

Efecto de la betametasona en la glucemia de diabéticas embarazadas en riesgo de nacimiento pretérmino

María Aurora Ramírez-Torres,* Sandra Elia Pérez-Monter,** Salvador Espino y Sosa,*** Francisco Ibargüenitoia-Ochoa****

Nivel de evidencia: II-1

RESUMEN

Antecedentes: se desconocen muchos aspectos y repercusiones del efecto agudo hiperglucemiante de la betametasona en mujeres embarazadas.

Objetivo: comparar el grado de hiperglucemia inducida por la betametasona en mujeres con diabetes mellitus gestacional y diabetes mellitus tipo 2 en riesgo de parto pretérmino y sugerir un adecuado tratamiento.

Pacientes y método: estudio transversal, prolectivo, efectuado en 40 mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional o con diabetes mellitus tipo 2, provenientes de la consulta externa de Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes, reclutadas entre las 28 a 34 semanas de gestación y con riesgo de parto pretérmino. Se formaron cuatro grupos (n= 10 cada uno) de mujeres embarazadas en riesgo de rotura prematura de membranas que recibieron betametasona (12 mg por vía intramuscular cada 24 horas, dos dosis). Grupo 1: mujeres sanas control; Grupo 2: pacientes con diabetes mellitus gestacional tratada con dieta; Grupo 3: mujeres con diabetes mellitus gestacional tratadas con dieta e insulina; Grupo 4: pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratada con dieta (n=6) o dieta e insulina (n=4). La glucemia capilar pre y dos horas postprandial se midió durante cinco días.

Resultados: las mujeres con diabetes mellitus gestacional que requerían insulina y las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 tuvieron elevación de la glucemia que ameritó aumentar la dosis de insulina (Grupo 3: 39 a 112%, Grupo 4: 26 a 64%). El mayor grado de hiperglucemia se observó entre los días 2 a 4 después de haberse administrado betametasona.

Conclusión: la betametasona agravó el descontrol de la glucemia en las mujeres con diabetes mellitus gestacional que se aplicaban insulina y con diabetes mellitus tipo 2, que ameritó el inicio o incremento de la dosis de insulina. El control rápido de la hiperglucemia es importante para disminuir en el feto los riesgos de la hiperglucemia aguda. Se sugiere que durante la administración de betametasona la atención de estas embarazadas sea hospitalaria.

Palabras clave: betametasona, glucemia de diabéticas embarazadas, riesgo de nacimiento pretérmino.

ABSTRACT

Background: The betamethasone (BTM) induced hyperglycemia is not adequately known and managed in diabetic pregnant women.

Objective: To compare the betamethasone – induced hyperglycemia in pregnant women either healthy or with gestational or type 2 diabetes mellitus (diabetes mellitus).

Material and methods: Forty volunteer pregnant women at risk of premature rupture of membranes who received betamethasone (12 mg i.m. every 24 hours, 2 doses) were divided in four groups (10 women each): G1, healthy; G2, Diet treated diabetes mellitus; G3, Diet plus insulin treated diabetes mellitus; G4, type 2 diabetes mellitus treated with diet (n=6) or diet and insulin (n=4). Pre (p) and 2h-postprandial (pp) capillary blood glucose was measured throughout the day during 5 days of hospitalization. Student's t test for independent and dependent samples was used.

Results: G1 had no significant changes in p or pp glucose. In G2 four women required de novo insulin administration while insulin dose was increased 39 to 112% and 26 to 64% in all women in G3 and G4, respectively to maintain p and pp glucose levels < 95 mg/dL and < 120 mg/dL, respectively. The greatest changes occurred between days 2 to 4 after betamethasone.

Conclusion: Betamethasone-induced hyperglycemia was greater in insulin treated women with gestational or type 2 diabetes and should not be administrated on an out-patient basis.

Key words: Betamethasone, diabetic pregnant glycemia, risk of preterm birth

RÉSUMÉ

Antécédents: ne sont pas conscients des nombreux aspects et implications de l'effet hyperglycémiant aiguë de bétaméthasone chez des femmes enceintes.

Objectif: comparer les effets aigus sur induite par le bétaméthasone en glucose maternelle chez les femmes enceintes souffrant de diabète sucré de type 2 ou gestationnel risque d'accouchement prématuré.

Matériel et méthode: étude transversale, prospective menée chez 40 femmes enceintes avec un diabète sucré gestationnel ou de diabète de type 2, de l'obstétrique ambulatoire Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (Mexique), recruté entre 28 à 34 semaines gestation et risque d'accouchement prématuré. Quatre groupes ($n = 10$ chacun) des femmes enceintes à risque de rupture prématurée des membranes qui ont reçu la bétaméthasone (12 mg par voie intramusculaire toutes les 24 heures, deux doses). Groupe 1: les femmes témoins en bonne santé; Groupe 2: patients avec un diabète gestationnel traité par régime; Groupe 3: les femmes avec diabète gestationnel traité par régime et l'insuline; Groupe 4: patients avec un diabète de type 2 traités par régime alimentaire ($n = 6$) ou le régime alimentaire et de l'insuline ($n = 4$). Glycémie capillaire avant et deux heures post-prandiales a été mesurée pendant cinq jours.

Résultats: les femmes avec un diabète gestationnel nécessitant de l'insuline et les femmes avec un diabète de type 2 avaient des niveaux élevés de glucose dans le sang nécessaire d'augmenter la dose d'insuline (Groupe 3: 39 à 112%, Groupe 4: 26 à 64%). Le plus grand degré d'hyperglycémie a été observée entre 2 à 4 après avoir été administré bétaméthasone.

Conclusion: la bétaméthasone aggravé le manque de contrôle de la glycémie chez les femmes atteintes de diabète gestationnel, qui prennent de l'insuline et le diabète sucré de type 2, qui exigeait l'instauration ou l'augmentation de la dose d'insuline. Le contrôle rapide de l'hyperglycémie est important de réduire les risques pour le fœtus de l'hyperglycémie aiguë. Il est suggéré que l'administration de bétaméthasone pour les soins de ces femmes enceintes, soit l'hôpital.

Mots-clés: la bétaméthasone, aux femmes enceintes diabétiques la glycémie, le risque d'accouchement prématuré.

RESUMO

Antecedentes: não tinha conhecimento de muitos aspectos e consequências do efeito hiperglicemiante agudo de betametasona em mulheres grávidas.

Objetivo: comparar os efeitos agudos da glicose induzida por betametasona materna em mulheres grávidas com diabetes mellitus tipo 2 ou risco gestacional de nascimento prematuro.

Material e método: estudo transversal, prospectivo realizado em 40 mulheres grávidas com diabetes mellitus gestacional ou diabetes mellitus tipo 2, a partir do ambulatório de Obstetrícia do Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (Mexico), recrutados entre 28 a 34 semanas gestação e risco de parto prematuro. Quatro grupos ($n = 10$ cada) das mulheres grávidas em risco de ruptura prematura das membranas que receberam betametasona (12 mg por via intramuscular a cada 24 horas, duas doses). Grupo 1: controle de mulheres saudáveis; Grupo 2: pacientes com diabetes mellitus gestacional tratados com dieta; Grupo 3: as mulheres com diabetes mellitus gestacional tratados com dieta e insulina; Grupo 4: pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tratados com dieta ($n = 6$) ou dieta e insulina ($n = 4$). Glicemia capilar antes e duas horas pós-prandial foi medida por cinco dias.

Resultados: as mulheres com diabetes mellitus gestacional necessitando de insulina e as mulheres com diabetes mellitus tipo 2 tinham níveis elevados de glicose no sangue que exigia o aumento da dose de insulina (Grupo 3: 39-112%, Grupo 4: 26-64%). O maior grau de hiperglicemia foi observada entre 2-4 depois de ter sido administrado betametasona.

Conclusão: betametasona agravado a falta de controle de glicose no sangue em mulheres com diabetes gestacional que tomam insulina e diabetes mellitus tipo 2, que exigia o início ou aumento da dose de insulina. O controle rápido da hiperglicemia é importante para reduzir os riscos para o feto de hiperglicemia aguda. Sugere-se que a administração de betametasona para o cuidado dessas hospital ou grávidas.

Palavras-chave: betametasona, glicemia grávida diabética, o risco de parto prematuro.

* Departamento de Endocrinología.

** Ex residente de Ginecología y Obstetricia.

*** Dirección de Enseñanza.

**** Jefe del Departamento de Obstetricia.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Correspondencia. Dra. María Aurora Ramírez Torres. Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, colonia Lomas Virreyes, México 11000, DF. Correo electrónico: mauroart@hotmail.com

Recibido: mayo 2011. Aceptado: junio 2011.

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Torres MA, Pérez-Monter SE, Espino y Sosa S, Ibargüengoitia-Ochoa F. Efecto de la betametasona en la glucemia de diabéticas embarazadas en riesgo de nacimiento pretérmino. Ginecol Obstet Mex 2011;79(9):565-571.

La frecuencia de nacimientos pretérmino en nuestro país (10-12%) representa un problema de salud pública.¹ En el caso de las mujeres embarazadas con diabetes mellitus, el riesgo de que el nacimiento sea pretérmino es cinco veces más mayor que en la población no diabética y es causa de alta morbilidad y mortalidad *in utero* y neonatal.²

La administración de corticoesteroides a la paciente embarazada está autorizada desde 1995 con la intención de acelerar la maduración pulmonar fetal y disminuir las complicaciones neonatales propias de la prematuridad.³ En la actualidad, su indicación es una práctica común en el tratamiento de mujeres en riesgo de que el nacimiento de

su hijo sea pretérmino. Las evidencias demuestran que el uso de esteroides se asocia con la reducción de muerte neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante, necesidad de asistencia ventilatoria, asignación a unidades de cuidados intensivos e infecciones sistémicas durante las primeras 48 horas de vida, aun cuando aumenta el riesgo de corioamnioitis o septicemia.⁴

Dos estudios realizados en mujeres embarazadas sanas demostraron que la administración de betametasona ocasiona mínima y transitoriamente incremento de las concentraciones séricas de la glucosa materna, sobre todo los días 1 y 2 posteriores a su administración, sin alcanzar valores anormales,^{5,6} aunque en otros dos estudios la hiperglucemia inducida por la betametasona sí requirió la administración profiláctica de insulina a mujeres no diabéticas.^{7,8}

La experiencia en mujeres con diabetes mellitus que recibieron glucocorticoides durante la gestación es escasa. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se sugieren dos esquemas de insulina para aumentar la dosis hasta en 40%^{9,10} como medida de tratamiento de la hiperglucemia inducida por los glucocorticoides que, inclusive, condujo a la cetoacidosis diabética en un caso.¹¹

La administración de betametasona durante el embarazo es una práctica común en mujeres en riesgo de parto pretérmino, sin que se cuente con estudios sistemáticos que demuestren el grado de efecto del medicamento en la glucemia materna ni que propongan algún tipo de tratamiento para mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional y diabetes mellitus tipo 2.

El objetivo de este estudio fue comparar el grado de hiperglucemia inducida por la betametasona en mujeres con diabetes mellitus gestacional y diabetes mellitus tipo 2 en riesgo de parto pretérmino, y sugerir opciones de tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio transversal, prolectivo, efectuado en 40 mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional o con diabetes mellitus tipo 2, provenientes de la consulta externa de Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes, reclutadas entre las 28 y 34 semanas de gestación y con riesgo de parto pretérmino. El obstetra responsable indicó la administración de betametasona (12 mg por vía intramuscular, dos dosis, cada 24 horas). Las participantes ingresaron independientemente de sus

concentraciones séricas de glucosa. La betametasona se indicó de acuerdo con las Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología en situaciones de: amenaza de parto pretérmino, rotura prematura de membranas, isoimunización a Rh, o enfermedades maternas o fetales que hagan sospechar que el nacimiento será pretérmino.

Previa firma del consentimiento informado, las pacientes se integraron a cuatro grupos:

Grupo 1, control: 10 mujeres sin antecedentes personales, ni factores de riesgo para diabetes mellitus gestacional, salvo el de ser hispanas, con glucemia sérica de ayuno normal y tamizaje negativo de glucosa para diabetes mellitus gestacional (menos de 130 mg/dL).

Grupo 2: 10 mujeres con diabetes mellitus gestacional que solo se controlaban con dieta.

Grupo 3: 10 embarazadas con diabetes mellitus gestacional que controlaban la glucemia con dieta e insulina.

Grupo 4: 10 mujeres con diabetes mellitus tipo 2, seis solo con control nutricio y cuatro que requerían insulina, con uno a siete años de evolución de la diabetes mellitus, sin evidencia de complicaciones secundarias.

Las participantes permanecieron hospitalizadas desde el primer día de la administración de betametasona (D1), hasta el cuarto o quinto día después de la misma (D4-D5). Durante su estancia se hicieron seis determinaciones de glucosa capilar diariamente: pre y posprandiales de dos horas en cada alimento con el glucómetro Accu-check Performance™ (Roche Diagnostics, Switzerland) con una variación de 2.68 ± 1.92 mg/dL comparado con mediciones hechas en muestras sanguíneas. Para la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1_c) a su ingreso, previo a la administración de la betametasona, se tomó una muestra de sangre venosa periférica y otra dos semanas después de la administración de ésta.

Durante la hospitalización se indicó una dieta calculada según el peso ideal para la gestación,¹² a 30 kcal/kg/día para las mujeres con límites de peso de 90 y 119% y calculada a 25 kcal/kg/día para las mujeres con peso $\geq 120\%$, con respecto al peso ideal para la edad gestacional. En todos los casos, la dieta contenía 42% de carbohidratos complejos, con base en la norma de tratamiento de estas pacientes en nuestra institución.¹³ En las pacientes con descontrol de la glucosa sérica (ayuno > 95 mg/dL y 2 h pp > 120 mg/dL) se indicó insulina o se modificaron las

dosis previas que estuvieran utilizando, de acuerdo con el requerimiento y según los valores de la glucemia capilar y para cumplir con el objetivo glucémico (ayuno y posprandial < 95 mg/dL y 2 h pp < 120 mg/dL)

El protocolo del estudio fue aprobado por los comités de investigación y de ética del Instituto.

Para evaluar las variables demográficas se utilizaron estadísticas descriptivas. Las diferencias intragrupo e intergrupo se analizaron con la t de Student para muestras dependientes e independientes, respectivamente. Cuando fue necesario, las diferencias entre medias para mediciones repetidas se analizaron mediante la prueba lambda de Wilks. El valor de significación fue $p < 0.05$. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS V 14.0.

RESULTADOS

En el Cuadro 1 se muestran los datos generales de las pacientes y de los recién nacidos. No hubo muertes *in utero* ni en el periodo neonatal inmediato. El número promedio

de embarazos para el grupo completo fue de 2, con un rango de 1 a 6, sin diferencia entre los grupos. La única diferencia significativa fue que la hemoglobina al ingreso fue significativamente superior en grupo 3 y grupo 4 a la observada en grupo 1 y grupo 2 ($p < 0.05$).

En el Cuadro 2 se muestra la concentración capilar de glucosa para los cuatro grupos de embarazadas. La medición de la glucemia de las embarazadas de los cuatro grupos disminuyó el D4, los valores promedio fueron menores con respecto a la glucemia al ingreso al estudio. No todas las mujeres completaron el D5 de internamiento.

En el grupo 2 solo el D2 tuvo un aumento significativo de concentraciones capilares de glucosa, tanto en las mediciones preprandiales como en las postprandiales ($p = 0.003$), con incremento de 17.4 mg/dL con respecto a los valores del D1.

En el grupo 3 el incremento promedio de la glucemia fue de 12.2 mg/dL en el D2 y de 16.8 mg/dL en el D3 ($p = 0.02$); el D4 se observó disminución de 13.1 mg/dL en el promedio de glucosa, con respecto al D1 (NS).

Cuadro 1. Datos generales de 40 mujeres embarazadas que recibieron betametasona por el riesgo de nacimiento pretérmino y de sus recién nacidos: mujeres embarazadas sanas control (grupo 1), mujeres con diabetes mellitus gestacional con manejo dietético exclusivamente (grupo 2), mujeres con diabetes mellitus gestacional manejadas con dieta e insulina (grupo 3) y mujeres con diabetes mellitus tipo 2 (grupo 4).

Grupo n	Grupo 1 10	Grupo 2 10	Grupo 3 10	Grupo 4 10
Edad materna (años, rango)	25.8 (22 - 37)	29.6 (21 - 38)	29.2 (23 - 38)	27.2 (18 - 35)
HbA1 _c al ingreso (%), rango)	4.7 (4.1 - 5.6)	4.9 (4.2 - 5.5)	5.8 (4.9 - 7.0)	6.3 (5.1 - 8.4)
HbA1 _c 2 ^a toma* (%), rango)	4.6 (4.3 - 5.2)	5.3 (4.9 - 5.9)	6.2 (5.5 - 7.2)	7.5 (5.7 - 11.5)
Óbitos/MNT previa (n)	0	4	2	3
Recién nacidos				
Edad gestacional al nacimiento (s, rango)	35.0 (27.2 - 39.1)	36.8 (31.5 - 39.5)	33.8 (29.4 - 39.2)	35.9 (33.2 - 38.4)
Peso (g)	2,434 (850 - 3530)	2,924 (1440 - 3900)	2,226 (1340 - 3630)	2,842 (1490 - 3810)
Talla (cm)	45.2 (33 - 51)	47.4 (38 - 51.5)	44.6 (39 - 52)	47.2 (42.5 - 50.2)

* Dos semanas después de la administración de la betametasona, s: semanas de gestación

Cuadro 2. Concentración sérica de glucosa (mg/dL) [promedio(DE)] antes y 120 minutos después de los alimentos en cuatro grupos de mujeres embarazadas, posterior a la administración de betametasona. Las mediciones se obtuvieron con tiras reactivas

Grupo 1 sanas	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
De pre	88.7 (17.5)	99.4 (5.6)	94.2 (11.9)	81.1 (10.3)	77.4 (12.4)
De pp	99.2 (15.1)	114.3 (17.0)	114.0 (28.9)	91.8 (27.2)	99.2 (30.2)
Co pre	97.8 (15.8)	98.7 (11.8)	92.1 (12.9)	89.0 (14.2)	
Co pp	109.8 (20.1)	110.9 (16.6)	110.1 (19.6)	90.4 (10.4)	
Ce pre	95.3 (18.2)	95.2 (10.2)	94.2 (17.4)	84.0 (9.9)	
Ce pp	121.9 (21.1)	109.0 (21.6)	103.9 (7.0)	100.1 (17.4)	
Grupo 2 con diabetes mellitus gestacional S/INS	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
De pre	86.4 (10.8)	103.5 (12.0)	119.7 (25.1)	83.1 (5.8)	75.2 (6.2)
De pp	102.2 (20.6)	127.6 (28.2)	123.4 (9.8)	91.9 (14.6)	76.2 (11.3)
Co pre	92.8 (11.8)	105.6 (8.2)	98.9 (10.6)	79.2 (11.1)	
Co pp	124.3 (36.4)	146.0 (19.0)	128.0 (15.9)	96.8 (14.5)	
Ce pre	98.7 (14.6)	110.9 (20.8)	94.6 (11.6)	81.6 (13.2)	
Ce pp	126.0 (16.0)	141.3 (22.5)	112.0 (19.8)	92.1 (6.8)	
Grupo 3 con diabetes mellitus gestacional C/INS	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
De pre	102.0 (12.7)	116.0 (14.7)	119.5 (15.3)	103.9 (16.9)	86.0 (14.0)
De pp	110.6 (10.2)	127.0 (23.8)	144.9 (38.8)	107.7 (19.8)	74.3 (7.3)
Co pre	113.7 (33.2)	125.2 (32.4)	124.1 (23.6)	98.1 (23.7)	
Co pp	137.9 (26.3)	152.7 (26.0)	140.3 (25.4)	117.2 (33.8)	
Ce pre	116.9 (21.0)	114.5 (21.4)	112.8 (22.0)	101.8 (16.6)	
Ce pp	122.9 (15.6)	137.4 (20.7)	142.3 (56.8)	111.5 (10.9)	
Grupo 4 con diabetes mellitus tipo 2	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
De pre	118.4 (33.6)	161.2 (32.9)	167.4 (57.8)	97.0 (19.8)	77.5 (9.8)
De pp	140.0 (55.6)	182.7 (47.6)	166.5 (42.8)	98.0 (16.8)	75.2 (7.3)
Co pre	136.1 (61.6)	141.0 (35.0)	124.1 (41.3)	86.2 (16.0)	
Co pp	177.2 (46.4)	190.0 (40.2)	133.8 (54.3)	110.6 (28.6)	
Ce pre	163.9 (54.7)	166.3 (46.4)	131.8 (46.9)	113.2 (31.5)	
Ce pp	182.6 (32.1)	178.2 (36.9)	138.6 (35.0)	110.6 (14.8)	

De, Co, Ce = desayuno, comida, cena, pre = glucemia preprandial, pp = glucemia postprandial.

Al ingreso al estudio todas las pacientes del grupo 4 se encontraban en franco descontrol de la glucemia y en el D2 tuvieron un incremento de la glucemia de 21.5 mg/dL ($p=0.02$)

En el Cuadro 3 se muestra el requerimiento de insulina entre las mujeres de los grupos 3 y 4. En todos los casos las dosis de insulina se incrementaron de acuerdo con las mediciones de la glucemia capilar observadas, para tratar de alcanzar los objetivos glucémicos.

Cuatro pacientes del grupo 2 requirieron insulina para el control de la glucemia, con una dosis de 0.3 U/kg/día, calculado con el peso ideal sin embarazo.

Las mujeres del grupo 3 requirieron mucha más insulina: con respecto al D1 de 39.4% en el D2, de 67.0% en el D3, 112.8% en el D4 y de 72.3% en el D5. De esta forma, las pacientes del grupo 4 requirieron incrementos diarios en la dosis de insulina de 26.4% en el D2, 50.6% en el D3,

Cuadro 3. Comparación de la dosis total de insulina diaria (Unidades /día) \pm desviación estándar (DE) requerida en pacientes con diabetes mellitus gestacional tratadas con insulina (grupo 3) y pacientes con diabetes mellitus tipo 2, durante los días de internamiento (grupo 4). Pruebas de t para muestras relacionadas.

	D1	D2	D3	D4	D5
Grupo 3	18.8 \pm 5.8	26.2 \pm 11.0*	31.4 \pm 13.8**	40.0 \pm 15.6 (9)	32.4 \pm 10.3 (6)
Grupo 4	35.6 \pm 20.6	45.0 \pm 22.0**	53.6 \pm 26.5**	50.2 \pm 24.6** (8)	58.6 \pm 20.4* (3)

* p < 0.05 con respecto al D1, **p < 0.01 con respecto al D1

41.0% en el D4 y de 64.0% en el D5, comparado con la dosis de insulina del D1. El tratamiento con insulina se suspendió en el D4 en todos los casos.

DISCUSIÓN

Este estudio incluyó 40 mujeres embarazadas a quienes se administró betametasona por el riesgo de nacimiento pretérmino; durante su internamiento de cuatro días se realizó monitoreo de las glucemias capilares pre y postprandiales. Después de la administración de la betametasona, el grupo de embarazadas control no tuvo elevaciones significativas de los valores de glucemia, a diferencia de las mujeres de los tres grupos con diabetes mellitus, en los que se observó que los valores de glucemia capilar se elevaron de forma progresiva y significativa entre las pacientes de los grupos 2, 3 y 4 (Cuadro 2). Consecuentemente, los incrementos en el requerimiento diario de insulina fueron significativos en todos los días en las mujeres del grupo 3 como en las del grupo 4. Los incrementos en los valores de la glucemia capilar ocurrieron a pesar del inicio o incremento de la dosis de insulina, de acuerdo con las mediciones de la glucemia, alcanzando un incremento máximo en el grupo 3 de 112% en el D3 y en el grupo 4 de 64% en el D4.

Dos semanas después de la administración de la betametasona la HbA_{1c} se incrementó de forma discreta en las pacientes con diabetes mellitus gestacional y francamente en las pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (0.4 y 1.2 %, respectivamente) lo que no alcanzó diferencia estadística, probablemente por el número reducido de las pacientes, que es una limitación en nuestro estudio.

Es común que la betametasona se utilice de acuerdo con la norma institucional¹³ sin tomar ningún cuidado especial con respecto al efecto colateral de la hiperglucemia debida al efecto glucocorticoide del medicamento. Este efecto hiperglucemiantre fue especialmente evidente entre las pa-

cientes embarazadas con diabetes mellitus gestacional que requerían insulina para el control de la glucemia, así como en las pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Es importante destacar que este descontrol de la glucemia hubiera pasado inadvertido si la administración de la betametasona hubiera sido, como es habitual, de forma ambulatoria.

Estudios previos han demostrado que la hiperglucemia aguda que acompaña al uso de esteroides durante la gestación, tiene efectos negativos en el sistema nervioso central y metabólicos. Los más importantes son el efecto sobre la actividad cerebral en fetos humanos y la menor inmunorreactividad del neurocitoesqueleto y las proteínas sinápticas en el cerebro fetal de mandriles.¹⁴ Así mismo se ha observado un aumento de la actividad de la enzima 11 β -hidroxiesteroidedeshidrogenasa tipo 1 y de la globulina transportadora de corticoesteroides y la asociación con mayor actividad de la enzima glucosa-6-fosfatasa y resistencia a la insulina postnatal.^{15,16} Esta última también se ha observado en humanos.¹⁷

Estudios realizados en humanos han demostrado que un esquema de betametasona reduce la reactividad al estrés de neonatos sanos¹⁷ y también se observa una mayor frecuencia de hiperglucemia neonatal.¹⁸ Sin embargo, ninguno de estos estudios se ha realizado en mujeres con diabetes mellitus, en quienes la magnitud de los efectos citados quizás sea mayor, en las madres y en sus hijos.

Existen guías médicas para el incremento de la dosis de insulina en pacientes embarazadas con diabetes mellitus tipo 1, con la intención de contrarrestar el efecto hiperglucémico de la betametasona.^{9,10} Sin embargo, no encontramos estudios que documenten este efecto en mujeres con diabetes mellitus gestacional o diabetes mellitus tipo 2 y que, en segundo lugar, provean guías terapéuticas para el manejo de la hiperglucemia aguda que sobrevendrá luego de la administración de la betametasona a pacientes embarazadas con riesgo de parto pretérmino.

Las mujeres embarazadas con cualquier tipo de diabetes mellitus tienen mayor riesgo de parto pretérmino y el uso de la betametasona en estos casos se asociará, necesariamente, con hiperglucemia aguda. En nuestro estudio observamos que este efecto hiperglucémico es mayor en pacientes con diabetes mellitus gestacional que se aplican insulina antes de la administración de la betametasona y en las pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

CONCLUSIONES

Se sugiere que cuando la administración de betametasona sea necesaria en pacientes con diabetes mellitus gestacional tratadas con insulina y sólo con diabetes mellitus tipo 2 se hospitalicen para que la vigilancia de la glucemia y el tratamiento intensivo de la hiperglucemia sean estrictos, con la intención de normalizar rápidamente los valores de la hiperglucemia aguda y minimizar sus riesgos. Con base en nuestros resultados, este descontrol agudo sobre vendrá en las primeras 72 horas posteriores a la administración de la betametasona.

REFERENCIAS

- Vadillo OF, Beltrán MJ, Zaga CV. Intrauterine infection and preterm birth. *Rev Invest Clín* 2004;56:93-102.
- Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:111-118.
- Roberts D, Daziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk for preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 3, Art. No.: CD004454. DOI:10.1002/14651858. CD004454.pub2
- Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. Coordinators of WAPM prematurity working group. *J Perinat Med* 2008;36:191-196.
- Schumacher A, Sidor J, Bühlung KJ. Continuous glucose monitoring using the glucose sensor CGMS in metabolically normal pregnant women during betamethasone therapy for fetal respiratory distress syndrome [in German]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2006;210:184-190.
- Shelton SD, Boggess KA, Smith T, Herbert WN. Effect of betamethasone on maternal glucose. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:191-195.
- Neiger R, Star J. Hyperglycemia in non-diabetic gravidas receiving steroids for induction of fetal lung maturation. *J Maternal-Fetal Inv* 1997;7:89-91.
- Star J, Hogan J, Sosa ME, Carpenter MW. Glucocorticoid-associated maternal hyperglycemia: a randomized trial of insulin prophylaxis. *Matern Fetal Med* 2000;9:273-277.
- Mathiesen ER, Christensen AB, Hellmuth E, Hornnes P, et al. Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm [correction of an algorithm]. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:835-839.
- Kaushal K, Gibson JM, Railton A, Hounsome B, et al. A protocol for improved glycaemic control following corticosteroid therapy in diabetic pregnancies. *Diabetic Med* 2003;20:73-75.
- Bedalov A, Balasubramanyam A. Glucocorticoid-induced ketoacidosis in gestational diabetes: sequel of acute treatment of preterm labor. A case report. *Diabetes Care* 1997;20:922-924.
- Arroyo P, Casanueva E, Reynoso M. Peso ideal para la estatura y edad gestacional. Tablas de referencia. *Ginecol Obstet Mex* 1985;53:227-230.
- Normas y procedimientos en Ginecología y Obstetricia. Instituto Nacional de Perinatología. Mexico, DF, 2003.
- Antonow-Schlorke I, Schwab M, Li C, Nathanielsz PW. Glucocorticoid exposure at the dose used clinically alters cytoskeletal proteins and presynaptic terminals in the fetal baboon brain. *J Physiol* 2003;547 (Pt 1):117-123.
- Sloboda diabetes mellitus, Moss TJ, Li S, Doherty DA, Nitsos I, Challis JR, Newnham JP. Hepatic glucose regulation and metabolism in adult sheep: effects of prenatal betamethasone. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E721-E728.
- Das UG, Schroeder RE, Hay WW Jr, Devaskar SU. Time-dependent and tissue-specific effects of circulating glucose on fetal ovine glucose transporters. *Am J Physiol* 1999;276 (3 Pt 2):R309-R317
- Schäffer L, Luzzi F, Burkhardt T, Rauh M, Beinder E. Antenatal betamethasone administration alters stress physiology in healthy neonates. *Obstet Gynecol* 2009;113:1082-1088.
- Koivisto M, Pelttoniemi OM, Saarela T, Tammela O, et al. Blood glucose level in preterm infants after antenatal exposure to glucocorticoid. *Acta Paediatr* 2007;96:664-668.