

Prevalencia de malformaciones congénitas mayores en neonatos hijos de madres con diabetes mellitus tipo 2. Estudio realizado en el área de neonatología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde el 1 de agosto del 2010 hasta 1 de febrero del 2011. Casos y Controles.

Baquerizo Godoy Ma. Fernanda¹, Leyton Bermúdez Laura¹, Vizquete Albán Ma. Pamela¹, Landívar Varas Xavier², Obando Freire Francisco³.

¹ Internas de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

² Doctor en Medicina y Cirugía, Máster en Genética Médica, Jefe del Área de Investigación en Genética Humana del Instituto de Biomedicina - Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

³ Doctor en Medicina y Cirugía, Ms, PhD, Profesor de la Cátedra de Pediatría Clínica - Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

RESUMEN.

Objetivos: La prevalencia de malformaciones congénitas mayores en neonatos hijos de madres con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es alta y existe una relación significativa en la aparición de estas malformaciones con la DM2 que sus madres padecen. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de este tipo de malformaciones en neonatos hijos de madres con DM2 del área de neonatología del hospital Teodoro Maldonado Carbo desde el 1 de agosto del 2010 hasta 1 de febrero del 2011. **Diseño:** Estudio de Casos y Controles **Resultados:** Se entrevistaron 656 madres de recién nacidos (RN) en el área de neonatología, de las cuales 24 neonatos presentaron malformaciones congénitas mayores.

Se observó la mayor cantidad de casos en el grupo etario de madres entre 31-35 años [n=19 (79,2 %)] y en este mismo grupo se presentó el mayor número de madres con DM2 [n=15 (62,5%)]. Se cuantificó la relación entre DM2 y malformaciones congénitas mayores ($p < 0,05$) con un riesgo mayor para las embarazadas con DM2 (OR: 5,35; IC: 2,29 – 12,48). Las 3 malformaciones más frecuentes fueron: Cardiopatías congénitas [n=5 (33,3%)] entre las principales encontramos la comunicación interventricular (CIV) y estenosis de la válvula aortica (EVA). Alteraciones del tubo neural [n=4 (26,6%)] e hidrocefalia [n=2 (13,3%)]. **Conclusiones:** Se pudo demostrar en el presente estudio que si existe relación significativa en la aparición de malformaciones congénitas mayores en neonatos hijos de madres con DM2, observando una prevalencia del 9,09% en este grupo.

Palabras Clave: Malformaciones, Neonato, Madres, Diabetes Mellitus tipo 2.

SUMMARY

Objectives: The prevalence of major congenital malformations in new born children of mothers with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is high and it exist a significant relation in the presentation of these malformations with the T2DM that their mothers have. The objective of this study was to determinate the prevalence of these type of malformations in new born children of mothers with T2DM in the neonatology area of the Teodoro Maldonado Carbo Hospital since august first of 2010 to February first of 2011. **Design:** Control and Cases Study. **Results:** 656 mothers of new born children from the neonatology area where interview, of which 24 new born children present major congenital malformations. It was observed that the major amount of cases where in the group of 31-35 years old [n=19 (79, 2%)] and in this group also presents the bigger number of mothers with T2DM [n=15 (62, 5%)]. It quantifies the relation between T2DM and major congenital malformations ($p < 0,05$) with a major risk for the pregnant women with T2DM (OR: 5,35; IC: 2,29 – 12,48). The 3 more frequent malformations where: congenital cardiopathies [n=5; (33, 3%)] between the principal ones we find the interventricular communication (IVC) and aortic valve stenosis (AVS). Neural pipe alterations [n=4; (26, 6%)] and hydrocephaly [n=2; (13, 3%)]. **Conclusions:** It was possible to demonstrate in this study that exist a significant relation in the presentation of major congenital malformations in new born children related with the T2DM that their mothers have, observing a prevalence of 9,09% in this group.

Keywords: Malformations, new born children, mothers, Type 2 diabetes mellitus.

INTRODUCCION

A nivel mundial se ha podido observar durante las últimas décadas un progresivo incremento en la tasa de nacimientos de niños con malformaciones congénitas mayores. Entre las más importantes podemos mencionar las cardíacas, del sistema nervioso central (SNC) y musculoesqueléticas, de las cuales un porcentaje significativo se observa en madres con DM2 mal controlada antes y durante el embarazo, ya que existen factores teratogénicos relacionados con la embriopatía diabética como el déficit de insulina, hiperglicemia, cuerpos cetónicos, alteraciones de la glicólisis, déficit de ácido araquidónico e inhibición de la somatomedina entre otros.^{1, 3, 4, 7, 10}

Se conoce que la frecuencia de malformaciones congénitas y abortos espontáneos es 5 a 10 veces mayor en las mujeres diabéticas que se embarazan, que en la población general. Esto es importante ya que se ha determinado que un 0,2% a 0,3% de los embarazos tienen diabetes mellitus preexistente, mientras que 1% a 5% de los embarazos se complican con diabetes gestacional. Un número significativo de estas mujeres no recibieron el asesoramiento multidisciplinario tanto pre-concepcional como prenatal por lo que se ha convertido en un problema de salud pública al que no se le ha dado la importancia debida y que sucede con mucha frecuencia en países en vías de desarrollo como el Ecuador.^{11, 13, 15, 16, 17, 20}

Sin embargo no se conocen datos de la prevalencia de las malformaciones congénitas mayores en RN hijos de madres con DM2 en Guayaquil-Ecuador.

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de malformaciones congénitas mayores en neonatos nacidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo y la relación que existe entre la aparición de estas malformaciones con la DM2 de sus madres.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles que se llevó a cabo en el área de neonatología del Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo desde agosto 1 del 2010 a febrero 1 del 2011, por medio de los registros de dicha área se obtuvo la muestra que fue seleccionada de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión que se plantea a continuación:

Se incluyeron en el estudio:

- Niños nacidos en el área de Gineco-Obstetricia del Hospital Teodoro Maldonado Carbo
- Niños nacidos desde Agosto 1 del 2010 a febrero 1 del 2011
- Neonatos con malformaciones congénitas mayores hijos de madres entre 20-35 años
- Neonatos sin malformaciones congénitas mayores hijos de madres entre 20-35 años

Y se excluyeron:

- Neonatos hijos de madres diabéticas gestacionales
- Neonatos hijos de madres diabéticas con DM2 insulino dependiente
- Neonatos con antecedentes familiares de malformaciones congénitas
- Neonatos hijos de madres con antecedentes de consumo de tabaco y alcohol durante el embarazo
- Neonatos hijos de madres con antecedentes de enfermedades metabólicas que predispongan al producto de padecer malformaciones congénitas

Se realizó una encuesta a todas las madres de los neonatos seleccionados (**anexo 1**), enfatizando los antecedentes patológicos personales y de estos específicamente la DM2 diagnosticada antes del embarazo. Se procedió a separar a los recién nacidos en grupos de casos y controles. El grupo de los casos fue subdividido a su vez en 2 subgrupos:

- RN con malformaciones congénitas mayores hijos de madres con DM2
- RN con malformaciones congénitas mayores hijos de madres sin DM2

Del subgrupo de RN con malformaciones congénitas mayores hijos de madres con DM2 se procedió a revisar la historia clínica neonatal obteniendo el tipo de malformación que este padecía. Con esta información se ordenó según la frecuencia de aparición todas las malformaciones presentes en RN de madres con DM2 y se establecieron las 3 malformaciones congénitas mayores más frecuentes presentadas en estos neonatos.

Se comparó el número de RN con malformaciones congénitas mayores hijos de madres con DM2 y RN con malformaciones congénitas mayores hijos de madres no diabéticas con el propósito de establecer la relación que existe entre la aparición de las malformaciones congénitas mayores y la DM2 preexistente en sus madres.

La comparación de las variables cualitativas (frecuencia de malformaciones) se obtuvo con la prueba de Chí cuadrado. Se utilizó el programa estadístico FISHER EXACT, en el que se calculó el OR con un IC del 95% considerando como resultado estadísticamente significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se entrevistaron 656 madres de RN en el área de neonatología del Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo desde agosto 1 del 2010 a febrero 1 del 2011.

Las madres se distribuyeron en grupos quinquenales de edad y se procedió a asociarlos a la presencia o no de DM2, determinando así el número de neonatos con malformaciones congénitas mayores que se presentaron en estos grupos.

De los 24 neonatos que presentaron malformaciones congénitas mayores se observó que la mayor prevalencia fue del grupo etario de madres de 31-35 años [n=19;(79,2 %)] y en este mismo grupo se presentó el mayor número de madres con DM2 [n=15; (62,5%)]. **Tabla 1**

Por otro lado, de los 632 neonatos sin malformaciones congénitas mayores, se observó que el mayor número de estos fue de madres que comprendían en el grupo etario de 20-25 años [n=335;(53%)] y tan sólo 5 de estas madres presentaban DM2. **Tabla 2**

Al relacionar la DM2 como factor de riesgo con la presencia de malformaciones congénitas mayores, aplicando la prueba de Chi cuadrado se encontró que la relación era estadísticamente significativa con $p=0,000072$ un OR=5,355 e IC=2.29-12.48.

Además la prevalencia de neonatos con malformaciones congénitas mayores fue del 3,65%. De los cuales hijos de madres con DM2 fue del 9,09% y sólo el 1,83% hijos de madres no diabéticas. **Tabla 3.**

Los 24 neonatos con malformaciones congénitas mayores hijos de madres con DM2 se distribuyeron según el tipo de malformación, siendo las 3 más frecuentes: Cardiopatías congénitas [n=5; (33,3%)] entre las principales encontramos la comunicación interventricular (CIV) y estenosis de la válvula aortica (EVA), alteraciones del tubo neural [n=4; (26,6%)] e hidrocefalia [n=2; (13,3%)]. **Tabla 4.**

TABLA 1. Neonatos con malformaciones congénitas mayores según la presencia de DM2 y edad.

Edad	Madres No (%)	No DM2 No (%)	DM2 No (%)	*NCMCM No (%)
20-25	1 (4.16)	1 (11.11)	0	1 (4.16)
26-30	4 (16.66)	4 (44.44)	0	4 (16.66)
31-35	19 (79.16)	4 (44.44)	15 (100)	19 (79.16)
Total	24	9	15	24

Fuente: Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo

*NCMCM: Neonatos con malformaciones congénitas mayores

Tabla 2. Neonatos sin malformaciones congénitas mayores según la presencia de DM2 y edad.

Edad	Madres	No DM2	DM2	*NSMCM
	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
20-25	335 (53)	330 (68.46)	5 (3.33)	335 (53)
26-30	128 (20.25)	108 (22.40)	20 (13.33)	128 (20.25)
31-35	169 (26.74)	44 (9.12)	125 (83.33)	169 (26.74)
Total	632	482	150	632

Fuente: Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo

*NSMCM: Neonatos sin malformaciones congénitas mayores

Tabla 3. Relación entre la aparición de malformaciones congénitas mayores y DM2

	DM2		Total
	Casos *(NCMCM)	Controles **(NSMCM)	
DM2	15	150	165
No DM2	9	482	491
Total	24	632	656

Fuente: Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo

OR= 5,355; IC=2.29-12.48; p=0,000072

*NCMCM: Neonatos con malformaciones congénitas mayores

**NSMCM: Neonatos sin malformaciones congénitas mayores

Tabla 4. Malformaciones congénitas más frecuentes presentadas en neonatos hijos de madres con DM2.	
Diagnóstico	No (%)
Cardiopatías congénitas	5 (33,3)
Alteraciones del tubo neural	4(26,6)
Hidrocefalia	2(13,3)
Malformaciones Musculo-esqueléticas	1(6,7)
Malformaciones renales	1(6,7)
Fisuras Labio-palatinas	1(6,7)
Síndrome de Down	1(6,7)
Fuente: Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo	

DISCUSIÓN

De acuerdo con este estudio, tanto el grupo de casos como el grupo control poseen riesgo de tener neonatos que puedan presentar malformaciones congénitas mayores, siendo esto más evidente en el grupo de los casos, alcanzando una diferencia estadísticamente significativa entre las madres que presentaron DM2 y aquellas que no la presentaron.

Es conocido que entre los factores con mayor incidencia en las malformaciones congénitas sobre el embrión en desarrollo se encuentran las de causa genética y/o ambiental. Modelos en animales han demostrado evidencias en favor de ambos factores en la embriogénesis.^{1, 3, 5}

Estudios anteriormente publicados, señalan que aunque no se conocen bien los mecanismos por los que la DM2 se asocia con malformaciones congénitas, es evidente que la hiperglicemia materna y por consiguiente fetal, tiene un efecto teratogénico durante el período de embriogénesis (primeras 8 a 12 semanas).^{4, 5, 6, 7} En múltiples revisiones realizadas por varios autores se pudo evidenciar por experimentos hechos en ratas gestantes diabéticas que además de la hiperglicemia otros factores también están relacionados como la hipoglicemia, hiperinsulinemia, cetonemia, radicales libres entre otros.^{2, 8, 10, 11, 15}

Todos estos factores previamente descritos forman parte del mal control metabólico en las madres con diabetes, aunque en este estudio por falta de recursos y tiempo no se pudo valorar de manera directa estas variables con la que se podría establecer si existió o no un buen control en este grupo de pacientes lo que quedaría como elemento interesante entonces profundizar en este aspecto.^{16, 17, 18}

De acuerdo a la literatura revisada se pudo evidenciar que la mayor cantidad de malformaciones congénitas mayores presentes en hijos de madres con DM2 en el embarazo fueron entre las cardíacas:

comunicación interauricular, tetralogía de Fallot, estenosis aórtica, coartación de aorta y estenosis de la válvula pulmonar^{16, 17, 18}. Asimismo uno de los sistemas más afectados fue el musculo-esquelético de los que destacaron defectos del sacro como el síndrome de regresión caudal de extensión variable frecuentemente acompañada de anormalidades de la pelvis y de las extremidades inferiores.^{19, 20} Entre las afecciones de SNC más frecuentes se encontraron anencefalia, holoprosencefalia, microcefalia y defectos del tubo neural.^{19, 20}

En comparación con este estudio, en el que se pudo evidenciar que las malformaciones congénitas mayores más comunes presentadas por los neonatos en orden de frecuencia fueron: cardiopatías congénitas, alteraciones del tubo neural e hidrocefalia

Finalmente se pudo concluir que en el presente estudio la prevalencia de malformaciones congénitas mayores en neonatos hijos de madres diabéticas es alta (9,09%) así como se ha podido observar en estudios previamente realizados en otros países (11,3%) y si existe una relación significativa en la aparición de estas mal formaciones con la DM2 que sus madres padecen, por lo que es de vital importancia difundir el buen control metabólico en las mujeres que desean procrear y aún más durante el embarazo de estas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hernández CJ, Prieto LJ, Guillén MA. Control preconcepcional de la paciente diabética. Rev. Cubana Salud Pública. 2007 Dec 25; 33(4):40-8.
2. Srinivasan DK, Thameen SF, Samuels WT. Maternal diabetes induces congenital heart defects in mice by the expression of genes involved in cardiovascular development. Cardiovascular Diabetology J. 2007 Jul 14; 6(42):139-45.
3. Rafacho AM, Tambascia MA, et al. Association between different levels of dysglycemia and metabolic syndrome in pregnancy. Diabetology & Metabolic diseases J. 2009 Feb 10; 190(34):1-3.
4. Schalkwijk CG, Liesbeth VI, Wentzel PD. Specific Local Cardiovascular Changes of N-Carboxymethyl lysine, Vascular Endothelial Growth Factor, and Smad in the Developing Embryos Coincide With Maternal Diabetes-Induced Congenital Heart Defects. Diabetes medical J. 2009 Oct 30; 36(12):34-8.
5. Donnan TP, Graham P L, Mires GJ, Deirdre J M. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Systematic review of observational studies. BMC Pregnancy and Childbirth 2006 feb 4; 6(30):80-9.
6. Herrera JN, Huidobro MG, Cifuentes OF. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. Rev Méd Chile. 2006 May 12; 133(83):547-54.

7. Kieffer PD, Bahman PT, Hermand WT. The Influence of Maternal Weight and Glucose Tolerance on Infant Birth weight in Latino Mother–Infant Pairs. *American Journal of Public Health*. 2006 Dec 3; 96(12):102-13.
8. Murphy HR, Temple RC, Ball BE, Roland JM. Education and Psychological Aspects Personal experiences of women with diabetes who do not attend pre-pregnancy care. *Diabetic Medicine UK J*. 2008 Apr 18; 56(32):92–100.
9. Fernandez AM, Fernandez RA, Rivero ID. Incidencia de las malformaciones congénitas mayores en el recién nacido. *Rev Cubana Pediatr*. 2006; 78(4):14-8.
10. Bonino AD, Gómez PA, Cetraro OS, Etcheverry MW. Malformaciones congénitas: incidencia y presentación clínica. *Arch Pediatr Urug*. 2006; 77(3):225-28.
11. Fidelma PD, Meave Durka, Mitchell IT, Keenan MS, et al. Pregnancy Outcome for woman with Pregestacional Diabetes along the Irish Atlantic Seaboard. *J. of the American Diabetes Association*. 2009 Jun 19; 46(35):113-22.
12. Zúñiga CE, Arango GL, Martínez XS, Ocampo VE. Diabetes y embarazo. *Rev. Colomb Obstet Ginecol*. 2008 Mar 6; 59(1):1-10.
13. Bernal JE, Zarante IE. Malformaciones y anomalías congénitas: impacto y futuro. *Rev. Biomédica*. 2009 Jan 5; 29(1):12-6.

14. Correa AN, Gilboa SM, Besser LH. Diabetes Mellitus y malformaciones congénitas. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(237):237-9.
15. Kavitha M, Deepa R, Mohan V. Pregnancy outcomes in pre-gestational and gestational diabetic women in comparison to non-diabetic women--A prospective study in Asian Indian mothers. 2008 Aug; 54:613-8.
16. Siribaddana SH, Deshabandu R. The prevalence of gestational diabetes in a Sri Lankan antenatal clinic. . *Ceylon Med J.* 2009 Jun; 43(2):88-91.
17. Linné Y, Barkeling B, Rössner S. Natural course of gestational diabetes mellitus: long term follow up of women in the SPAWN study. *BJOG: Int J Obst Gyn* 2009; 109:1227-31.
18. Correa, Fernanda H.S. and Gomes, Marília de Brito. Acompanhamento ambulatorial de gestantes com diabetes mellitus no Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2004, vol.48, n.4, pp. 499-504. ISSN 0004-2730.
19. Metzger BE. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study. *Int J Gyn Obst* 2002;78: 69-77.
20. Julio Nazer H, Alfredo Aguila R, Lucía Cifuentes O. Malformaciones congénitas y Patologías crónicas de la madre. Estudio ECLAMC. *Rev. Med. Chile.* 2008; 131: 404-411.

ANEXO

Encuesta materna

Fecha:

DATOS FILIALES

Nombre	Edad

ANTECEDENTES PATOLOGICOS FAMILIARES

	Padre	Madre	Abuelos	Hijos
Diabetes Mellitus				
Hipertensión Arterial				
Cardiopatías				
Oncológicos				
Otros				

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES

	Si	No	Controlada	Medicación	Edad de presentación
DM2					

Tabaquismo

Alcoholismo

Médicos, Quirúrgicos y Medicamento Actuales

ANTECEDENTES GINE-OBSTETRICOS

Menarca

Gesta

Parto

Aborto

Cesárea

FUM: