLA IV

EDAD GESTACIONAL Y PESO NEONATAL EN LOS GRUPOS TRATADOS Y EN EL GRUPO CONTROL EN AQUELLOS CASOS EN QUE ENTRE LA ADMINISTRACION DE LOS FARMACOS Y EL PARTO TRANSCURRIERON MAS DE 2 SEMANAS.

Amenorrea*		Peso del	
Al ingreso	Al parto	recién nacido**	n
30.7 ± 1.9	39.0 ± 2.9	3.029 ± 591	18
30.8 ± 2.0	38.4 ± 2.6	2.946 ± 520	26
31.6 ± 2.4	31.6 ± 2.4	1.912 ± 489	43
	Al ingreso 30.7 ± 1.9 30.8 ± 2.0	Al ingreso Al parto 30.7 ± 1.9 39.0 ± 2.9 30.8 ± 2.0 38.4 ± 2.6	Al ingreso Al parto recién nacido** 30.7 ± 1.9 39.0 ± 2.9 3.029 ± 591 30.8 ± 2.0 38.4 ± 2.6 2.946 ± 520

4. Comentarios

Los resultados del presente trabajo confirman hallazgos previos (6) en los cuales la administración de Betametasona I.M. a la madre disminuye las posibilidades de Síndrome de Dificultad respiratoria Idiopática en un recién nacido prematuro, con disminución marcada de la mortalidad neonatal.

Como, además del fosfato de Betametasona (de acción rápida) se utili-

zó el acetato de Betametasona (de acción prolongada), el efecto beneficioso de la terapia esteroidea se prolongó más de dos semanas.

El mecanismo de acción de estos corticosteroides está aún por aclararse (6). Más importante creemos, es el efecto madurativo pulmonar ejercido por la Orciprenalina en fetos prematuros. El mecanismo por el cual algunos estimulantes beta como el utilizado en el presente trabajo, aceleran la maduración pulmonar con la consecuente disminución de la incidencia de S.D.R.L. está siendo motivo de investigación.

Se sabe que, además de la deficiencia de surfactante pulmonar hay otros factores implicados en la fisiopatología del S.D.R.I. Estos factores son: la isquemia pulmonar (3) y la hipoxia fetal (4, 5). Es probable que los estimulantes beta al tener efecto directo sobre el aparato cardiovascular fetal (8) produzcan disminución de la isquemia a nivel pulmonar fetal. A lo anterior se agrega el hecho comprobado de que la Orciprenalina disminuve también la hipoxia fetal (1).

Resumen

En el presente trabajo se puede observar cómo los recién nacidos que recibieron el fármaco beta estimulante tuvieron mejor puntaje de Apgar que en el grupo control.

Lo anterior nos lleva a sugerir que la terapia con beta adrenérgicos tales como la Orciprenalina en infusión I.V. continua, se deben utilizar en amenaza o trabajo de parto prematuro, no solamente con el objetivo de disminuir o inhibir la contractilidad uterina, hecho suficientemente demostrado por varios investigadores (2), sino también porque en caso de que la paciente progrese al parto, hay menores probabilidades de hipoxia y de isquemia pulmonar fetal con menor incidencia de Síndrome de Dificultad Respiratoria Idiopática en el recién nacido.

Igualmente aconsejamos su uso en pacientes en las cuales por cualquier circunstancia de orden obstétrico debe interrumpirse el embarazo prematuramente, como por ejemplo, en la Isoinmunización severa por Rh o en la Diabetes clases C en adelante (de Priscila White).

Finalmente es de destacar también que, en nuestra muestra seleccionada al azar y sin patología materna o fetal, no observamos efectos colaterales nocivos, con excepción de los va conocidos efectos cardiovasculares de beta adrenérgicos, los los fármacos cuales son pasajeros y bien tolerados por las pacientes.

Summary

In this study it may be seen how newly born that received pharmacobeta stimulant showed a better level of Appar than those in the control group.

The above enables to suggest that the therapy with beta-adrenergics, such as Orciprenaline in a continuous I.V. infusion, must be used during possibilities of labor in premature birth, not only for purposes of decreasing or inhibiting uterina contractability an event fully proven by various investigators (2) but also because in the event that the patient shows progress towards birth, there are less possibilities of hypoxia, fetal lung ischemia, with less incidence of the syndrome of idiopathic respiratory difficulty in the newly born.

Likewise, we recommend its use in patients who, for any obstetrical circumstance, must prematurely interrupt their pregnancy as, for example, in the presente of severe iso-immunization due to Rh, or types C and over (Priscila White) diabetes.

Finally, it must also be emphasized that in our samples, taken at random and without maternal or fetal pathology, we did not observe harmful collateral effects with the exception of those already known as the cardiovascular effects of the pharmaco-beta adrenergics which are temporary and well endured by the patients.

BIBLIOGRAFIA

- 1 CALDEYRO-BARCIA, R., MAGAÑA, J. M. CAS-TILLO, POSEIRO, J. J., MENDEZ BAUER, C., POSE, S. V., ESCARCENA, L., CASACUBERTA, C., BUSTOS, J. R., GIUSSI, G.: Nuevo enfoque para el tratamiento del sufrimiento fetal agudo intraparto. Arch. Ginec. Obstet. 24: 15, 1969.
- 2 COBO, E., KAFURY, S.: Inhibición de la contractilidad del útero en la amenaza de parto prematuro mediante el uso de Orciprenalina (Alupent). Informe preliminar: Rev. Colomb. Obstet. Ginec. 21: 111, 1970.

- 3 CHU, J., CLEMENTE, J. A., COTTON, E. K. KLAUS, M. H., SWEET, A. Y., and TOOLEY, W. H.: Neonatal pulmonary ischemia: A clinical and Physiological studies. Pediatrics. 40: 709, 1967.
- 4 JAMES, L. S.: Physiology or respiration in new-born infants and in the respiratory diatress syndrome. Pediatrics, 24: 1069, 1969.
- 5 HEY, E., and HULL, D.: Lung function at birth in babies developing respiratory distress. J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 78: 137, 1971.
- 6 LIGGINS, G. C. anl MOWIE, R. N.: A Controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment of prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics, 50: 515, 1972.
- 7 MOTOYAMA, E. K., ORZALESI, M. M., KAIBA-RA, M., WU, B., ZIGAS, C. J. y COOK, C. D. "Effect of Cortisol in the maduration of fetal rabbits. Pediatrics, 48: 547, 1971.
- 8 POSEIRO, J. J., GUEVARA-RUBIO, G., MAGA-ÑA, J. M. y CALDEYRO-BARCIA, R.: Acción de la Orciprenalina (Alupent) sobre la contractilidad del útero humano grávido, el sistema cardiovascular materno y la frecuencia cardíaca fetal. Arch. Ginec. Obstet. 23: 99, 1968.