

2. Bengtsson, L. Ph.: The sponge-tipped catheter: a modification of the open end catheter for recording of myometrical activity in vivo. *J Reprod Fert* 16: 115-118, 1968.
3. Cifuentes, J. R.: Contractilidad del útero humano no grávido en 4 fases del ciclo menstrual. Acción de fármacos estimulantes de los adrenoceptores. Tesis para el doctorado en Ciencias Biológicas. Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina, p. 23, 1974.
4. Jöchle, W.: Menses-inducing drugs: their role in antique, medieval and renaissance gynecology and birth control. *Contraception* 10: 425-439, 1974.
5. \_\_\_\_\_: Biology and pathology of reproduction in Greek mythology. *Ibid*, 4: 1-13, 1971.

## COMPARACION DE LA ORCIPRENALINA Y LA BETAMETASONA EN LA PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN PREMATUROS

Rodrigo Cifuentes B., M. D., D. R.,<sup>1</sup> Humberto Rey, M. D.<sup>2</sup>  
Carlos A. Quintero, M. D.<sup>3</sup> y Luis E. Montaña, M. D.<sup>4</sup>

### EXTRACTO

Se hizo un estudio comparativo en 143 embarazadas normales con amenaza de parto prematuro, que fueron divididas al azar en 3 grupos. El primero (n:44) recibió orciprenalina; el segundo (n:54) orciprenalina más betametasona; y el tercero (n:43), no tuvo medicación.

Según el tiempo transcurrido desde la administración de las drogas hasta el momento del parto, se establecieron 2 categorías (de 12 horas a 6 días y más de 7 días). En ambas categorías la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria idiopática (SDRI) fue menor en los grupos tratados que en el grupo control. Las diferencias entre los grupos tratados y el control fueron estadísticamente significativas.

La mortalidad perinatal y la morbilidad fetal fueron significativamente menores 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.

### INTRODUCCION

Generalmente se acepta que el síndrome de dificultad respiratoria idiopática (SDRI) es la patología más común en los prematuros y la principal causa de muerte neonatal en los niños producto de embarazos con alto riesgo.

Se ha probado experimentalmente que los corticosteroides tienen efecto sobre la maduración de los alvéolos de las cé-

lulas tipo II y los canalículos alveolares del pulmón fetal.<sup>1</sup> En la práctica Liggins y Howie demostraron que el fosfato de betametasona intraparto previene el síndrome aunque, en uno de sus grupos de estudio esta terapia sólo fue efectiva cuando entre la administración del fármaco y el parto transcurrieron de 24 horas a 7 días.<sup>2</sup> Wyszogrodski menciona que en algunas especies, los beta-adrenérgicos producen aumento de la tensión superficial alveolar fetal.<sup>3</sup>

Se ha diseñado este trabajo de casos y controles, con el objeto de comparar el efecto de la administración de corticosteroides (betametasona) y/o estimulantes beta adrenérgicos (orciprenalina) con un grupo control.

### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 141 mujeres con embarazo 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 al azar en 3 grupos de acuerdo con la medicación administrada.

Un grupo (A) formado por 44 mujeres a quienes se les aplicó de 10 a 20 mg. de orciprenalina (Alupent, MR) en infusión intravenosa continua por períodos de 12 a 24 horas.

Un segundo grupo (B) constituido por 54 embarazadas que recibieron 6 mg. de fosfato de betametasona con 6 mg. de acetato de betametasona (Celestone Cronodose, MR) en una sola dosis intramuscular y simultáneamente orciprenalina en las mismas cantidades y vías usadas en el grupo A.

El tercer grupo (C, control) lo formaban 43 mujeres a quienes se les administró ninguna medicación.

El Servicio de Neonatología evaluó todos los 141 recién nacidos sin saber a qué grupo pertenecía el niño. Se consideraron los siguientes parámetros: Incidencia de SDRI dentro de las 6 primeras horas de vida; morbilidad fetal, expresada por el puntaje de Apgar al 1o., 5o. y 10o. minutos de vida; mortalidad perinatal (fetal y neonatal).

\* Presentado parcialmente en el XI Congreso de Ginecología y Obstetricia, Diciembre de 1975, en Barranquilla, Colombia.

1. Investigador Asociado, Unidad de Fisiología de la Reproducción, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Profesor Auxiliar, Departamento de Pediatría, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Profesor Asociado, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
4. Residente de Tercer Año, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

## RESULTADOS

**Categoría I:** 12 hs - 6 días entre drogas y parto.

**Edad gestacional y peso neonatal.** La amenorrea en días tanto en el momento del ingreso como del parto y el peso promedio al nacer para cada uno de los 3 grupos estudiados no mostró diferencias estadísticamente significativas:  $p > 0.05$ . Los datos de amenorrea fueron 31.6, 32.6 y 31.6 semanas; los de peso al nacer fueron 1875, 1893 y 1912 gramos para los grupos A, B y C, respectivamente.

Se efectuaron las siguientes comparaciones:

**Incidencia del SDRI.** Se muestra en el Cuadro 1 y fue de 31.25% (n = 36) en el grupo A, de 16.66% (n = 36) en el B y de 62.80% (n = 43) en el grupo C.

**Cuadro 1.** Incidencia de SDRI, Morbilidad Fetal y Mortalidad Perinatal en Prematuros Cuyas Madres Recibieron Intraparto Orciprenalina o Betametasona y Orciprenalina. El Tiempo Transcurrido Entre la Administración de la Droga y el Parto Fue de 12 Horas a 6 Días.

	Incidencia de SDRI en %	Apgar 7 a los 5' en %	Mortalidad perinatal en %	n
Orciprenalina Betametasona	31.3	25.0	12.5	18
+				
Orciprenalina	16.7	22.2	2.8	36
Control	62.8	34.1	20.9	43
	$16.7 \text{ vs } 62.8 < 0.001$	$22.2 \text{ vs } 34.1 < 0.05$	$2.8 \text{ vs } 20.9 < 0.001$	
	$16.7 \text{ vs } 31.3 > 0.05$	$22.2 \text{ vs } 25.0 > 0.05$	$2.8 \text{ vs } 12.5 < 0.01$	
	$31.3 \text{ vs } 62.8 < 0.01$	$25.0 \text{ vs } 34.1 < 0.05$	$12.5 \text{ vs } 20.9 < 0.05$	

Al comparar cada grupo que recibió drogas con el grupo control (test de chi cuadrado con corrección de Yates) las diferencias fueron altamente significativas. Es de anotar que las diferencias entre el grupo B (betametasona más orciprenalina) y el grupo A (Orciprenalina) no fueron estadísticamente significativas debido posiblemente a los pocos casos porque la magnitud de la diferencia es grande (16% vs. 31%).

**Morbilidad fetal.** Hubo una incidencia de 25.0% de niños deprimidos (Apgar menor de 7 a los 5 minutos) en el grupo A. En el B esta incidencia fue del 22.2%, mientras que en el C, la incidencia fue de 34.1%. Las diferencias entre los dos primeros grupos con el tercero fueron estadísticamente significativas, mientras que entre el primero y segundo grupos no hubo diferencia.

**Mortalidad perinatal.** Fue mayor en los controles (20.93%) que en los grupos A (12.5%) y B (2.77%).

Al realizar las comparaciones estadísticas mediante los tests mencionados, hubo diferencias significativas entre cada grupo tratado y el grupo control (Cuadro 1).

**Categoría II:** Más de 7 días entre drogas y parto.

Las diferencias en cuanto a incidencia de SDRI, morbilidad fetal y mortalidad perinatal, se hicieron mayores (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Incidencia de SDRI, Morbilidad Fetal y Mortalidad Perinatal en Neonatos Cuyas Madres Recibieron Anteparto Orciprenalina, Betametasona y Orciprenalina. El Tiempo Transcurrido Entre la Aplicación de la Droga y el Parto Fue Mayor de 7 Días.

	Incidencia de SDRI en %	Apgar 7 a los 5' en %	Mortalidad perinatal en %	n
Orciprenalina Betametasona	0	0	0	26
+				
orciprenalina	5.6	0	0	18
Control	62.8	34.1	20.9	43

$$5.6 \text{ vs } 0 > 0.05^p$$

$$5.6 \text{ vs } 62.8 < 0.001$$

Igualmente, la edad gestacional y el peso de los neonatos cuyas madres recibieron medicación, fue mayor (Cuadro 3).

**Cuadro 3.** Edad Gestacional y Peso Neonatal Normal en los Grupos Tratados y en el Grupo Control Cuando Entre la Administración de la Droga y el Parto Transcurrieron Más de 7 Días.

	Amenorrea en semana			n
	Al ingreso	Al parto	Peso en gr. del recién nacido	
Orciprenalina Betametasona	$30.8 \pm 0.4$	$38.4 \pm 0.5$	$2.946 \pm 102$	26
+				
orciprenalina	$30.7 \pm 0.4$	$39.0 \pm 0.7$	$3.029 \pm 139$	18
Control	$31.6 \pm 0.4$	$31.6 \pm 0.4$	$1.912 \pm 74$	43

$$30.7 \text{ vs } 30.8 > 0.05^p$$

$$30.7 \text{ vs } 31.6 > 0.05$$

$$30.8 \text{ vs } 31.6 > 0.05$$

$$39.0 \text{ vs } 38.4 > 0.05^p$$

$$39.0 \text{ vs } 31.6 < 0.05$$

$$38.4 \text{ vs } 31.6 < 0.05$$

$$3.029 \text{ vs } 1912 < 0.01^p$$

$$3.029 \text{ vs } 2946 > 0.05$$

$$2.946 \text{ vs } 1912 < 0.05$$

## COMENTARIOS

Los resultados del presente trabajo confirman hallazgos previos<sup>2</sup> en los cuales la administración intramuscular de betametasona a la madre disminuye las posibilidades del SDRI en un recién nacido prematuro, con disminución marcada de la mortalidad neonatal. Como en el presente trabajo, además del fosfato de betametasona (acción rápida) se utilizó el acetato de betametasona (acción prolongada), el efecto beneficioso de la terapia esteroidea se prolongó más de 2 semanas.

El mecanismo de acción de estos corticosteroides está aún por aclararse.<sup>2</sup> También se investiga por qué algunos estimulantes beta como el utilizado en el presente trabajo, aceleran la maduración pulmonar con la consecuente disminución de la incidencia del SDRI.

Además de la deficiencia de lecitina que actúa como surfactante pulmonar y mantiene la tensión superficial alveolar,

hay otros factores implicados en la fisiopatología del SDRI como la isquemia pulmonar<sup>4</sup> y la hipoxia fetal.<sup>5,6</sup> Es probable que los estimulantes beta al tener efecto directo sobre el aparato cardiovascular fetal<sup>7</sup> produzcan disminución de la isquemia a nivel pulmonar. A lo anterior se agrega el hecho comprobado de que la orciprenalina disminuye también la hipoxia fetal.<sup>8</sup>

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

Todas estas consideraciones sugieren que la terapia con beta adrenérgicos como la orciprenalina en infusión venosa continua, se debe utilizar en amenaza o trabajo de parto prematuro, no solamente para disminuir o inhibir la contractilidad uterina,<sup>7,9</sup> sino también porque en caso de que la paciente progrese al parto, disminuyen las probabilidades de hipoxia y de esquemia pulmonar fetal con menor incidencia del SDRI en el recién nacido. Los beta adrenérgicos se deben utilizar especialmente en pacientes embarazadas con insuficiencia placentaria crónica donde se contraíndica la administración de corticosteroides.<sup>2</sup> También es aconsejable su uso en quienes por cualquier circunstancia de orden obstétrico debe interrumpirse el embarazo prematuramente, como en la isoimmunización severa por factor Rh o en diabetes clase C en adelante.<sup>10</sup>

Por último, es muy importante destacar que en esta muestra seleccionada al azar y sin patología materna o fetal, no hubo manifestaciones colaterales nocivas, a excepción de algunos leves efectos cardiovasculares propios de los beta adrenérgicos (taquicardia, disminución de la presión arterial diastólica), efectos que son muy pasajeros y bien tolerados por las pacientes.

#### AGRADECIMIENTOS

A los laboratorios Boehringer Ingelheim y Schering Corporation su ayuda en este estudio al donar sus productos Alupent y Celestone-Cronodose, respectivamente.

#### SUMMARY

One hundred and forty three normal pregnant women with

the treat of premature labor were randomly allocated into three groups. One group (n = 44) received orciprenaline, other (n = 54) orciprenaline and betametason and the third (n = 43) was used as a control with no medication. Incidence of idiopathic respiratory difficulty was 31.3%, 16.7% and 62.8% respectively. Perinatal mortality and fetal morbidity (as measured by an Apgar index less than 7 at 5 minutes) were also lower in both treatment groups than in controls. Both treatment groups differed significantly from the control but were not among themselves. Betaadrenergic agents may be utilized to enhance to reduce fetal hypoxia particularly in cases in which esterooids are contraindicated.

#### REFERENCIAS

1. Motoyama, E. K., Orzalesi, M. M., Kaibara, M., Wu, B., Zigas, C. J. y Cook, C. D.: Effect of cortisol on the maturation of fetal rabbit Lungs. *Pediatrics*, 48: 547 - 555, 1971.
2. Liggins, C. C. y Howie, R. N.: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*, 50: 515 - 525, 1972.
3. Wyszogrodski, I., Tausch, H., Avery, M. E.: Isoxsuprine-induced alterations of pulmonary pressure-volumen relationships in premature rabbits. *Amer J Obstet Gynec* 199: 1107-1111, 1974.
4. Chu, J., Clements, J. A., Cotton, E. K., Klaus, M. H., Sweet, A. Y. y Tooley, W. H.: Neonatal pulmonary ischemia: I. Clinical and physiological studies. *Pediatrics*, 40: 709 - 782, 1967.
5. James, L. S.: Physiology of respiration in new-born infants and in the respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 24: 1069 - 1101, 1959.
6. Hey, E. y Hull, D.: Lung function at birth in babies developing respiratory distress. *J Obstet Gynaec Brit Comm* 78: 137 - 148, 1971.
7. Poseiro, J. J., Guevara-Rubio, C., Magaña, J. M. y Calderyro-Barcia, R.: Acción de la orciprenalina (Alupent) sobre la contractilidad del útero humano gravido, el sistema cardiovascular materno y la frecuencia cardíaca fetal. *Arch Ginec Obstet. (Uruguay)*, 23: 99 - 118, 1968.
8. Caldeyro-Barcia, R., Magaña, J. M., Castillo, Poseiro, J. J., Méndez-Bauer, C., Pose, S. V., Escarcena, L., Casacuberta, C., Bustos, J. R. y Giussi, G.: Nuevo enfoque para el tratamiento del sufrimiento fetal agudo intraparto. *Arch Ginec Obstet* 24: 15 - 24, 1969.
9. Cobo, E. y 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 - 117, 1970.
10. Pose, S. F., Temesio, P. y Belitzky, R.: Normas perinatales de asistencia integral de la embarazada diabética, del parto y del hijo. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano, OPS/OMS, Montevideo, Uruguay, Pag. 4. Abril 1974.