

Diabetes, embarazo y defectos al nacimiento

Jazmín Arteaga,* Leonora Luna,* Osvaldo M. Mutchinick*

*Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Diabetes, pregnancy and birth defects.

RESUMEN

ABSTRACT

Background. Diabetes mellitus affects 3 to 10% of pregnant women. The reported frequency of congenital malformations (CM) in diabetic mothers is 5.5 to 10%, contributing these defects to approximately 40% of the neonatal mortality in children of diabetic mothers (CDM). **Objective.** To investigate the frequency and type of congenital malformations in a sample of livebirths of diabetic mothers from the Mexican population. **Material and methods.** The analyzed information was obtained from the RYVEMCE (Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas). We analysed the type and frequency of the different CM diagnosed. These frequencies were compared with the whole amount of those CM included in the database of our registry (20,381). As part of the analysis, other maternal and neonatal variables were also compared between CDM and the control group. **Results.** A total of 314 CDM (0.77%), 234 malformed and 80 non malformed were identified. The frequencies of cleft palate (CP), limb reduction defect (LRD) and microcephaly (MIC) were significantly higher in CDM than in the rest of malformed newborns of not diabetic mothers of the RYVEMCE (OR: 9.9, 3.8 and 10.0, respectively). A higher frequency of macrosomia was observed in CDM (18.0%) than in controls (6.1%), OR: 3.4, $p < 0.001$, in the frequency of preterm birth (28.5% than controls 13.0%), OR: 3.02, $p < 0.0001$ and in caesarean delivery (71.5% than controls 44.4%) OR: 3.15, $p < 0.00001$. **Conclusions.** Our results confirm the higher frequency of CM in CDM and in particular a higher risk for CP, LRD and MIC. Pregnancy and delivery complications such as macrosomia and preterm and caesarean delivery were also more frequent in CDM than controls. Certain associations of CM not described previously, were observed in the studied sample. Our results confirm the need of pregnancy planning including a pre-gestational and gestational control of maternal glycaemia, particularly in a population with such a high prevalence of diabetes mellitus as the observed in the Mexican one.

Key words. Diabetes. Pregnancy outcome. Congenital malformations.

Antecedentes. La diabetes mellitus (DM) afecta de 3 a 10% de las mujeres embarazadas. La frecuencia de malformaciones congénitas (MC) en hijos de madres diabéticas (HMD) es de 5.5 a 10%, contribuyendo éstas aproximadamente a 40% de la mortalidad neonatal de estos nacimientos. **Objetivo.** Investigar la frecuencia y tipos de MC en una muestra de recién nacidos (RN) vivos HMD de la población mexicana. **Material y métodos.** La información analizada se obtuvo del programa mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE). Se analizaron la frecuencia y tipo de MC en HMD. Dichas frecuencias se compararon con las observadas en el total de RN malformados del programa (20,381). Se compararon también otras variables materno-neonatales entre HMD y un grupo control. **Resultados.** Se identificaron un total de 314 HMD (0.77%). De éstos, 234 fueron malformados (74.5%) y 80 no malformados (25.5%). Las frecuencias de paladar hendido (PH), anomalía en reducción de miembros (ARM) y microcefalia (MIC) fueron significativamente mayores en los HMD que en el resto de malformados de la base de datos del RYVEMCE, (RM: 9.9, 3.8 y 10.0, respectivamente). Se observó una mayor frecuencia de macrosomía en HMD (18.0%) que en controles (6.1%), RM: 3.4, $p < 0.001$, de parto pretérmino en HMD (28.5%) que en controles (13.0%), RM 3.02, $p < 0.0001$ y de parto por cesárea en HMD (71.5%) que en hijos de madres control (44.4%) RM 3.15, $p < 0.00001$. **Conclusiones.** Nuestros resultados confirman la mayor frecuencia de MC en HMD, observándose un riesgo significativamente mayor para PH, ARM y MIC. Las complicaciones como macrosomía, parto pretérmino y cesárea también se presentaron más frecuentemente en los HMD. Ciertas asociaciones de MC no descritas previamente fueron observadas en la muestra estudiada. Lo mencionado refuerza la necesidad de un embarazo planeado con control pregestacional y prenatal de la glucemia, particularmente en una población con elevada prevalencia de diabetes mellitus como la mexicana.

Palabras clave. Diabetes. Resultado del embarazo. Malformaciones congénitas.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que frecuentemente afecta a mujeres en edad reproductiva,

pudiendo alterar el curso normal del embarazo. La frecuencia de embarazos complicados con DM varía de acuerdo con la población estudiada; sin embargo, se estima que de 3% a 10% de las mujeres

presentan alteración en el control glucémico. De éstas, 80 a 90% presentan diabetes gestacional (DMG) y el resto diabetes mellitus pregestacional.¹⁻⁴ Se ha estimado que en la DM pregestacional, la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) es aproximadamente el doble a la observada de diabetes mellitus tipo 1 (DM-1).⁵ La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que aquellas poblaciones con altas prevalencias de DM, también tienen altas incidencias de DMG.⁶ En México, la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas ha reportado una frecuencia de DMG del 7.5% (Citado por Lerman, *et al.*), similar a la observada en las indias Pima de Arizona (6.5%).⁸

Los hijos de madres diabéticas (HMD) tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal, siendo la macrosomía, hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, trastornos respiratorios, policitemia y diversas malformaciones congénitas (MC) las principales anomalías observadas. Estas afecciones condicionan una frecuencia cuatro veces mayor de ingreso a la unidad de cuidado intensivo perinatal que los hijos de madres no diabéticas (HMND).⁴

Los nacimientos por cesárea, la distocia de hombros con lesión del plexo braquial y el inicio prematuro del trabajo de parto suelen estar frecuentemente asociados con la macrosomía del feto. Vangen, *et*

al.,⁹ observaron que la preeclampsia, el parto pretérmino, la macrosomía y la necesidad de realizar cesárea eran significativamente más frecuentes en las madres diabéticas que en la población general, con riesgos relativos de 3.08, 3.58, 5.54, y 3.08, respectivamente. En nuestro país se ha observado que el 30 a 42% de los HMD mueren durante el periodo neonatal⁷ correspondiendo 30 a 40% de estas muertes a MC y 20 a 30% en nacimientos de pretérmino.¹⁰

Se ha estimado que las malformaciones congénitas mayores son seis veces más frecuentes en HMD que en HMND. Numerosos estudios reportan que la frecuencia de MC en HMD varía de 5.5 a 10%,¹¹⁻¹⁸ (Cuadro 1). Independientemente del tipo de DM el riesgo de tener un producto malformado es mayor en RN de madres diabéticas que en madres no diabéticas, un estudio realizado por Nielsen, *et al.*¹⁹ mostró una frecuencia mayor de MC en los productos de madres con DM-1 comparado con sus controles (OR 2.1 IC:1.5-3.1).

Los sistemas más frecuentemente afectados son el músculo-esquelético (hipoplasia de costillas y vértebras, síndrome de regresión caudal), cardíaco (defectos septales y del tracto de salida), sistema nervioso central y tubo neural (hidrocefalia, anencefalia, espina bífida, holoprosencefalia), gastrointestinal (atresias esofágica, anal y rectal, gastrosquisis) y genitourinario (agenesia o aplasia renal, riñón

Cuadro 1. Frecuencia de MC mayores en hijos de madres diabéticas.

Estudio	País	Frecuencia (%)	Muestra de RN analizada
Steel and Duncan, 1978	Escocia	7.8	239
Fuhrmann et al. 1983	Alemania	7.5	292
Simpson et al. 1983	Estados Unidos	8.5	106
Ylinen et al. 1984	Finlandia	7.7	142
Mills et al. 1988	Estados Unidos	9.0	279
Greene, 1993	Estados Unidos	7.7	451
Albert et al. 1996	Estados Unidos	10.0	289

Referencias 11-18.

Cuadro 2. Razón de momios para diferentes malformaciones congénitas mayores observadas en diferentes estudios en hijos de madres diabéticas.

Autor	n HMD	n CTRL	SNC	CAR	GI	GU	ESQ
Kucera J, 1971	3565	350010	4.6	5.6	3.2	4.7	20.7
Neave C, 1984	2592	2592	3.3	6.1	4.3	2.3	15.0
McCarter RJ, 1987	312	914	3.1	2.0	3.7	3.2	2.0
Becerra JE, 1990	28	3029	15.5	8.0	—	—	—
Bower C, 1992	214	110592	3.5	4.4	(1.5)	(1.0)	3.2
Martínez-Frías ML, 1998	76	18683	2.9	2.8	(2.6)	3.8	5.2

n: Tamaño de la muestra; HMD: hijos de madres diabéticas; CTRL: controles; SNC: Sistema nervioso central; CAR: Cardiovascular; GI: Gastrointestinal; GU: Genito-urinario; ESQ: Músculo-esquelético. Las RM dentro de los paréntesis no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Referencias: 21-26.

quístico, hidronefrosis, duplicación de uréteres) (Cuadro 2).^{10,20-26}

Los antecedentes mencionados y la escasa literatura al respecto de investigaciones realizadas en nuestra población con un enfoque epidemiológico poblacional, nos motivó a realizar el presente estudio con el propósito de conocer la frecuencia y tipo de MC en una muestra de recién nacidos vivos hijos de madres diabéticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

La información analizada se obtuvo de la base de datos del Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE), el cual es un estudio multicéntrico de casos y controles sobre diversos aspectos de las MC a nivel poblacional, el cual es coordinado en el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se incluyeron en esta investigación todos los nacimientos ocurridos de enero de 1978 a diciembre del 2006 en los diferentes hospitales participantes de distintas regiones del país. Todos los RN fueron examinados para la detección de aquellos que presentaron una o más malformaciones congénitas. Por cada RN malformado se seleccionó un control, siendo éste el siguiente RN del mismo sexo, no malformado nacido en el mismo hospital.

Una vez identificados los casos y controles se realiza un interrogatorio a las madres de ambos, que incluye preguntas sobre antecedentes familiares, ginecoobstétricos, étnicos, sociodemográficos y de exposiciones agudas y crónicas. El antecedente de diabetes materna y del tipo de ésta se obtuvo del expediente obstétrico y por interrogatorio directo a la mujer.²⁷

Durante el periodo mencionado se examinaron un total de 1,066,542 nacimientos, de los cuales 20,381 fueron RN malformados (1.9%), obteniéndose un número igual de controles. Del total de RN malforma-

dos 15,530 presentaron una sola MC (76.2%) y 4,851 presentaron dos o más MC (23.8%).

La muestra estudiada estuvo integrada por un total de 314 mujeres, que presentaron DM durante su embarazo, 234 de un total de 20,381 madres de RN malformados y 80 de un total de 20,381 controles seleccionados (Cuadro 3).

Se formaron cuatro grupos de comparación: 1) 234 hijos de madre diabética malformados (HMDM); 2) 234 RN controles pareados no malformados; 3) 80 hijos de madre diabética no malformados (HMDNM) y 4) 20,147 RN malformados correspondientes al total de malformados del RYVEMCE, excluyendo a los HMD.

Se utilizó las pruebas de χ^2 y exacta de Fisher para la comparación de variables discretas. Las variables continuas se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión y para su análisis se empleó la prueba de t de Student. Se aceptó como diferencia significativa un valor de $p \leq 0.05$ y un IC de 95%.

RESULTADOS

Frecuencia y tipo de diabetes materna

La frecuencia de DM materna en madres de productos malformados fue de 1.15% y de 0.39% en madres de RN control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (DES), ($p < 0.000001$; RM: 2.95, IC 95%: 2.27-3.83). Las frecuencias de los diferentes tipos de DM (pregestacional y gestacional) fueron similares en ambos grupos de madres. La DMG se presentó en 59 (46.4%) madres diabéticas que tuvieron un hijo malformado y la pregestacional en 68 (53.5%), incluyendo esta categoría, 16 casos de DM-1, 51 de DM-2 y 1 caso de tipo MODY. La DMG se observó en 24 (53.3%) en el grupo de madres diabéticas con hijos no malformados y la pregestacional en 21 (46.7%), siendo 8 casos de DM-1 y 13 casos de DM-2. Las frecuencias señaladas se calcularon exclusivamente sobre los casos en que se especificó el tipo de DM, 127 madres diabéticas de hijos malformados y 45 madres diabéticas de hijos no malformados (Cuadro 4).

Malformaciones congénitas

En los 234 RN malformados HMD se diagnosticaron un total de 248 malformaciones mayores y menores, distribuidas de la siguiente forma: SNC: 33 (13.31%), craneofaciales: 103 (41.53%), cardiovasculares: 31 (12.50%), gastrointestinales: 13 (5.24%),

Cuadro 3. Características de la muestra estudiada.

Total de nacimientos examinados	1 066,542	
RN malformados	20,381	(1.91 %)
RN controles	20,381	
Total de madres diabéticas	314	(0.03%)
RN malformados HMD	234	(74.52%)
RN no malformados HMD	80	(25.48%)

RYVEMCE, 1978-2006.

Cuadro 4. Frecuencia del tipo de diabetes mellitus en las madres de recién nacidos malformados y no malformados.

Tipo	Malformados*		No malformados**	
	n	%	n	%
Diabetes Mellitus-1	16	12.6	8	17.8
Diabetes Mellitus-2	51	40.1	13	28.9
Diabetes gestacional	59	46.5	24	53.3
Diabetes tipo MODY	1	0.8	0	0.0
Total	127	100.0	45	100.0

*107 casos con diabetes tipo no especificado. **35 casos con diabetes tipo no especificado.

Cuadro 5. Frecuencia y tipo de malformaciones congénitas mayores y menores por aparatos y sistemas en 234 hijos de madres diabéticas.

Aparato o sistema Tipos de MC observadas	Frecuencia	Aparato o sistema Tipos de MC observadas	Frecuencia
<i>SNC</i>		<i>Gastrointestinal</i>	
Espina bífida c/s hidrocefalia	11	Ano imperforado	7
Microcefalia	6	Gastrosquisis	3
Hidrocefalia	10	Onfalocele	3
Encefalocele	3	Total	13 (5.24%)
Holoprosencefalia	2		
Anencefalia	1	<i>Genitourinario</i>	
Total	33(13.31%)	Hipospadias	7
<i>Craneofacial</i>		Extrofia de vejiga	1
Apéndice preauricular	26	Alteración renal	2
Labio con o sin paladar hendido	22	Persistencia de cloaca	1
Microtia	22	Total	11 (4.44%)
Paladar hendido	16		
Labio hendido	4	<i>Músculo-esquelético</i>	
Microftalmia	4	Polidactilia	21
Catarata	2	Anomalia en reducción de miembros	12
Atresia de conducto auditivo externo	5	Ausencia de vértebra(s)	7
Ausencia de aparato lagrimal	2	Agnesia de sacro	4
Total	103 (41.53%)	Deformidad de Madelung	1
<i>Cardiovascular</i>		Ausencia de costilla(s)	1
Cardiopatía congénita NE	13	Condrodistrofia	1
Comunicación interventricular	3	Total	47 (18.95%)
Atresia de arteria pulmonar	2		
Persistencia de conducto arterioso	4	<i>Respiratorio</i>	
Comunicación interauricular	1	Hipoplasia pulmonar	1
Fibrosis endocárdica	1	Total	1 (0.40%)
Tetralogía de Fallot	1		
Corazón bilocular	1	<i>Otras</i>	
Tronco arterioso	1	Fístula branquial	6
Transposición de grandes vasos	1	Anoniquia	3
Defectos de eminencias endocárdicas	1	Total	9 (3.63%)
Dextrocardia	1		
Situs inversus	1	Total de malformaciones	248 (100.00%)
Total	31 (12.50%)		

genitourinarias: 11 (4.44%), músculo-esqueléticas: 47 (18.95%), sistema respiratorio: 1 (0.40%) y 9 (3.63%) otras MC (Cuadro 5).

Se compararon las frecuencias de las diferentes MC observadas en los 234 HMD con las frecuencias de las mismas en los restantes 20,147 malformados de la

Cuadro 6. Comparación de la frecuencia de ciertas malformaciones en hijos de madres diabéticas y de madres no diabéticas.

Malformación	HMD n = 314	Prevalencia x 1000	HMND n = 20,147	Prevalencia x 1000	RM	IC
PH	16	50.9	108	5.4	9.9	5.6 -17.4
ARM	12	38.2	209	10.4	3.8	2.0 - 7.0
Microcefalia	6	19.1	39	1.9	10.0	3.8 -24.9

PH: paladar hendido, ARM: anomalías en reducción de miembros, HMD: hijos de madres diabéticas, HMND: hijos de madres no diabéticas.

Cuadro 7. Peso, talla y perímetro cefálico en los recién nacidos de los diferentes grupos estudiados.

Variable	HMDM		Controles		HMDNM	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Peso	3110	840	3150	490	3360	660
Talla	48.51	4.45	50.10	2.80	50.03	2.91
PC	34.07	2.66	34.48	1.85	34.50	1.72

Peso en gramos, talla y perímetro cefálico en centímetros. HMDM: hijos de madres diabéticas malformadas. HMDNM: hijos de madres diabéticas no malformadas.

base de datos del RYVEMCE, encontrándose DES para paladar hendido (PH), anomalías en reducción de miembros (ARM) y microcefalia, las cuales tuvieron una mayor prevalencia en los HMD (Cuadro 6).

En el grupo de malformados múltiples (MM), 10 casos, se observaron cuatro agenesias de sacro, dos asociadas a microtia y una de éstas además con persistencia de cloaca. Estas asociaciones sugieren que tres de las cuatro agenesias de sacro podrían corresponder a secuencias de regresión caudal.

Se observaron cinco asociaciones que constituyeron cada una 3.5% (dos casos de cada una) del subgrupo de MM. Se buscaron estas asociaciones en el total de MM del RYVEMCE, observándose para cada una, las siguientes frecuencias: 1) labio hendido con paladar hendido y microtia 2.9%, 2) paladar hendido y microtia 2.4%, 3) labio hendido con paladar hendido y polidactilia 6.4%, 4) microtia y agenesia de sacro 1.1% y 5) espina bífida y cardiopatía congénita 0.9%. Para todas las asociaciones, excepto para labio hendido con paladar hendido y polidactilia, la frecuencia fue mayor en los HMD, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Características de los HMD

En el cuadro 7 se presentan los promedios y desviaciones estándar de peso, talla y perímetro cefálico en los grupos estudiados. Las medias para el peso y perímetro cefálico no mostraron diferencias significativas entre HMDM, HMDNM y controles, pero sí para talla, siendo 1.6 cm menor en RN malformados ($p < 0.001$). La presencia de macrosomía se investi-

gó en 225 HMDM, 80 HMDNM y 231 controles. El número de RN macrosómicos (mayores de 4,000 g) fue de 37 casos (16.4%) en HMDM, de 18 (22.5%) en HMDNM y de 14 (6.1%) en hijos de madres control, siendo las diferencias con los controles estadísticamente significativa, ($p < 0.0001$; RM: 3.05, IC 95%: 1.55-6.29; y $p < 0.00001$, RM: 4.50; IC 95%: 1.98-10.32), respectivamente.

En aquellos casos en que se pudo determinar con certeza la duración de la gestación, se observó una frecuencia significativamente mayor de RN de pretérmino tanto en HMDM (42/152, 27.6%) como en los HMDNM (13/41, 31.7%) que en controles (26/200, 13.0%) ($p < 0.001$; RM: 2.56, IC 95%: 1.43-4.59 y $p < 0.01$; RM: 3.12, IC 95% 1.30-7.14). No se observaron DES en la frecuencia de partos de pretérmino entre los HMDM e HMDNM. El promedio de edad materna en las 234 madres de malformados fue de 31.7 años (± 6.8), similar al promedio de edad en las 80 mujeres diabéticas con hijos no malformados que fue de 30.7 años (± 6.55), siendo en ambos grupos significativamente mayor que en las madres de los RN control, que fue de 25.2 (± 5.3). Al comparar ambos grupos de madres diabéticas con las madres de controles se observaron DES ($p < 0.0001$), para ambas comparaciones.

Parto por cesárea fue más frecuente en HMDM (169/230 casos, 73.5%) y en HMDNM (52/79 casos, 65.8%) que en controles (103/232 casos, 44.4%). En ambos grupos de madres diabéticas se realizó un número significativamente mayor de partos por cesárea que en las madres de los controles ($p < 0.0001$; RM: 3.47, IC 95%: 2.31-5.23 para la comparación en-

Cuadro 8. Tipo de parto en hijos de madres diabéticas y en controles.

Tipo de parto	HMDM		HMDNM		Controles	
	n	%	n	%	n	%
No especificado	4	1.71	1	1.25	2	0.85
Espontáneo	60	25.64	26	32.50	114	48.72
Fórceps	0	0.0	1	1.25	15	6.41
Cesárea	169	72.22	52	65.00	103	44.02
Otro	1	0.43	0	0.00	0	0.00
Total	234	100.00	80	100.00	234	100.00

HMDM: hijos de madres diabéticas malformados. HMDNM: hijos de madres diabéticas no malformados.

tre HMDM y controles; y $p < 0.01$; RM: 2.41, IC 95%: 1.37-4.28 para HMDNM y controles, pero no entre los HMDM y los HMDNM) (Cuadro 8).

DISCUSIÓN

En el presente estudio la frecuencia de madres diabéticas fue significativamente mayor en el grupo de 20,381 RN malformados (1.15%) que en el grupo de 20,381 controles (0.39%). A diferencia de lo reportado por Lazalde *et al.*³ y Nold *et al.*⁴ en población norteamericana y por Cheung *et al.*² en población asiática, en las cuales la proporción de DMG fue del 80 al 90%, en la muestra estudiada por nosotros, esta fue del 46.4% en madres diabéticas de hijos malformados y de 53.5% en madres diabéticas de hijos no malformados. Muy probablemente estas diferencias se deban a que en el RYVEMCE dichas frecuencias estén subestimadas, debido a que una proporción considerable de las mujeres embarazadas llegan a los hospitales en trabajo de parto, desconociéndose la presencia de DMG por carecer las mismas de estudios de rutina que incluyen la determinación de la glucemia. También esto explica por qué se obtuvo información respecto al tipo de diabetes sólo en 172/314 mujeres con el padecimiento.

De las malformaciones congénitas diagnosticadas, se observó una frecuencia significativamente mayor de paladar hendido (PH), anomalías en reducción de miembros (ARM) y microcefalia en comparación con la frecuencia de malformados de madres no diabéticas (RM de 9.9, 3.8 y 10.0, respectivamente) (Cuadro 6).

Aunque no todos los estudios reportados especifican el tipo de MC encontrado en HMD, al comparar nuestros resultados con aquellos que sí las describen,^{19,20,24,26,28} las frecuencias observadas son similares. Comparando las frecuencias para ciertas MC (defectos del sistema nervioso central, microftalmia/anoftalmia, labio hendido con o sin paladar hendido, anomalías en reducción de miembros, imperforación anal, secuencia de regresión caudal) observadas en nuestro estudio, resultan muy similares a las repor-

tadas en la población española por un estudio con características metodológicas similares al RYVEMCE.^{20,26} Es importante mencionar que no todos los estudios reportan las frecuencias por tipo de MC, sino por sistema, lo cual impide una comparación más específica. Sin embargo, la mayoría coincide también en que aquellas MC observadas con mayor frecuencia en el presente estudio, se observaron como las más frecuentes.^{19,24,29} En un estudio publicado en el 2008, Macintosh *et al.*²⁸ observaron también una mayor frecuencia de defectos de cierre del tubo neural, cardiopatías, labio hendido y alteraciones musculoesqueléticas, hallazgos también similares a los nuestros.

En hembras de ratón diabéticas también se han observado diversas MC, habiéndose postulado que alteraciones de la apoptosis podrían inducir ciertos defectos de cierre de tubo neural, labio y paladar hendidos y anomalías en reducción de miembros.³⁰⁻³² Phelan, *et al.*³³ y Moley *et al.*³⁴ postulan que el incremento en los niveles de glucosa altera la expresión de genes reguladores del desarrollo embrionario y de la progresión del ciclo celular, dando como resultado muerte celular prematura de células progenitoras y defectos subsecuentes de la morfogénesis. Estudios en ratón muestran que los genes de los transportadores de glucosa *GLUT1*, 2 y 3, son regulados de manera negativa en estados de hiperglicemia, ocasionando incremento de la apoptosis en el blastocisto. Particularmente, *GLUT2* se ha considerado como uno de los principales transportadores de glucosa durante la organogénesis en embriones de rata y responsable de los efectos en el embrión ocasionados por la diabetes materna.³⁵

Un hallazgo interesante del presente estudio fue la presencia de algunas asociaciones de MC no reportadas previamente como:

1. Labio hendido con paladar hendido y microtia.
2. Paladar hendido y microtia.

3. Labio hendido con paladar hendido y polidactilia.
4. Microtia y agenesia de sacro.
5. Espina bífida y cardiopatía congénita.

Aunque la frecuencia de estas asociaciones no mostraron diferir significativamente, ayudan a definir un patrón de MC en productos de madres diabéticas por el gran número de embarazos que cursan con esta enfermedad. También, porque aun no se conoce un patrón característico de MC del HMD, porque la mayoría de los estudios publicados analizan únicamente las malformaciones de manera individual. Ewart-Toland *et al.*³⁶ señalaron que la frecuencia con que se presenta microtia, sordera, dermoide epibulbar y alteraciones de las vértebras cervicales en los HMD, sugiere que el efecto teratogénico de la DM pudiera originar fenocipos del complejo óculo-aurículo-vertebral.

Parto por cesárea es una complicación frecuente en las mujeres diabéticas. En el presente estudio, el antecedente de cesárea fue más del doble en los HMDM que en controles (73.5 y 32.5%), pero similar a la de los HMDNM (65.8%), siendo el promedio observado en madres diabéticas un poco mayor al reportado por otros autores (55.9%).^{37,38} Llama la atención el alto número de operaciones cesárea, las que sin duda se deban también a otras causas que únicamente a la presencia de macrosomía, que fue del 18% en HMD.

Parto prematuro es más frecuente en madres diabéticas, 24%, Lepercq *et al.*,³⁹ 41.7%, Jensen *et al.*,⁴⁰ 41.7%, Malinowska-Polubiec *et al.*,³⁷ Hod *et al.*,⁴¹ 20.3 y 30.6%, Yagev y Langer,⁴² 10.7%. En la serie estudiada por nosotros se observó una frecuencia significativamente mayor de nacimientos de pretérmino en los HMD en comparación con sus controles, 28.5 y 13.0%, respectivamente.

La frecuencia de macrosomía en la muestra estudiada, fue de 18.0% en HMD y sólo de 6.1% en HMND, diferencia similar a la reportada por Dunne, *et al.*,¹ 26.3 y 10%, respectivamente. Lo mencionado está de acuerdo con la hipótesis de Pedersen,^{4,43} que postula que la hiperglucemia materna condiciona hiperglucemia, hiperinsulinemia e hipercrecimiento fetal, con el consiguiente mayor crecimiento del mismo. En nuestro estudio, la macrosomía fue más frecuente en no malformados (22.5%) que en malformados (16.4%), muy probablemente debido a que varias de las MC descritas en los HMDM condicionan restricción del crecimiento intrauterino. Estudios recientes muestran que las concentraciones de leptina se encuentran incrementadas en HMD, sugiriendo que genes relacionados con la insulina y la vía de la leptina, como *IGF-I* e *IGF-II* pueden estar contribuyendo al desarrollo de la ma-

croscromía fetal, a expensas de un aumento de tejido graso y visceromegalia.⁴⁴

Finalmente queremos enfatizar que nuestro estudio confirma una mayor frecuencia de malformaciones congénitas en los HMD, que ciertas MC (PH, ARM y microcefalia) mostraron una frecuencia significativamente mayor que la observada en HMND y que la serie de características frecuentemente observadas, parto de pretérmino, macrosomía y parto por cesárea, son complicaciones importantes de riesgo para el hijo de madre diabética.

La morbilidad debida a MC y a las complicaciones mencionadas confirman la importancia de que las mujeres en edad reproductiva planeen su embarazo, realicen estudios previos al mismo y controles prenatales apropiados para descartar la presencia de hiperglucemia y de confirmarse ésta, efectúen un apropiado control dietético y farmacológico pregestacional y gestacional.

AGRADECIMIENTOS

A todos los colaboradores: pediatras, neonatólogos y genetistas que han participado y participan voluntariamente del Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE).

REFERENCIAS

1. Dunne FP, Brydon PA, Proffitt M, Smith T, Gee H, Holder RL. Fetal and maternal. Outcomes in Indo-Asian compared to caucasian women with diabetes in pregnancy. *QJM* 2000; 93(12): 813-8.
2. Cheung NW, Wasmer G, Al-Ali J. Risk factors for gestational diabetes among Asian women. *Diabetes Care* 2001; 24(5): 955-6.
3. Lazalde B, Sánchez-Urbina R, García de Alba JE, Ramírez-Dueñas ML. Gestational diabetes mellitus and congenital malformations. *Ginecol Obstet Mex* 2001; 69: 399-405.
4. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(3): 619-37, viii.
5. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988. *Diabetes Care* 1995; 18(7): 1029-33.
6. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 2002; 359 (9318): 1690-2.
7. Lerman I, Quibrera R, Gómez-Pérez FJ. Epidemiology of diabetes in Mexico. In: Ekoe JM, Zimmet P, Williams R (eds.). *The epidemiology of diabetes*. Londres: John Wiley & Sons; 2001.
8. Rodríguez S, Robinson E, Gray-Donald K. Prevalence of gestational diabetes mellitus among James Bay Cree women in northern Quebec. *CMAJ* 1999; 160(9): 1293-7.
9. Vangen S, Stoltenberg C, Holan S, Moe N, Magnus P, Harris JR, Stray-Pedersen B. Outcome of pregnancy among immigrant women with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(2): 327-32.
10. Ramírez R, Nazer H. Recién nacido hijo de madre diabética. Chile: Edición del Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universidad de Chile; 2001, p. 192-7.
11. Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, Sensorik M. Infant of diabetic mother. In: *Obstetrics-Normal and problem pregnancies*.

- 4th. Ed. Londres: Churchill Livingstone; 2002, p. 1085-117.
12. Steel JM, Duncan LJP. The effect of oral contraceptives on insulin requirements in diabetes. *Br J Fam Plan* 1978; 3: 77.
13. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Fischer F, Glöckner E. Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 1983; 6(3): 219-23.
14. Simpson JL, Elias S, Martin AO, Palmer MS, Ogata ES, Radvany RA. Diabetes in pregnancy, Northwestern University Series (1977-1981). I. Prospective study of anomalies in offspring of mothers with diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146 (3): 263-70.
15. Ylinen K, Aula P, Stenman UH, Kesäniemi-Kuokkanen T, Teramo K. Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A1c values in early pregnancy. *BMJ* 1984; 289(6441): 345-6.
16. Mills JL, Knopp RH, Simpson JP, Jovanovic-Peterson L, Metzger BE, Holmes LB, Aarons JH, Brown Z, et al. Lack of relations of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Engl J Med* 1988; 318(11): 671-6.
17. Greene MF. Prevention and diagnosis of congenital anomalies in diabetic pregnancies. *Clin Perinatol* 1993; 20(3): 533-47.
18. Albert TJ, Landon MB, Wheller JJ, Samuels P, Cheng RF, Gabbe S. Prenatal detection of fetal anomalies in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(5): 1424-8.
19. Nielsen GL, Nørgard B, Puho E, Rothman KJ, Sørensen HT, Czeizel AE. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(6): 693-6.
20. Martínez-Frías ML. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1994; 51(2): 108-13.
21. Kucera J. Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med* 1971; 7(12): 73-82.
22. Neave C. Congenital malformation in offspring of diabetics. *Perspect Pediatr Pathol* 1984; 8(3): 213-22.
23. McCarter RJ, Kessler II, Comstock GW. Is diabetes mellitus a teratogen or a coteratogen? *Am J epidemiol* 1987; 125(2): 195-205.
24. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990; 85(1): 1-9.
25. Bower C, Stanley F, Connell AF, Gent CR, Massey MS. Birth defects in the infants of aboriginal and non-aboriginal mothers with diabetes in Western Australia. *Med J Aust* 1992; 156(8): 520-4.
26. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. *Am J Med Genet* 1998; 78(2): 140-5.
27. Mutchinick O, Lisker R, Babinski V. Programa mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas. *Salud Pública Mex* 1988; 30(1): 88-100.
28. Macintosh CM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006; doi:10.1136/bmj.38856.692986.AE.
29. Kousseff BG. Gestational diabetes mellitus (Class A): a human teratogen? *Am J Med Genet* 1992; 83(5): 402-8.
30. Generoso WM, Rutledge JC, Cain KT, Hughes LA, Braden PW. Exposure of female mice to ethylene oxide within hours after mating leads to fetal malformation and death. *Mutat Res* 1987; 176(2): 269-74.
31. Polifka JE, Rutledge JC, Kimmel GL, Dellarco V, Generoso WM. Exposure to ethylene oxide during the early zygotic period induces skeletal anomalies in mouse fetuses. *Teratology* 1996; 53(1): 1-9.
32. Moley KH. Hyperglycemia and apoptosis: mechanisms for congenital malformations and pregnancy loss in diabetic women. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12(2): 78-82.
33. Phelan SA, Ito M, Loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice: role of the Pax-3 gene and apoptosis. *Diabetes* 1997; 46(7): 1189-97.
34. Moley KH, Chi MM, Knudson CM, Korsmeyer SJ, Mueckler MM. Hyperglycemia induces apoptosis in pre-implantation embryos through cell death effector pathways. *Nat Med* 1998; 4(12): 1421-4.
35. Li R, Thorens B, Loeken MR. Expression of the gene encoding the high-Km glucose transporter 2 by the early postimplantation mouse embryo is essential for neural tube defects associated with diabetic embryopathy. *Diabetologia* 2007; 50(3): 682-9.
36. Ewart-Toland A, Yankowitz J, Winder A, Imagire R, Cox VA, Aylsworth AS, Golabi M. Oculoauriculovertebral abnormalities in children of diabetic mothers. *Am J Med Genet* 2000; 90(4): 303-9.
37. Malinowska-Polubiec A, Czajkowski K, Sotowska A, Sieńko J. Course of pregnancy and delivery in patients with pregestational diabetes mellitus. *Ginekol Pol* 2005; 76(4): 264-9.
38. Jensen DM, Sørensen B, Feilberg-Jørgensen N, Westergaard JG, Beck-Nielsen H. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med* 2000; 17(4): 281-6.
39. Lepercq J, Coste J, Theau A, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2824-8.
40. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, Beck-Nielsen H. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2819.
41. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I, Hansen AS, Mersebach H. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2007; [Epub ahead of print].
42. Yogeve Y, Langer O. Spontaneous preterm delivery and gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276(4): 361-5.
43. Molsted-Pedersen L, Tygstrup I, Pedersen J. Congenital Malformations in newborn infants of diabetic women. *Lancet* 1964; 1: 1124.
44. Page NM, Kemp CF, Butlin DJ, Lowry PJ. Placental peptides as markers of gestational disease. *Reproduction* 2002; 123(4): 487-95.

Reimpresos:

Dr. Osvaldo M. Mutchinick.

Departamento de Genética. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI. 14080, México, D.F.
Tel. y fax: (55) 5655-6138.
Correo electrónico: osvaldo@servidor.unam.mx

Recibido el 13 de diciembre de 2007.

Aceptado el 21 de abril de 2008.