

## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

# Malformaciones congénitas y su asociación con diabetes pregestacional: Evaluación fetal en Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO) durante el año 2015

Patricio Narváez B<sup>1</sup>, Rosa Barrios R<sup>1</sup>, Juan Guillermo Rodríguez A<sup>2</sup>, Daniela Cisternas O<sup>2</sup>, Angélica Díaz R<sup>3</sup>, Sergio de la Fuente G<sup>2</sup>.

## RESUMEN

**Introducción:** La diabetes pregestacional mal controlada se asocia frecuentemente a malformaciones congénitas. Para disminuir los riesgos, su manejo debe ser realizado por un equipo multidisciplinario. El Ministerio de Salud (MINSAL) recomienda un seguimiento clínico y ecográfico estricto de aquella paciente diabética pregestacional.

**Objetivo:** Establecer la proporción de embarazadas diabéticas pregestacionales que recibieron evaluación ecográfica y ecocardiográfica en el CERPO, de acuerdo a la norma del MINSAL.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal. Se analizó el total de pacientes que cursaron con diabetes durante el embarazo, resueltas entre el 01 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2015. Se revisaron 5.451 fichas clínicas de recién nacidos (RN), base de datos CERPO y del Hospital Santiago Oriente "Dr. Luis Tisné Brousse".

**Resultados:** El 12% de los RN fueron hijos de madre diabética, de éstas el 10% correspondió a diabéticas pregestacionales, y el 90% de ellas recibió atención en CERPO. Diez por ciento presentó alguna malformación congénita.

**Conclusión:** Existe un alto cumplimiento de la normativa MINSAL en el seguimiento ecográfico de la paciente diabética pregestacional. Se detectó 10% de malformaciones congénitas en pacientes diabéticas pregestacionales.

**Palabras clave:** Diabetes pregestacional, malformaciones congénitas, ecocardiograma fetal.

## SUMMARY

**Introduction:** Poorly controlled pre-gestational diabetes is frequently associated with congenital malformations. To reduce the risks, its management must be carried out by a multidisciplinary team.

<sup>1</sup> Médicos Becarios de Ginecología y Obstetricia. Universidad de Chile. Facultad de Medicina, Área Oriente Peñalolén.

<sup>2</sup> Centro de Referencia Perinatal Oriente, Docentes de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Área Oriente Peñalolén.

<sup>3</sup> Unidad Alto Riesgo Obstétrico, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Santiago Oriente "Dr. Luis Tisné Brousse". Docente Universidad de Chile. Facultad de Medicina Área Oriente Peñalolén.

*The Ministry of Health (MINSAL) recommends strict clinical and ultrasound monitoring of that pre-gestational diabetic patient.*

**Objective:** *To establish the proportion of pre-gestational diabetic pregnant women who received an echographic and echocardiographic evaluation in the CERPO, according to the MINSAL standard.*

**Material and methods:** *Descriptive, retrospective and transversal study. We analyzed the total number of patients who had diabetes during pregnancy, resolved between January 1, 2015 and December 31, 2015. We reviewed 5,451 clinical records of newborns (NB), CERPO database and Hospital Santiago East "Dr. Luis Tisné Brousse".*

**Results:** *12% of the NBs were children of diabetic mothers, of these 10% corresponded to pre-gestational diabetics, and 90% of them received attention in CERPO. 10% presented some congenital malformation.*

**Conclusion:** *There is a high compliance of the MINSAL regulation in the ultrasound follow-up of the pre gestational diabetic patient. A 10% of congenital malformations were detected in diabetic pre-gestational patients.*

**Key words:** *Pre-gestational diabetes, congenital malformations, fetal echocardiogram.*

## INTRODUCCIÓN

No se dispone de cifras certeras que evalúen la prevalencia de diabetes en el embarazo. Las estimaciones varían entre 1,1% y 25,5% de las gestaciones<sup>1,2</sup>. La diabetes pregestacional es aquella que ya la paciente portaba desde antes del inicio de la gestación y comprende a las diabéticas conocidas que se embarazan, más aquellas en que descubrirán su condición de diabéticas por los exámenes rutinarios del primer trimestre. Según las estadísticas del Programa Salud de la Mujer en el Sistema Público de Salud, 5,1% de las mujeres que ingresaron a control prenatal el año 2012 tuvo diabetes pregestacional y entre las pacientes controladas en los policlínicos de Alto Riesgo Obstétrico, el 17,7% recibió atención por el diagnóstico de diabetes<sup>1,3</sup>. Esta cifra estimada de prevalencia es similar al que plantea el estudio de *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) (16,1%)<sup>4,5</sup>.

Se sabe que los altos niveles de glucosa al momento de la concepción elevan el riesgo de malformaciones fetales<sup>4</sup>. Es así como la diabetes pregestacional mal controlada, especialmente durante el período de la concepción y el primer trimestre del embarazo, ha sido asociada con defectos congénitos (5%-10%) y aborto espontáneo (15%-20%)<sup>5</sup>. Existe una correlación altamente significativa entre el riesgo absoluto de malformaciones congénitas y el nivel de hemoglobina glicosilada periconcepcional. Niveles mayores al 10% se asocian a tasas de malformaciones congénitas de hasta 50%<sup>1-16</sup>. Por el contrario, cuando los niveles son menores a 7%, esta tasa se compara con la población general<sup>9</sup>. La prevalencia de malformaciones congénitas en la población general es alrededor de 2%-3%<sup>6</sup>.

El ambiente hiperglicémico que rodea al embrión genera sustancias oxidantes, altamente reactivas, que tienen capacidad de alterar la estructura y función de biomoléculas. Dichas sustancias provocan cambios en eventos de señalización cruciales durante determinados períodos del

desarrollo, afectando la expresión de genes relacionados con la morfogénesis y produciendo daño estructural del material genético, mecanismos que han sido implicados en la embriopatía diabética<sup>6</sup>. Experimentos en modelos animales con embarazos diabéticos, han demostrado que la hiperglicemia induce estrés oxidativo dentro de las células y tejidos del embrión en desarrollo. A medida que aumenta la concentración materna de glucosa, también aumenta la concentración de especies reactivas de oxígeno, que pueden sobrepasar la capacidad antioxidante natural de las células fetales<sup>7,8</sup>.

La embriopatía diabética puede afectar cualquier sistema de órganos en desarrollo, sin embargo las alteraciones más frecuentes son las anomalías cardíacas y los defectos del tubo neural. Así, entre los estudios clínicos destacan los defectos del septo aurículo-ventricular, el síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo y el tronco arterioso persistente<sup>8</sup>.

De acuerdo a las recomendaciones establecidas por el Ministerio de Salud de Chile, la mujer con diabetes pregestacional debe recibir un seguimiento clínico y ecográfico estricto, con evaluación de la unidad feto-placentaria, evaluación del crecimiento fetal, pesquisa de malformaciones y ecocardiografía fetal<sup>3,11-13</sup>.

El Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO), creado el 1 de abril de 2003, está constituido por un equipo de salud multidisciplinario, del Servicio de Salud Metropolitano Oriente y del Campus Oriente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Está compuesto por personal altamente capacitado para ofrecer una atención integral a embarazadas cuyos fetos presentan una malformación congénita. Es uno de los principales centros de derivación nacional para malformaciones congénitas, prestando atención a cerca del 50% de las cardiopatías congénitas de Chile. Además, la institución brinda atención a embarazadas del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, derivadas por sospecha

de malformaciones o que presentan factores de riesgo (antecedentes de malformaciones congénitas, antecedentes de mortinatos, diabetes pregestacional, etc.) y que requirieran evaluación fetal especializada.

El objetivo del presente estudio fue establecer el número de embarazadas diabéticas pregestacionales que recibieron evaluación ecográfica y ecocardiográfica en el CERPO, de acuerdo a la Norma vigente Ministerial.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal, donde se analizó a las pacientes que cursaron con diabetes durante el embarazo y tuvieron resolución del parto entre el 01 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2015 en nuestro Hospital (Dr. Luis Tisné Brousse). La recolección de información se realizó desde la base de datos del Servicio de Neonatología, donde se seleccionó a todos los recién nacidos hijos de madre diabética que tuvieron parto institucionalizado. Se excluyó los partos privados. Esta información fue cruzada con los registros de atenciones y base de datos del CERPO, para establecer la proporción de diabéticas que recibió evaluación ecográfica y tabular sus hallazgos. Si la paciente tuvo ingreso y seguimiento en la institución, se solicitó acceso a su historia clínica. Todas las pacientes ingresadas a CERPO han firmado un consentimiento informado que permite que su información pueda ser incluida en forma confidencial en el análisis de estudios científicos y publicaciones clínicas. Los datos fueron tabulados utilizando el programa Excel 2010 y se analizaron las siguientes variables: edad materna, tipo de diabetes durante el embarazo (gestacional o pregestacional), evaluación ecográfica en CERPO, y hallazgos de la ecografía realizada. En aquellas embarazadas con diabetes pregestacional que fueron ingresadas a la unidad de CERPO se detalla un resumen de su caso y los resultados perinatales obtenidos.

#### RESULTADOS

Se analizaron 5.451 nacimientos ocurridos en el Hospital Santiago Oriente "Dr. Luis Tisné Brousse" durante el año 2015. Se encontró 692 (12%) hijos de madre diabética. La edad promedio de dichas embarazadas fue de 30 años (DS 13-47 años). El grupo estaba compuesto por 72 diabéticas pregestacionales (10%) y 620 diabéticas gestacionales (90%). El análisis de los datos generales de estas pacientes y su comparación con el total de partos hospitalarios se describe en la Tabla 1.

El grupo con diabetes pregestacional, tuvo una edad promedio de 32 años (DS 19-45 años) y el 90% (65/72) de éstas recibió atención en CERPO. La principal vía de parto en ellas fue cesárea (59%) y el peso promedio de los recién nacidos fue de 3.243 gramos. El grupo con diabetes gestacional tuvo una edad promedio de 30 años y el 10% de ellas (64/620) fue vista en CERPO. La vía de parto fue predominantemente vaginal (57%) y el peso promedio de los recién nacidos fue de 3.335 gramos.

Las pacientes atendidas en CERPO, se analizaron por subgrupos basados en el número de atenciones, el motivo por el cual fueron evaluadas fueron los hallazgos ecográfico, y la realización de ecocardiografía fetal.

En las diabéticas pregestacionales (65), se realizó en promedio 2 ecografías por paciente. El principal motivo que generó la atención en CERPO, fue el control rutinario de ecografía morfológica entre las 22 y 24 semanas de gestación y la posterior realización de ecocardiografía fetal<sup>15</sup>. Se registró ecografía morfológica normal en 58 embarazadas (90%). Los hallazgos patológicos encontrados principalmente correspondieron a malformaciones cardíacas. Hubo dos casos de Comunicación Interventricular (CIV), un caso de agenesia del ductus venoso, un caso de foco hiperecogénico cardíaco, un caso de pielectasia bilateral renal, un caso de doble sistema pielocalicial y un caso de un feto polimalformado. En este grupo se realizó 60 ecocardiografías fetales para búsqueda de malformaciones cardíacas.

**Tabla 1**

	Total partos institucionalizados n=5.451	Diabetes pregestacional N= 72	Diabetes gestacional N=620
Edad materna promedio	27 años (DS 13-47)	32 años (DS 19-45)	30 años (DS 15-47)
Atención en CERPO		65 (90%)	64 (10%)
Parto	3.495 (64%)	27 (37%)	351 (57%)
Cesárea	1.627 (30%)	42 (59%)	250 (40%)
Forceps	251 (5%)	3 (4%)	19 (3%)
Peso RN promedio	3.280 gramos	3.243 gramos (DS 1.470-4.445 gramos)	3.335 gramos (DS 1.040-5.185 gramos)

## DISCUSIÓN

El presente trabajo nos permitió en primer lugar obtener una mirada local con respecto a la diabetes pregestacional y su relación con malformaciones congénitas. Al mismo tiempo pudimos constatar que los datos encontrados coinciden con lo publicados en la literatura a nivel mundial.

Se debe destacar el gran número de pacientes diabéticas pregestacionales evaluadas por equipo de perinatología y el alto grado de cumplimiento de la norma ministerial vigente en relación a la realización de ecocardiografía fetal (92%).

Si bien, el Servicio de Salud Metropolitano Oriente (SSMO), en conjunto con la Universidad de Chile poseen un centro especializado en medicina fetal, como es el CERPO, que permite el cumplimiento de la norma ministerial, es necesario plantear qué tan factible es el acceso a este tipo de control en otros servicios de salud. La mayoría de hospitales regionales del país no posee un equipo de perinatología o personal capacitado para realizar ecocardiografía fetal. La mayor incidencia de malformaciones congénitas en mujeres embarazadas

portadoras de diabetes pregestacional justifica la necesidad de consolidar equipos perinatales en todo el país, de manera de garantizar el acceso de estas pacientes a una ecografía morfológica y ecocardiografía fetal oportuna y de calidad.

## CONCLUSIONES

La diabetes pregestacional y los estados hiperglicémicos periconcepcionales durante el primer trimestre del embarazo se relacionan con una alta probabilidad de malformaciones congénitas, principalmente cardíacas.

En el SSMO, existe un alto cumplimiento de la normativa MINSAL en el seguimiento ecográfico de la diabética pregestacional. En este estudio se detectó el 10% de malformaciones congénitas en diabéticas pregestacionales.

Es necesario promover la consolidación de equipos perinatales en todos los servicios de salud del país, con el propósito de garantizar el acceso de las pacientes diabéticas pregestacionales a una evaluación fetal adecuada debido a su condición de riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Diabetes y Embarazo 2015, Ministerio de Salud Chile, marzo 2015.
2. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. Evidence report. Technology Assessment 210 No 12(13) –E021. Oct. 2012.
3. Ministerio de Salud Pública. Departamento de Estadísticas e Información en Salud 2010. Chile: Ministerio de Salud; 2010.
4. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes The HAPO Study Cooperative Research Group *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002.
5. Asher Ornoy, et al. Effect of Maternal Diabetes on the Embryo, Fetus, and Children: Congenital Anomalies, Genetic and Epigenetic Changes and Developmental Outcomes. *Birth defects research (part c)* 2015; 00: 00-00.
6. Fernández Romero, Tammy, Clapés Hernández, Sonia, Suárez Román, Gipsis, Casanueva Calero, Karina, Armas Castillo, Daisy I., Tormo, Mari Carmen, Sáez, Guillermo T., Egaña Morales, Esteban, & Rojo Domínguez, Delia. (2010). Marcadores de estrés oxidativo en embarazadas diabéticas. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 2010; 29(4): 417-27.
7. Yang P, Zhao Z, Reece EA. 2008. Activation of oxidative stress signaling that is implicated in apoptosis with a mouse model of diabetic embryopathy. *Am J Obstet Gynecol* 198: 130 e131–e137.
8. Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defect Res Part A, Clin Mol Teratol* 2009; 85: 523-30.
9. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG, Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1920-5.
10. Ministerio de Salud. Guía Perinatal. Santiago MINSAL 2015.
11. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP, Frigoletto FD, McNellis D. The RADIUS Study Group. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(2): 392-9.
12. Luis Miranda RS y col. Eficacia de la ecocardiografía fetal-Ginecol. *Obstet Mex* 2008; 76(12): 706-16.
13. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348-59.
14. Ers FR, Beke A. Effectiveness of prenatal ultrasound in fetal and neonatal malformations and examination of difficulty and uncertainty factors. *Orv Hetil* 2017; 158(45): 1794-1801. doi: 10.1556/650.2017.30911.
15. Salzberg S. Detección y diagnóstico de diabetes en el embarazo. Reunión del grupo de trabajo diabetes y embarazo. ALAD. 2015.
16. Langer O, Umans JG, Miodovnik M Perspectives on the proposed gestational diabetes mellitus diagnostic criteria. *Obstet Gynecol* 2013; 121(1): 177-82.