

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**Instituto Nacional de Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”**

**Cuantificación del efecto del tratamiento con  
betametasona sobre la glucemia en mujeres con  
Diabetes Mellitus Pregestacional y Diabetes  
Mellitus Gestacional.**

**Tesis**

**Que para obtener el título de  
Especialista en Ginecología y Obstetricia**

**P R E S E N T A :**

**DRA. SANDRA ELIA PÉREZ MONTER**

**DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARRÍA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DIRECTOR MÉDICO**

**DR. MARIA AURORA RAMÍREZ TORRES  
MÉDICO ADJUNTO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**DR. FRANCISCO IBARGÜENGOITIA OCHOA  
SUBDIRECTOR DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**MÉXICO, D.F. AGOSTO 2007.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **Autorización de Tesis**

**Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez**

Director de Enseñanza

**Dr. Valentín Ibarra Chavarría**

Director Médico

Profesor titular del curso de Ginecología y Obstetricia

**Dra. María Aurora Ramírez Torres**

Médico Adjunto al Servicio de Endocrinología

Asesora de tesis

**Dr. Francisco Ibarra Ochoa**

Subdirector de Ginecología y Obstetricia

Asesor de tesis

## AGRADECIMIENTOS

Dar las gracias, es algo que aprendemos desde que somos muy pequeños; sin embargo, entendemos el real y completo significado que tiene, hasta que somos adultos...

De tal modo, que es ahora que doy las gracias a todos aquellos que de algún modo hicieron posible este viaje, que llega a su fin, y que forma parte del inicio de otro... Aún más grande.

Gracias les doy a mis inventores, Tala y Chicho, que me hicieron tal como soy, y quienes me han dado absolutamente TODO. Gracias a mi familia, mis hermanos y mi esposo que han estado siempre conmigo.

Gracias Daniel Asz Sigall, sin ti no lo hubiera logrado; mi hermano y amigo, por siempre.

Gracias a mi maestro Dr. Alejandro Lechuga Martín del Campo, quien me enseñó a ver a través del conocimiento, a rechazar así, la ceguera, y quien me impulsó a realizar esta travesía.

Gracias a quienes me llevaron al camino de la Ginecología y la Obstetricia; Dr. Noé Chapa, Dra. Mercedes Birlain Noris, Dr. Francisco Bernárdez.

Un agradecimiento profundo para quienes me dieron la oportunidad de iniciar mi especialidad en este Instituto: Al maestro, un gran caballero, Dr. José Roberto Ahued Ahued, y a mi querido maestro Dr. Carlos Neri Méndez, gracias por haberme enseñado no solo de Ginecología, sino también de la vida, me los llevo para siempre...

Gracias a todos aquellos que me heredaron su conocimiento: Dr. Herrerías, Dr. Zea, Dr. Cerna, Dr. Rodríguez Bosch, Dr. Adame, Dr. Espino, Dr. De la Jara, Dr. Cruz, Dr. Aranda, Dra. Arteaga, Dr. Márquez, Dr. Olaya, Dr. Ortiz, Dra. Ramírez, Dr. Parra, Dr. Gallardo, Dr. Beltrán, Dr. Silvestri, muchas gracias.

Un apartado especial para un gran guerrero de la obstetricia, gracias Dr. Ibargüengoitia, por haberme enseñado el orden y la disciplina, la responsabilidad para con las pacientes, y el deber moral para con ellas.

Gracias a mis compañeros, a los que me dejaron un legado de su propio aprendizaje; Alex Rosas, Vázquez, Septián, Verichis, Liz, Estevez, Pedro Galicia, Buendía, Gerardo, Mónica, Villa, Lalo Guzmán, gracias.

Y por último una memoria de quienes guardo una hermosa amistad, Marta, Emma, Aldo, León, Yee, Jorge, Marco y Oquendo, los quiero, nunca los olvidaré.

Gracias a todos.

## DEDICATORIA

“A mi familia:

Para mis padres Tala y Chicho, por que me han enseñado a llevar una vida honesta, y me dieron la base para realizar cualquier logro, por haberme dado esos principios, inquebrantables y correctos, y por que me enseñaron a luchar contra la mediocridad, por que me dieron temple para hacerle frente a lo que fuera, y por que me han dado TODO. Sin ustedes no hay nada. A mis compañeros de viaje, mis hermanos, Toto, Jalil, Sofía, por que han sido el motor más grande que me ha impulsado para realizar lo poco que he hecho, por que hemos compartido todo, y por que sé, que cada paso que doy, y cada escalón que subo, ustedes lo esperan felices. A mi mitad, Eliel, al hombre de mi vida, por hacerme tan feliz, por que gracias a ti soy un mejor ser humano y por que me haz dado la fuerza que he necesitado para seguir, te amo. A los seis, a mi familia que tanto adoro.”

SANDRA ELIA PEREZ MONTER.

## ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
AGRADECIMIENTOS	6
DEDICATORIA	7
ANTECEDENTES	8
MARCO TEÓRICO	11
JUSTIFICACIÓN	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
OBJETIVO	18
HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34

## RESUMEN

El propósito de este estudio fue observar los efectos in vivo de la betametasona sobre la glucemia de mujeres embarazadas sanas, con diabetes mellitus gestacional con tratamiento a base de solo dieta, mujeres con diabetes gestacional con tratamiento de insulina y mujeres con diabetes mellitus pregestacional, a quienes fue aplicada como esquema de madurez pulmonar. Se estudiaron 40 mujeres, divididas en los 4 grupos antes descritos, las cuales fueron hospitalizadas para la aplicación de betametasona, tomando previo a su administración una muestra para determinación de hemoglobina glucosilada, fueron tomadas muestras de sangre para determinación de glucemia con tira reactiva, preprandiales y postprandiales 2 horas en el desayuno, a medio día y en la cena, durante cinco días. Recabando la insulina utilizada por día para cada grupo, a las 2 semanas se citaron para nueva toma de HbA1C.

Se utilizó prueba T de Student para la comparación entre los grupos de estudio, mediante SPSS V 14.

De las 40 pacientes, 27 concluyeron la hospitalización, 10 se mantuvieron hospitalizadas hasta 4 días y 1 paciente 3 días.

Observando que todas las pacientes con diabetes pregestacional requirieron un ajuste de dosis de insulina, así como un claro descontrol en las cifras de glucosa a partir del día 2 de hospitalización, con una media de 194 mg/dl con respecto a las pacientes sanas con una P de 0.002, y hasta el día 4 en el que se normalizaron las cifras, dando esto pauta a indicar la hospitalización de éstas pacientes, para un mejor control glucémico.

## **ABSTRACT**

The aim of this study was to observe in vivo effects of betamethasone administered to pregnant healthy women, patients with Gestational Diabetes only treated with diet, women with Gestational Diabetes treated with insulin, and women with Pregestational Diabetes, when applied for lung maturation.

There were studied 40 women, in the four groups described above, which were hospitalized for the betamethasone application during 5 days, taking a sample for determination of glycosylated hemoglobin before its administration, then taking subsequent samples for determination of seric glucose, preprandial and 2 hours postprandial, in the morning, at midday and in the night. Watching the amount of insulin used per day, and then discharging the patients for a new sample of glycosylated hemoglobin.. 2 weeks later.

It was used the T test to compare between the groups, by SPSS V 14.0.

Of the 40 patients, 27 finished the five days of hospitalization, 10 stay at hospital for 4 days, and just one for 3 days.

We observed that all of the patients in the Pregestational Diabetes group, needed an adjustment in the total dose of insulin, and a clear elevation of glucose levels in the day 2 of hospitalization, with a middle of 194 mg/dl (P 0.002), with a decrease in the glucose levels to normal until day 4. Giving this, the new guidelines to abandon the ambulatory management of this patients.

## ANTECEDENTES

El parto pretérmino es causante de aproximadamente tres cuartas partes de los casos de muerte neonatal que no se asocian a malformaciones congénitas, esto se suma a una morbilidad neonatal alta, ya que los sobrevivientes de un parto pretérmino, presentan con frecuencia el síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y otras complicaciones que de igual manera se derivan de esta entidad. El parto pretérmino se define como el nacimiento del producto de la concepción antes de la semana 37; y representa un problema de salud pública a nivel mundial.

Con la intención de disminuir las complicaciones neonatales y especialmente las respiratorias, a partir de 1995, con la indicación de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH por sus siglas en inglés), la administración de corticosteroides para acelerar la madurez de los pulmones fetales, se ha convertido en el estándar de oro en la atención de las mujeres que tienen embarazo de alto riesgo o embarazo con riesgo de parto pretérmino. Llevando en uso esta práctica médica más de dos décadas.(1,2)

Liggins fue el pionero del tratamiento con corticosteroides para la madurez pulmonar fetal, cuando en 1969 observó la maduración acelerada en los pulmones en ovejas, que habían sido tratadas con corticosteroides previo a su nacimiento pretérmino. A partir de ese momento muchos investigadores sugirieron que el cortisol fetal es el estímulo natural para la maduración pulmonar fetal, produciendo un aumento en la síntesis de surfactante, aunado a otros factores que se ven implicados en la producción de esta sustancia. Actualmente existe evidencia clínica de que los glucocorticoides dados en dosis altas a una mujer durante su gestación, producirán un aumento de la tasa de velocidad de maduración pulmonar fetal. Dadas las observaciones de Liggins; en 1972 trabajó de manera conjunta con Howie llevando a cabo el estudio que realizó en ovejas, a la práctica con mujeres embarazadas, realizándolo de manera aleatorizada, evaluando los efectos de la betametasona administrada a las madres, (12 mg en dos dosis IM, cada 24 hrs) y observaron que esta terapia disminuía la incidencia de dificultad respiratoria y mortalidad neonatal secundaria a membrana hialina en recién nacidos de menos de 34 semanas, si el nacimiento era retrasado por lo menos 24 horas posterior a la iniciación de betametasona. Y que sus efectos persistían por más de 7 días de haber completado la terapia. (1,2)

El trabajo de estos investigadores estimuló investigaciones por más de veinte años, y finalmente en 1995 posterior a un consenso internacional se recomienda el uso de corticosteroides para maduración fetal pulmonar en el tratamiento del parto pretérmino, así como también en aquellos embarazos complicados por hipertensión, diabetes, gestaciones múltiples, restricción del crecimiento intrauterino, y otras condiciones que catalogan a un embarazo como de alto riesgo.

Según estudios recientes realizados por Jobe y Soll en el 2004, se sugiere una mayor efectividad en el uso de la betametasona con respecto de la dexametasona, así como una asociación de la última en el desarrollo de leucomalacia. Spinillo en el mismo año según el estudio que realizó, sugiere la presencia de anomalías en el desarrollo neurológico en pacientes que utilizaron antenatalmente dexametasona, por este y otros motivos hoy por hoy, la betametasona es el medicamento más utilizado como esquema de madurez pulmonar en la práctica obstétrica. (1,3, 15)

Esta terapéutica ha demostrado disminuir la incidencia de insuficiencia respiratoria del recién nacido, hemorragia intraventricular, así como mortalidad neonatal, derivadas de un nacimiento pretérmino. Las evidencias sugieren que el uso prenatal de esteroides reduce la frecuencia de dificultad respiratoria en los recién nacidos de 28 a 34 semanas de gestación, siendo algo que no parece ser tan claro entre los recién nacidos de 24 a 28 semanas de gestación, aunque si disminuye la severidad del cuadro. Lo más importante es que el uso de los esteroides reducen claramente la frecuencia de hemorragia intraventricular de los recién nacidos de entre 24 y 28 semanas de gestación según un reporte de la ACOG en el 2002. En el Instituto Nacional de Perinatología se recomienda para embarazos entre las semanas 26 y 34 de gestación. (1,2,4, 15)

Actualmente los esteroides pueden darse de acuerdo a dos protocolos: betametasona 12 mg al día por dos días, o dexametasona 6 mg cada 12 horas por un total de 4 dosis. Tienen una vida media larga de hasta 72 horas, cruzan la placenta en formas biológicamente activas y prácticamente no tienen actividad mineralocorticoide. (1,4, 15) Los beneficios óptimos de la aplicación de corticosteroides de forma antenatal son vistos 24 horas posterior a su administración, con un pico a las 48 horas, y continúan por 7 días aproximadamente. (2)

Pese a todos sus beneficios que han sido comprobados, los glucocorticoides también han sido estudiados en cuanto a sus efectos adversos, dando estos últimos controversia para su uso y prescripción. Existen estudios diversos en cuanto a efectos inmediatos y a largo plazo en el neonato, como el de Lee y colaboradores en el 2004 que asocia el uso de betametasona en múltiples ocasiones con sepsis neonatal, corioamnioítis y muerte neonatal. Entre los efectos adversos en la madre a corto plazo se han descrito edema pulmonar, infección, esto debido a sus propiedades inmunosupresoras, y sobre todo, con dosis de repetición y en aquellas mujeres que tienen ya algún compromiso inmunológico, otro efecto que ha sido reportado es el difícil control de niveles de glucosa en mujeres diabéticas, sin embargo en cuanto a esto último existen muy pocos estudios, y muchos de estos estudios están hechos en animales, algunos de ellos por razones obvias son prácticamente imposibles de reproducir en humanos, sin embargo, los resultados son de máxima importancia debido a la relevancia que tiene la diabetes mellitus en el ámbito de salud pública en todo el mundo, y sobre todo en nuestro país. (1,3,5,6)

## MARCO TEÓRICO

La betametasona, pertenece a un grupo de hormonas, los glucocorticoides o corticosteroides, que a su vez pertenecen a un grupo más grande y heterogéneo de hormonas denominadas esteroideas, cuya síntesis natural se lleva a cabo en la corteza suprarrenal. (7) La corteza suprarrenal sintetiza docenas de moléculas esteroideas diferentes, pero sólo unas cuantas tienen actividad biológica. Dentro de estas hormonas se encuentran los glucocorticoides, mineralocorticoides y los andrógenos. Estas hormonas inician sus acciones combinándose con receptores intracelulares específicos y el complejo formado se une a regiones específicas del DNA para regular la expresión de los genes. Esto en consecuencia altera las tasas de síntesis de un número pequeño de proteínas, lo que a su vez, afecta a diversos procesos metabólicos, por ejemplo, la gluconeogénesis y el equilibrio del  $\text{Na}^+$  y el  $\text{K}^+$ . (7)

La importancia biomédica de las hormonas de la corteza suprarrenal, radica, y en particular de los glucocorticoides, en que son elementos fundamentales para la adaptación del organismo al estrés intenso. En específico, muchos análogos de los glucocorticoides, en nuestro caso la betametasona, son utilizados como potentes agentes antiinflamatorios y con otras propiedades especiales, tales como la aceleración de la madurez pulmonar fetal. (7)

Se han aislado y cristalizado aproximadamente cincuenta esteroideas del tejido suprarrenal. La mayor parte de estos son intermediarios; solo un número pequeño es secretado en cantidades significativas y unos cuantos tienen actividad hormonal importante cuando alcanzan niveles óptimos en la sangre. Existe un traslape de la actividad biológica, dado que todos los glucocorticoides naturales tienen actividad de mineralocorticoides y viceversa. (7). Los glucocorticoides son esteroideas de 21 carbonos con numerosas acciones, la más importante de las cuales es promover la gluconeogénesis. El cortisol es el glucocorticoide predominante en los humanos y se sintetiza en la zona fasciculata. La corticosterona, a su vez es formada en las zonas fasciculata y glomerulosa. (7)

Todas las hormonas esteroideas tienen la estructura común del ciclopentanoperhidrofenantreno, de 17 carbonos, cuyos cuatro anillos se nombran de la A a la D. Sus átomos de carbono asimétricos permiten su estereoisomerismo. (7) Son sintetizadas a partir del colesterol que se deriva en su mayor parte del plasma, pero una porción pequeña es sintetizada in situ a partir de la acetil-CoA vía mevalonato y el escualeno. (7) Gran parte del colesterol en la suprarrenal es esterificado y almacenado en gotitas citoplasmáticas de lípidos. Bajo la estimulación de la suprarrenal por la ACTH (o el AMPc), se activa una esterasa y el colesterol libre formado es transportado al interior de la mitocondria donde una enzima de escisión de cadena lateral citocromo P-450 lo convierte a pregnenolona. Todas las hormonas esteroideas de todos los mamíferos se forman

a partir del colesterol, vía la pregnenolona a partir de una serie de reacciones que ocurren ya sea en las mitocondrias o en el retículo endoplásmico de las células de la suprarrenal. La síntesis de cortisol requiere de tres hidroxilasas que actúan en secuencia sobre las posiciones 17,21 y 11. (7)

Las concentraciones plasmáticas excesivas o deficientes de estas hormonas debido a enfermedad o empleo terapéutico causan cierto número de efectos importantes, relacionadas directamente con sus efectos metabólicos. (7) Las hormonas glucocorticoides reciben su nombre de su capacidad de promover la síntesis de glucosa. Esto se realiza a través de una acción conjunta que abarca varios tejidos, vías bioquímicas complejas y acciones catabólicas y anabólicas. Promueven la producción hepática de glucosa, al incrementar la velocidad de la gluconeogénesis; al liberar aminoácidos, actuando como sustratos, de los tejidos periféricos como el músculo y las células linfoides a través de acciones catabólicas y al permitir a otras hormonas que estimulen procesos metabólicos claves, incluyendo la gluconeogénesis. Lo anterior se logra al incrementar la actividad de varias enzimas hepáticas clave (PEPCK). Inhiben la captación de glucosa y su utilización en tejidos extrahepáticos, de modo que su efecto neto es una concentración plasmática alta de glucosa, lo cual es contrarrestado normalmente por el efecto de la insulina, lo cual fisiológicamente conducirá a tener un valor normal de glucosa en sangre. También incrementan el depósito de glucógeno en el hígado, promueven la lipólisis en algunas áreas del cuerpo. (7)

Las concentraciones altas de glucocorticoides suprimen la respuesta inmunitaria del huésped. Estos esteroides destruyen los linfocitos y causan regresión del tejido linfoide. Suprimen la respuesta inflamatoria, ya que reducen el número de monocitos y de linfocitos, por desplazamiento de las células del espacio vascular. Inhiben la proliferación de fibroblastos y por lo tanto de las funciones fibroblásticas. Afectan directamente la respuesta proliferativa de los linfocitos a los antígenos y en menor grado a los mitógenos. La mayor parte de estos efectos requiere glucocorticoides en concentraciones suprafisiológicas. (6,7)

Estas hormonas inician su acción en una célula blanco interactuando con un receptor específico. Esta interacción resulta en la activación del receptor, paso que se piensa es necesario para la unión al DNA. Por lo general hay una correlación elevada entre la combinación de un esteroide con el receptor y la provocación de una respuesta biológica dada. Sin embargo el mecanismo de acción y las consecuencias a corto y largo plazo son comprendidos de manera incompleta. Las limitaciones de nuestro conocimiento se reflejan en las matemáticas del cálculo de la farmacocinética de la betametasona en las circulaciones maternas y fetales, los mismos que no se han realizado, así mismo, nuestro conocimiento y a su vez desconocimiento de los efectos a corto plazo en el metabolismo de los carbohidratos de la madre. (8)

El efecto biológico de un esteroide depende de su capacidad para fijarse al receptor y de la concentración de la hormona libre en el plasma. Cierta número de estudios bioquímicos, inmunológicos y genéticos han conducido a la formulación

del receptor de glucocorticoides, el cual posee un Dominio antigénico y un Dominio de fijación al DNA y a la hormona. (6,7) Una vez que han entrado en la circulación, los glucocorticoides entran a las células y se fijan al complejo receptor-proteína de choque. Entonces este complejo es transportado hacia el núcleo de la célula blanco, donde interactúa con diversos genes, estimulando o inhibiendo su expresión. (6)

Las células contienen un número limitado de receptores nucleares, saturados a un 40%, cuando hay concentraciones fisiológicas de glucocorticoides. La disponibilidad de estos receptores, determina la magnitud de la respuesta individual a estos compuestos. (6)

La mayor parte de los corticosteroides sintéticos son absorbidos rápidamente, eliminándose por el hígado mediante la acción de la enzima citocromo P450 (CYP) 3<sup>a</sup>4. Mínimas cantidades pueden eliminarse por el riñón. (6) La vida media aceptada de la betametasona en la circulación materna, en humanos es de aproximadamente 6 horas, y la vida media en la circulación fetal es de aproximadamente 12 horas. (8) Las preparaciones comerciales de betametasona, consisten en partes iguales de fosfato sódico de betametasona, solubles y rápidamente absorbibles por los tejidos después de su inyección, y de acetato de betametasona, el cual es absorbido de manera lenta debido a su composición. Esta fue la combinación original utilizada por Liggins y Howie en su estudio original. (8)

Existen estudios en conejos y ovejas que indican que la terapia con corticosteroides estimula el desarrollo estructural del mesénquima con producción de surfactante, lo cual sugiere que las células epiteliales de la vía aérea, los fibroblastos y los neumocitos, responden a los glucocorticoides. (8,9) La gama de proteínas que son inducidas por los glucocorticoides, indica que existen una gran variedad de sistemas bioquímicos en los neumocitos tipo II, regulados por la expresión de genes que es mediada por los mismos. (9) El surfactante pulmonar es una lipoproteína rica en fosfolípidos, secretada por los neumocitos tipo II, y previene contra el colapso pulmonar al nacimiento, mediante fuerzas de tensión superficial.

Las proteínas del surfactante, de las que las más abundantes e importantes son la A y C, son componentes básicos del mismo. Su regulación está dada de manera multifactorial, incluyendo el AMP cíclico, citocinas, factor de transcripción tiroideo, etc. En humanos estas proteínas se codifican en los núcleos de los neumocitos tipo II en genes similares, Hsp  $\alpha$ 1 y hSP  $\alpha$ 2, hSP B y C. En tejido pulmonar humano cultivado, la dexametasona produce un aumento en el contenido de las proteínas del surfactante A,B,C,D, estimula la actividad de la sintetasa de ácidos grasos, de la citidiltransferasa de fosfato y colina, y de la aciltransferasa de lisofosfatidilcolina acil CoA; las cuales son enzimas clave en la síntesis de fosfolípidos; incrementa el contenido de fosfatidilcolina saturada y promueve el desarrollo de cuerpos lamelares que son secretados a la luz del espacio aéreo. (9, 10)

En estudios con tejido pulmonar cultivado controlados, y enfocados a observar la regulación de los componentes del surfactante y las enzimas relacionadas; se ha visto que los niveles de cortisol endógeno secundario a estrés o la administración de un esteroide sintético como la dexametasona, a dosis terapéuticas, son suficientes para inducir la producción de proteínas blanco en tejidos fetales. (9) La reversibilidad de estos efectos en tejido cultivado, es de interés para un manejo clínico apropiado, ya que en este mismo estudio se observó que una vez retirado el efecto del esteroide, las proteínas blanco: PS A, PS B y PS C, volvieron a niveles basales dos días más tarde. Esto llevó en una temporada a asegurar que lo mejor sería dar un tratamiento de repetición para tener un mejor resultado, sin embargo, se han identificado riesgos, que incluyen insuficiencia adrenal, retardo en el crecimiento, incremento en el riesgo de infección, por lo que este régimen de tratamiento no es recomendado. (12)

Sabemos que existe evidencia consistente, para avalar el uso de terapia con corticosteroides de manera antenatal, para prevenir complicaciones del nacimiento pretérmino, el cual tiene una frecuencia que varía del 6 al 10%. Como esquema de madurez pulmonar, se usa de manera frecuente la betametasona en dosis de 12 mg intramusculares cada 12 hrs por 48 horas, siendo la indicación para su aplicación meramente obstétrica, en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, isoimmunización al Rh, o alguna otra enfermedad materna o fetal que hagan sospechar la necesidad de nacimiento pretérmino. Existen estudios en animales que han documentado una maduración acelerada en tejido pulmonar y de otras índoles, después de la administración de glucocorticoides en el feto, así como también aquellos estudios en los que se realiza ablación, produciendo un marcado retraso en el desarrollo de los órganos, con una deficiencia endógena de corticosteroides. (9, 15)

El tiempo de la diferenciación pulmonar se correlaciona bien con el aumento de las concentraciones de corticosteroides endógenos, esto evidencia que la interacción con otras hormonas dan un soporte fisiológico para concluir la maduración de los tejidos. En los pulmones fetales, la respuesta a los glucocorticoides, incluye la respuesta de los neumocitos, para producir proteínas asociadas al surfactante, así como enzimas clave en la formación de componentes lipogénicos; estos efectos son mediados por receptores de glucocorticoides, quienes activan un gen específico para la producción de estas proteínas. (9,10)

El tratamiento prenatal con betametasona o dexametasona, es recomendado en dosis similares a los niveles de estrés de cortisol, lo cual nos dará una actividad en el plasma fetal, suficiente para acoplar a la mayor cantidad de receptores y así iniciar una producción rápida de proteínas. Los niveles de glucocorticoides y sus efectos metabólicos en el cuerpo son mantenidos durante el curso del tratamiento, y los valores regresan a lo normal después de 2 días de haber concluido el tratamiento. (9)

Hemos observado, en resumen, los efectos estudiados en tejido fetal cultivado; y sabiendo que los efectos de la aplicación de un corticosteroide en la madre

además de producir una supresión transitoria de la función adrenal, traerá los efectos bioquímicos conocidos por estas sustancias, dentro de las cuales figura, su función para promover la gluconeogénesis, lo cual en una mujer normal, con una función pancreática normal, el aumento en las concentraciones plasmáticas de glucosa descenderán a niveles normales por efecto de la insulina. (7)

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrinológica y metabólica más importante asociada al embarazo, siendo relacionada con efectos adversos perinatales. En Europa la prevalencia de diabetes mellitus pregestacional es de 0.2 al 0.4%, y la diabetes gestacional varía de 0.15 a 4%. En Latinoamérica estas cifras aumentan desproporcionadamente, dándonos esta etnicidad un factor de riesgo per se. (13) En México ocupa el sexto lugar dentro de las enfermedades crónico-degenerativas, y la diabetes gestacional es de 1.6 al 3%. Una detección y tratamiento apropiados, darán como resultado, que la madre tenga un adecuado control de sus niveles sanguíneos de glucosa, mejorando así el resultado durante el embarazo, y al nacimiento. (13)

Las consecuencias más importantes en los fetos de madres diabéticas son macrosomía (27%, contra 8% en mujeres no diabéticas), prematuridad (21%, contra 7%), mortalidad perinatal (2.5% contra 0.7%). Se observa una mayor incidencia de preeclampsia, óbito en pacientes con pobre control de la glucemia, operación cesárea, complicaciones relacionadas a descontrol de la glucemia secundarios a uso de tocolíticos y glucocorticoides. (13)

Esto último, conocido por estudios bioquímicos de antaño, sin embargo poco comprendido en el embarazo, debido a la falta de estudios que nos indiquen cual es el comportamiento de las mujeres diabéticas después de la aplicación de un glucocorticoide para la madurez pulmonar fetal. Ante lo cual ha habido gran debate, en cuanto al efecto que tiene la diabetes materna sobre la madurez fetal de los pulmones. (13)

De manera muy común, mujeres con diabetes tienen la indicación obstétrica para la aplicación de un esquema de madurez pulmonar a base de glucocorticoides, así mismo, están en riesgo de tener un nacimiento pretérmino, lo que pone al recién nacido en riesgo de síndrome de distrés respiratorio, esto potenciado por un mal control de los niveles de glucemia, lo que dará como resultado un hiperinsulinismo fetal que bloquea la producción de surfactante por los neumocitos, haciendo que los corticosteroides jueguen un papel fundamental para mejorar el pronóstico perinatal en estas pacientes. (2,14)

Las mujeres con diabetes pregestacional y algunas con diabetes gestacional, están sometidas a tratamiento con Insulina subcutánea para controlar sus niveles de glucosa. Es sabido que una complicación potencial de este tipo de manejo, es la cetoacidosis, la cual ha sido observada en 0.15 a 0.4 episodios por paciente por año ( no diabéticos). (14)

Se han reportado 2 casos en el año 2000 de mujeres en riesgo de parto pretérmino, en tratamiento con insulina subcutánea, en las cuales se observó un deterioro del control glucémico cuando se inició el tratamiento con glucocorticoides. Uno de ellos en una mujer de 29 años con diabetes mellitus tipo 1 y 31 semanas de gestación, en la que se observó 3 horas después de la aplicación de la betametasona y de la uteroinhibición con salbutamol, un descontrol glucémico muy importante, concluyendo en cetoacidosis, requiriendo manejo intravenoso y en unidad de cuidados intensivos.

El segundo caso fue una mujer de 27 años de edad con diabetes mellitus tipo 1 y 30 semanas de gestación, en la cual se observó el mismo comportamiento.

Esto nos deja el conocimiento empírico de que el equilibrio de glucosa en estas pacientes, puede ser alterado de manera muy rápida en mujeres con diabetes mellitus que reciben corticosteroides como esquema de madurez pulmonar, dando como resultado un aumento en la mortalidad y en la morbilidad perinatales, un aumento en estancia intrahospitalaria y un desenlace perinatal adverso.(14)

## JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus, como ya se mencionó es la endocrinopatía más importante que se asocia al embarazo, ocupa en México el sexto lugar en enfermedades crónico-degenerativas, esto aunado a una frecuencia de obesidad del 40% en nuestro país, y una incidencia subestimada según la OMS de 1.6 al 3% la convierte en un problema con un gran impacto en la salud pública nacional.

En el INPer IER se atiende un promedio de 1251 pacientes con diabetes mellitus pregestacional y diabetes gestacional por año en la consulta externa, teniendo un ingreso a hospitalización como pacientes de primera vez de aproximadamente de 123 pacientes con diabetes mellitus pregestacional descontrolada por año.

Además de tener un total aproximado de hospitalizaciones por diabetes mellitus pregestacional descontrolada de 309 por año, así como un total aproximado de hospitalizaciones en Unidad de Cuidados Intensivos del Adulto de 13 por año. Las patologías de base y factores de riesgo, así como algunos otros condicionantes, hacen que las pacientes atendidas en nuestro Instituto tengan un mayor riesgo de parto pretérmino, por lo que según la Norma Institucional se instituirá el esquema de madurez pulmonar por medio de la aplicación de Betametasona.

Conocemos el efecto hiperglucemiante de los glucocorticoides, sin embargo no ha sido tomada esta situación en cuenta para realizar un seguimiento apropiado en las pacientes diabéticas sometidas a este tipo de tratamiento, ya que estas pacientes son manejadas de manera ambulatoria, sin que conozcamos el efecto de tal administración sobre el metabolismo de los carbohidratos de la madre.

Esto nos obliga a conocer de manera más detallada, y aún en mujeres sanas, el efecto que tiene la betametasona en los niveles de glucosa maternos, con la finalidad de establecer una conducta de seguimiento más eficaz en el manejo de las mujeres diabéticas sometidas al tratamiento con esquema de madurez pulmonar.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

No existen estudios que muestren el comportamiento de la glucemia en pacientes diabéticas pregestacionales y con diabetes gestacional, que son sometidas a tratamiento con betametasona como esquema de madurez pulmonar, prescrito por indicación obstétrica.

A pesar de saber los efectos de los glucocorticoides en el metabolismo de los carbohidratos, no se han realizado estudios de seguimiento de los niveles de glucosa en estas mujeres.

Es importante conocer el impacto que tiene este tratamiento, a corto y a mediano plazo, para así, determinar si debemos continuar utilizando este tratamiento de forma ambulatoria, a pesar de no parecer la conducta más segura para nuestras pacientes.

## **OBJETIVO**

Conocer los efectos en el metabolismo de los carbohidratos a través de la determinación de glucemia capilar y hemoglobina glucosilada en pacientes obstétricas, secundario a la aplicación de betametasona como esquema de madurez pulmonar, y prescrito por indicación meramente obstétrica, esto para determinar su efecto en las concentraciones séricas de glucosa, en pacientes sanas, en pacientes con diabetes mellitus pregestacional y en aquellas que tienen el diagnóstico de diabetes gestacional, que tengan tratamiento a base de dieta, y aquellas que además de esta utilicen esquema de insulina; y de este modo proponer un manejo intrahospitalario, para realizar una vigilancia estrecha, en las pacientes que ameriten uso de esquema de madurez pulmonar, y que tengan la condición agravante de padecer diabetes mellitus.

## **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

La administración de betametasona como esquema de madurez pulmonar, produce una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, que consiste en una elevación de los niveles de glucosa sérica en las pacientes embarazadas con diabetes mellitus pregestacional o diabetes mellitus gestacional, mismo que es secundario a su aplicación y que se relaciona con un descontrol del padecimiento de base, y que requiere un manejo específico, esto produciendo una exacerbación en el riesgo obstétrico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohorte, en el cual el universo lo representa el total de las pacientes embarazadas que ingresan al INPer IER.

Las pacientes que acuden a control pregestacional al INPer IER consideradas candidatas para uso de betametasona en la semana 28 a 34 de la gestación, la cual deberá aplicarse en dosis de 12 mg vía intramuscular cada 24 horas 2 dosis en total, se asignarán a uno de los cuatro grupos planeados:

a) Grupo de 10 pacientes sin factores personales de riesgo para Diabetes, con un resultado previo de glucemia sérica de ayuno normal, determinada al ingreso al INPer IER para su control prenatal.

b) Grupo de 10 pacientes con diabetes mellitus gestacional que estén siendo manejadas exclusivamente con dieta para el control de la glucemia sérica.

c) Grupo de 10 pacientes con diabetes mellitus gestacional que estén siendo manejadas con dieta y esquema de insulina para el control de la glucemia sérica.

d) Grupo de 10 pacientes con diabetes mellitus pregestacional.

Los criterios de inclusión son aquellas pacientes que cumplan los criterios para ser incluídas en alguno de los cuatro grupos ya descritos que además, acepten participar en el estudio.

Los criterios de exclusión, son aquellas pacientes que aún cumpliendo los criterios de inclusión no acepten participar en el estudio, en cuyo caso se aplicará el esquema de madurez pulmonar de betametasona de manera ambulatoria como se realiza regularmente.

Las variables en estudio en la madre, son las glucemias de ayuno y postprandiales ( 2 horas postprandio) durante los días de internamiento, a partir del primer día de administración de betametasona. Hemoglobina glucosilada antes de iniciar el tratamiento, dos y seis semanas posterior a la terminación del mismo. Los requerimientos de insulina durante su hospitalización.

Los datos de la madre se recopilarán durante un internamiento en segundo piso de hospitalización de este Instituto, durante los cinco días previstos y en manera subsecuente para la segunda toma de muestra para hemoglobina glucosilada.

Antes del internamiento se tomará una muestra sérica para determinación de Hemoglobina glucosilada y se hará como ya se ha descrito una segunda determinación a las dos semanas posteriores a su egreso. Recibirán una dieta con 42% de carbohidratos, de preferencia complejos, calculada de acuerdo con el porcentaje de peso para la edad gestacional, de acuerdo con la tabla de referencia del Dr. Arroyo, incluidos en la norma para el manejo de la paciente diabética embarazada del INPer.

Se harán determinaciones de la glucemia sérica mediante tiras reactivas antes y dos horas después de cada alimento. A las pacientes que presenten descontrol de la glucemia durante el internamiento (valores normales: glucemia de ayuno < de 95 mg/dl, glucemia postprandial < de 120 mg/dl) en forma sostenida durante 24 horas, se les iniciará, de acuerdo con el protocolo habitual de manejo de pacientes con DM y embarazo en el INPer, manejo con insulina. El seguimiento de estas pacientes será el habitual de las pacientes con DM y embarazo hasta la resolución de la gestación.

Una vez resuelto el embarazo las pacientes serán manejadas de acuerdo a las normas, según la patología.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó estadística descriptiva, para evaluar las variables demográficas de la población estudiada. La comparación entre los grupos de estudio fue realizada con prueba T de Student. La evolución de las pacientes hacia el interior de los grupos fue comparada con prueba T para muestras relacionadas.

Se verificó la normalidad de las distribuciones y la igualdad de las varianzas esto mediante SPSS V 14.0, considerando significancia estadística si  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se reclutaron en el segundo piso de hospitalización del INPer IER un total de 40 pacientes, a las que por indicación obstétrica se les aplicó betametasona como esquema de madurez pulmonar, en el período de abril del 2005 a enero de 2007.

Se excluyeron del estudio dos pacientes, debido a que ambas solicitaron el alta voluntaria del piso, y de esta manera se aplicaron el tratamiento de manera ambulatoria; de estas pacientes una pertenecía al grupo de pacientes con diabetes mellitus gestacional con tratamiento a base de dieta e insulina, y la otra pertenecía al grupo de pacientes con diabetes mellitus pregestacional.

En total 27 pacientes concluyeron la hospitalización de 5 días, 10 pacientes se mantuvieron hospitalizadas hasta 4 días y 1 paciente 3 días. De las pacientes que no concluyeron la hospitalización de 5 días, en 8 de ellas se interrumpió el protocolo debido a su envío a la Unidad Tocoquirúrgica para la interrupción de su embarazo. Y 3 de ellas decidieron abandonar el protocolo al cuarto día de su hospitalización.

Todas las pacientes incluídas en el estudio cuentan con hemoglobina glucosilada (HbA1C) basal, de la cual como ya fue descrito, se tomó la muestra previo a la aplicación de betametasona, y 29 pacientes acudieron a toma de segunda muestra de hemoglobina glucosilada a las 2 semanas de su egreso. No acudiendo a esta toma de muestra 5 pacientes del grupo de pacientes sanas y 3 del grupo de diabetes gestacional sin tratamiento con insulina.

Sólo 4 pacientes acudieron a toma de tercera muestra de hemoglobina glucosilada (HbA1C) a las seis semanas del egreso, de las cuales 1 paciente fue del grupo de diabetes gestacional sin tratamiento con insulina, 1 paciente del grupo de diabetes gestacional con tratamiento de insulina, y 2 pacientes del grupo de diabetes mellitus pregestacional.

De acuerdo al estudio, se tomaron muestras de glucosa capilar preprandial y 2 horas postprandial, matutinos, vespertinos y nocturnos, durante su estancia intrahospitalaria.

La edad promedio de las pacientes que ingresaron al estudio, fue de 28.7 , con un rango de edades que va de 18 a 38 años (+- 10 años).

La edad promedio de las pacientes del grupo de sanas, fue de 25.8 años, con un rango de 22 a 37 años. En el grupo de las pacientes con diabetes mellitus gestacional sin insulina el promedio de edad fue de 29.6, con un rango de edades de 21 a 38 años.

Así mismo, en el grupo de diabetes mellitus gestacional con tratamiento a base de insulina el promedio fue de 29 años, con un rango de 23 a 38 años. Y en el grupo de diabetes mellitus pregestacional, el promedio fue de 27 años, con un rango de 18 a 35 años.

El promedio de gestaciones, es de 2.26, con un rango de 1 a 6 gestaciones, 13 de las pacientes ( 34.21%), tenían el antecedente de haber tenido abortos previos, de las cuales 5 tenían antecedente de por lo menos 1 aborto (13.15%) , 4 de 2 abortos (10.52%) y otras 4 de más de 3 abortos (10.52%).

En cuanto al antecedente de óbito se observaron 4 pacientes (10.52%) con este antecedente en el grupo de diabetes mellitus gestacional sin tratamiento con insulina, 2 pacientes (5.21%) con este antecedente en el grupo de diabetes mellitus gestacional con tratamiento a base de insulina, y 3 pacientes (7.89%) con este antecedente en el grupo de diabetes mellitus pregestacional.

En total 22 de las pacientes incluídas en este estudio presentaron algún antecedente heredofamiliar de diabetes, siendo 13 de estos de algún familiar de primera línea (madre, padre o hermano).

En el grupo de las pacientes Sanas, 2 de ellas tuvieron un tamiz alterado, sin embargo al realizar la curva de tolerancia oral a la glucosa de 180 minutos (CTOG), tuvieron un resultado normal, descartándose de este modo la presencia de diabetes mellitus gestacional.

La edad gestacional promedio de diagnóstico de diabetes mellitus gestacional en el grupo de las que no utilizaron insulina fue de 25.2 semanas, con un rango de 13 a 27 semanas. (Ver Tabla No. 1)

En el grupo de diabetes mellitus gestacional con tratamiento a base de insulina, el promedio de la edad gestacional de diagnóstico fue de 22.5 semanas, con un rango que va de la semana 18 a la 26.1. De todas las pacientes con diabetes gestacional incluídas en este estudio, 9 se clasificaron como A1 según Freinkel, 6 como A2, 1 como B y 3 de ellas fueron no clasificables en la clasificación de Freinkel, debido a que presentaron un tamiz de más de 180 mg/dl.

Tabla No. 1

VARIABLES	Grupo pacientes sanas N= 10	Grupo pacientes DG sin insulina N= 10	Grupo pacientes DG con insulina N= 9	Grupo pacientes DM pregestacional N= 9
Edad promedio (años)	25.8	29.6	29	27
Promedio de gestaciones, (n)	2	3.3	2	1.6
Glucosa sérica de ingreso, (mg/dl)	78.5	91.8	110.7	188.3
Semana de diagnóstico de DG, (sem)		24.5	23.2	
Años de evolución de DM pregestacional, (n)				5.88
Antecedente de óbito, (n)		4	2	3
Antecedentes heredofamiliares de diabetes (n)	3	6	6	7

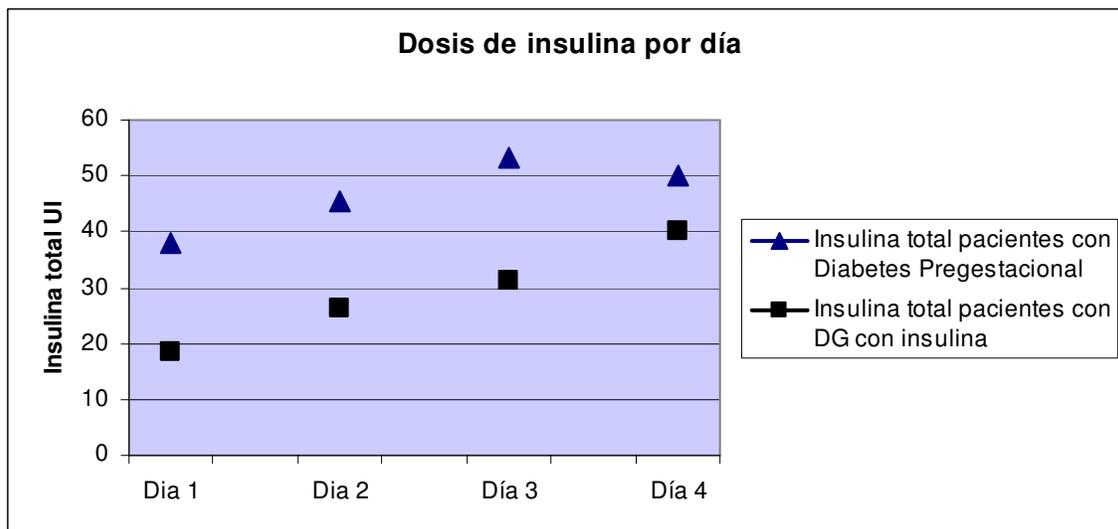
n : Número, sem : semana, mg/dl: miligramos por decilitro

En relación a las pacientes con diabetes mellitus pregestacional, de las 9 que conformaron el grupo, 3 tenían el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y las 6 restantes de diabetes mellitus tipo 2. El promedio de años de evolución de la diabetes fue de 5.88 años, con un rango de 1 a 17 años de evolución, teniendo solamente 2 pacientes complicaciones secundarias a la diabetes, siendo estas insuficiencia renal (nefropatía diabética), y retinopatía diabética. De igual manera solamente 3 pacientes utilizaban insulina como tratamiento de la diabetes, que fueron aquellas con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, el resto de pacientes habían sido tratadas con algún otro hipoglucemiante oral, o con alguna combinación de ellos, esto previo a su embarazo y control en el Instituto. De este grupo de 9 pacientes, 8 de ellas fueron admitidas en el Instituto por primera vez, vía el servicio de Urgencias, debido a un descontrol en el nivel de glucosa.

En relación a los días de hospitalización, ninguna paciente sana requirió manejo con insulina debido a descontrol de glucosa, siendo la cifra media más alta de glucosa en estas pacientes la de la glucemia capilar postprandial nocturna del día 1, que fue de 121.9. Sin embargo 4 pacientes con diabetes mellitus gestacional que sólo tenían manejo con dieta, requirieron de manejo con insulina debido a un descontrol de glucosa, la cual fue calculada según la Norma Institucional y en base al peso ideal según las tablas de Arroyo. Estas pacientes requirieron insulina en el segundo día de hospitalización y las cuatro tuvieron una dosis máxima de 0.3 unidades/kg de peso ideal, misma que fue retirada al cuarto día de su hospitalización para así continuar con el manejo establecido previamente a base de solamente dieta. En estas pacientes se observó una elevación en los niveles de glucemia capilar en la toma postprandial vespertina del día 2 con una glucemia media de 146, no así en el grupo de las sanas en el cual la misma toma muestra una media de 110.8, con una P significativa de 0.001. De igual manera en la toma de glucemia capilar postprandial nocturna del día 2, con una media para el grupo de las sanas de 109, y en las pacientes con diabetes gestacional sin insulina de 141, con una P significativa de 0.004.

En cuanto a las pacientes con diabetes mellitus gestacional que tenían manejo a base de dieta e insulina, absolutamente todas ameritaron un reajuste de la dosis de insulina, esto debido a un descontrol de la glucemia capilar. Siendo la dosis máxima utilizada en el reajuste, la observada en una paciente que fue de 1 unidad/kg de peso ideal, cuando la dosis máxima utilizada previo a su internamiento era de 0.3 unidad/kg de peso ideal. (Ver Gráfico 1).

Gráfico 1



Comparación de dosis totales de insulina entre los grupos de Diabéticas Pregestacionales y Gestacionales con tratamiento a base de insulina.

La media de insulina total para el día 1 de éstas pacientes fue de 18.8 unidades, observándose al tercer día una media de 31.4 unidades.

En este grupo se observó una elevación de la glucemia capilar importante en la toma de glucemia capilar postprandial vespertina del día 1, con una glucemia media de 137, en comparación con el grupo de las pacientes sanas en la cual se observó una media de 109, con una P significativa de 0.021. Así mismo en la toma de glucemia capilar preprandial matutina, con una cifra media de 114.7, en comparación con el grupo de las pacientes sanas que tuvo una media de 95.4, dando una P significativa de 0.008.

La elevación de las cifras de glucemia capilar, persistió en el día 3 en el cual se observó un aumento en las cifras en relación a las pacientes sanas, en la toma de glucemia postprandial vespertina, con una media de 150, con una P de 0.001. (Ver tabla 2) En el día 4 de hospitalización en estas pacientes se observa una regresión de las cifras de glucemia capilar a la normalidad. Así mismo 5 de 9 pacientes (55%) retomaron la dosis de insulina que utilizaban previo a su internamiento.

Tabla 2

VARIABLE	Grupo de pacientes sanas N=10	Grupo de pacientes DG con insulina N= 9	P
Glucemia postprandial vespertina día 1 M (mg/dl)	109	137	0.021~
Glucemia preprandial matutina día 2 M (mg/dl)	95.4	114.7	0.008~
Glucemia postprandial vespertina día 3 M (mg/dl)	110.6	150	0.001~

P: nivel de significancia, N: número, M: media, mg/dl: miligramos por decilitro, ~ Prueba T de Student

En el grupo de pacientes con diabetes mellitus pregestacional, se observó que todas las pacientes requirieron un reajuste de la dosis de insulina previa a su internamiento, siendo la mayor requerida en una paciente que utilizaba insulina a 1.2 unidades/kg de peso ideal previo a su internamiento, siendo la dosis máxima requerida de 1.8 unidades/kg de peso ideal.

Las medias de insulina total por día para este grupo varían de 36.89 a 53.3 unidades, observando en la media del día 2 una media de 45.56, en comparación con una de 26.2 en el grupo de las pacientes con diabetes mellitus gestacional con manejo de dieta e insulina, teniendo una P significativa de 0.039.

De igual manera en el día 1 en el que se observan una media de 18.8 en el grupo de diabetes mellitus gestacional con insulina y una media de 36.89 en el grupo de diabetes mellitus pregestacional, teniendo una P de 0.028. (Ver tabla 3)

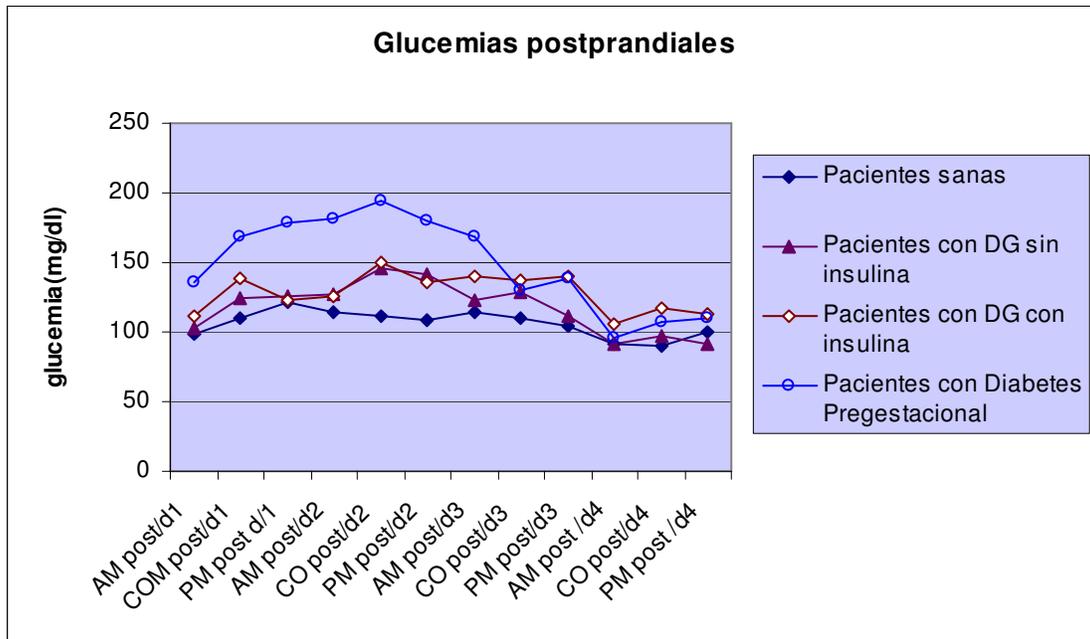
Tabla 3

VARIABLE	Grupo de pacientes sanas N=10	Grupo de pacientes DG sin insulina N=10	Grupo de pacientes DG con insulina N=9	Grupo de pacientes DM pregestacional N=9	P
Insulina total día 1 M (UI)	*	*	18.8	36.89	0.028~
Insulina total día 2 M (UI)	*	10	26.2	45.56	0.039~

P: nivel de significancia, M: media, UI: unidades internacionales, N: número, ~ Prueba T de Student

En cuanto a las cifras de glucemia, se observa un marcado descontrol, siendo la cifra media máxima de glucemia capilar de 194, en la toma postprandial vespertina del día 2, comparado con las pacientes sanas, en las que se observa una media de 110, con una P significativa de 0.0001. Observando  $P < 0.005$  en las tomas preprandial matutino día 2, postprandial matutino día 2, preprandial vespertino día 2, preprandial nocturno día 2, postprandial nocturno día 2, preprandial matutino día 3, postprandial matutino día 3 y postprandial nocturno día 3. De igual manera observando una regresión a la normalidad de las cifras de glucemia capilar en el día 4. (Ver gráfico 2)

Gráfico 2



Comparación de medias de glucemias capilares postprandiales entre los cuatro grupos de estudio. Se indica la hora y día de la toma de la muestra, mediante abreviatura AM para matutina, CO para vespertino y PM para nocturno, seguido de post y número de día.

Al recabarse los resultados de hemoglobina glucosilada, se observa que las pacientes sanas mantienen cifras dentro de la normalidad, en las tomas basales y a las 2 semanas, con una media de 4.7 y 4.6 respectivamente. Sin embargo, aunque en las pacientes con diabetes mellitus gestacional con tratamiento a base de sólo dieta mantienen las cifras de HbA1C dentro de parámetros normales, muestran una media de 4.9 para la cifra basal y una media de 5.3 para la cifra de la toma a las 2 semanas; con una P de 0.005 en la segunda toma con respecto de las pacientes sanas.

En el grupo de las pacientes con diabetes gestacional con tratamiento de dieta e insulina se observa una media de 5.7 y 6.2, para las cifras basales y a la segunda semana, mostrando esta última una elevación por encima de los límites permisibles, con una P de 0.001 con respecto a las pacientes sanas.

Por último en el grupo de pacientes con diabetes mellitus pregestacional, se observa una media para hemoglobina glucosilada basal de 6.3, con una P de 0.001, y a las 2 semanas de 7.5, con una P de 0.002. (Ver tabla 4)

Tabla 4

VARIABLE	Grupo de pacientes sanas N=10	Grupo de pacientes DM pregestacional N=9	P*
HbA1C basal M (%)	4.6	6.3	0.001~
HbA1C segunda toma M (%)	4.7	7.5	0.002~

P: nivel de significancia, N: número, M: media, % porcentaje, ~ : Prueba T de Student

## DISCUSIÓN

Este estudio fue diseñado para comprobar, en base a nuestros conocimientos teóricos, y basados en la fisiología y la bioquímica, que las pacientes con diabetes mellitus gestacional o pregestacional, experimentan un descontrol importante en las cifras de glucosa, posterior a la aplicación de betametasona como esquema de madurez pulmonar, requiriendo éstas de un ajuste de la dosis de insulina que utilizaban previo a la aplicación del esteroide.

Esto plantea un problema serio para el obstetra, ya que de antemano, debido a la presencia de diabetes, se encuentra frente a una paciente que cursa con un embarazo de alto riesgo. Y que además siendo este un centro de atención de tercer nivel, se requiere conocer el comportamiento de estas pacientes, ante la administración de la betametasona, que hoy por hoy es el esteroide más utilizado como esquema de madurez pulmonar.

Nosotros no encontramos diferencias poblacionales significativas en relación a edad, a antecedentes heredofamiliares u obstétricos. El estudio no mostró que el ser una paciente sin diabetes, se asociara con un descontrol glucémico importante, por lo tanto a requerimientos de insulina o a alteraciones en los niveles de hemoglobina glucosilada. Sin embargo observamos cierta tendencia (P 0.001) para asociar la aplicación de la betametasona con la elevación de las cifras de glucemia capilar en las pacientes con diabetes mellitus gestacional con tratamiento a base de solamente dieta. Observando una elevación de las cifras en el día 2 y regresando a cifras normales en el día 3 de su internamiento.

En las pacientes con diabetes mellitus gestacional con tratamiento a base de dieta e insulina, se observó una clara asociación entre la aplicación de betametasona, y un descontrol de los niveles de glucemia capilar entre el segundo y cuarto días ( P 0.001). Además de un aumento en los requerimientos de insulina a partir del día 2 del internamiento y hasta el día 4, con cifras totales de insulina para el día 2 de 26.2, con respecto a las del día 1 de 18.8. Así como también una elevación en las cifras de hemoglobina glucosilada en la muestra tomada a las 2 semanas del internamiento.

Se encontró en este estudio, que las pacientes con diabetes mellitus pregestacional, tuvieron un evidente descontrol en las cifras de glucosa, asociado a la aplicación de betametasona, desde el primer día de su aplicación y hasta el cuarto día de la hospitalización. Teniendo un aumento significativo en los requerimientos de la dosis de insulina para controlar los niveles de glucosa. De igual manera se observó un aumento en las cifras de hemoglobina glucosilada de la toma de muestra a las 2 semanas del internamiento. Lo cual parece lógico, ya que estas pacientes tienen un mayor riesgo al descontrol, debido a su embarazo, aunado al tiempo de evolución del padecimiento, y las complicaciones asociadas al mismo.

Esto refleja la problemática a la que se enfrenta el obstetra al indicar betametasona como esquema de madurez pulmonar, y sobretodo a pacientes que cuentan con el diagnóstico de diabetes mellitus ya sea gestacional o pregestacional, y claramente justifica la hospitalización obligatoria de las pacientes con este padecimiento que se sometan a este tipo de tratamiento preventivo de las consecuencias del parto pretérmino.

## CONCLUSIONES

Hemos encontrado en nuestro estudio que las pacientes con diabetes mellitus pregestacional y gestacional con tratamiento a base de dieta e insulina, tienen un evidente descontrol glucémico posterior a la aplicación de betametasona. Observando este descontrol entre el segundo y cuarto días posteriores a la aplicación del esteroide, principalmente; ameritando estas pacientes de un reajuste de la dosis de insulina previa a la aplicación de betametasona de hasta 0.5 u/kg de peso ideal. Y teniendo un descontrol en cifras de hemoglobina glucosilada principalmente a la segunda semana posterior al internamiento.

Además debemos considerar que las pacientes con diabetes mellitus pregestacional, se encuentran en mayor riesgo de presentar complicaciones serias secundarias a un descontrol agudo de cifras de glucosa, y que se relaciona con el tiempo de evolución y con las complicaciones asociadas a este padecimiento, ( mismo que no demostramos estadísticamente probablemente por el tamaño de la población estudiada).

De este modo, y en base a lo anterior, es imperativo redefinir las normas de atención a las pacientes diabéticas en cuanto a la aplicación de betametasona como esquema de madurez pulmonar, teniendo en cuenta que el manejo hospitalario para controlar los niveles de glucemia es la mejor conducta terapéutica para éstas pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham FC, MacDonald PC, Gant NF. Williams Obstetrics, 20<sup>th</sup> ed. East Norwalk, Ed. Panamericana, 1997.
2. Bloom SL, Leveno KJ. Corticosteroid use in special circumstances: preterm ruptured membranes, hypertension, fetal growth restriction, multiple fetuses. Clin Obst and Gynecol. 2003;46:150-60.
3. Ozdemir H, Guvenal T, Cetin M, Kaya T, Cetin A. A placebo-controlled comparison of effects of repetitive doses of betamethasone and dexamethasone on lung maturation and lung, live rand body weights of mouse pups. Pediatr Res. 2003;53:98-103.
4. Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F., 2003.
5. Zeev W, Rula H, Fisher A, Bombard A, Shalev E. The effect of steroids on the fetal brain and umbilical blood flow and biophysical profile. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 218-219.
6. Pacheco LD, Ghulmiyyah LM, Snodgrass WR, Hankins GV. Pharmacokinetics of corticosteroids during pregnancy. Am J Perinatol 2007; 24:79-82.
7. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harpers Biochemistry. Buenos Aires, Ed. Manual Moderno, 1994.
8. Moss TJ, Doherty DA, Nitsos I, Harding R, Newnham JP. Pharmacokinetics of betamethasone after maternal or fetal intramuscular administration. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1751-7.
9. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:254-62
10. Grier DG, Halliday HL. Effects of glucocorticoids on fetal and neonatal lung development. Tr in Resp Med 2004;5: 295-306.

- 11.** Dongyuan L, Hinshelwood MM, Giguere V, Mendelson CR. Estrogen related receptor alpha enhances surfactant protein-A gene expression in fetal lung type II cells. *Endocrinology* 2006; 147:5187-95
- 12.** Wapner RJ, Sorokin S, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:633-42
- 13.** Tekesin I, Anderer G, Hellmeyer L, Köhler S, Kühnert M, Schmidt S. Fetal lung development in pregnancies of diabetic women assessed by quantitative ultrasonic tissue characterization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 731-37
- 14.** Bouhanick B, Biquard F, Hadjadj S, Roques MA. Does treatment with antenatal glucocorticoids for the risk of premature delivery contribute to ketoacidosis in pregnant women with Diabetes who receive continuous subcutaneous insulin infusion? *Arch Intern Med* 2000; 160:242-44
- 15.** The American College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee opinion. *ACOG Compendium of selected publications* 2002; Number 210, 1988.