

Artículo original

Efecto de la inducción de madurez pulmonar fetal con betametasona sobre la glucemia materna

Flavio Hernández Castro,* José Alberto Villarreal Rodríguez,* Juan Antonio Soria López,* Roberto Ambríz López *

RESUMEN

La utilización de betametasona como inductor de madurez pulmonar fetal (IMPF) disminuye la morbilidad neonatal relacionada con prematuridad pero su efecto diabetógeno materno ha sido poco estudiado.

Objetivo: Estudiar el efecto de betametasona administrada como IMPF sobre los niveles de glucemia materna en pacientes embarazadas no diabéticas.

Material y métodos: Estudio experimental no aleatorizado, se incluyeron 123 pacientes cursando embarazos de 26 a 34 semanas de gestación sin diagnóstico previo de diabetes. Se formaron 2 grupos: el de casos con 94 pacientes a quienes se administró vía intramuscular dos dosis de 12 mg betametasona como IMPF y el grupo control con 29 pacientes a quienes no se administró. Determinamos niveles de glucemia a las 0, 12, 24, 36 y 72 horas posteriores al inicio del estudio en los controles o la aplicación del corticosteroide. Posteriormente se realizó carga rápida de glucosa y de ser anormal, una curva de tolerancia a la glucosa. Registramos resultados de niveles de glucemia y diagnóstico de diabetes gestacional (DG).

Resultados: Observamos elevación de las cifras de glucemia posteriores a la aplicación de betametasona con tendencia a la normalización de las mismas tres días después. Encontramos diferencia significativa al comparar las concentraciones de glucemia entre ambos grupos pero no en el diagnóstico de DG ($p=0.47$, IC 95%, 2.1% [-3.05; 7.25]).

Conclusiones: El incremento en los niveles de glucemia causado por la aplicación de betametasona como IMPF es significativo pero transitorio, con tendencia a la normalización 72 horas después de aplicado el fármaco.

Palabras clave: betametasona, diabetes gestacional, hiperglucemia materna.

ABSTRACT

Betamethasone treatment for fetal lung maturation has decreased perinatal morbidity and mortality but its maternal diabetogenic effect has not been well documented.

Objective: To study the effect of betamethasone treatment for fetal lung maturation on maternal blood glucose levels in non-diabetic pregnant women.

Design: Experimental and randomized study.

Methods: 123 non-diabetic pregnant women between 26 and 34 weeks of gestation were included. They were divided in two groups: betamethasone group (women treated with betamethasone for fetal lung maturation, 12 mg IM repeated after 12 h, n=94) and control group (women who were not treated with corticosteroid, n=29). Blood glucose levels were determined at 0, 12, 24, 36 and 72 hrs. after administering betamethasone. A glucose challenge test was performed and if an abnormal value was obtained, an oral glucose tolerance test was administered. Blood glucose levels and gestational diabetes diagnosis were assessed.

Results: There was an increase in blood glucose levels after the intramuscular injection of betamethasone but the tendency was to return to base levels after three days. There was a significant difference in blood glucose levels between the groups but not in the gestational diabetes diagnosis ($p=0.47$, IC 95%, 2.1% [-3.05; 7.25]).

Conclusions: We concluded that the increase in maternal blood glucose levels after betamethasone therapy is significant but transitory, with a tendency to return to base levels after 72 hours.

Key words: Betamethasone, gestational diabetes, maternal hyperglycemia.

* Servicio de Obstetricia, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Correspondencia: Dr. Flavio Hernández Castro. Cuatrociénegas núm. 2055, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. E-mail: flaviohernandezc@yahoo.com
Recibido: marzo, 2008. Aceptado: mayo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Hernández CF, Villarreal RJA, Soria LJA, Ambríz LR. Efecto de la inducción de madurez pulmonar fetal con betametasona sobre la glucemia materna. Medicina Universitaria 2008;10(40):138-44.

La versión completa de este artículo también está disponible en:
www.revistasmedicasmexicanas.com.mx,
www.meduconuanl.com.mx

La aplicación prenatal de corticoesteroides para acelerar la madurez pulmonar fetal en caso de existir riesgo de nacimiento previo a las 34 semanas de gestación se realiza desde 1972.¹ Múltiples estudios han confirmado que esta intervención prenatal es una de las más efectivas, ya que reduce la morbilidad por causa pulmonar, los riesgos de hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante y la mortalidad de los nonatos.²⁻⁵

Desde 1940 se conoce el efecto diabetógeno de los corticoesteroides, pero el impacto de la madurez pulmonar fetal sobre la morbilidad neonatal es tan elevado que aun así se ha propuesto la aplicación universal de uno o múltiples esquemas de estos fármacos sin realizar la evaluación previa del estado metabólico de la madre con riesgo de diabetes gestacional.⁶⁻⁸ Inicialmente se suponía que el efecto de estas sustancias era únicamente secundario a un incremento de la gluconeogénesis, pero en la actualidad se sabe que si bien el hígado es su principal órgano blanco, también causan resistencia a la insulina y glucosa anormal en ayuno, actuando como antagonistas de la insulina e inhibiendo la captación de glucosa en los tejidos periféricos, probablemente al interactuar con proteínas transportadoras.⁹⁻¹¹ Este incremento en las concentraciones de glucosa plasmática se ha observado 24 horas después del suministro de corticoesteroides, es dependiente de la dosis y la recuperación habitualmente ocurre poco después de suspenderlos, pero en personas con intolerancia a la glucosa el efecto diabetógeno puede prolongarse.¹²

El embarazo se caracteriza por ocasionar cambios en la actividad, degradación y resistencia a la insulina; es decir, es otro estado diabetógeno; por ello, rutinariamente, en toda mujer embarazada sin diagnóstico previo de diabetes pregestacional o gestacional, se realiza como prueba de tamizaje una carga rápida de glucosa oral con 50 g de glucosa entre las 24 y 28 semanas de gestación, y en aquellas con un resultado mayor o igual a 140 mg/dL en dicha prueba, se programa una curva de tolerancia a la glucosa con 100 g de glucosa oral para diagnosticar diabetes gestacional.^{13,14}

Debido a estos cambios ocasionados por los corticoesteroides sobre el metabolismo de la glucosa y a que en el tercer trimestre del embarazo están incrementados de manera normal los requerimientos de secreción de insulina a la vez que aumenta la resistencia a la misma, —además

que la población latinoamericana tiene una mayor incidencia de diabetes y muchas pacientes reciben este tipo de tratamiento sin ser estudiadas posteriormente—, se decidió determinar el efecto de la administración de betametasona como inductor de madurez pulmonar fetal sobre la glucemia materna y su repercusión sobre la carga rápida de glucosa oral, la curva de la tolerancia a la glucosa y el diagnóstico de diabetes gestacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 123 pacientes que acudieron al Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de Monterrey, quienes tenían las siguientes características: embarazo con feto único de entre 26 y 34 semanas e índice de masa corporal (IMC) igual o menor de 29 kg/m² previo al embarazo. Se excluyeron del estudio pacientes con diagnóstico de diabetes antes del embarazo, en gestaciones previas o en la actual; resistencia a la insulina incluyendo el síndrome de ovario poliquístico; antecedente de fetos macrosómicos o muerte fetal inexplicable en embarazos previos; evidencia de infecciones, afecciones hepáticas, pancreáticas o cualquier enfermedad sistémica materna, así como las que recibieron soluciones glucosadas, agentes beta adrenérgicos o cualquier fármaco que pudiera modificar la glucemia materna una semana antes del estudio.

Para el estudio se formaron dos grupos. En uno de ellos se agruparon 94 pacientes internas a quienes se administraron, previa evaluación individual, 12 mg de betametasona intramuscular, cada 12 horas por dos dosis como inductor de madurez pulmonar. La preeclampsia, la restricción del crecimiento intrauterino y la rotura prematura de membranas fueron las principales causas para esta indicación. El grupo control se formó con 29 pacientes a quienes no se les suministraron corticoesteroides por no estar indicados y fue tratado ambulatoriamente. Ambos grupos se subdividieron según la edad materna (25 años o menos y mayores de 25 años), y la obesidad generada o no durante el embarazo (IMC mayor o igual a 29 kg/m² o menor, respectivamente). En ningún grupo se aplicaron restricciones a la dieta.

Antes del suministro del fármaco se determinó la glucemia basal (hora 0), repitiéndose la evaluación a las 12, 24, 36 y 72 horas posteriores a su aplicación o al ingreso de la paciente al estudio, en el caso de los controles. Además, se

realizó una carga rápida de glucosa (CRG) a los tres días de completar el esquema de betametasona o de iniciar el estudio, en las pacientes con un resultado mayor o igual a 140 mg/dL y una curva de la tolerancia a la glucosa (CTG) según los criterios del National Diabetes Data Group.¹⁴

Los factores de riesgo que se evaluaron fueron la edad materna y los antecedentes familiares de diabetes. Todas las pacientes dieron el consentimiento informado antes del inicio.

El tamaño de la muestra se calculó con base al 54% (rango de 47 a 60%) de resultados anormales en la CRG realizada 72 horas después del suministro de betametasona reportado previamente,¹⁵ en comparación con el 22% de los resultados anormales de la prueba de tamizaje en los pacientes a quienes no se les administró el fármaco, lo cual se describió en un estudio realizado en el hospital donde laboran los autores de este artículo.¹³

La glucemia se registró en relación con el tiempo transcurrido desde la administración del corticoesteroide, vinculándolo con la edad gestacional así como con las cifras anormales en la CRG y diagnósticas de diabetes gestacional, en la CTG. Se compararon los resultados de ambos grupos con los programas estadísticos SPSS v16.0 Equinox y EpiCalc 2000, utilizando para el análisis medidas de tendencia central y las pruebas de la t de Student y la exacta de Fisher.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 145 pacientes, y de ellas se descartaron 22 (15%), 9 del grupo de casos y 13 del control; los principales motivos de exclusión fueron la administración de soluciones glucosadas intravenosas y el desapego al horario de la toma de muestras, respectivamente.

Las características de ambos grupos fueron estadísticamente similares. El rango de edad materna en ambos grupos fue de 14 a 43 años, con una media de 24.86 ± 6.1 años para el grupo experimental y 27 ± 6.5 años para el grupo control ($p = 0.10$). En el grupo de casos, la media de la edad gestacional fue de 31.2 ± 2.25 y en el de control, de 31.1 ± 1.72 semanas ($p = 0.82$). No se encontró diferencia al comparar el valor medio de la glucemia basal entre ambos grupos (cuadro 1). El IMC, los antecedentes familiares y patológicos, así como la paridad fueron semejantes en ambos grupos.

En el grupo de control no se encontraron alteraciones en las CRG, ni relación entre la glucemia con el horario de las tomas, la edad gestacional (cuadro 1, figuras 1 y 2), la edad materna, los antecedentes o el IMC. En ninguna paciente se diagnosticó diabetes gestacional.

El grupo de casos se subdividió en dos: uno de 25 años y menos (53%) y el otro de mayores de 25 años (47%). En el primero, la media de la glucemia basal fue de 87.64 ± 8.18 mg/dL y en el segundo, de 86.09 ± 5.46 mg/dL ($p=0.538$). En ambos se observó un incremento en las cifras de glucemia luego del suministro de betametasona, para volver a niveles cercanos a la cifra basal después de 72 horas (cuadro 2).

Se observó una diferencia estadística al comparar las glucemias de los grupos de casos y controles, según el tiempo de su determinación, desde las 12 hasta las 72 horas. Se obtuvo un resultado similar al relacionar la edad gestacional con las glucemias determinadas después de 12 a 36 horas del suministro de la última dosis de betametasona (figuras 1 y 2). Pero, al comparar los grupos después de 72 horas, únicamente se encontró diferencia estadística en los embarazos de 28 a 29.6 semanas (figura 1).

Cuadro 1. Comparación de la glucemia en relación con el tiempo de su determinación

Tiempo de determinación	Glucemia*		
	Casos (n = 94)	Controles (n = 29)	p
Hora 0	86.91 ± 7.08	83.01 ± 16.23	0.067
12 horas	130.70 ± 10.14	81.66 ± 14.43	< 0.001
24 horas	127.69 ± 9.96	81.06 ± 12.36	< 0.001
36 horas	107.64 ± 3.28	84.13 ± 10.38	< 0.001
72 horas	92.58 ± 10.06	85.16 ± 5.51	0.0002
Carga rápida de glucosa a las 72 horas	112.59 ± 16.77	103.44 ± 12.83	0.0078

* Expresado en mg/dL como media ± desviación estándar.

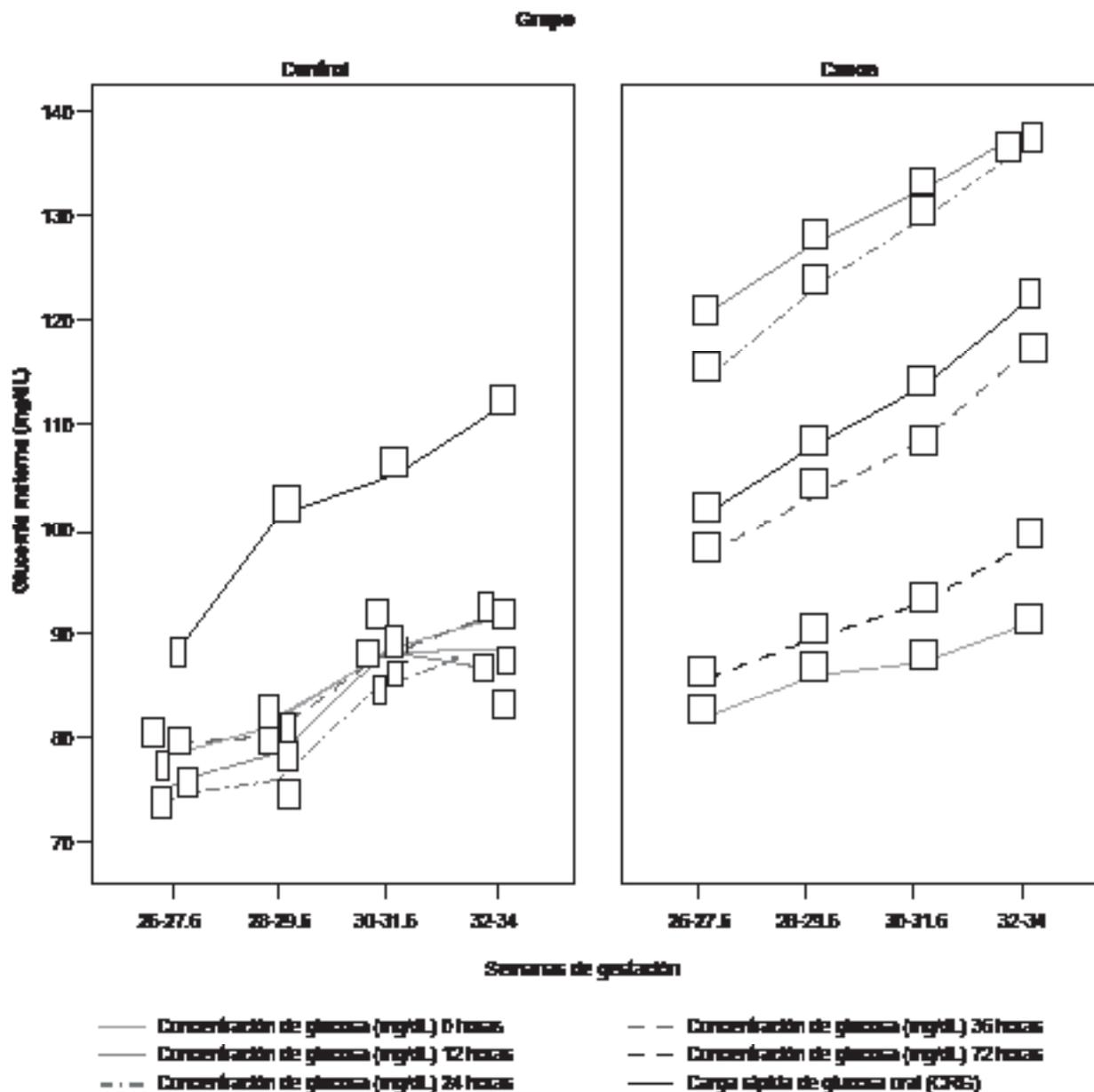


Figura 1. Comparación de la glucemia posterior al suministro de betametasona en relación con la edad gestacional y al tiempo de su determinación.

Al comparar la glucemia de las pacientes obesas del grupo de casos (15%) con la de las no obesas del mismo (85%) se observaron diferencias estadísticamente significativas tanto en la glucemia basal, la determinada 72 horas después de la última dosis del fármaco y en el valor medio de la CRG (cuadro 3).

Se diagnosticó diabetes gestacional en dos pacientes (2.1%) del grupo de casos, ambas con un IMC de 24 kg/m², una de ellas de 20 años, con antecedentes hereditarios de diabetes y otra de 32 años, sin antecedentes. Ambas requirieron control metabólico con insulina.

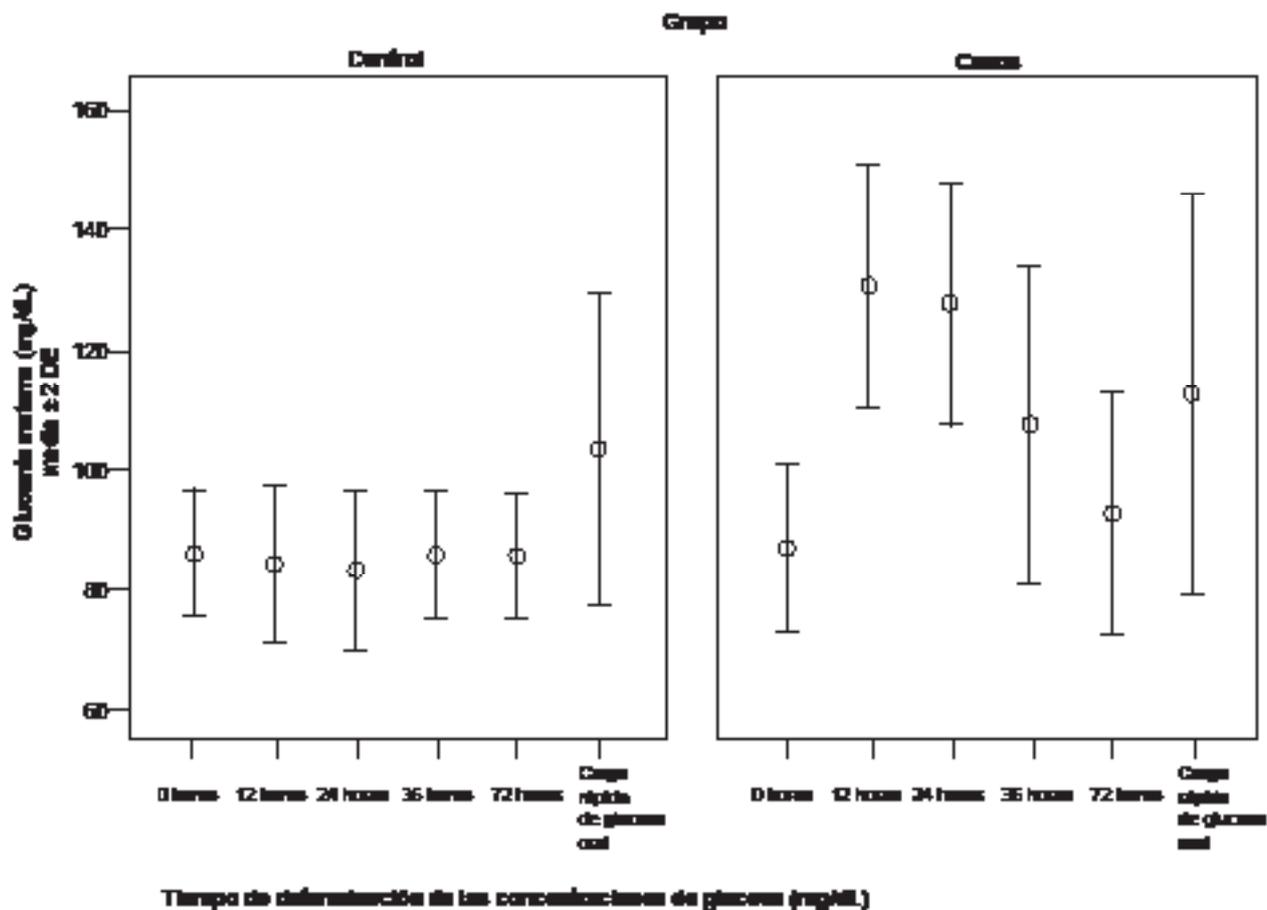


Figura 2. Comparación de los niveles medios de glucemia materna posteriores al suministro de betametasona en relación con el tiempo de su determinación

DISCUSIÓN

Aun cuando en los estudios previos se ha demostrado que la aplicación de ciclos cortos de corticoesteroides exógenos, con o sin agentes beta adrenérgicos, para el

tratamiento del nacimiento pretérmino, se asocian con un incremento de las cifras de glucemia y con resultados anormales en la CRG y la CTG en las mujeres embarazadas sanas, estos efectos son generalmente transitorios, y son más evidentes si tales pruebas se

Cuadro 2. Glucemia posterior al suministro de betametasona en pacientes embarazadas de 25 años de edad o menores

Tiempo después del suministro	Glucemia*		p
	Casos (48, 51%)	Controles (18, 62%)	
Hora 0	88.43 ± 7.94	85.44 ± 5.28	0.1447
12 horas	130.37 ± 11.14	84.16 ± 6.24	< 0.001
24 horas	127.70 ± 11.32	82.94 ± 6.14	< 0.001
36 horas	107.66 ± 14.69	85.88 ± 5.60	< 0.001
72 horas	93.72 ± 11.90	85.16 ± 4.66	0.0004

* Expresados en mg/dL como media ± desviación estándar.

Cuadro 3. Glucemia posterior al suministro de betametasona en pacientes obesas**

Tiempo después del suministro	Glucemia*		p
	Obesas (14, 15%)	No obesas (80, 85%)	
Hora 0	92.36 ± 4.06	85.96 ± 7.07	0.001
12 horas	134.21 ± 6.89	130.08 ± 10.49	0.160
24 horas	129.14 ± 7.77	127.43 ± 10.27	0.555
36 horas	112.35 ± 12.34	106.93 ± 13.27	0.158
72 horas	99.21 ± 8.43	91.42 ± 9.87	0.006
CRG	124.85 ± 16.92	110.45 ± 15.8	0.002

* Expresados en mg/dL como media ± desviación estándar.

** IMC > 29 kg/m².

realizan en las siguientes 24 horas al suministro del fármaco.¹⁵⁻²⁰

La edad materna mayor a 25 años se ha incluido entre los factores de riesgo de diabetes gestacional,²¹ pero no se encontró una diferencia significativa relacionada con esta variable entre los grupos estudiados. Aunque los antecedentes de diabetes en la familia se han considerado otro factor de riesgo,²¹ en el estudio realizado se observó que sólo 1 de 22 pacientes (4%) con antecedentes positivos tuvo diabetes gestacional, por lo que no es posible asumir que la administración de betametasona en pacientes con esta característica provoque la aparición del padecimiento.

Con la intención de analizar exclusivamente el efecto de la betametasona, en el estudio sólo se consideraron la edad materna, el grupo étnico y los antecedentes familiares como factores de riesgo. No incluimos a las enfermas con antecedentes de resistencia a la insulina, ni obesidad previa al embarazo. A pesar de que esta última se ha propuesto como factor de riesgo de diabetes gestacional;^{21,22} en ninguna de las 14 pacientes con este problema se diagnosticó diabetes gestacional, pero se observó que en este grupo la glucemia basal y el valor medio de la CRG fueron mayores que en las no obesas (cuadro 3).

Con los datos obtenidos no es posible asociar la diabetes gestacional observada en dos pacientes con la administración de corticosteroides, pues esta cifra corresponde a 2.1% del grupo de casos que, comparado con el grupo control, no es significativo estadísticamente; aunque sí resultó diferente a la prevalencia de 3.2% en el hospital en donde se realizó el presente estudio y de 4.3 a 6.2% en el país, con los mismos criterios diagnósticos pero en la población general de mujeres embarazadas.^{13,23}

Los datos actuales y los resultados de este estudio sugieren que el incremento en la glucemia materna que ocasiona la betametasona como inductor de madurez pulmonar fetal es transitorio y con tendencia a la normalización. Pero, aunque en el presente estudio la tasa de resultados anormales en la CRG en el grupo de casos fue estadísticamente diferente a la menor reportada en otros trabajos¹⁵ (8.5 y 46%, respectivamente) (p = 0.008, IC 95%, 45.5% [15.79; 75.21]), no se recomienda realizar una CRG o una CTG únicamente por haber aplicado el fármaco; y en caso de estar indicadas por algún otro motivo, deberá ser al menos 72 horas después de la última dosis del corticoesteroide.

Los hallazgos perinatales y la vía de nacimiento no se analizaron. Debido a que el suministro de betametasona como inductor de madurez pulmonar fetal correspondió a padecimientos diversos, los resultados serían heterogéneos y fuera del objetivo del estudio. Para poder aplicar los resultados a la población obstétrica en general, se considera que será necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes y con más factores de riesgo.

REFERENCIAS

1. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
2. Sawady J, Mercer B, Wapner RJ, Zhao Y, et al. The National Institute of Child Health and Human Development. Maternal-Fetal Medicine Units Network. BEARS Study: Impact of repeated doses of antenatal corticosteroids on placental growth and histologic condition. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:(3)281e1-e8.

3. Gardner MO, Goldenberg RL. The clinical use of antenatal corticosteroids. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:746-54.
4. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, et al. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol* 2001;97:135-9.
5. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy. A meta-analysis of the randomized trials: 1972-1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
6. Long CN, Katzin B, Fry EG. The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinology* 1940;26:309-44.
7. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: Risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001;98:491-7.
8. Boggess KA, Bailit JL, Singer ME, Parisi VM, Mercer BM. Projected benefits of universal or scheduled antepartum corticosteroids to prevent neonatal morbidity: A decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1415-23.
9. Pratt L, Magness RR, Phemetton T, Hendricks S, et al. Repeated use of dexamethasone in rabbits: Effects of treatment variation on adrenal suppression, pulmonary maturation and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:995-1005.
10. Holness MJ, Sugden MC. Dexamethasone during late gestation exacerbates peripheral insulin resistance and selectively targets glucose-sensitive functions in B cell and liver. *Endocrinology* 2001;142:3742-8.
11. Sakoda H, Ogihara T, Anai M, et al. Dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due to inhibition of glucose transport rather than insulin signal transduction. *Diabetes* 2000;49:1700-8.
12. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 1993;118:529-39.
13. Santos AM, Salinas AM, Villarreal PJ. Gestational diabetes: Validity of ADA and WHO diagnostic criteria using NDDG as the reference test. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;74:322-8.
14. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;18:1039-57.
15. Fisher JE, Smith RS, Lagrandeur R, Lorenz RP. Gestational diabetes mellitus in women receiving beta-adrenergics and corticosteroids for threatened preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1997;90:880-3.
16. Haning RV, Curet LB, Poole WK, Boehnlein LM, et al. Effects of fetal sex and dexamethasone on preterm maternal serum concentrations of human chorionic gonadotropin, progesterone, estrone, estradiol and estriol. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1549-53.
17. Qi D, Pulinilkunnil T, An D, et al. Single-dose dexamethasone induces whole-body insulin resistance and alters both cardiac fatty acid and carbohydrate metabolism. *Diabetes* 2004;53:1790-7.
18. Ogueh O, Johnson MR. The metabolic effect of antenatal corticosteroid therapy. *Hum Reprod* 2000;6:169-76.
19. Yildirim Y, Tinar S, Oner RS, Kaya B, et al. Gestational diabetes mellitus in patients receiving long-term corticosteroid therapy during pregnancy. *J Perinat Med* 2006;34:280-4.
20. Gurbuz A, Karateke A, Ozturk G, Kabaka C. Is 1-hour glucose screening test reliable after a short term administration of antenatal betamethasone? *Am J Perinatol* 2004;21:415-20.
21. Bottalico JN. Recurrent gestational diabetes: Risk factors, diagnosis, management and implications. *Semin Perinatol* 2007;31:176-84.
22. Branchtein L, Schmidt MI, Mengue SS, Reichelt AJ, et al. Waist circumference and waist to hip ratio are related to gestational glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997;20:509-11.
23. Forsbach-Sánchez G, Tamez HE, Vázquez-Lara J. Diabetes and pregnancy. *Archives of Medical Research* 2005;36:291-99.