

Embriopatía congénita en los niños de madres diabéticas

(Congenital embryopathy in infants of diabetic mothers)

Jorge Arturo Aviña Fierro,* Daniel Alejandro Hernández Aviña**

RESUMEN

A la par del crecimiento de la población en México ha habido un incremento natural de niños de madres diabéticas y parece haber un incremento de niños con malformaciones congénitas por embriopatía, probablemente ocasionadas por el deficiente control metabólico de la gestación, particularmente en el primer trimestre, entre la tercera y séptima semana de la gestación, por lo que incide en la embriogénesis y la organogénesis del niño. Es así como se entiende el moderado dismorfismo facial de los niños y las variadas malformaciones musculares y esqueléticas; puede haber también defectos en el corazón y grandes vasos, anormalidades del desarrollo del cerebro y del tubo neural, entre otras anormalidades. Es por eso deseable que los niños de madres diabéticas sean revisados cuidadosamente, para descartar tempranamente estas malformaciones e intervenir en las que pueden ser modificadas, por lo que es pertinente reiterar que el principal objetivo debe ir dirigido al control glucémico de la madre durante el embarazo.

Palabras clave: Embriopatía diabética, malformación congénita.

SUMMARY

The enlargement in the population with diabetes mellitus had increased in the incidence of the newborn from diabetic mothers with malformations by diabetic embryopathy caused by inadequate metabolic control of the disease during the first trimester of pregnancy, especially after the third week of pregnancy and before the seventh during embryogenesis and organogenesis. The clinical manifestations show slight appearance of facial dysmorphism, and moderated skeletal muscle malformations mainly in lower segments (caudal dysgenesis) with vertebral abnormalities, hypoplasia of lower limbs and polydactyly with supernumerary toe in hallux location. Some others defects may also occur in heart and great vessels, abnormalities in the development of the brain and neural tube and less frequently gastrointestinal, genital or urinary diseases. Newborn of diabetic mothers should be carefully reviewed to detect early these defects and try to work on those that are modifiable, although the main objective should be obtain adequate glycemic level during pregnancy and raise the awareness about these risks.

Key words: Diabetic embryopathy, congenital malformation.

La población de la diabetes mellitus en el mundo rebasa los 285 millones de personas que sufren problemas de salud graves; se estima que esta enfermedad tiene una prevalencia de 6.6% que puede elevarse en los países desarrollados hasta el 10%. A este respecto, en México hay una alerta sanitaria, ya que la prevalencia de

diabetes en los adultos se estima en 70% y en los niños el 30% tienen sobrepeso u obesidad. Por su lado, alrededor del 10% de la población es diabética.

Es así como se suma la posibilidad de que madre e hijo estén en un riesgo alto de padecer las consecuencias de esta enfermedad en las mujeres embarazadas que tienen diabetes.¹ Respecto a esto, durante la vida fetal, después de la octava semana de la concepción, el feto puede desarrollar defectos ocasionados por la diabetes, lo que comúnmente se denomina como «fetopatía diabética por hiperinsulinismo», que es ocasionada por los desajustes metabólicos y la afectación del crecimiento intrauterino, por lo que los niños manifiestan obesidad y macrosomía, mostrando marcados pliegues

* Dismorfología Pediátrica. Centro Médico Nacional de Occidente.

** Medicina Familiar. Hospital General de Zona núm. 2.

cutáneos en brazos y muslos, así como cara redonda, mejillas plenas y rubicundas con cuello corto y grueso, hipertricosis, hepatomegalia y esplenomegalia.

Así, estos niños tienen un marcado riesgo de morbilidad y mortalidad neonatal. Cuando ocurre una desconcentración de glucosa materna en las primeras semanas de gestación, entre la tercera y la séptima semana de gestación, incide en el desarrollo el producto en gestación, lo que da lugar a una afectación severa denominada «embriopatía diabética con malformaciones congénitas mayores», las cuales pueden ser evidentes o no al momento del nacimiento; esto ocasiona un alto riesgo de muerte al niño durante el primer año de vida.²

Por otra parte, el riesgo de malformaciones en los niños recién nacidos —que generalmente es estimado en 3%— aumenta en los niños de madres diabéticas de 6 a 8%. La acción teratogénica de la hiperglucemia no produce síndromes específicos, pero suele afectar los sistemas corporales, de tal manera que las malformaciones congénitas en los hijos de madres diabéticas que no tuvieron durante el primer trimestre del embarazo un adecuado control metabólico, ocasionan alteraciones en diferentes órganos y sistemas, dado el efecto teratogénico debido a la alta concentración de glucosa en la sangre y los productos glicosilados por la unión de aminoácidos con glucosa; éstos inducen apoptosis acelerada por estrés oxidativo. También, otros factores bioquímicos que influyen son la peroxidación lipídica, la disminución en la capacidad defensiva antioxidante del embrión y la activación de enzimas como la proteína-quinasa con acción mitógena que originan defectos en la migración de células mesodérmicas a los diversos tejidos embrionarios.³

Hay estudios que hacen mención sobre los mecanismos que dan lugar a las anomalías congénitas, las cuales son, a su vez, consecuencia de las alteraciones metabólicas que ocasionan una elevada actividad de la enzima superóxido dismutasa, lo que reduce la concentración de mioinositol y ácido araquidónico e inhiben la vía fosfato pentosa y el deterioro de la expresión de los genes, afectando los tejidos embrionarios en formación.⁴ El estrés oxidativo es contrarrestado durante el primer trimestre del embarazo (periodo crítico para el desarrollo de la embriopatía) al administrar a la madre la vitamina C (ácido ascórbico), la vitamina D (calciferol), multivitamínicos y suplementos de ácidos grasos.⁵

ALGUNAS MANIFESTACIONES DETECTABLES EN EL NACIMIENTO

Las principales anomalías son los defectos mayores en diferentes sistemas, los cuales son: cardíaco, músculo-

esquelético, neurológico, digestivo y genitourinario. Aquéllas pueden estar en un solo órgano o afectar varios sistemas, además las alteraciones menores suelen estar en la cara.

Dismorfismo facial. Los niños afectados pueden tener desde un dismorfismo craneofacial leve, mostrando un rostro alterado con fisuras palpebrales ascendentes, nariz pequeña con punta ancha e hipoplasia de las alas de la nariz, filtrum alargado, labio superior muy delgado, micrognatia e implantación baja de pabellones auriculares y orejas grandes (Figura 1), hasta rasgos más severos y evidentes con microsomía hemifacial y paladar hendido (Figura 2).⁶

Anomalías esqueléticas. La hiperglucemia descontrolada afecta a la morfogénesis del producto, dando lugar a las alteraciones en el desarrollo macro y mi-



Figura 1. Fisuras palpebrales ascendentes, nariz ancha, filtrum alargado, boca en «arco de Cupido» con labios delgados, micrognatia e implantación baja de pabellones auriculares.



Figura 2. Frente amplia, cejas escasas, boca con labio inferior delgado y asimetría facial por menor desarrollo de hemicara derecha.

crovascular y, alterando principalmente los miembros inferiores con deformaciones evidentes que muestran contracturas importantes; el principal problema son los defectos, debido a la disminución de la longitud de las extremidades afectadas, sobre todo del segmento femoral que suele ser corto e hipoplásico con aplanamiento de los glúteos por el escaso desarrollo muscular. A este cuadro clínico de regresión se le denomina «disgenesia caudal» y se le considera un marcador de embriopatía diabética por su alta frecuencia de presentación en los niños afectados (Figura 3). Hay además una regresión ocasionada por las anomalías en la segmentación vertebral, con escaso desarrollo de algunos cuerpos vertebrales en forma de aplasia que afecta principalmente el sacro y el coxis. Puede también haber displasia de la cadera, hipoplasia y cortedad femoral y hemimelia o hipoplasia tibial (Figura 4), además de deformidades de los pies, principalmente pie equinovaro que puede llegar a un severo pie equinovaro aducto congénito (Figura 5).⁷



Figura 3. Disgenesia caudal: asimetría de extremidades inferiores por acortamiento femoral izquierdo e hipoplasia tibial.



Figura 4. Displasia de cadera bilateral, ambas extremidades inferiores asimétricas, hipoplásicas con cortedad femoral y equinovaro.

En 1990 se designó también, como marcador de embriopatía diabética, la presencia de un dedo supernumerario en el pie que generalmente se localiza en la parte externa del primer orjejo (polidactilia preaxial halucal) y que puede encontrarse en un solo lado o en ambos pies.⁸ Recientemente se informó que el síndrome lumbocostovertebral incluye la presencia de hemivértebras, ausencia de algunas costillas e hipoplasia de músculos abdominales que pueden presentarse también como cuadro de embriopatía diabética.⁹

Anomalías cardíacas. La frecuencia de anomalías cardíacas en estos niños es mayor que las de origen neurológico, porque el corazón en la etapa previa a la septación es altamente susceptible a factores toxicológicos, lo que disminuye la proliferación celular de sus tejidos por la acción de las protein-quinazas, dando lugar a una perturbación grave en la cardiogénesis con alteración funcional y estructural del corazón debido a los cambios en las proteínas que se expresan sobre la cresta formativa del corazón; esto puede afectar al corazón y los vasos sanguíneos mayores, tal como la aorta. Este mecanismo es una alteración en los receptores de la prostaciclina.¹⁰

Por su parte, la afección temprana puede originar cardiopatías severas por defectos de cojinetes endocárdicos y por génesis aberrante miofibrilar, con transposición de grandes vasos arteriales, tronco arterioso persistente, heterotaxia visceral con ventrículo único, atresia de válvula pulmonar o mitral, doble emergencia del ventrículo derecho o defectos del tabique interauricular o interventricular. Si la afección es tardía, ésta se manifiesta como cardiomiopatía hipertrófica dilatada con la afectación de uno o ambos ventrículos por deterioro de la función e hipertrofia miocárdica y con paredes de diverso grosor. La disfunción ventricular ini-



Figura 5. Severo pie equinovaro aducto congénito: cavo, varo del retropié (calcáneo) y aducto del antepié con rotación interna tibial.

cia desde la vida intrauterina y continúa progresando después del nacimiento, teniendo complicaciones neonatales cardíacas graves.¹¹

Malformaciones neurológicas. La frecuencia de anomalías congénitas en los niños de madres diabéticas es hasta seis veces más alta que en la población en general; por su lado, el gen PAX3 se expresa en el neuroepitelio, las crestas neurales y el mesodermo paraxial somítico y tiene un rol esencial en el desarrollo del encéfalo y en el cierre del tubo neural, inhibiendo la secuencia de la apoptosis celular en el neuroepitelio por caspasas. Su alteración por la hiperglucemia afecta el desarrollo cerebral por la inadecuada segmentación, lo que puede dar lugar a defectos del tubo neural, como la holoprosencefalia¹² y también a defectos por fusión interhemisférica del cerebro en la línea media con sintelencefalia, o bien, a una falta importante del desarrollo cerebral con microcefalia; en casos extremos puede dar lugar a anencefalia, o bien, a defectos a nivel medular por la disminución del índice de proliferación neuronal. Es así como las malformaciones del sistema nervioso son clínicamente evidentes en el nacimiento y suelen acompañarse de una sintomatología neurológica diversa, según las funciones afectadas.¹³

Malformaciones digestivas y genitourinarias. Predominan las malformaciones anorrectales como el ano imperforado, la estenosis o atresia anorrectal, la disfunción del esfínter anal con insuficiencia y el síndrome de colon izquierdo pequeño, el cual tiene un alto riesgo de obstrucción intestinal neonatal. Si hay un defecto anorrectal, éste suele ser identificado en el examen clínico del recién nacido, pero otras deformidades sólo se expresan después de los primeros días de ser alimentado.¹⁴

Entre las malformaciones renales están las siguientes: la displasia renal multiquística, la disgenesia renal, la duplicidad de uréteres, la hipoplasia renal, la vejiga neurológica y, en ambos sexos, genitales externos hipoplásicos. La mayor parte de estas malformaciones no son detectables en el nacimiento, pero hay manifestaciones clínicas en el primer año de vida.¹⁵

CONCLUSIONES

Las mujeres con descontrol glucémico durante el primer trimestre del embarazo tienen un grave riesgo de que sus hijos desarrollen malformaciones congénitas mayores por embriopatía diabética, requiriendo un control sonográfico minucioso del desarrollo fetal para identificar estas alteraciones.^{16,17} En los hijos de madres diabéticas, el médico debe estar atento a la identificación temprana de las malformaciones congé-

nitas, investigando manifestaciones de embriopatías en las regiones frecuentemente afectadas, tales como la musculoesquelética, la cardiovascular y la neurológica, aunque también pensando en las de menor incidencia como la del aparato digestivo y genitourinario, a fin de dar tempranamente atención clínica apropiada y reducir la morbilidad y mortalidad de estos niños.

Las malformaciones faciales y corporales que puede sugerir la embriopatía diabética en un niño, deben alertar al médico a buscar otras manifestaciones menos evidentes;¹⁸ también sensibilizar a las mujeres diabéticas en edad reproductiva para que sigan un adecuado control metabólico de su enfermedad durante el embarazo, lo que reducirá los riesgos de la embriopatía diabética evitándose los devastadores efectos en sus hijos.

Referencias

1. Barnes-Powell LL. Infants of diabetic mothers. The effects of hyperglycemia on the fetus and neonate. *Neonatal Netw.* 2007; 26: 283-90.
2. García GD, García DR. Recent advances in the pathogenesis of diabetic embryopathy. *Rev Med Chil.* 2009; 137: 1627-35.
3. Sarikabadayi YU, Aydemir O, Aydemir C, Uras N, Oguz SS, Erdevi O et al. Umbilical cord oxidative stress in infants of diabetic mothers and its relation to maternal hyperglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24: 671-4.
4. Zhao Z, Reece EA. New concepts in diabetic embryopathy. *Clin Lab Med.* 2013; 33: 207-33.
5. Reece EA. Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do? *Curr Diab Rep.* 2012; 12: 24-32.
6. Spilson SV, Kim HJ, Chung KC. Association between maternal diabetes mellitus and newborn oral cleft. *Ann Plast Surg.* 2001; 47: 477-81.
7. Adam MP, Hudgins L, Carey JC, Hall BD, Coleman K, Gripp KW et al. Preaxial hallucal polydactyly as a marker for diabetic embryopathy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85: 13-9.
8. Versiani BR, Gilbert-Barness E, Giuliani LR, Peres LC, Pina-Nieto JM. Caudal dysplasia sequence: severe phenotype presenting in offspring of patients with gestational and pregestational diabetes. *Clin Dysmorphol.* 2004; 13: 1-5.
9. Okumus N, Bas AY, Demirel N, Zenciroglu A, Sürmeli S, Ceylaner S. Lumbocostovertebral syndrome in an infant of a diabetic mother. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A: 1374-7.
10. Kumar SD, Dheen ST, Tay SS. Maternal diabetes induces congenital heart defects in mice by altering the expression of genes involved in cardiovascular development. *Cardiovasc Diabetol.* 2007; 6: 34.
11. Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, Kleinman CS, Wassink S, Visser GH et al. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. *Herz.* 2010; 35: 19-26.
12. Dheen ST, Tay SS, Boran J, Ting LW, Kumar SD, Fu J et al. Recent studies on neural tube defects in embryos of diabetic pregnancy: an overview. *Curr Med Chem.* 2009; 16: 2345-54.
13. Nazer HJ, García HM, Cifuentes OL. Congenital malformations among offspring of diabetic women. *Rev Med Chil.* 2005; 133: 547-54.

14. Ellis H, Kumar R, Kostyrka B. Neonatal small left colon syndrome in the offspring of diabetic mothers -an analysis of 105 children. *J Pediatr Surg.* 2009; 44: 2343-6.
15. Lynch SA, Wright C. Sirenomelia, limb reduction defects, cardiovascular malformation, renal agenesis in an infant born to a diabetic mother. *Clin Dysmorphol.* 1997; 6: 75-80.
16. Palacios MA, Oliver C, Martín BT, Martínez JC. Prenatal diagnosis of caudal dysplasia sequence associated with undiagnosed type I diabetes. *BMJ Case Rep.* 2013.
17. Loeken MR. Challenges in understanding diabetic embryopathy. *Diabetes.* 2008; 57: 3178-88.
18. Frías JL, Frías JP, Frías PA, Martínez FML. Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A: 2904-9.

Correspondencia:
Dr. Jorge Arturo Aviña Fierro
Alberto Cossío Núm. 1432,
Col. Huentitán El Alto, 44390,
Guadalajara.
Tel: 3336-743701
E-mail: avinafie@megared.net.mx