

Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla",
Pinar del Río

PREMATURIDAD EXTREMA Y USO MATERNO DE CORTICOIDES ANTENATAL

Dr. Ramón Acosta Díaz,¹ Dra. Marta Valdés Díaz² y Dra. María Elena Portal Miranda³

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar el uso de corticoides antenatal en las madres con amenaza de parto pretérmino y el efecto sobre los recién nacidos prematuros extremos, se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, y analítico entre todos los niños nacidos vivos con edad gestacional menor de 31 semanas y peso inferior a 1 500 g, ocurridos en el Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla" de Pinar del Río, desde enero de 1997 hasta julio de 1998. Se estudiaron los 53 niños con estas características. Los datos que se obtuvieron se depositaron en base de datos; para el procesamiento estadístico, se aplicó la prueba de chi cuadrado, con un nivel de significación de $p < 0,05$. Se usó esteroides en 32 madres. Se observó una reducción estadísticamente significativa de la enfermedad de la membrana hialina, el uso de la ventilación, las complicaciones y la mortalidad con el uso antenatal de corticoides maternos. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de estudios y el control en cuanto al sexo, media de la EG (29,0 / 28,9 sem.) y pesos (12.07.9 / 1180.0 g).

Descriptor DeCS: PREMATUROS; CORTICOSTEROIDES/administración & dosificación; EDAD GESTACIONAL; ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA; SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA; RESPIRACION ARTIFICIAL.

-
- ¹ Especialista de I Grado en Pediatría. Asistente de la Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla", Pinar del Río.
 - ² Especialista de I Grado en Neonatología. Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla", Pinar del Río.
 - ³ Especialista de I Grado en Neonatología. Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla", Pinar del Río. Instructora de la Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río.

Son múltiples los estímulos fisiológicos y las condiciones que ejercen alguna influencia sobre la maduración pulmonar del feto. Definitivamente la intervención más estudiada para inducir madurez pulmonar fetal es la administración antenatal de corticoides a la madre.

Más de 20 años han transcurrido desde la publicación de *Liggins y Howie* en 1972¹ sobre el uso antenatal de corticoides para prevenir el síndrome de *distress* respiratorio (SDR) y la muerte en prematuros.

Un metanálisis efectuado por *Crowley*² investigó un total de 15 estudios clínicos aleatorios sobre 3 500 mujeres y de este estudio se deduce que la terapia antenatal con corticoides reduce la incidencia de membrana hialina en el 50 %.

El uso antenatal de corticoides tiene, además, efectos favorables sobre muchos sistemas fetales, y mejora la función cardiovascular y renal, lo cual prepara mejor al feto para enfrentarse a todas las complicaciones asociadas con la prematuridad, como son la hemorragia intraventricular (HIV), la enterocolitis necrotizante (ECN), la displasia broncopulmonar (DBP) y la muerte.³ Basado en estas investigaciones el National Institutes of Health (NIH)⁴ estableció en una reunión de consenso precedida por un grupo de expertos, las recomendaciones sobre el uso de corticoides antenatal para inducir la maduración pulmonar fetal.

Conociendo la eficacia que para el feto tiene el uso de corticoides antenatal en la madre con amenaza de parto pretérmino es que hemos realizado un estudio para conocer el comportamiento que esta administración tiene sobre la morbilidad y mortalidad en prematuros extremos nacidos en nuestro hospital.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y analítico que incluyó a 53

neonatos prematuros con edad gestacional menor de 31 semanas y peso inferior a 1 500 g (nuestro criterio de prematuridad extrema), nacidos en el Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Justo Legón Padilla" de Pinar del Río, desde enero de 1997 hasta diciembre de 1998, a los que se les llenó una planilla confeccionada a tales efectos, para recoger en las madres el uso de corticoides antenatal, y en los niños las enfermedades, complicaciones, uso y modalidad de ventilación aplicada, entre otras.

El peso al nacer se realizó en el salón de parto en una balanza de plato marca "Atoms", Tokio, Japón, graduadas en 10 g. La edad gestacional (EG) se confirmó al atender a 3 elementos: la fecha del primer día de la última menstruación (FUM), el ultrasonido programa y el criterio clínico.

Para el diagnóstico de la enfermedad de la membrana hialina (EMH), y de las diferentes complicaciones que de la enfermedad de base o de la ventilación y la inmadurez se pueden producir en estos nenés de muy bajo peso, se utilizaron los criterios clínicos establecidos, estudios radiográficos, electrocardiográficos y gasométricos. El corticoide utilizado fue la betametasona (ampolletas de 4 mg) en 2 dosis de 12 mg cada vez (3 ampolletas) con intervalos de 12 horas.

Los datos se procesaron utilizando el sistema Microsoft Excel 2000. El grupo estudio estuvo conformado por todos los niños cuyas madres habían recibido corticoides antenatal, mientras que el grupo control contempló a aquellas que no lo recibieron. Una vez analizados los datos convenientes, se realizó el procesamiento estadístico, donde se aplicó la prueba de chi cuadrado y la prueba de Fisher para valores mínimos, considerando un nivel de significación de 0,05 %.

RESULTADOS

En la tabla 1 se refleja el uso de esteroides maternos y su relación con la EMH en uno y otro sexos, donde se observa que de los 32 recién nacidos en los cuales se utilizó corticoides, sólo 4 (3 masculinos y 1 femenino) desarrollaron la enfermedad; sin embargo, de los 21 donde no se realizó la maduración pulmonar, 17 presentaron la EMH (8 masculinos y 9 femeninos), condición que resultó estadísticamente muy significativa ($p < 0,1$). En general, de 21 neonatos prematuros que desarrollaron la EMH el comportamiento del sexo casi fue similar (11 masculinos y 10 femeninos), mientras que en los que no desarrollaron la enfermedad predominó el sexo masculino (20) sobre el femenino (12).

En la tabla 2 donde se analizan las complicaciones en prematuros extremos con respecto al uso de corticoides antenatal en las madres, observamos que de los 6 casos que desarrollaron DBP en sólo 1 existió el antecedente de maduración pulmonar previa y en 5 no, de los 47 que no la desarrollaron en 31 se había utilizado corticoides, condición similar existió en el bloqueo aéreo (1/5). La persistencia del conducto arterioso (PCA) se diagnosticó en 27 niños y en 12 de ellos se había utilizado corticoides maternos antenatal, mientras que de los 26 que no desarrollaron

PCA en 20 de ellos sí se utilizó. Estas 3 entidades tuvieron una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con el uso antenatal de corticoides. De los 53 casos estudiados solo 2 desarrollaron ECN, para coincidir con la no utilización de esteroides al nacimiento, y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

En la tabla 3, donde se relaciona la mortalidad con el uso de corticoides maternos antenatal, observamos que de los 32 casos donde se utilizó, sólo 3 fallecieron y 29 no, mientras que de los 21 niños donde no se utilizó, 8 fallecieron y 13 no, para resultar este hecho estadísticamente significativo ($p = 0,0117$).

Al estudiar la relación entre el uso de esteroides maternos y la ventilación asistida en los prematuros extremos, tabla 4, vemos que resultó estadísticamente significativo el uso de la presión positiva continua (PPC) ($p < 0,05$), en los niños en cuyas madres se usó corticoides antenatal (7/32). Por otra parte también se observó que en el fracaso de la presión positiva intermitente PPC no tuvo influencia significativa el uso de esteroides maternos (2/32). Sin embargo, la ventilación con presión positiva intermitente (PPI) fue significativamente menos usada en los niños cuyas madres recibieron corticoides antenatal (9/32) comparadas con aquellas que no lo recibieron (16/21).

TABLA 1. Esteroides materno y EMH según sexo

Corticoides materno	Masculino		EMH Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sí (n = 32)	3	9,4	1	3,1	4	12,5
No (n = 21)	8	38,1	9	42,9	17	80,95
Total (n = 53)	11	20,75	10	18,9	21	39,6
Valor de p	3,930	E-03	3,954	E-04	6,248	E-07

TABLA 2. *Complicaciones en prematuros extremos en relación con el uso de esteroides en la madre*

Esteroides maternos	DBP		Complicaciones en los niños				ECN	
	Sí	No	Sí	BA No	Sí	PCA No	Sí	No
Sí (32)	1	31	1	31	12	20	0	32
No (21)	5	16	4	17	15	6	2	19
Total (53)	6	47	5	48	27	26	2	51
Valor de p	0,0201		0,0484		0,0157		0,0751	

Fuente. Encuestas realizadas.
 DBP: Displasia broncopulmonar.
 BA : Bloqueo aéreo.
 PCA: Persistencia del conducto arterioso.
 ECN: Enterocolitis necrotizante.

TABLA 3. *Relación entre la mortalidad en prematuros extremos y el uso de esteroides maternos*

	Esteroides (madres) No.	Mortalidad (niños)	
		No.	%
S í	32	3	9,4
No	21	8	38,1
Total	53	11	20,8

$X^2 = 6,359$; PROB. = 0,0117
 Fuente: Encuestas realizadas.

TABLA 4. *Relación entre el uso de esteroide materno y modalidades de ventilación neonatal*

Esteroides maternos	No.	Ventilados			no ventilados	
		PPC	PPC+PPI	PPI	Ventilados	no ventilados
S í	32	7*	2**	9*	18	14*
No	21	1	1	16	18	3
Total	53	8	3	25	36	17
Valor X^2		5,786	0,364	6,415		5,052

* $p < 0,005$.
 ** $p > 0,005$
 Fuente: Encuestas realizadas.
 PPC = Presión positiva continua.
 PPI = Presión positiva intermitente.

DISCUSIÓN

Solamente cerca del 50 % de los nacidos con menos de 30 semanas de EG tienen SDR. Aunque la incidencia del SDR se incrementa inversamente a la EG, ésta

decrece ocasionalmente en los nacidos entre 24 y 25 semanas de EG que tienen mayor inmadurez funcional pulmonar.³ Golden y otros,⁵ en 191 madres que usaron corticoides antenatal con edades gestacionales entre 25 y 34 semanas observaron que

el 63,4 % recibió al menos una dosis de corticoides antes del parto y hallaron relación estadísticamente significativa entre la disminución del SDR y el uso de esteroides, resultados éstos similares a los de *Anderson*⁶ y *Baron* y otros,⁷ *Anyaegbunam* y otros⁸ se refieren en sus estudios, que a pesar de las orientaciones del National Institutes of Health (NIH), a menos de 20 % de las madres con criterio se les indica corticoides antenatal. Nosotros usamos corticoides antenatal en el 61 % de todas las madres entre 26 y 30 semanas de EG y consideramos que debemos hacer un mayor uso de esta terapéutica tan beneficiosa para los recién nacidos prematuros.

Es significativo el hecho de usar corticoides materno antenatal para reducir incidencia de EMH de forma importante en uno y otro sexos.² Llama la atención el hecho que no encontramos influencia del sexo en la incidencia de EMH en nuestra serie y en tal sentido nuestros resultados son similares a los observados por los diferentes autores,^{5,9} esto puede ser debido a que el flujo hormonal bajo en estos fetos tan inmaduros, no tiene influencia la diferenciación sexual sobre la madurez pulmonar.

La respuesta del pulmón fetal a los corticoides es múltiple y el impacto a otros sistemas puede influir en un mejor resultado clínico. Esta respuesta particular depende de la especie, dosis de corticoides y edad gestacional. *Bancalari*¹⁰ y *Silver* y otros¹¹ apreciaron que, con el uso de corticoides

antenatal se reduce la incidencia de DBP, BA, PCA, y muerte en niños entre 25 y 29 semanas de EG, agregándole surfactante profiláctico. Nosotros observamos una reducción estadísticamente significativa de estas complicaciones y de la mortalidad con el uso de corticoides maternos antenatal solamente.

Según *Kalio* y otros,¹² el uso de corticoides maternos antenatal produce más bajas concentraciones de catecolaminas plasmáticas, situación que le permite a los prematuros adaptarse mejor a los cambios de la vida extrauterina. Por otra parte no sólo disminuye la incidencia del SDR, sino de su severidad,³ todo lo cual contribuye a reducir las complicaciones que estos niños inmaduros presentan frecuentemente. En nuestro estudio resultó estadísticamente significativa la utilización de la PPC en los niños cuyas madres recibieron corticoides antenatal. En el fracaso de la PPC no tuvo influencia el uso de esteroides en la madre. La ventilación con PPI fue significativamente menos usada en los niños de cuyas madres recibieron esteroides antenatal, por lo tanto el mayor número de ventilados fue significativamente mayor entre los niños cuyas madres no recibieron esteroides antenatal. En general los corticoides inducen la maduración estructural del pulmón por incremento del área de superficie de intercambio gaseoso, reflejado por un incremento del volumen pulmonar, lo que puede explicar los resultados hallados en relación con la ventilación.

SUMMARY

In order to evaluate the antenatal use of adrenal cortex hormones in mothers with preterm delivery threat and its effect on extreme premature infants, it was conducted a prospective, longitudinal and analytical study among the live births with gestational age under 31 weeks and a weight lower than 1 500 g registered at "Justo Legón Padilla" Provincial Gynecobstetric Teaching Hospital, in Pinar del Río, from January, 1997, to July, 1998. 53 children with these

characteristics were studied. The collected data were entered in databases. The chi square test with a level of significance of $p < 0.05$ was used for the statistical processing. Steroids were administered to 32 mothers. A statistically significant reduction of the hyaline membrane disease, the use of ventilation, the complications and mortality was observed with the antenatal use of maternal adrenal cortex hormones. There were no statistically significant differences between the study and the control group as regards sex, mean gestational age (29.0/28.9 weeks) and weights (1207.9/1180.0 g).

Subject headings: INFANT PREMATURE; ADRENAL CORTEX HORMONES/ administration & dosage; GESTATIONAL AGE; HYALINE MEMBRANE DISEASE; RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME; ARTIFICIAL RESPIRATION.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liggins CG, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
2. Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery, (Revised 19 August 1994) En: Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, Crowther C (eds.) *Pregnancy and Childbirth Module*. En: The Cochrane Database in Systematic Reviews (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration: Update software; 1996. Available from BMJ Publishing Group. London.
3. Moya FR, Maturana AP, Torres JP. *Maduración pulmonar fetal*. 5 ed. Santiago de Chile: Editorial Panamericana, 1997;t 1:589-91.
4. NIH Consensus Conference. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcome. *JAMA* 1995;273:413-8.
5. Golden WE, Hopkins RH, Sánchez NP. Antenatal corticosteroids for the prevention of neonatal respiratory distress in a predominantly rural state Medicaid population. *Obstet Gynecol* 1998; 92(5):837-41.
6. Anderssen SH, Silberg IE, Oglænd B, Fossen D. Prenatal steroid treatment-a 4-year material. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996;116(19):2307-10.
7. Barrow VJ, Kably AA, Limon LL, Barroso VG, Jurado JM, Blank GC. New perspectives for an old problem: premature labor. *Ginecol Obstet Mex* 1997;65:326-31.
8. Anyaegbunam WI, Adetona AB. Use of antenatal corticosteroids for fetal maturation in preterm infants. *Am Fam Physician* 1997;56(4):1093-6.
9. Scottish Neonatal Consultants' Collaborative Study Group, International Neonatal Network. Trends and variations in use of antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome: recommendations for national and international comparative audit. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(6):534-40.
10. Bancalari E. Corticosteroids and neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1998;157(Suppl 1):S31-7.
11. Silver RK, Vyskocil C, Solomon SL, Ragin A, Neerhof MG, Farrell EE. Randomized trial of antenatal dexamethasone in surfactant-treated infants delivered before 30 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1996;87(5):683-91.
12. Kallio J, Karlsson R, Toppari J, Helminen T, Scheinin M, Kero P. Antenatal dexamethasone treatment decreases plasma catecholamine levels in preterm infants. *Pediatr Res* 1998;43(6):801-7.

Recibido: 24 de abril del 2000. Aprobado: 31 de julio del 2000.

Dr. *Ramón Acosta Díaz*. Edificio Gran Panel No. 102, apto. D-3, Carretera de Borrego, reparto "Hermanos Cruz", Pinar del Río, Cuba.