

POLICLÍNICO UNIVERSITARIO NORTE
"DIEGO DEL ROSARIO"
MORÓN

Eventos adversos encontrados con el uso de la betametasona en embarazadas del hogar materno norte.

Found adverse events with the use of betametasone in pregnant from north maternal home.

Celia María López Reyes (1), Irsa Lucía Jaime Hernández (2), Amarilys Noda Espinoza (3), Yanet González Reyes (4).

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo en embarazadas del hogar materno norte del municipio de Morón en el período comprendido entre enero de 2007 hasta diciembre 2011 con el objetivo de describir nuevos eventos adversos con el uso de la betametasona en embarazadas ingresadas en esta unidad. El universo estuvo constituido por el total de gestantes institucionalizadas. Se consideraron, para el estudio, 328 pacientes con edad gestacional entre 28 y 33 semanas. Para la obtención del dato primario se utilizó la observación de las manifestaciones clínicas en las gestantes y el análisis de documentos a través de la revisión de historias clínicas. Al analizar la ocurrencia de reacciones adversas producidas por el medicamento se observó que en más del 50% de los casos estuvieron presente las no descritas en la literatura. Finalmente se expresó el contenido en tablas de distribución de frecuencia, se aplicó el número y porcentaje. Se utilizó como referencias bibliográficas la información encontrada en el Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas en Ciego de Ávila, además de la base de datos MEDLINE previa documentación del autor. Con el estudio se demuestra la necesidad de profundizar respecto a los eventos adversos de la betametasona.

Palabras clave: CORTICOIDES, PREMATURIDAD, SÍNDROME DISTRÉS RESPIRATORIO.

1. Especialista de 1er Grado en Ginecobstetricia. Máster en Atención Integral a la Mujer.
2. Licenciada en Enfermería, Especialista en Enfermería Comunitaria, Máster en Atención Integral a la Mujer. Profesor Instructor.
3. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Instructor.
4. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral, Máster en Atención Integral a la Mujer. Profesor instructor.

INTRODUCCIÓN

La betametasona es un potente esteroide, del grupo de los glucocorticoides que se utiliza en medicina por sus propiedades inmunosupresoras y anti-inflamatorias. A diferencia de otros medicamentos con estos efectos, la betametasona no causa retención de agua.

La prematuridad es uno de los problemas más importantes de la asistencia perinatal actual, y la prevención del parto prematuro y de sus secuelas, su principal reto (1-3).

La inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal con corticoides es la intervención que más ha cambiado el pronóstico de estos niños, ya que desde su aplicación se ha conseguido disminuir de forma notable la incidencia del síndrome de distrés respiratorio y de la mortalidad perinatal.

Aunque la maduración pulmonar fetal (a través de la regulación de distintos sistemas enzimáticos en los neumocitos tipo 2) es el efecto más importante de estos fármacos, poseen también otros efectos extrapulmonares que contribuyen a la maduración de los diferentes órganos y sistemas del recién nacido (2,4).

Se han utilizado diversos corticoides, pero, en base a los últimos estudios, la betametasona parece el más recomendable.

Es preferible administrar un ciclo único (dos dosis), ya que la utilización de múltiples ciclos no parece disminuirla morbilidad global y se ha relacionado, en diversos trabajos experimentales, con efectos adversos y restricciones en el crecimiento cerebral (3, 5-6).

La incidencia de partos pretérmino, así como la supervivencia de los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento, aumenta cada día. Este aumento, relacionado en parte con la generalización de las técnicas de fecundación *in vitro* y la mayor incidencia de partos múltiples, se ha convertido en un problema sanitario y económico de primer orden. La prematuridad es el mayor reto al que se enfrenta la asistencia perinatal actual, al ser la prevención del parto prematuro y la reducción de las posibles secuelas su principal objetivo. Estos niños no sólo precisan cuidados intensivos prolongados al nacer, sino que requieren numerosas hospitalizaciones e intervenciones multidisciplinarias posteriores, que conllevan a un importante consumo de recursos (3,7-9).

La inmadurez pulmonar constituye el principal problema del niño prematuro, se expresa al nacer en forma de síndrome de distrés respiratorio. La inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal con corticoides es la intervención que más ha cambiado su pronóstico ya que, desde los trabajos de Liggins (1), se conoce la posibilidad de prevenirlo o paliarlo mediante la administración antenatal de estos fármacos (2,10-13).

BASE CIENTÍFICA DE SU USO

La terapia prenatal con corticoides pretende simular la exposición endógena que ocurre *in utero* y que contribuye a la maduración de diversos órganos y sistemas, entre ellos el pulmón y el cerebro (2-3,14). Los corticoides endógenos permanecen estables hasta la 30 semana de gestación (en torno a 14-28 nmol/l). En el tercer trimestre se produce un aumento (paralelo al del cociente lecitina/esfingomielina) de hasta siete veces los niveles anteriores, al alcanzar valores cercanos a los 125 nmol/l al llegar a término. Durante el trabajo de parto estos niveles se triplican (500-600 nmol/l), descienden en la primera semana de vida y alcanzan posteriormente cifras similares a las del adulto. Los niveles de cortisol son proporcionales a la edad gestacional y su pico, en prematuros que nacen a las 28 semanas de gestación, sólo representa un valor aproximado del 40% de los valores de niños a término (3-4,15). Por estas razones se introdujo la terapia prenatal con corticoides, en un intento de propiciar una exposición endógena fetal a los mismos similar a la que acontece en la gestación a término (2,16).

Los corticoides aceleran la maduración pulmonar, regulan una gran variedad de sistemas bioquímicos dentro de los neumocitos tipo 2 (2,17). Pero también influyen en el desarrollo de varios sistemas del organismo, se dividen sus efectos en pulmonares y extrapulmonares (3, 9- 10,18)

TIPOS DE CORTICOIDES. DOSIS

La eficacia de los diferentes corticoides utilizados en la terapia prenatal está condicionada por su potencia glucocorticoidea, por la transferencia materno-fetal y por la tasa de aclaramiento de la circulación (3,19).

Se utilizan fundamentalmente dos tipos de corticoides prenatales (2, 4, 20), la betametasona y la dexametasona, aunque según datos aportados por el estudio Europa contra la inmadurez pulmonar (EURAIL), en algunos centros españoles también se han utilizado hidrocortisona y actocortina (5,21). Un ciclo de betametasona comprende dos dosis intramusculares de 12mg separadas por 24 horas y un ciclo de dexametasona comprende cuatro dosis intramusculares de 6mg con intervalo de 12 horas entre ellas.

EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE UN CICLO DE CORTICOIDES.

El uso de corticoides prenatales conlleva una serie de efectos beneficiosos para el feto, que han sido corroborados en diferentes estudios (5,11-13,22), se reporta en la mayoría de ellos una clara disminución de:

- La mortalidad neonatal, con aumento de la supervivencia a largo plazo (2,8-10,23). – El síndrome de distrés respiratorio (2, 6, 8-9,24).

- La incidencia de hemorragia intraventricular (fundamentalmente grados III-IV) (2,14), mediante varios mecanismos:
 - Estabilización de la presión arterial sanguínea, con perfusión cerebral más estable (11,1516).
 - Maduración de las células de la matriz germinal (17,25).
- El riesgo de daño de la sustancia blanca cerebral (18,21).
- La incidencia de enterocolitis necrotizante y persistencia de ductus arterioso (19-21,).

La utilización de corticoides prenatales comienza en la década de los 60-70, pero desde el principio, y a pesar de los efectos beneficiosos demostrados, existe cierta reticencia a su utilización. Así se demuestra en la Reunión de Consenso de Maryland en 1994, en la que un metaanálisis (2,6) pone de manifiesto que, pese a los beneficios relacionados con su empleo, existe un bajo uso de los mismos, debido fundamentalmente al conservadurismo y al temor a posibles efectos adversos y a dudas sobre su efectividad. No obstante, y pese a la reticencia inicial en los últimos años, se ha generalizado su utilización. Esto ha supuesto un cambio en el pronóstico de los niños pretérmino, al disminuir la incidencia de síndrome de distrés respiratorio y de la mortalidad.

A la luz de los conocimientos actuales, los efectos beneficiosos están fuera de toda duda, quedan todavía numerosos aspectos por esclarecer con respecto a la administración prenatal de corticoides, fundamentalmente relacionados con sus efectos a largo plazo, y sus efectos adversos frecuentes: retención de sodio y agua, edema, HTA, Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en pacientes sensibles, arritmias cardíacas o alteraciones electrocardiográfica (debidas a depleción de potasio), alcalosis hipocalcémica, hipocalcemia, debilidad muscular, pérdida de las masas musculares, rupturas tendinosas, osteoporosis, necrosis aséptica de las cabezas del fémur y del húmero, dispepsia, euforia, ansiedad, insomnio, cefalea, aumento del apetito, aumento de peso, escozor en el área perineal.

Ocasionales: náusea, vómito, diarrea, constipación, candidiasis, miopatía proximal, osteoporosis, fracturas de huesos largos y vertebrales, irregularidades menstruales y amenorrea, síndrome de Cushing (con altas dosis, usualmente reversible), supresión adrenal, hirsutismo, hiperglucemia, balance de nitrógeno y calcio negativo, susceptibilidad aumentada a infecciones, dependencia psicológica, depresión, aumento de la tensión intracraneal con papiledema en niños. Raras: atrofia de la piel, telangiectasia, acné, úlcera péptica (con perforación), distensión abdominal, pancreatitis aguda, ulceración esofágica, ruptura miocárdica en casos de infarto reciente, alteraciones hidroelectrolíticas, psicosis y agravamientos de la esquizofrenia, de la epilepsia, glaucoma, papiledema, cataratas subcapsular posterior, adelgazamiento corneal y exacerbaciones de enfermedades oculares virales y micóticas, leucocitosis, reacciones de hipersensibilidad, tromboembolismo, náusea, malestar general, hipo (2,6). Con la administración de este fármaco se describen un sin número de reacciones adversas, sin embargo, en este centro se aprecia con mucha frecuencia la ocurrencia de reacciones no descritas en la literatura en las gestantes que reciben este tratamiento, lo que motivó a realizar una consulta exhaustiva del tema con el objetivo de describir nuevos eventos adversos con el uso de la etametasona en embarazadas del hogar materno norte del municipio de Morón.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo en el hogar materno norte de Morón en el período comprendido entre enero de 2007 hasta diciembre de 2011 con el objetivo de describir nuevos eventos adversos con el uso de la betametasona como inductor de la madurez pulmonar fetal en embarazadas.

El universo estuvo constituido por el total de las gestantes institucionalizadas (831). Se consideraron, para el estudio, 328 pacientes con edad gestacional entre 28 y 33 semanas con probabilidad de tener un producto pretérmino que recibieron el tratamiento con betametasona como madurante pulmonar fetal a las que se le administró una dosis de 12 mg intramuscular de esta droga, la que se repitió 12 h después, para una dosis total de 24mg. Se consideró tratamiento completo, fueron administrados 24mg de betametasona, antes de producirse el parto y tratamiento parcial, se administraron solamente 12mg, por la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

1. Gestantes que ingresaron en el centro con edad gestacional entre 28 y 33 semanas.

2. Gestantes de acuerdo a cooperar en el desarrollo de la investigación para lo cual se confeccionó el consentimiento informado.

Se aplicó como criterios de exclusión:

1. Gestantes con reacciones de hipersensibilidad conocidas a la betametasona.
2. Gestantes que no cumplan con los criterios de inclusión.

Se utilizaron métodos del nivel empírico como la observación y la entrevista para corroborar la propuesta y métodos del nivel teórico como histórico – lógico, análisis y síntesis, enfoque de sistema e inductivo-deductivo para verificar el curso de la investigación.

La obtención de la información se realizó mediante la observación de las manifestaciones clínicas en las gestantes y el análisis de documentos en este caso la revisión de las historias clínicas que aportaron elementos importantes para obtener el dato primario.

La técnica de procesamiento de la información fue computacional y se realizó la revisión y validación de la misma. Como medida de resumen de la información se usaron las frecuencias absolutas y relativas (%). Los resultados se presentan en las tablas de distribución de frecuencia y para emitir las conclusiones en correspondencia con los objetivos propuestos en la investigación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al analizar el total de las embarazadas ingresadas en el hogar materno norte durante el periodo de estudio (Tabla No. 1), se pudo comprobar que el 39.4% de las gestantes con edad gestacional entre 28 y 33 semanas y probabilidad de tener un producto pretérmino recibió tratamiento con betametasona para inducir la madurez pulmonar fetal, lo que se corresponde con lo planteado por Roth Kleiner y colaboradores y Kumar P que hacen referencia a la utilización de éste fármaco con igual propósito (11,20).

En la Tabla No.2 se observó que el 97.8% de las gestantes, recibió tratamiento completo con 24mg de betametasona divididas en dos subdosis de 12mg cada una y sólo 7 de ellas desencadenaron reacciones de hipersensibilidad se le aplicó la mitad de la dosis solamente, lo que demuestra que a pesar de tener gran número de eventos adversos, la hipersensibilidad se observa en sólo el 2.2% de los casos, coincide con Arias F. en su estudio Trabajo de Parto Pretérmino y Crowley P donde el 2.3% de los casos tubo reacciones de hipersensibilidad (6-7). En la Tabla No. 3 se representó las reacciones adversas descritas en la literatura, encontradas en las gestantes tratadas del hogar materno norte, donde se debe señalar que el evento más frecuente fue el edema con un 31.7% seguido de la ansiedad y cefalea representados por el 28 y 11.5% respectivamente, lo que coincide con estudios realizados por otros autores en España y la India que encuentran estos eventos entre el 10 y 30% (3, 6,15).

En cuanto a las reacciones adversas no descritas en la literatura, observadas en las gestantes tratadas (Tabla No. 4), se apreció que el 50.3% de las mujeres tuvieron rubor facial y corporal, 29.8% fogaje y palpitations el 27.1%, esto no coincide con los eventos descritos anteriormente en literaturas consultadas, por lo que se considera que sea importante continuar y profundizar los estudios respecto a las reacciones adversas producidas por la Betametasona, independientemente de los indudables efectos beneficiosos que produce el fármaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klauss MH, Fanaroff AA, Martin RJ. Problemas respiratorios. En: Asistencia del recién nacido de alto riesgo. 2 ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1981:194.
2. Devlin TM. Bioquímica. 4ª ed. Barcelona: Reverté; 2004.
3. Betametasona tópica. MedlinePlus [Internet]. 2000 [citado 31 Oct 2008] [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682799-es.html>
4. Katzung BG. Dermatologic Pharmacology. En: Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 9 ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
5. Martindale W. The Extra Pharmacopoeia. 30 ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996.
6. Arias F. Trabajo de parto pretérmino. En: Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. 2 ed. Madrid: Mosby; 1995.

7. Crowley P. Update on the antenatal steroid meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; (173):322-35.
8. Eronen M, Kari A, Personen E, Hallman M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus. *Am J Dis Child.* 2003; (147):18792.
9. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *Br Med J.* 2009; 331:662-8.
10. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 2005; 50:515-25
11. Roth-Kleiner M, Wagner BP, Bachmann D, Pfenninger J. Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Swiss Med Wkly.* 2008; 133:283-8.
12. Gluud LI. Bias in clinical intervention research. *Am J Epidemiol.* 2006; 163:493-501.
13. Wittes J. Sample size calculations for randomized controlled trials. *Epidemiol Rev.* 2009; 24:39-53.
14. Valls Soler A, Páramo S, Fernández Ruanova B, Morcillo F, Monleón FJ, Carretero V, et al. Proyecto EURAIL. Estrategias de prevención y tratamiento contra la inmadurez pulmonar en España. *An Pediatr.* 2003; 58: 45-51.
15. Narayan S, Deorari AK. Steroids in perinatology. *Indian Pediatr.* 2002; 39: 347-61.
16. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001.
17. O'Shea TM, Doyle LW. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: an epidemiologic perspective. *Semin Neonatol.* 2001; 6: 293-307.
18. Guinn D, Atkinson W, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla B, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. *J Am Med Ass.* 2001; 286: 1581-7.
19. Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, Chiara A, Maria Cerbo R, Fazz E. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191:217-24.
20. Kumar P, Seshadri R. Neonatal morbidity and growth in very low birth-weight infants after multiple courses of antenatal steroids. *J Perinatol.* 2005; 25:698-702.
21. Amin SB, Orlando MS, Dalzell LE, Merle KS, Guillet R. Brainstem maturation after antenatal steroids exposure in premature infants as evaluated by auditory brainstem-evoked response. *J Perinatol.* 2003; 23:307-11.
22. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186:843-9.
23. Doyle KJ, Kong YY, Strobel K, Dallaire P, Ray RM. Neonatal middle ear effusion predicts chronic otitis media with effusion. *Otol Neurotol.* 2004; 25:318-22.

ANEXOS

En el hogar materno en los últimos 5 años han ingresado un total de 831 gestantes, de ellas se le ha administrado betametasona a 228 mujeres que representan el 27,4% de los ingresos.

Tabla No.1. Distribución de Gestantes ingresadas y tratadas.

No. DE GESTANTES INGRESADAS	No. DE GESTANTES TRATADAS	%
831	228	27.4%

Fuente: Historia Clínica

Tabla No.2. Modalidad de tratamiento recibido.

AÑOS	COMPLETO		INCOMPLETO	
	No.	%	No.	%
Año 2007	62	18.9	1	0.3
Año 2008	56	17.0	1	0.3
Año 2009	59	17.9	1	0.3
Año 2010	65	19.8	1	0.3
Año 2011	79	24.0	3	0.9
Total	321	97.8	7	2.2

Fuente: Historia clínica

Tabla No.3. Reacciones adversas descritas en la literatura encontradas en las gestantes tratadas del hogar materno Norte de Morón.

REACCIONES ADVERSAS	No.	%
Edemas.	104	31.7
Ansiedad	92	28.0
Cefalea	38	11.5
Insomnio.	31	9.4
Constipación	25	7.6
Aumento del apetito	18	5.4
Náuseas y vómitos	13	3.9
Hipertensión arterial	3	0.9
Depresión.	2	0.6
Hipersensibilidad	7	2.2

Fuente: Historia Clínica

Tabla No.4. Reacciones adversas no descritas en la literatura encontradas en las gestantes tratadas del hogar materno Norte de Morón.

REACCIONES ADVERSAS	No.	%
Rubor facial, corporal y de las extremidades.	105	50.3
Fogaje.	98	29.8
Palpitaciones.	89	27.1
Sensación de ahogo.	41	12.5
Zumbido de oídos sin hipertensión arterial.	23	7.0
Falta de aire.	12	3.6

Fuente: Historia clínica