

Maduración pulmonar fetal en diabetes mellitus pregestacional y complicaciones crónicas

Fetal lung maturation in pregestational diabetes mellitus and chronic complications

María Elena Rodríguez¹, Celina Bertona², Verónica Kojdamanian Favetto³, Fabián Tedesco⁴, Stella Maris Sucani⁵, Carolina Gómez Martín⁶

RESUMEN

Las pacientes embarazadas con diabetes mellitus (DM) pregestacional y complicaciones micro y macroangiopáticas tienen mayor riesgo de empeoramiento de las mismas y de presentar otros trastornos asociados al embarazo. La progresión de la retinopatía diabética ocurre durante el embarazo y el posparto. La nefropatía se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal y mortalidad perinatal. Cuando hay enfermedad de arterias coronarias o gastroparesia se observa un aumento de la morbilidad materna y fetal.

El parto prematuro es una condición prevalente en pacientes con DM. La maduración pulmonar fetal con corticosteroides fue extensamente estudiada, con numerosas pruebas controladas, hasta convertirse en una de las más importantes terapias prenatales basadas en evidencias para reducir la mortalidad perinatal y el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrosante en los niños prematuros. Sin embargo, en dicha evidencia no se han incluido a embarazadas con DM, por lo cual no se conocen resultados perinatales en este grupo de pacientes.

Palabras clave: diabetes mellitus en el embarazo; angiopatía diabética; parto pretérmino; corticosteroides; maduración pulmonar fetal.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (63-66)

ABSTRACT

Pregnant patients with pregestational diabetes mellitus (DM) and micro and macroangiopathic complications have a higher risk of their worsening and of presenting other pregnancy-associated disorders. The progression of diabetic retinopathy occurs during pregnancy and postpartum. Nephropathy is associated with an increased risk of preeclampsia, preterm delivery, fetal growth restriction, and perinatal mortality. When there is coronary artery disease or gastroparesis, an increase in maternal and fetal morbidity is observed

Preterm delivery is a prevalent condition in diabetic patients. Corticosteroid fetal lung maturation has been extensively studied, with numerous controlled trials, to become one of the most important evidence-based prenatal therapies to reduce perinatal mortality and decrease respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage, and necrotizing enterocolitis, in premature infants. Nevertheless, this evidence did not include patients with DM, for this reason perinatal results are not known in this group of patients.

Key words: diabetes mellitus in pregnancy; diabetic angiopathy; preterm delivery; corticosteroids; fetal lung maturation.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (63-66)

¹ Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Hospital Municipal Materno Infantil "Dr. C. Giannantonio" de San Isidro, Coordinadora del Comité de Embarazo de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Médica Clínica, especializada en Diabetes, Diabetóloga, Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

³ Médica especialista en Nutrición, Diabetes y Medicina Familiar, Centro de Educación, Prevención y Atención al Paciente Diabético (CEPA), Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médico especialista en Clínica Médica, especialista Universitario en Diabetes, Jefe del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, Hospital San Martín de Paraná, Entre Ríos, Argentina

⁵ Médica especialista en Medicina Interna, especialista en Diabetología, Universidad Nacional de Córdoba, Jefa del Servicio de Clínica Médica, Hospital Materno Provincial de Córdoba, Córdoba, Argentina

⁶ Especialista en Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires (UBA), especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Secretaria del Comité de Embarazo de la SAD, Codirectora del Centro Integral de Endocrinología y Diabetes (CENDIA), Concordia, Entre Ríos, Argentina

Autora responsable: María Elena Rodríguez

E-mail: merodri@intramed.net

Fecha de trabajo recibido: 04/04/22

Fecha de trabajo aceptado: 11/07/22

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo importante para el parto prematuro. A pesar de los avances en la atención de las mujeres con DM pregestacional (tipos 1 y 2), las tasas de parto prematuro aún son de tres a cinco veces más altas en las mujeres con DM que en la población obstétrica general sin DM¹.

Las mujeres con DM pregestacional o gestacional no fueron incluidas en ensayos controlados aleatorizados de tratamiento con corticosteroides prenatales, por lo tanto, no hay evidencia acerca de que la terapia prenatal con corticosteroides sea segura o eficaz en este grupo. La hiperglucemia materna inducida por corticoides sin el control metabólico adecuado podría afectar negativamente la maduración pulmonar. Se postula que la hiperinsulinemia fetal reduce los efectos del cortisol, inhibiendo la producción del factor fibroblasto-neumonocito responsable de la madurez pulmonar fetal².

Sin embargo, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publicó una guía clínica para la DM en el embarazo que establece que "la DM no debe considerarse una contraindicación de corticosteroides prenatales³". La guía NICE recomienda que las mujeres diabéticas que reciben esteroides deben tener insulina adicional de acuerdo con un protocolo acordado³, incluso la Organización Mundial de la Salud (OMS), en las guías sobre recomendaciones para mejorar los resultados de parto prematuro, informa que "la corticoterapia prenatal se recomienda para las mujeres con DM pregestacional y gestacional con riesgo de parto prematuro inminente, y debería acompañarse de intervenciones para optimizar el control de la glucemia materna"⁴.

COMPLICACIONES MICRO Y MACROANGIOPÁTICAS

Enfermedad renal crónica

En las mujeres con DM pregestacional se observó que la proteinuria >300 mg/día se asoció con parto prematuro, preeclampsia con características graves y peso al nacer <10 percentil⁵.

La presencia de una relación proteinuria/creatininuria basal $\geq 0,21$ se asoció a un aumento del riesgo de preeclampsia y parto pretérmino⁶.

En pacientes con enfermedad renal crónica y embarazo se describe que no haber recibido maduración fetal como un factor de riesgo para parto prematuro, como así también la presencia de enfermedades crónicas, particularmente DM e hipertensión arterial (HTA)⁷.

Los esquemas de maduración pulmonar están establecidos y sumamente estudiados, pero a pesar de ello no existe consenso para indicarlos en pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica.

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética no es una indicación sistemática de maduración pulmonar con corticoides, pero tampoco es una contraindicación si la paciente se encuentra en una situación clínica que determine la necesidad de finalización anticipada de la gestación y, por lo tanto, de indicación de maduración pulmonar fetal.

Se sabe que algunas de las situaciones clínicas maternas que determinan la necesidad de maduración pulmonar fetal pueden agravar la retinopatía: HTA no controlada, preeclampsia, progresión de nefropatía diabética o sus estadios avanzados^{8,9}.

Existe una postura no unánime que menciona que, ante el avance de la retinopatía proliferativa grave, sin respuesta al tratamiento y mal pronóstico visual, pueda indicarse la finalización del embarazo.

Hay ausencia de evidencia en relación a si el uso de corticoides sistémicos indicados para la maduración pulmonar fetal durante el embarazo pueda condicionar la progresión de la retinopatía diabética¹⁰.

Neuropatía diabética

La neuropatía diabética puede ocurrir tanto en el sistema nervioso periférico como autonómico; se ha descrito en las embarazadas con DM1 y DM2. Su presencia generalmente se asocia con otras complicaciones microvasculares. Las manifestaciones más relevantes de la neuropatía diabética en el embarazo son la neuropatía autonómica cardiovascular y la gastroparesia diabética.

La gastroparesia grave es una complicación infrecuente y se asocia con un aumento significativo de la morbimortalidad materna, también con complicaciones fetales como retardo del crecimiento intrauterino, muerte fetal y prematuridad. Por tales

motivos, algunos autores consideran a la gastroparesia grave como una contraindicación relativa para el embarazo¹¹. En caso que se logre, se debe vigilar a la paciente para detectar la aparición de vómitos, con ingreso hospitalario de ser necesario. Quizás incluso deba considerarse la alimentación parenteral, si las medidas de soporte intravenoso no son suficientes¹².

Si bien los embarazos en sí no representan un factor de riesgo para el deterioro o desarrollo de una neuropatía autonómica en mujeres diabéticas, su diagnóstico se asocia a complicaciones graves, tanto maternas como fetales¹⁰⁻¹³. Hay poca evidencia en relación al uso sistemático de corticoides para la maduración pulmonar en estas pacientes.

Macroangiopatía en el embarazo

La prevalencia de DM2 está en aumento, junto con la de obesidad y edades maternas más avanzadas, y también con el riesgo de HTA y enfermedad cardiovascular (ECV)¹⁴, por lo cual, los riesgos del embarazo en estas mujeres son similares o incluso peor que en DM1. La macro y microangiopatía también pueden estar presentes en estas mujeres¹⁵.

Aunque la enfermedad coronaria es poco frecuente en las mujeres gestantes, su presencia conlleva alta morbimortalidad, debiendo descartarse desde el inicio de la gestación. Por otro lado, la presencia de HTA crónica es más frecuente. Si bien el *Control of Hypertension in Pregnancy Study* (CHIPS) demostró que no había grandes diferencias en el riesgo de pérdidas fetales y los desenlaces fetales con presión arterial diastólica de 85 o 100 mmHg, sí concluyó que en pacientes con HTA severa aumentaba el riesgo de abortos, mortalidad perinatal y parto pretérmino¹⁶.

No se encontraron estudios que evaluaran, en pacientes con macroangiopatía e HTA crónica pregestacional, la necesidad de realizar maduración fetal con corticoides en forma sistemática; su uso debe estudiarse en cada caso en particular para analizar el riesgo de finalización del embarazo pretérmino, por patología materna o fetal.

RESULTADOS

Síndrome de distrés respiratorio y parto pretérmino

En un metaanálisis de 24 estudios que evaluó la asociación entre DM materna y el riesgo de síndrome de distrés respiratorio (SDR) neonatal, el *odds ratio* (OR) combinado del riesgo de SDR neonatal fue de 1,57 (IC del 95%: 1,28 a 1,93) para DM gestacional y de 2,66 (IC del 95%: 2,06 a 3,44) para DM pregestacional¹⁷. En recién nacidos pretérmino (24 a 31 semanas, menos de 1.500 g al nacer), las mujeres con DM recibieron con mayor frecuencia corticoides antenatales, sin embargo, al ajustar por múltiples factores (incluyendo administración de corticoides) no hubo diferencias en el riesgo de SDR: OR 1,05 (0,95-1,17)¹⁵. Asimismo, la DM materna no se aso-

ció con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria o morbilidad grave en lactantes muy prematuros con un peso al nacer inferior a 1.500 g¹⁸.

No se publicaron trabajos que evaluaran específicamente a las mujeres con DM pregestacional y complicaciones crónicas en relación con los beneficios/riesgos de la administración de corticoides prenatales.

Mortalidad neonatal

En un estudio retrospectivo, que incluyó 196.000 neonatos, la presencia de DM pregestacional se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad neonatal: 2,49 (1,4-4,44), no obstante, al ajustar por múltiples variables, incluyendo HTA materna, enfermedad renal, uso de corticoides antenatales, etc., la diferencia perdió significancia estadística: OR 1,57 (0,81-3,07)¹⁹.

Hipoglucemias

La hipoglucemia ocurre en mayor proporción en recién nacidos expuestos a corticoides, independientemente del tipo de exposición (única/parcial o completa) y del intervalo de tiempo entre la administración y el parto²⁰. La DM materna es un factor independiente de hipoglucemia en recién nacidos prematuros que recibieron corticoides²¹. Algunos estudios asocian los corticoides como otro factor de riesgo para hipoglucemias neonatales²²⁻²³. Los bebés con múltiples factores de riesgo no tienen una incidencia más alta, pero pueden experimentar una hipoglucemia más grave²⁴. No existe evidencia si las hipoglucemias se presentan en mayor proporción en madres diabéticas con complicaciones micro y macroangiopáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, et al. Hiperglucemia y riesgo de resultados perinatales adversos: revisión sistemática y metanálisis. *BMJ* 2016;354:i4694.
2. Carlson KS, Smith BT, Post M. Insulin acts on the fibroblast to inhibit glucocorticoid stimulation of lung maturation. *J Appl Physiol* 1984;57:1577-920.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 63: Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. London: NICE; 2008.
4. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. 2015. OMS: WHO/RHR/15.2
5. Ambia AM, Seasely AR, Macias DA, Nelson DB, Wells CE, McIntire DD, Cunningham FG. The impact of baseline proteinuria in pregnant women with pregestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* 2020;2(1):100072.
6. Champion ML, Steele R, Sinkey R, Tita AT, Harper LM. Baseline renal function and adverse outcomes in pregnancies complicated by pregestational diabetes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*;2021:1-7.
7. Guzmán-Solís MC, Sánchez-Rodríguez O, Montaña-Martínez A, Peredo-Villa DE, Paniagua-Sierra R, Trejo-Villeda MA, Hernández-Rivera JCH. Desenlaces obstétricos en mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica y factores asociados. *Ginecología y Obstetricia de México* 2020;88(4):230-243.

8. Jovanovic L, Nakai Y. Successful pregnancy in women with type 1 diabetes: from preconception through postpartum care. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:79-97.
9. Morrison JL, et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016;44:321-334.
10. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;12(12):CD004454.
11. Leguizamon G, Tribugo D, Pereira JI, et al. Vascular complications in the diabetic pregnancy. *Curr Diab Rep* 2015;15:22.
12. Macleod AF, Smith SA, Sonksen PH, Lowy C. The problem of autonomic neuropathy in diabetic pregnancy. *Diabetic Medicine* 1990;7:80-82.
13. Airaksinen KE, Salmela PI. Pregnancy is not a risk factor for a deterioration of autonomic nervous function in diabetic women. *Diabet Med* 1993;10(6):540-2.
14. Kaaja R. Vascular complications in diabetic pregnancy. *Thrombosis research* 2011;127:S53-S55.
15. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. A clinical review. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(6):2965.
16. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of preexisting diabetes in pregnancy: a review. *JAMA* 2019;321(18):1811-1819.
17. Li Y, Wang W, Zhang D. Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2019 Jul;56(7):729-740. doi: 10.1007/s00592-019-01327-4.
18. Persson M, Shah PS, Rusconi F, et al. Asociación de diabetes materna con resultados neonatales de lactantes muy prematuros y de muy bajo peso al nacer: un estudio de cohorte internacional. *JAMA Pediatr* 2018;172(9):867-875.
19. Battarbee AN, Venkatesh KK, Aliaga S, et al. La asociación de diabetes pregestacional y gestacional con morbilidad y mortalidad neonatal severa. *J Perinatol* 2020;40:232-239.
20. Di pasquo E, et al. Determinants of neonatal hypoglycemia after antenatal administration of corticosteroids (ACS) for lung maturation. Data from two referral centers and review of the literature. *Early Human Dev* 2020;143.
21. Al-Nafisee S, Overton E, Gyamfi-Bannerman C. Antenatal steroids in diabetic mothers and neonatal hypoglycemia: a retrospective cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2021; Supp.
22. Gyamfi-Bannerman EA, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016;374:1311-20.
23. Pettit KE, et al. The association of antenatal corticosteroids with neonatal hypoglycemia and hyperbilirubinemia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(7):683-686.
24. Taygen E, Harding JE. Clinical aspects of neonatal hypoglycemia: a mini review. *Front Pediatr* 2020;8:562251.