

8



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE
BETAMETASONA PRENATAL EN LA MORBILIDAD
Y MORTALIDAD DE RECIEN NACIDOS PRETERMINO
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO EN LA
**ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGIA**
P R E S E N T A :
DRA. MARIA DEL CARMEN DOMINGUEZ TREJO

299657

TUTOR
DRA. LEYLA MARIA ARROYO CABRALES



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2001



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.



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

**EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE BETAMETASONA PRENATAL
EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE RECIEN NACIDOS
PRETERMINO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA**

PRESENTA

DRA. MARIA DEL CARMEN DOMINGUEZ TREJO

TUTOR :

DRA. LEYLA MARIA ARROYO CABRALES

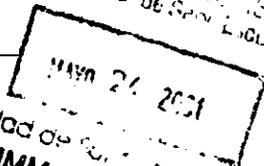
PROFESOR DEL CURSO :

DR. MOISES MORALES SUAREZ

MEXICO D.F. FEBRERO 2000



**FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Serv. Escolares**



**Unidad de Serv. Escolares
MMM de (Posgrado)**



292657

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

DIRECCION DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS. Por darme el don de la vida y la oportunidad de dedicarla a ayudar

A LA DRA. LEYLA MARIA ARROYO CABRALES. Por el tiempo, el apoyo y sobretodo la paciencia en cada momento.

AL DR. FRANCISCO TELLEZ. Por hacer de la estadística un área sencilla para todos.

AL INPER. Por alojarme para seguir mi formación.

A LOS RECIEN NACIDOS. Quienes sin saberlo diariamente me enseñan algo nuevo.

DEDICATORIA

A MIS PADRES. Luis y Carmen, como expresión del cariño que les tengo y como muestra de un logro más que conseguimos juntos.

A MIS HERMANOS. Luis, Sandra e Isabel, por compartir conmigo, desvelos, frustraciones y triunfos.

INDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| RESUMEN | 1 |
| MARCO TEORICO..... | 2 |
| JUSTIFICACION..... | 8 |
| OBJETIVO..... | 9 |
| HIPOTESIS..... | 10 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 11 |
| DISEÑO DE LA INVESTIGACION..... | 11 |
| LUGAR Y DURACION..... | 12 |
| UNIVERSO..... | 12 |
| CRITERIOS DE INCLUSION..... | 13 |
| CRITERIOS DE EXCLUSION..... | 14 |
| CRITERIOS DE ELIMINACION..... | 15 |
| VARIABLES INDEPENDIENTES..... | 16 |
| VARIABLES DEPENDIENTES..... | 16 |
| VARIABLES SECUNDARIAS..... | 16 |
| ANALISIS ESTADISTICO..... | 17 |
| RESULTADOS..... | 18 |
| DISCUSION..... | 21 |
| CONCLUSIONES..... | 23 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 24 |
| ANEXOS..... | 28 |

RESUMEN

Para determinar los efectos de la administración de betametasona prenatal sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con edad gestacional entre 26 y 34.6 semanas, se revisaron 307 expedientes de madres y recién nacidos atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), entre el 1° de enero y el 31 de diciembre de 1997.

El grupo I incluyó 212 pacientes que no recibieron esteroide y el grupo II, 95 pacientes que recibieron betametasona prenatal; 29 (13.8%) pacientes del grupo I no tuvieron control prenatal así como 7 (7.4%) pacientes del grupo II; en este último el INPer fué el sitio de control prenatal más frecuente (72.6%).

Se encontraron diferencias entre ambos grupos para la edad materna (25.5 ± 6.6 vs 29.5 ± 6.3), el Apgar al minuto (6 vs 7), el Apgar a los 5 minutos (8 vs 9) y la estancia intrahospitalaria (31.7 ± 3.7 vs 28.9 ± 5), no existió diferencia en la distribución por sexo, la edad gestacional (31.1 ± 2.3 vs 31.3 ± 1.5) y el peso al nacimiento (1434 ± 380 vs 1502 ± 414).

La enfermedad de membrana hialina se presentó en 67 (31.6%) de los pacientes que no recibieron esteroides comparado con 19 (20%) pacientes que recibieron betametasona ($p=0.03$). La hemorragia intraventricular ocurrió en 57 (26.8%) pacientes del grupo I y 10 (10.5%) pacientes del grupo II ($p=0.001$). No se encontró efecto protector del esteroide sobre la enterocolitis necrosante, la hiperbilirrubinemia, la enfermedad pulmonar crónica y la persistencia del conducto arterioso. No existió diferencia en la mortalidad de ambos grupos ($p=0.99$).

MARCO TEORICO

El uso de esteroides prenatales para acelerar la maduración pulmonar en ovejas se inició en 1969 por Liggins¹, posteriormente se realizaron estudios en humanos, que confirman este efecto.²

Desde entonces se han investigado los efectos de los corticoesteroides prenatales en la fisiología y anatomía fetal, describiéndose a nivel pulmonar la aceleración en los neumocitos tipo II de la aparición de los cuerpos osmofílicos que contienen al surfactante pulmonar; incrementando además la producción y liberación de fosfatidilcolina desaturada; también actúan sobre la síntesis de ácidos grasos, aumentando los precursores de los fosfolípidos pulmonares, e incrementan la síntesis de proteínas A, B, C y D del surfactante.^{3,4}

Los esteroides promueven la aparición de enzimas antioxidantes como la superoxidodismutasa y catalasa e intervienen en el mecanismo de transporte de proteínas responsable del aclaramiento del líquido alveolar antes del nacimiento.^{5,6} A nivel estructural inducen la diferenciación celular, la condensación del mesénquima pulmonar y el estrechamiento de los tabiques alveolares.

Los efectos de los glucocorticoides no únicamente se limitan al pulmón fetal, sino que aceleran la velocidad de diferenciación tisular en cerebro, corazón, hígado, retina, piel e intestino, sin alteración de la secuencia normal del desarrollo.⁶

Dentro de los efectos adversos de la administración de glucocorticoides prenatales se ha descrito en niños la inhibición o cese del crecimiento somático, posterior a su administración por tiempo prolongado, este fenómeno parece ser reversible

alcanzándose un adecuado crecimiento en la etapa adolescente.³ Los estudios en ratones reportan una alta frecuencia de paladar hendido, relacionado a la magnitud de la dosis utilizada,⁷ sin embargo no se ha demostrado efecto teratogénico en humanos.⁸ El efecto más relevante es la disminución del peso cerebral, secundario a la inhibición de la mitosis neuronal normal, observándose además una menor concentración de neurotransmisores en estudios animales.⁹ Rayburn y col¹⁰ observaron retraso en el desarrollo cerebral en ratones expuestos a dexametasona, sin encontrar cambios a nivel sensitivo o motor. Sin embargo en estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes quienes recibieron betametasona de manera prenatal no se han encontrado diferencias con los grupos controles en el desarrollo cognitivo, psicológico y progreso escolar a los 4 y 6 años.¹¹⁻¹³

Al analizar otros efectos en monos se encontró una disminución del peso de las glándulas suprarrenales, secundaria a supresión de la secreción de hormona adrenocorticotrófica.¹⁴ Dorr y col¹⁵ reportan en humanos una disminución transitoria de la actividad de los glucocorticoides fetales.

Se ha descrito en animales disminución del peso del timo, que no se ha demostrado en humanos, así como tampoco se reporta alteración en la función inmune.¹⁴

Los estudios que comparan los diversos esteroides indican las ventajas del uso de la betametasona y la dexametasona, corticoesteroides halogenados, que cruzan fácilmente la placenta y persisten de manera activa por un periodo más largo que los esteroides endógenos como el cortisol o la prednisona.¹⁶

La Enfermedad de Membrana Hialina (EMH) es la patología más frecuente en el recién nacido pretérmino, incrementando en los pacientes con un peso menor de 1500 gr y una edad gestacional menor de 34 semanas. A pesar del uso de

sustancia tensoactiva exógena, la mejoría pulmonar es mínima en algunos pacientes, lo cual se ha relacionado con una importante inmadurez pulmonar. Dentro de este contexto la administración de esteroides prenatales ha demostrado un incremento de la eficacia del uso de surfactante pulmonar exógeno. Se han realizado un gran número de estudios que relacionan la administración de esteroides prenatales con la presencia de enfermedad de membrana hialina, los cuales han demostrado una disminución de la frecuencia y gravedad de la misma,¹⁷⁻²³ así como un menor requerimiento de soporte con presión positiva, aporte de oxígeno¹⁷ y disminución de complicaciones como síndrome de fuga aérea.^{18,22} Para confirmar los resultados de los estudios aislados, se han realizado meta-análisis como el de Crowley²⁴ que encuentra una disminución de la frecuencia de enfermedad de membrana hialina casi del 50% en pacientes que recibieron esteroides.

Liggins y Howie² observan una disminución de la incidencia de enfermedad de membrana hialina predominantemente en niños de 26 a 32 semanas de gestación, el beneficio máximo del medicamento se observó cuando el nacimiento se produjo entre el primer y séptimo días posterior al tratamiento, lo cual es compatible con los procesos que implican la síntesis protéica e inducción de enzimas a nivel pulmonar.

Los efectos benéficos de los esteroides se han descrito no solo en la enfermedad de membrana hialina sino también en otras entidades como la Hemorragia Intraventricular (HIV), en donde se ha reportado una disminución de la frecuencia y gravedad de la hemorragia en los pacientes que reciben esteroides prenatales,^{18,20-23,25} Shankaran y col²⁶ observan una incidencia de hemorragia grado III y IV del 18% en pacientes que no recibieron esteroides, del 14.7% en pacientes que recibieron un esquema parcial y 8% en los que recibieron un esquema completo, principalmente en prematuros menores de 28 semanas.

Atkinson y col²⁷ reportan además un incremento en la frecuencia y severidad de la hemorragia en aquellos pacientes que únicamente recibieron tocolíticos.

En el caso de la Enterocolitis Necrosante (ECN) existen estudios que reportan un incremento en la incidencia en los pacientes que recibieron esteroides,^{18,22} aclarándose que otros factores predisponentes asociados a esta enfermedad no fueron medidos de manera adecuada en estos estudios por lo que los resultados no parecen ser concluyentes. Halac y col²⁸ realizan un estudio con pacientes a los que se les administra betametasona y un grupo control con placebo, encontrándose una disminución de la frecuencia de enterocolitis de 7 de 205 casos (3.4%) en comparación con 17 de 118 casos (14.4%), el grupo postnatal de esta investigación comprendió el tratamiento con dexametasona o placebo observándose también una disminución de la frecuencia de enterocolitis a nueve casos de 130 pacientes (6.9%) contra 17 casos de 118 (14.4%).

Los resultados en la Enfermedad Pulmonar Crónica (EPC) son controvertidos, mientras hay estudios que reportan una incidencia menor de enfermedad pulmonar crónica en los pacientes tratados con esteroides,^{17,18} otros autores no encuentran diferencias en el desarrollo de la enfermedad con o sin el tratamiento.^{23,25}

Otro efecto de los esteroides prenatales es la disminución de la frecuencia global de Conducto Arterioso Persistente (PCA) en productos de bajo peso. Waffarin y col²⁹ observaron una disminución de la frecuencia de conducto arterioso de 44 a 6.5% con el tratamiento esteroide. Clyman y col³⁰ reportan una disminución de la frecuencia de 34 a 18% en niños con peso de 500 a 1500 gramos, en estudios posteriores en ovejas se observó que los anillos vasculares del conducto arterioso ante la presencia de esteroides tuvieron una sensibilidad 3 veces mayor a la acción de la prostaglandina E2.³¹

Los estudios que analizan la frecuencia de infecciones en pacientes embarazadas con ruptura prematura de membranas y administración de esteroides prenatales reportan un riesgo mayor de endometritis.³² Observándose además incremento en el riesgo de infección neonatal en pacientes con más de 24 horas de ruptura prematura de membranas y administración de betametasona.²³ El principal efecto secundario de la administración de esteroides reportado en las madres fué la hipertensión arterial.

El mayor impacto en los resultados de los estudios es la disminución del riesgo de muerte a los 28 días de vida extrauterina y muerte al año de edad, relacionado directamente con disminución de la morbilidad secundaria a un menor incidencia de síndrome de dificultad respiratoria y hemorragia intraventricular.^{17,18,20-23,27}

A pesar de los beneficios ya demostrados de la administración de esteroides prenatales, su uso no se ha extendido a todas las pacientes. En el INPer se considera como candidatas a la administración de esteroides prenatales a las pacientes que tengan las siguientes características:³³

Fetos únicos

Edad gestacional de 26 a 34 semanas

Membranas corioamnióticas intactas

Nacimiento esperado en un tiempo menor a 48 hr de administrada la dosis a un tiempo máximo de 7 días después de la administración

Madres y fetos sanos

Desafortunadamente estas características son raras en una paciente con presencia de parto pretérmino. En la última década a raíz de la difusión de los estudios con esteroides se observa un incremento dramático de su uso en Estados Unidos, de 8.1% en 1980 a 26% en 1990.³⁴ Ampliándose los criterios de administración a productos de embarazo múltiple y ruptura prematura de membranas, sin datos de corioamnioitis.³³

Simpson y col³⁵ estudiaron las implicaciones económicas relacionadas al empleo de esteroides prenatales principalmente a nivel de costo beneficio, los resultados obtenidos en 100 pacientes menores de 2 kg tratados con un curso completo de esteroides prenatales, estiman el costo total de hospitalización en \$1.72 millones con presencia de 7 muertes, el costo en comparación con 100 pacientes quienes no recibieron tratamiento esteroide fué de \$2.05 millones con una mortalidad de 12 pacientes.

La valoración a largo plazo de los resultados neurológicos y el crecimiento del niño es importante para reafirmar la recomendación del uso extenso de corticoesteroides. En el seguimiento a los 6 y 12 años de edad en los niños participantes de los estudios no existe afectación del crecimiento pulmonar, alteración oftalmológica, ni en los estudios psicométricos aplicados a los sobrevivientes¹¹⁻¹³ y por el contrario se sugiere que la administración de esteroides prenatales tiene efecto protector sobre algunas anomalías neurológicas como son la hemiparesia, la diplegia y la cuadriplejia.²²

JUSTIFICACION

La enfermedad de membrana hialina sigue siendo una de las principales patologías relacionadas con la prematurez, reportándose una tasa de incidencia en el INPer de 75.4% en el año de 1997*, representando la primera causa de morbilidad y la segunda causa de muerte en pacientes prematuros menores de 1500 gramos, repercutiendo directamente sobre la aparición y desarrollo de otras entidades como la enfermedad pulmonar crónica y la hemorragia intraventricular.

Se han publicado varios estudios demostrando los efectos de los esteroides prenatales sobre las enfermedades inherentes a la prematurez, sin embargo su uso no ha sido totalmente aceptado en los centros de atención materno infantil, probablemente por su poca difusión, así como el temor a los efectos secundarios.

Siendo el INPer un centro de referencia de madres con alto riesgo de prematurez, es importante determinar los efectos de la administración de esteroides prenatales en la frecuencia y gravedad de la enfermedad de membrana hialina y su repercusión en otras patologías como hemorragia intraventricular, hiperbilirrubinemia, enterocolitis necrosante, enfermedad pulmonar crónica y persistencia del conducto arterioso.

*Fuente: Tablas de morbilidad en el recién nacido. Departamento de estadística del INPer, 1997.

OBJETIVO

Evaluar el efecto de la administración de esteroides prenatales en la presencia de la enfermedad de membrana hialina, hemorragia intraventricular, enfermedad pulmonar crónica, persistencia del conducto arterioso, enterocolitis necrosante, hiperbilirrubinemia y mortalidad en recién nacidos con edad gestacional de 26 a 34.6 semanas.

HIPOTESIS

La administración de betametasona a madres con embarazos de 26 a 34.6 semanas de edad gestacional, disminuye la frecuencia de enfermedad de membrana hialina, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, enfermedad pulmonar crónica, hiperbilirrubinemia, persistencia de conducto arterioso y la mortalidad.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

TIPO DE DISEÑO:

Casos y controles.

CARACTERISTICAS DE LA INVESTIGACION

TIPO DE INVESTIGACION:

Observacional.

METODO DE OBSERVACION:

Transversal.

TIPO DE ANALISIS:

Analítico.

TEMPORALIDAD:

Retrospectivo.

LUGAR Y DURACION

El presente estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología del 1º de enero al 31 de diciembre de 1997.

UNIVERSO

Se revisaron los expedientes de las madres y los recién nacidos prematuros de 26 a 34.6 semanas de edad gestacional. Dividiéndose en dos grupos:

Grupo I. Las madres que no recibieron betametasona.

Grupo II. Las madres que recibieron mínimo una dosis de 12 mg de betametasona, 24 horas previas al nacimiento.

Se investigaron variables maternas y neonatales como son: Edad materna, control prenatal, peso del recién nacido, sexo, edad gestacional, Apgar al minuto y a los 5 minutos, presencia de enfermedad de membrana hialina por manifestaciones clínicas y radiológicas, desarrollo de hemorragia intraventricular diagnosticada por ultrasonografía transfontanelar, enterocolitis necrosante por diagnóstico clínico y radiológico, persistencia del conducto arterioso por ecocardiografía, desarrollo de enfermedad pulmonar crónica diagnosticada por criterios clínicos y radiológicos, días de hospitalización, así como mortalidad. (Anexo I)

CRITERIOS DE INCLUSION

Mujeres con embarazo único ó múltiple de 26 a 34.6 semanas de edad gestacional, con interrupcion del embarazo en el INPer.

Neonatos prematuros vivos con edad gestacional de 26 a 34.6 semanas, nacidos en el INPer del 1º de enero al 31 de diciembre de 1997.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Madres que recibieron esteroides por indicaciones no relacionadas con el protocolo.

Madres con datos de corioamnioitis clínicos y por laboratorio.

Madres con diagnóstico de diabetes gestacional, isoimmunización, hipertensión, nefropatía primaria o secundaria, retraso en el crecimiento intrauterino.

Madres con diagnóstico prenatal de malformación fetal.

Madres con antecedente de administración de medicamentos, que potencialmente se relacionen con síndrome hemorrágico neonatal, como acenocumarínicos, barbitúricos, salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos.

Recién nacidos con malformaciones congénitas o portadores de genopatías.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Neonatos portadores de deficiencias enzimáticas congénitas.

Neonatos sin expedientes y/o estudios paraclínicos completos.

Neonatos que se trasladen a otra unidad médica.

Neonatos que fallezcan durante las primeras 24 hr posteriores al nacimiento.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad gestacional

Dosis de esteroides

VARIABLES DEPENDIENTES

Enfermedades: Enterocolitis necrosante

Enfermedad de membrana hialina

Hiperbilirubinemia

Enfermedad pulmonar crónica

Persistencia del conducto arterioso

Hemorragia intraventricular

Días de hospitalización

Mortalidad

VARIABLES SECUNDARIAS

Edad materna

Control prenatal

Sexo

Peso

Apgar al minuto y a los 5 minutos

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión (promedios, mediana y desviación estándar).

Las diferencias entre ambos grupos fueron analizadas mediante la prueba t de student para las variables continuas, con un nivel de significancia de $p < 0.05$. En los valores muy dispersos se utilizó la U de Mann Whitney.

Las morbilidad y la mortalidad en ambos grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrada.

RESULTADOS

Se revisaron 338 expedientes de madres y recién nacidos atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología en un período de tiempo comprendido entre el 1º de enero y el 31 de diciembre de 1997. Se eliminaron 23 pacientes, de los cuales cinco se trasladaron a otras instituciones, cinco presentaron malformaciones congénitas al nacimiento y trece pacientes no contaron con los estudios de gabinete durante su valoración.

De los 307 pacientes estudiados 212 (69%) correspondieron al grupo sin administración de esteroide (grupo I) y 95 (31%) al grupo al que se le administró betametasona (grupo II).

La edad materna promedio fué de 25.5 ± 6.6 para el grupo I y 29.5 ± 6.3 en el grupo II, encontrándose diferencia al comparar ambos grupos ($t=0.05$, $p=0.001$). El control prenatal se realizó dentro del INPer en 76 (35.9%) pacientes del grupo I y 69 (72.6%) pacientes del grupo II; 6 (2.8%) pacientes en el grupo I y 6 (6.3%) pacientes del grupo II acudieron con médico particular; 25 (11.8%) y 2 (2.1%) pacientes de cada grupo respectivamente asistieron a control prenatal en centros hospitalarios de segundo nivel y 76 (35.8%) del grupo I y 11 (11.6%) del grupo II a clínicas de primer nivel, finalmente 29 (13.7%) y 7 (7.4%) pacientes de los grupos mencionados no tuvieron control prenatal. (Tabla II, Gráfica 1) Al realizarse una comparación entre el número de pacientes que tuvieron control prenatal y quienes no lo tuvieron, no se observa diferencia en los grupos ($\chi^2=0.05$, $p=0.11$).Tabla I

La distribución de acuerdo al sexo fué de 100 pacientes femeninos y 112 masculinos en el grupo I comparado con 49 femeninos y 46 masculinos en el grupo II sin encontrarse diferencia ($\chi^2=0.05$, $p=0.84$). La edad gestacional promedio del grupo de pacientes sin administración de betametasona fué de 31.3

± 2.3 semanas, con un peso al nacimiento de 1434 ± 380 gramos y para el grupo con administración de betametasona fué de 31.1 ± 1.5 semanas, con un peso de 1502 ± 414 gramos, sin encontrarse diferencias en ambas variables ($t=0.05$, $p=0.66$ y $p=0.18$).

Al minuto el Apgar promedio para el grupo I fué de 6 y para el grupo II de 8, con una $u=0.05$, $p=0.02$; mientras que a los 5 minutos fué 7 y 9 para cada grupo respectivamente, con una $u=0.05$, $p=0.001$. (Tabla I)

La edad gestacional se ubicó principalmente entre las 32 a 34.6 semanas con 93 (43.8%) pacientes en el grupo I y 43 (45.3%) pacientes en el grupo II, en el rango entre 29 a 31.6 semanas hubo 71 (33.5%) pacientes y 34 (35.8%) pacientes en cada grupo respectivamente, en los menores de 28.6 semanas se registraron 48 (22.7%) pacientes en el grupo sin esteroide y 18 (18.9%) pacientes en el grupo con esteroide. (Tabla II, gráfica 2)

La distribución del peso al nacimiento en el grupo menor de 1500 gramos fué de 104 pacientes para el grupo I y 53 para el grupo II, en el rango entre 1501 a 2000 gramos se encontraron 85 y 36 pacientes respectivamente, mientras que los pacientes con peso mayor de 2001 gramos fueron 23 y 6 para cada grupo respectivamente. (Tabla II, gráfica 3)

En la tabla II se describe la frecuencia de presentación de las enfermedades inherentes a la prematurez en ambos grupos de estudio. La EMH se presentó en 67 (31.6%) de los pacientes que no recibieron esteroides prenatales comparado con 19 (20%) pacientes que recibieron betametasona (OR=0.32, IC 95% 0.29 – 1.00, $p=0.03$). Tabla III.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la severidad de la EMH entre ambos grupos de estudio (OR=0.95, IC 95% 0.18 – 4.39, p= 0.94). (Tabla IV)

La HIV ocurrió en 57 (26.8%) pacientes del grupo I comparado con 10 (10.5%) pacientes del grupo II encontrándose diferencia estadísticamente significativa (OR=0.32, IC 95% 0.15 – 0.69, p= 0.001). Tabla III

La ECN se desarrolló en 17 (8%) pacientes del grupo I y 13 (13.6%) pacientes del grupo II sin encontrarse efecto protector del esteroide sobre la aparición de la enfermedad (OR=1.82, IC 95% 0.79 – 4.16, p= 0.12). De manera similar se describe para la HB con una presentación de 141 (66.3%) contra 66 (69.4%) pacientes (OR=1.15, IC 95% 0.66 – 2.00, p= 0.60). La frecuencia de la EPC fue de 48 (22.6%) pacientes en el grupo sin esteroides comparado con 13 (13.6%) en el grupo con esteroides (OR=0.54, IC 95% 0.26 – 1.10, p= 0.06). La PCA se reportó en 55 (25.9%) pacientes sin betametasona comparado con 17 (17.8%) pacientes con betametasona sin valor protector estadístico (OR=0.62, IC 95% 0.32 – 1.19, p= 0.12). Tabla III, gráfica 4

El promedio de los días de estancia intrahospitalaria para el grupo sin tratamiento esteroide fue de 31.7 ± 3.7 y 28.9 ± 5.5 para el grupo en que se administró esteroide, ($\chi^2=0.05$, p=0.04). Tabla I

No se encontraron diferencias en cuanto a la mortalidad, presentándose en el 8.4% de los pacientes de ambos grupos ($\chi^2=0.05$, p=0.99). Tabla II

DISCUSION

El análisis de las características generales de la población en este estudio demuestran que aún cuando existe una diferencia en el número de pacientes que integran cada grupo, las variables de control prenatal, sexo, edad gestacional y peso del recién nacido no presentan diferencias estadísticas, lo que nos permite considerar ambos grupos comparables en este estudio. La edad materna en ambos grupos se encuentra menor en los pacientes que no recibieron betametasona, a este respecto no encontramos en la literatura estudios que relacionen la edad materna con la eficacia del uso de betametasona prenatal.

Aún cuando no existieron diferencias en la presencia o ausencia de control prenatal en ambos grupos, se observa una frecuencia mayor de control prenatal en el INPer (72.6%) en el grupo en el que se administró esteroide.

En nuestro estudio se corrobora el factor protector del manejo de betametasona sobre la incidencia de enfermedad de membrana hialina como lo descrito desde el estudio de Liggins y Howie,² con mayor repercusión en los recién nacidos con edad gestacional entre 26 a 32 semanas; En estudios posteriores se corrobora este efecto^{18,20,22,24}, aún con la administración de una sola dosis de esteroide 24 horas previas al nacimiento.²⁰

A diferencia del estudio de Wright¹⁸ en donde se observa una disminución de la severidad de la enfermedad de membrana hialina, los resultados en este sentido en nuestro estudio no son estadísticamente significativos, sin embargo se observa una tendencia a un número menor de pacientes con un grado severo de la enfermedad en el grupo tratado con betametasona (gráfica 5).

Los resultados del factor protector del esteroide sobre la incidencia de hemorragia intraventricular son estadísticamente comprobados en nuestro estudio así como en otras publicaciones,^{18,20-22,27,24,25} incluso describiéndose por Shankaran y cols²⁶

disminución de los grados severos de la enfermedad, principalmente en menores de 28 semanas.

En la enterocolitis necrosante al igual que otros autores²³ no se encuentra efecto protector del esteroide en el desarrollo de la enfermedad, en parte se debe de tomar en consideración de que se trata de una patología con una causa multifactorial en la que no todos los factores de riesgo pueden ser controlados, existen autores que han encontrado incremento de la enfermedad con el uso de esteroides,¹⁸ aclarándose que estos resultados no tienen validez al no poder determinar la influencia de los otros factores predisponentes que no pudieron medirse en los pacientes.

Nuestro estudio no reporta resultados significativos en la enfermedad pulmonar crónica, la hiperbilirrubinemia, ni la persistencia del conducto arterioso.

No se encontraron diferencias en la mortalidad en ambos grupos lo cual puede estar relacionado a que estos pacientes requieren de amplia estancia intrahospitalaria pudiendo presentarse diferentes complicaciones como son procesos infecciosos, que no se determinaron en este estudio.

CONCLUSIONES

En base a los objetivos de este estudio y con los resultados obtenidos se concluye que el uso de betametasona de manera prenatal con un lapso mínimo de tiempo previo al nacimiento de 24 horas disminuye la frecuencia de enfermedad de membrana hialina y hemorragia intraventricular en pacientes prematuros entre 26 y 34.6 semanas de edad gestacional, sin que exista factor protector sobre la frecuencia de enterocolitis necrosante, enfermedad pulmonar crónica, hiperbilirrubinemia ni persistencia de conducto arterioso.

Sin encontrarse diferencias en la mortalidad de los pacientes en ambos grupos de estudio.

Siendo el INPer un hospital de referencia de tercer nivel recibe un número cada vez mayor de pacientes con amenaza de parto prematuro y recién nacidos preterminos extremos, por lo que el conocimiento y la difusión del uso de esteroides prenatales para la disminución del riesgo de enfermedad de membrana hialina y hemorragia intraventricular adquiere un papel trascendente, ante la posibilidad de evitar complicaciones y secuelas incapacitantes en éste grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969; 45: 515 – 23.
2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50:515 – 25.
3. Hytham M, Iams I, et al. Glucocorticoid use in patients with preterm premature rupture of the fetal membranes. *Sem Perinatol* 1996; 20: 439 – 50.
4. Polk D, Ikegami M, Jobe A, Sly P, Kohan R, Newnham J. Preterm lung function after retreatment with antenatal betamethasone in preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 308 – 15.
5. Frank L, Lewis PL, Sosenko IRS. Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. *Pediatrics* 1985; 75: 569 – 74.
6. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173: 254 – 62.
7. Fraser FC, Fainstat TD. The production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone: A progress report. *Pediatrics* 1951; 8: 527 – 33.
8. Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 1995;51: 45 – 6.
9. Cotterrell M, Balazs R, Johnson AL. Effects of corticosteroids on the biochemical maturation of rat brain: Postnatal cell formation. *J Neurochem* 1972; 19: 2151 – 67.
10. Rayburn W F, Christensen D, González C. A placebo-controlled comparison between betamethasone and dexamethasone for fetal maturation: Differences neurobehavioral development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 842-51.

11. Doyle LW, Kitchen WH, Ford GW, et al. Antenatal steroid therapy and 5-year outcome of extremely low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 743-6.
12. MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J. Cognitive and psychosocial development of 4-year old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1981; 68: 638-43.
13. MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J. School progress and cognitive development of 6-year old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1982; 70: 99-105.
14. Johnson JWC. Betamethasone: Do side effects outweigh benefits? *Contemp Obstet Gynecol* 1980; 15: 195 - 204.
15. Dorr HG, Versmold HT, Sippell WG, et al. Antenatal betamethasone therapy. Effects on maternal, fetal, and neonatal mineralocorticoids, glucocorticoids, and progestins. *J Pediatr* 1986; 108: 990 - 3.
16. Ward RM. Aceleración de la maduración del pulmón fetal por medio de fármacos. *Clin Perinatol* 1994; 3: 529 - 48.
17. Doyle LW, Kitchen WH, Ford GW, et al. Effects of antenatal steroid therapy on mortality and morbidity in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1986; 108: 287 - 92.
18. Wright L, Verter J, Younes N, et al. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants: The NICHD Neonatal Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 269 - 74.
19. Horbar JD. Antenatal corticosteroid treatment and neonatal outcomes for infants 501 to 1500 gm in the Vermont-Oxford Trials Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173: 277 - 80.
20. Gunkel JH. Observational evidence for the efficacy of antenatal steroids from randomized studies of surfactant replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 281 - 5.
21. White A, Marcucci G, Andrews E, et al. Antenatal steroids and neonatal outcomes in controlled clinical trials of surfactant replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 286 - 95.

22. Andrews EA, Marcucci G, White A, et al. Associations between use of antenatal corticosteroids and neonatal outcomes within the Exosurf Neonatal Treatment Investigational New Drugs program. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 290 - 5.
23. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm delivery. *The Cochrane Library* 1999; Issue 2: 1 - 11.
24. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322 - 34.
25. Silver RK, Vyskocil C, Solomon S, et al. Randomized trial of antenatal dexamethasone in surfactant- treated infants delivered before 30 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 1996; 173: 683 - 90.
26. Shankaran S, Bauer C R, Bain R, et al. Relationship between antenatal steroid administration and grades III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 305 - 11.
27. Atkinson MW, Goldenberg RL, Gaudier FL, et al. Maternal corticosteroid and tocolytic treatment and morbidity and mortality in very low birth weight infant. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 299 - 305.
28. Halac E, Halac J, Begue E, et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: A controlled trial. *J Pediatr* 1990; 117: 132 - 8.
29. Waffarin F, Siassi B, Cabal LA, et al. Effect of antenatal glucocorticoids on clinical closure of the ductus arteriosus. *Am J Dis Child* 1983; 137: 336 - 8.
30. Clyman RI, Ballard PL, Snideman S, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981; 98: 123 - 6.
31. Clyman RI, Mauray F, Roman C, et al. Glucocorticoids alter the sensitivity of the lamb ductus arteriosus to prostaglandin E2. *J Pediatr* 1981; 98: 126 - 8.
32. Iams JD, Talbert ML, Barrow H, et al. Management of preterm prematurely ruptured membranes: A prospective randomized comparison of observation

- versus use of steroids and timed delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 32 - 8.
33. Normas de Ginecología y Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología. 1998; 11-4, 151-4.
34. Bronstein JM, Goldenberg RL. Practice variation in the use of corticosteroids: A comparison of eight data sets. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 296 - 8.
35. Simpson KN, Racine L S, Cost savings from the use of antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome and related conditions in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 316 - 22.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Edad _____ N° de expediente _____

Antecedentes gineco-obstetricos.

G (gestas) ___ P (paras) ___ A (abortos) ___ C (cesareas) ___

Control prenatal 1 (sin control) ___ 2 (1er nivel) ___ 3 (2º nivel) ___ 4 (medico particular) ___ 5 (INPer) ___

Edad gestacional: FUM (fecha de última menstruación) _____

C o B (Capurro o Ballard) _____

Antecedentes neonatales.

Fecha de ingreso _____ Fecha de egreso _____ Dias de estancia _____

Peso _____ Sexo _____

APGAR 1min _____ 5min _____

ENFERMEDADES INHERENTES A LA PREMATUREZ.

E.M.H. (enfermedad de membrana hialina) SI NO

Grado _____

H.I.V. (hemorragia intraventricular) SI NO

E.C.N. (enterocolitis necrosante) SI NO

H.B. (Hiperbilirrubinemia) SI NO

E.P.C. (enfermedad pulmonar crónica) SI NO

P.C.A. (persistencia del conducto arterioso) SI NO

Sobrevive _____ Fallece _____

TABLA I. COMPARACION DE LAS VARIABLES EN LA POBLACION

| VARIABLES | GRUPO I* n=212 | | GRUPO II** n=95 | | P*** |
|-------------------------------|----------------|----|-----------------|----|---------|
| | X | DS | x | DS | |
| EDAD MATERNA | 25.5±6.6 | | 29.5± 6.3 | | 0.001 |
| APGAR 1 MIN | 6 | | 7 | | 0.02 |
| APGAR 5 MIN | 8 | | 9 | | 0.001 |
| EDAD GESTACIONAL | 31.3±2.3 | | 31.1±1.5 | | 0.66 NS |
| DIAS DE ESTANCIA | 31.7±3.7 | | 28.9±5.5 | | 0.04 |
| PESO AL NACIMIENTO | 1434± 380 | | 1502 ± 414 | | 0.18 NS |
| SEXO [^] | | | | | |
| Femenino | 100 | | 49 | | |
| Masculino | 112 | | 46 | | 0.84 NS |
| CONTROL PRENATAL [^] | | | | | |
| Sin control | 29 | | 7 | | |
| Con control | 76 | | 11 | | 1.99NS |
| MORTALIDAD [^] | | | | | |
| Fallece | 18 | | 8 | | 0.99 NS |

* Pacientes que no recibieron betametasona

** Pacientes que recibieron betametasona

[^] Para estas variables se utilizó Chi cuadrada

P***T de Student / U Mann Whitney para variables dispersas

NS No significativo

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TABLA II. DESCRIPCION GENERAL DE LA POBLACION

| VARIABLES | GRUPO I* | | GRUPO II** | |
|-------------------------------------|----------|--------|------------|-------|
| | n=212 | % | n=95 | % |
| EDAD GESTACIONAL | | | | |
| 26 - 28.6 semanas | 48 | 22,7% | 18 | 18,9% |
| 29 - 31.6 semanas | 71 | 33,5% | 34 | 35,8% |
| 32 - 34.6 semanas | 93 | 43,8% | 43 | 45,3% |
| PESO DEL R.N. | | | | |
| < 1500 | 104 | 49% | 53 | 55,7% |
| 1501 -2000gr | 85 | 40% | 36 | 38% |
| >2001 gr | 23 | 11% | 6 | 6,3% |
| APGAR (1 MIN) | | | | |
| <6 | 87 | 41% | 24 | 25,3% |
| >6 | 125 | 59% | 71 | 74,1% |
| APGAR (5 MIN) | | | | |
| <6 | 14 | 6,6% | 2 | 2,1% |
| >6 | 198 | 94,3% | 93 | 97,9% |
| CONTROL PRENATAL | | | | |
| Sin control | 29 | 13,7% | 7 | 7,4% |
| Clínica 1er nivel | 76 | 35,8% | 11 | 11,6% |
| Hospital General | 25 | 11,8% | 2 | 2,1% |
| Medico particular | 6 | 2,90% | 6 | 6,3% |
| INPer [^] | 76 | 35,80% | 69 | 72,6% |
| MORBILIDAD | | | | |
| Enfermedad de Membrana Hialina | 67 | 31,6% | 19 | 20% |
| Hemorragia Intraventricular | 57 | 26,8% | 10 | 10,5% |
| Enterocolitis Necrosante | 17 | 8% | 13 | 13,6% |
| Hiperbilirubinemia | 141 | 66,3% | 66 | 69,4% |
| Enfermedad Pulmonar Crónica | 55 | 25,9% | 17 | 17,8% |
| Persistencia del Conducto Arterioso | 48 | 22,6% | 13 | 13,6% |
| MORTALIDAD | | | | |
| Vive | 194 | 91,6% | 87 | 91,6% |
| Fallece | 18 | 8,4% | 8 | 8,4% |

* Pacientes que no recibieron betametasona

** Pacientes que recibieron betametasona

[^] Instituto Nacional de Perinatología

TABLA III MORBILIDAD NEONATAL EN AMBOS GRUPOS

| ENFERMEDAD | OR* | IC 95% ** | P*** |
|-------------------------------------|------------|------------------|-------------|
| ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA | 0.54 | 0.40 - 0.99 | 0.03 |
| HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR | 0.32 | 0.15 - 0.69 | 0.001 |
| ENTEROCOLITIS NECROSANTE | 1.82 | 0.79 - 4.16 | NS |
| HIPERBILIRRUBINEMIA | 1.15 | 0.66 - 2.00 | NS |
| ENFERMEDAD PULMONAR CRONICA | 0.54 | 0.26 - 1.10 | NS |
| PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO | 0.62 | 0.32 - 1.19 | NS |

OR* Razón de momios

IC 95%** Intervalo de confianza

P*** Valor Chi cuadrada

TABLA IV. SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA

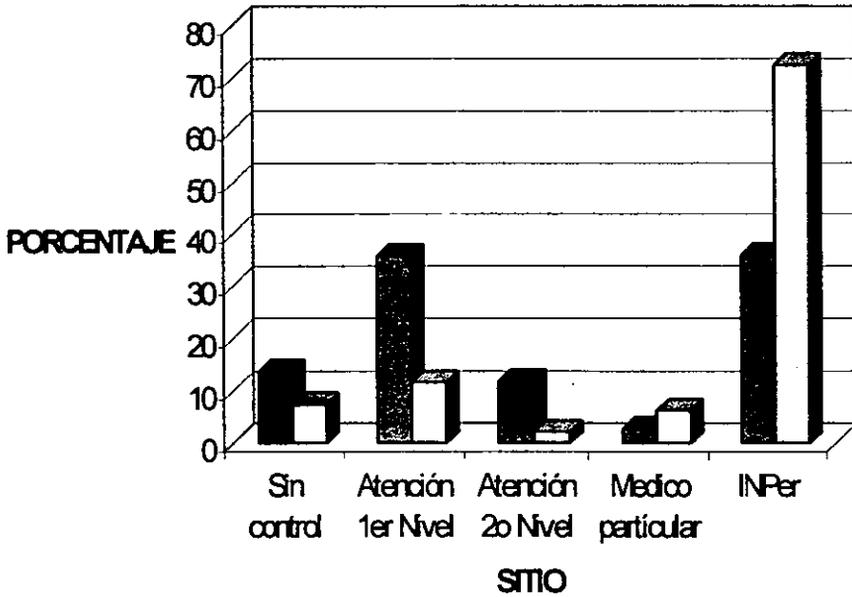
| ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA | GRUPO I* | | GRUPO II** | |
|--------------------------------|----------|-------|------------|-------|
| | n=212 | % | n=95 | % |
| Grado I | 42 | 19.8% | 13 | 13.8% |
| Grado II | 14 | 6.6% | 3 | 3.1% |
| Grado III | 7 | 3.3% | 3 | 3.1% |
| GradoIV | 4 | 1.9% | 0 | 0% |

* Pacientes que no recibieron betametasona

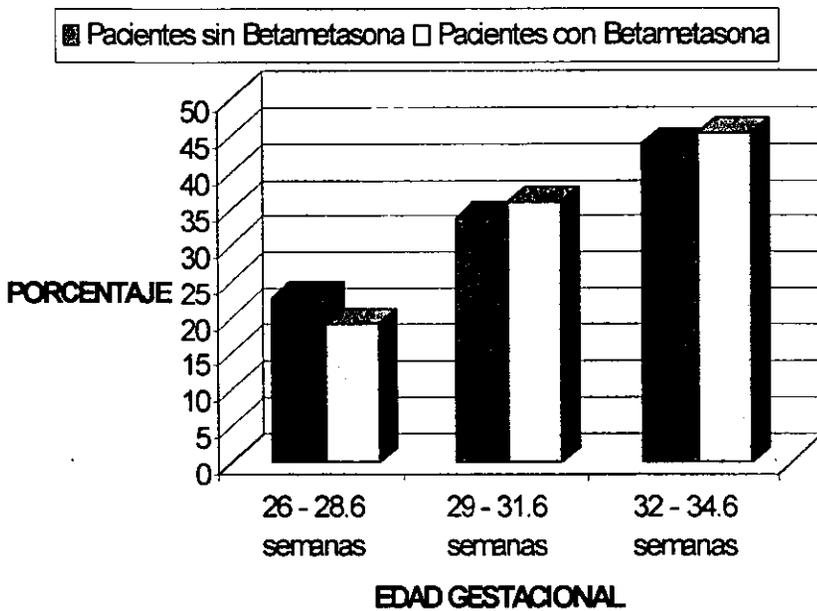
** Pacientes que recibieron betametasona

Gráfica 1. SITIO DE CONTROL PRENATAL

■ Pacientes sin Betametasona □ Pacientes con Betametasona

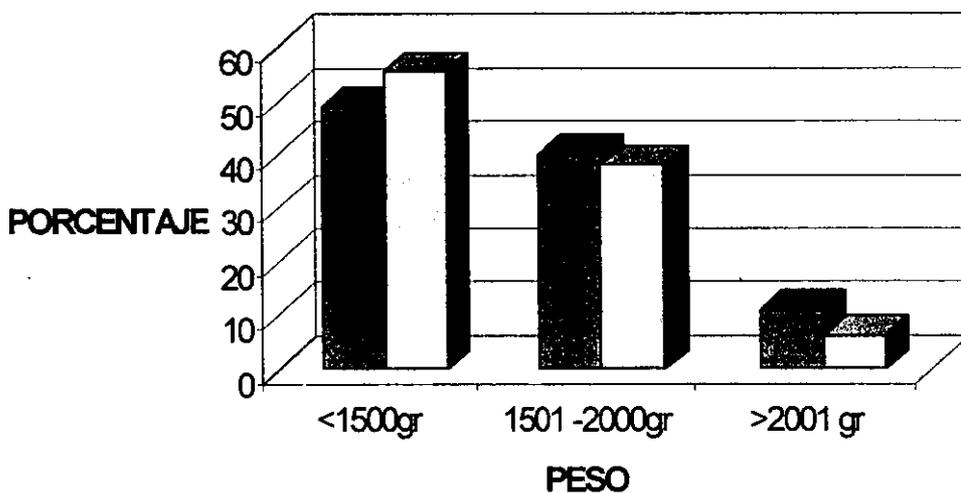


Gráfica 2. DISTRIBUCION DE LA EDAD GESTACIONAL



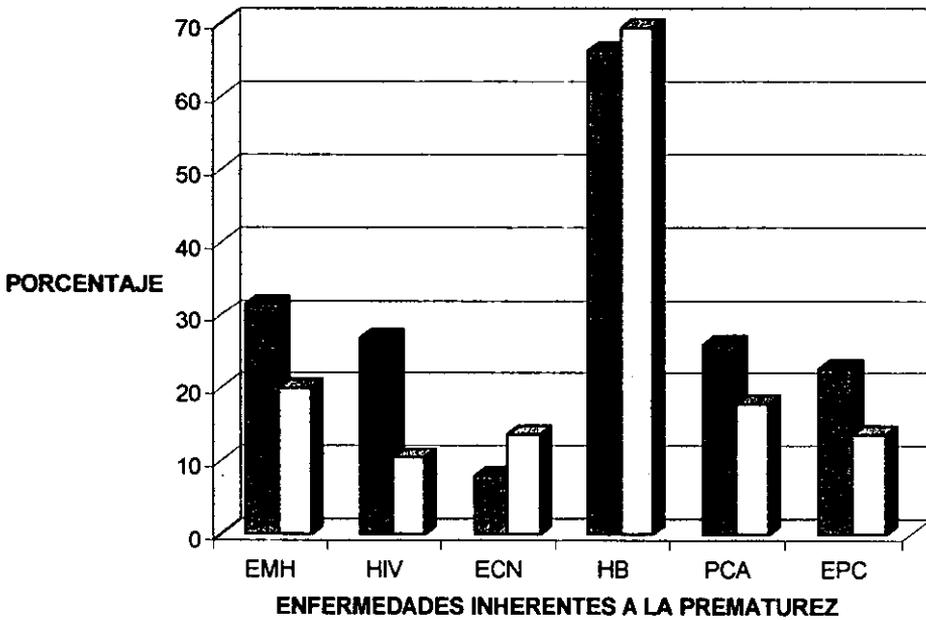
Gráfica 3. DISTRIBUCION DEL PESO AL NACIMIENTO

■ Pacientes sin Betametasona □ Pacientes con Betametasona



Gráfica 4. DISTRIBUCION DE LA MORBILIDAD

■ Pacientes sin Betametasona □ Pacientes con Betametasona



- EMH Enfermedad de membrana hialina
- HIV Hemorragia intraventricular
- ECN Enterocolitis necrosante
- HB Hiperbilirrubinemia
- PCA Persistencia del conducto arterioso
- EPC Enfermedad pulmonar crónica

Gráfica 5. SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA

■ Pacientes sin Betametasona □ Pacientes con Betametasona

