

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINA  
GLUCOSILADA EN MADRES CON DIABETES GESTACIONAL  
Y MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN SUS NEONATOS.  
HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY.**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**AUTOR: FIDEL ERNESTO CHAVEZ MEDINA**

**ASESOR: Dr. LUIS HERRERA GUTIERREZ**

Trujillo – Perú

2016

## **DEDICATORIA**

A Dios, por saberme guiar y no rendirme en los momentos más difíciles.

A mis padres por el apoyo incondicional, por lo consejos oportunos y su amor.

A todos los amigos y familiares que gracias a su apoyo se pudo realizar uno de mis sueños.

### **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por brindarme salud y darme la oportunidad de vivir todo lo que me está pasando.

A mis padres, porque sin ustedes no lo hubiera podido lograr, ustedes fueron la fuerza y la  
razón para seguir adelante

A mi asesor, por brindarme sus conocimientos y estar siempre disponible cuando lo  
necesité.

A Todos los doctores de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor  
Orrego, casa universitaria responsable de mi educación.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

PORTADA .....	1
PAGINA DE DEDICATORIA.....	2
PAGINA DE AGRADECIMIENTOS .....	3
TABLA DE CONTENIDOS.....	4
RESUMEN .....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCION.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	15
RESULTADOS.....	23
DISCUSION.....	33
CONCLUSIONES.....	37
RECOMENDACIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	39
Anexos:.....	45

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si existe asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada en madres con diabetes gestacional y la presencia de malformaciones congénitas en sus neonatos del Víctor Lazarte Echeagaray Hospital.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, seccional transversal. La población de estudio estuvo constituida por 86 neonatos hijos de madres diabéticas; quienes se dividieron en 2 grupos: con malformaciones congénitas y sin ellas.

**Resultados:** La frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en madres con diabetes gestacional de neonatos con malformaciones congénitas fue de 71%. La frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en madres con diabetes gestacional de neonatos sin malformaciones congénitas fue de 39%. La hemoglobina glucosilada elevada es factor asociado a malformaciones congénitas en neonatos de madres diabéticas con un odds ratio de 3.92 el cual fue significativo. El promedio de hemoglobina glucosilada fue significativamente mayor en el grupo con malformaciones congénitas respecto al grupo sin malformaciones congénitas.

**Conclusiones:** Existe asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada en madres con diabetes gestacional y la presencia de malformaciones congénitas en sus neonatos del Víctor Lazarte Echeagaray Hospital.

**Palabras Clave:** Hemoglobina glucosilada, diabetes gestacional, malformaciones congénitas

## **ABSTRACT**

**Objective:** Determine the association between glycosylated hemoglobin levels in mothers with gestational diabetes and the presence of congenital malformations in their infants in the Victor Lazarte Echegaray Hospital.

**Material and Methods:** A study of analytical, observational, retrospective, cross-sectional type was carried out. The study population consisted of 86 newborn infants of diabetic mothers; who they were divided into 2 groups: those with congenital malformations and without them.

**Results:** The frequency of elevated glycosylated hemoglobin in mothers with gestational diabetes in infants with congenital malformations was 71 %. The frequency of elevated glycosylated hemoglobin in mothers with gestational diabetes infants without birth defects was 39 %. The high glycosylated hemoglobin is associated with congenital malformations in infants of diabetic mothers with an odds ratio of 3.92 which was significant factor. El average glycosylated hemoglobin it was significantly higher in the group with birth defects compared to the group without congenital malformations.

**Conclusions:** There is an association between levels of glycosylated hemoglobin in mothers with gestational diabetes and the presence of congenital malformations in their infants in the Victor Lazarte Echegaray Hospital.

**Keywords:** Glycosylated hemoglobin, gestational diabetes, congenital malformations

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Marco teórico:

La Diabetes Mellitus (DM) constituye la alteración metabólica que más frecuentemente se asocia al embarazo, aproximadamente el 1% de las mujeres embarazadas presenta DM antes de la gestación y hasta un 12%. Calculando que al año nazcan aproximadamente 150,000 neonatos hijos de madre diabética, siendo estos recién nacidos una de las poblaciones de mayor riesgo para presentar complicaciones importantes tanto en la etapa fetal, perinatal y neonatal inmediata<sup>1,2,3</sup>.

En la diabetes mellitus gestacional la adaptación funcional de la célula beta durante la gestación parece tener lugar en una disfunción subyacente y de tiempo atrás. La suma de los mecanismos de resistencia fisiológica y la resistencia crónica, ocasiona una resistencia a la insulina mayor que en las mujeres normales al final del embarazo<sup>4,5</sup>.

La hipótesis más probable es que el aumento del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , del lactógeno placentario, la leptina y la resistina contribuye a aumentar la resistencia a la insulina, tanto en embarazos normales como en los que coexiste diabetes mellitus gestacional, junto con la disminución progresiva de adiponectina materna implicada en la sensibilidad a la insulina<sup>6,7</sup>.

La paciente embarazada no conocida con diabetes, debe ser evaluada durante la primera visita prenatal en la cual se examinará glucemia en ayunas, HbA1c y/o glucemia a cualquier hora del día. Si la paciente califica como normal en la

primera visita, o aquellas de bajo riesgo de Diabetes Gestacional se reevalúan en la semana 24 a 28 de embarazo, realizando curva de tolerancia glucosada con carga de 75 g de glucosa por vía oral, y determinación de la glucemia basal, a la primera y segunda hora<sup>8,9,10</sup>.

El objetivo del tratamiento es mantener estable los niveles de glucemia durante toda la gestación, sin hipoglucemia ni cetosis, debido a que en el primer trimestre la descompensación metabólica puede ocasionar aborto espontáneo o anomalías fetales congénitas<sup>11,12</sup>.

Los hijos de madres con diabetes gestacional tienen mayor riesgo de presentar complicaciones metabólicas asociadas; como la hipoglucemia con un riesgo del 20%, prematuridad 15%, macrosomía 17%, hiperbilirrubinemia 5,6%, hipocalcemia 50%, hipomagnesemia 50%, síndrome de dificultad respiratoria 4,8%, malformaciones congénitas de 5 a 12% o muerte neonatal, incrementando el riesgo hasta 5 veces más<sup>13,14</sup>.

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; de las cuales un porcentaje significativo se observa en madres con DM2 mal controlada antes y durante el embarazo<sup>15,16</sup>.

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<sup>17,18,19</sup>.

Existen factores teratogénicos relacionados con la embriopatía diabética como el déficit de insulina, hiperglucemia, cuerpos cetónicos, alteraciones de la glicólisis, déficit de ácido araquidónico e inhibición de la somatomedina entre otros. La asociación de DM materna con anomalías congénitas es bien conocida, especialmente las mayores de los sistemas cardiovascular, nervioso central (SNC), genitourinario y esquelético<sup>20,21</sup>.

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<sup>22,23</sup>.

La evaluación del control metabólico en los pacientes diabéticos se realiza con la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c). El nivel de HbA1c da una retrospectiva de los niveles de glucosa en sangre y es un indicador del control metabólico a mediano plazo, su valor refleja, el promedio de los niveles plasmáticos de glucosa de los últimos 90 a 120 días<sup>24,25</sup>.

Hay una relación directa entre el porcentaje de la HbA1c y el promedio de glucosa sérica porque la glicación (no la glicosilación) de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no-enzimático, que sucede durante los 120 días de la vida media del eritrocito y que termina en la glicación irreversible de la hemoglobina de los glóbulos rojos hasta su muerte, por lo que se ha dicho que la HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra<sup>26,27</sup>.

Gracias a la estandarización y la armonización alrededor de los instrumentos y los reactivos para hacer la prueba en el último quinquenio; a partir del 2010 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) la incorporó como el primer criterio de diagnóstico de diabetes en población sana como prueba de tamizaje y en

pacientes con antecedentes familiares o sintomatología compatible con este diagnóstico<sup>28,29</sup>.

Respecto al control glucémico, se recomienda mantener un valor de HbA1c menor de 7% debido a su beneficio sobre las complicaciones micro y macrovasculares, por lo que la HbA1c se convierte en una herramienta muy importante para evaluar el control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus<sup>30</sup>.

La determinación periódica de la HbA1c está ampliamente incorporada a la práctica médica para evaluar el control de la glucemia a largo plazo, y hay consenso en calificar a la prueba como el mejor indicador en el control del diabético y como la mejor manera para prevenir o retrasar el desarrollo de las complicaciones derivadas de la hiperglucemia en el paciente con diagnóstico de diabetes<sup>31,32</sup>.

## **1.2. Antecedentes:**

**Inkster M, et al** (Reino Unido, 2011) ; desarrollaron una investigación con la finalidad de precisar la influencia de los niveles de hemoglobina glucosilada respecto a la aparición de malformaciones congénitas en neonatos de madres con diabetes gestacional, por medio de un revisión sistemática de tipo metanálisis en el que se incluyeron a 12 estudios observacionales; obteniendo que un nivel de hemoglobina glucosilada mayor de 7% condicionaba un riesgo significativo en el neonato de presentar malformaciones congénitas: OR= 3.44 (IC 95% 2.30 a 5.15); encontrando que por cada punto porcentual de reducción de hemoglobina glucosilada el riesgo de malformaciones disminuía en 0.59<sup>33</sup>.

**Nielsen G, et al** (Dinamarca, 2011); desarrollaron un estudio con el objetivo de precisar la influencia de los valores de hemoglobina glucosilada respecto al riesgo de presentar malformaciones congénitas en neonatos productos de madres con diabetes gestacional, por medio de un diseño seccional transversal en el que se incluyeron a 573 gestaciones de las cuales el 29% presentaron desenlaces adversos; encontrando que la frecuencia de malformaciones congénitas fue significativamente superior en el grupo con hemoglobina glucosilada mayor a 10%, en relación a los casos con hemoglobina glucosilada menor a 7% ( $p < 0.05$ ); calculando que por cada punto porcentual de incremento de la hemoglobina glucosilada; el riesgo de presentar malformaciones aumentaba en 5.5% (3.8-7.3)<sup>34</sup>.

**Krstevska B, et al** (Rusia, 2011); desarrollaron un estudio con la finalidad de precisar la influencia de los valores de hemoglobina glucosilada respecto a la aparición de malformaciones congénitas en neonatos productos de madres con diabetes gestacional, por medio de un diseño retrospectivo seccional transversal en 55 pacientes; de los cuales se registraron malformaciones congénitas en el 13% de los casos; observando que el promedio de hemoglobina glucosilada fue de 9.4% en los pacientes con malformaciones y fue de 8.6% en el grupo sin malformaciones; siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.05$ )<sup>35</sup>.

**Tennant P, et al** (Norteamérica, 2014); desarrollaron un estudio con la finalidad de precisar la asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada y la aparición de malformaciones congénitas en neonatos hijos de madres con diabetes gestacional, por medio de un diseño seccional transversal en el que se incluyeron a 1548 casos de diabetes gestacional; observando que la presencia de valores de hemoglobina glucosilada por encima de 6.6% se relacionó de manera significativa con el riesgo de malformaciones fetales; OR =1.02 IC 95% 1.00, 1.04 ( $p = 0.01$ )<sup>36</sup>.

**Naha K, et al** (India, 2015); desarrollaron un estudio para precisar la influencia del control metabólico de la glucemia en gestantes con diabetes respecto a la aparición de malformaciones congénitas en neonatos, por medio de un diseño prospectivo seccional transversal en el que incluyeron a 94 pacientes; de los cuales el 8% desarrollaron malformaciones congénitas; observando que el mal control metabólico expresado en términos de los niveles de hemoglobina glucosilada materna elevados se observó en el 83% de los neonatos con malformaciones congénitas y hasta 42% de los neonatos sanos; siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.05$ )<sup>37</sup>.

### **1.3. Justificación:**

Los neonatos hijos de madres con diabetes gestacional constituyen una población expuesta a una mayor frecuencia de morbilidad y mortalidad; siendo una de las complicaciones de mayor relevancia, la aparición de malformaciones congénitas las cuales pueden constituir un amplio espectro de manifestaciones clínicas, condicionando a su vez un grado variable de discapacidad; en tal sentido se ha documentado que el control metabólico en las gestantes diabéticas tendrá un efecto favorable en relación a la aparición de esta patología en particular; en tal sentido existe evidencia reciente que relaciona los valores de hemoglobina glucosilada durante la gestación y la aparición de desenlaces obstétricos adversos; y dentro de estos el riesgo de desarrollar malformaciones; en tal sentido al no haber identificado estudios similares en nuestra población es que nos planteamos realizar la presente investigación.

#### **1.4 Formulación del problema científico:**

¿Existe asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada en madres con diabetes gestacional y la presencia de malformaciones congénitas en sus neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray?

#### **1.5 Objetivos**

##### **Objetivos generales:**

Determinar si existe asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada en madres con diabetes gestacional y la presencia de malformaciones congénitas en sus neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

##### **Objetivos específicos:**

1. Determinar la frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en madres con diabetes gestacional de neonatos con malformaciones congénitas.
2. Determinar la frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en madres con diabetes gestacional de neonatos sin malformaciones congénitas.
3. Establecer si el promedio de la hemoglobina glucosilada elevada es mayor en el grupo con malformaciones congénitas con respecto al grupo sin malformaciones.

4. Precisar si la hemoglobina glucosilada elevada es factor asociado a malformaciones congénitas en neonatos de madres diabéticas.
5. Precisar las malformaciones congénitas neonatales más frecuentes de pacientes con hemoglobina glucosilada elevada.

## **1.7. Hipótesis**

### **Hipótesis alterna (H<sub>a</sub>):**

Existe asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada en madres con diabetes gestacional y la presencia de malformaciones congénitas en sus neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

### **Hipótesis nula (H<sub>0</sub>):**

No existe asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada en madres con diabetes gestacional y la presencia de malformaciones congénitas en sus neonatos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS:

### 2.1. Población:

#### **Población Universo:**

Neonatos hijos de madres diabéticas atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2008 – 2015.

#### **Poblaciones de Estudio:**

Neonatos hijos de madres diabéticas atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2008 – 2015 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

#### ➤ **Criterios de Inclusión**

- Neonatos de ambos sexos.
- Neonatos en cuyas historias clínicas se puedan precisar los variables de interés.

#### **Criterios de Exclusión**

- Neonatos hijos de gestantes con polihidramnios.
- Neonatos hijos de gestantes multíparas.
- Neonatos hijos de gestantes con obesidad.
- Neonatos hijos de gestantes que hayan ingerido sustancias teratogénicas.
- Neonatos hijos de gestantes hayan estado expuestas a radiación.
- Neonatos hijos de gestantes con antecedentes de haber tenido descendencia con malformaciones congénitas.

## 2.2.Muestra:

### Unidad de Análisis

Estuvo constituido por cada neonato hijo de madres diabética atendido en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2008 – 2015 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

### Unidad de Muestreo

Estuvo constituido por la historia clínica de cada neonato hijo de madres diabética atendido en el Servicio de Neonatología, así como la historia clínica de la madre de cada neonato del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2008 – 2015 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

### Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula para estudios de una sola población<sup>38</sup>:

$$n_0 = \frac{Z^2 \alpha p e q e}{E^2}$$

Dónde:

**n<sub>0</sub>**: Tamaño inicial de muestra.

**Z $\alpha$** : Coeficiente de confiabilidad; el cual es de 1.96 para un nivel de confianza de 95% para la estimación.

**pe:** Prevalencia hospitalaria estimada según revisión bibliográfica de la variable en estudio (malformaciones congénitas): 0.06 (6%)<sup>8</sup>

**qe** = 1-pe

**peqe:** Variabilidad estimada.

**E:** Error absoluto o precisión. En este caso se expresará en fracción de uno y será de 0.05 (5%).

OBTENEMOS:

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 (0.06)(1 - 0.06)}{0.05^2}$$

$n = 86$  neonatos hijos de madres con diabetes gestacional

### **2.3. DISEÑO DE ESTUDIO:**

**Tipo de estudio:**

El estudio fue analítico, observacional, retrospectivo, seccional, transversal.

**Diseño Específico:**

<b>Factor de riesgo</b>		<b>Malformaciones congénitas</b>	
		SI	NO
<b>Hemoglobina glucosilada</b>	>7%	a	b
	<=7%	c	d

**2.4.Variables:**

<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>ÍNDICES</b>
<b>Malformaciones congénitas</b>	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si-No
<b>INDEPENDIENTE:</b>				
<b>Hemoglobina glucosilada elevada</b>	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si - No

<b>INTERVINIENTES</b>				
<b>Edad materna</b>	Cuantitativa	Discreta	H. clínica	Años
<b>Sexo del neonato</b>	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Masculino / Femenino

## 2.5. Definiciones operacionales:

**Diabetes gestacional:** Se diagnosticó cuando la embarazada presenta dos o más glucemias en ayunas iguales o superiores a 100mg/dl (5.5 mmol/L), asegurando un ayuno de 8 horas<sup>34</sup>.

A todas las embarazadas se le solicita:

- Si el resultado de la glucosa plasmática de ayunas en la primera consulta es de 100 mg/dl o más se realiza una nueva determinación dentro de los 7 días con 3 días de dieta libre previa y si se reitera un valor mayor o igual a 100 mg/dl se diagnostica Diabetes Gestacional.
- Si el resultado de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa con 75 gr. glucosa (p75) entre la 24 y 28 semanas; es mayor de 140 mg/dl a los 120 minutos entonces se diagnostica diabetes gestacional.
- Si el resultado de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa con 75 g glucosa (p75) aplicado a la gestante con factores de riesgo en la semana 33; es mayor de 140 mg/dl a los 120 minutos entonces se diagnostica diabetes gestacional.

**Hemoglobina glucosilada elevada:** Se consideró cuando los valores de hemoglobina glucosilada se encuentren sobre los valores de 7%<sup>36</sup>.

**Malformaciones congénitas:** Las malformaciones físicas congénitas son defectos o anormalidades en alguna estructura corporal que ya se encuentran presentes al momento del nacimiento. Las mayores afectan significativamente la salud y en general requieren tratamiento médico o quirúrgico (por ejemplo, fisuras labiopalatinas, gastrosquisis, síndrome de Down); las menores son signos clínicos sin implicaciones en la salud (por ejemplo, orejas protruidas, epicanto, mamelón preauricular). Las anormalidades más comúnmente observadas en el hijo de madre diabética son: enfermedad cardíaca congénita, anormalidades esqueléticas, defectos de la columna vertebral inferior, defectos de las extremidades inferiores y, menos frecuentemente, el síndrome de colon izquierdo pequeño, hidrocefalia, anencefalia y paladar hendido<sup>37</sup>.

## **2.6. PROCEDIMIENTOS:**

Ingresaron al estudio los neonatos hijos de madres diabéticas atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2008 – 2015 y que cumplieron con los criterios de selección:

1. Se solicitó la autorización en el departamento de Pediatría y Gineco-Obstétrica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray desde donde se obtuvieron los números de historias clínicas tanto neonatales como maternas.
2. Realizar la captación de las historias clínicas neonatales de los pacientes según su pertenencia a uno u otro grupo de estudio; por muestreo aleatorio simple.
3. Recoger los datos pertinentes correspondientes a los niveles de hemoglobina glucosilada y variables intervinientes de la historia clínica

materna; las cuales se incorporarán en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

4. Continuar con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.
5. Recoger la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

## **2.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS:**

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 22.0, los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

### **Estadística Descriptiva:**

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas.

### **Estadística Analítica:**

Se hizo uso de la prueba estadística chi cuadrado para las variables cualitativas y la prueba t de student en el análisis cuantitativo; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas entre las variables en estudio; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ( $p < 0.05$ ).

### **Estadígrafo propio del estudio:**

Se obtuvo el odds ratio para niveles elevados de hemoglobina glucosilada en cuanto a su asociación con la presencia de malformaciones congénitas; si este fue mayor de 1 se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95%.

		<b>Malformaciones congénitas</b>	
		SI	NO
<b>Niveles de hemoglobina</b>	Elevadas	a	b
	No elevadas	c	d

**Odss ratio:**  $a \times d / c \times b$

## 2.8 ASPECTOS ÉTICOS:

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Victor Lazarte Echegaray y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio seccional transversal en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)<sup>39</sup> y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)<sup>40</sup>.

### III. RESULTADOS

**Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2008 – 2015:**

Características	Malformaciones (n=14)	No malformaciones (n=72)	Significancia
<b>Sociodemográficas</b>			
<b>Edad materna:</b> - <b>Promedio</b> - <b>D. estándar</b>	32.2 5.6	27.1 6.7	T student: 2.18 p<0.05
<b>Sexo del neonato:</b> - <b>Masculino</b> - <b>Femenino</b>	9(64%) 5(36%)	41(57%) 31(43%)	Chi cuadrado: 2.16 p>0.05

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray–Archivo historias clínicas: 2008 -2015.

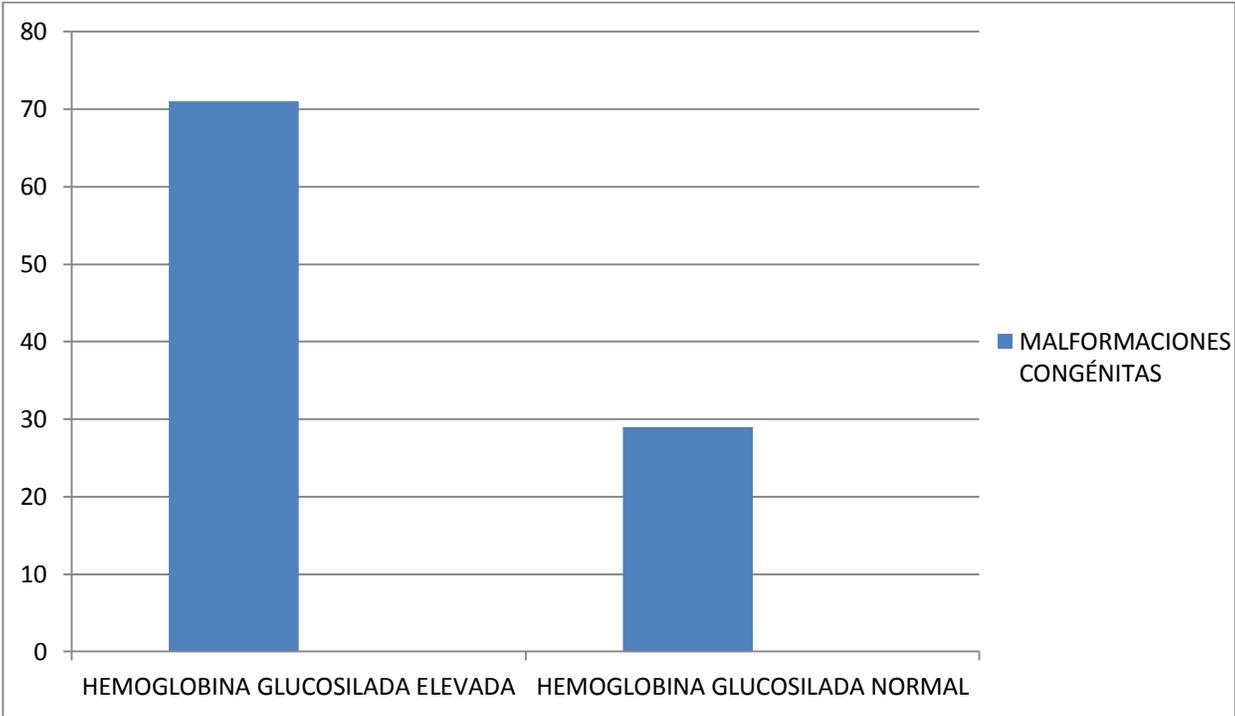
**Tabla N° 2: Frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en madres con diabetes gestacional de neonatos con malformaciones congénitas Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2008 – 2015:**

<b>Malformaciones congénitas</b>	<b>Hemoglobina glucosilada</b>		<b>Total</b>
	<b>Elevada</b>	<b>No elevada</b>	
<b>Si</b>	10(71%)	4 (29%)	<b>14 (100%)</b>

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray–Archivo historias clínicas: 2008 -2015.

La frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en madres con diabetes gestacional de neonatos con malformaciones congénitas fue de  $10/14 = 71\%$

**Gráfico N° 1: Frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en madres con diabetes gestacional de neonatos con malformaciones congénitas Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2008 – 2015:**



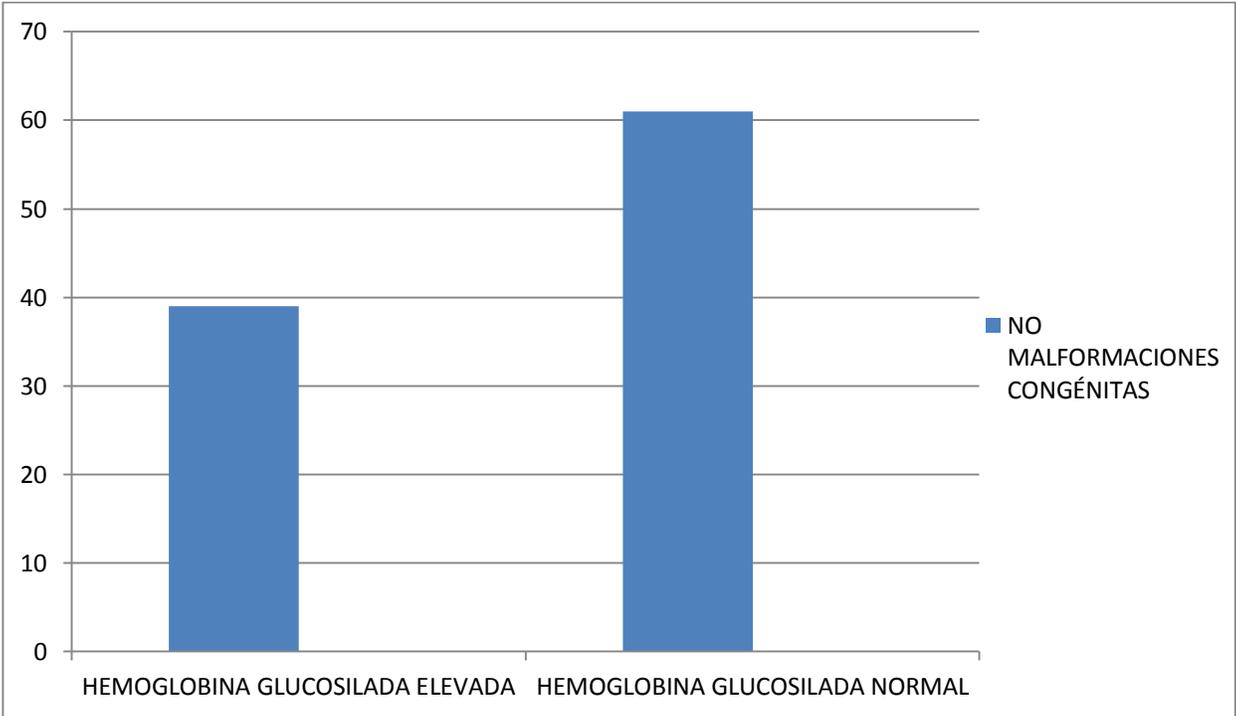
**Tabla N° 3: Frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en madres con diabetes gestacional de neonatos sin malformaciones congénitas Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2008 – 2015:**

<b>Malformaciones congénitas</b>	<b>Hemoglobina glucosilada</b>		<b>Total</b>
	<b>Elevada</b>	<b>No elevada</b>	
<b>No</b>	28(39%)	44(61%)	<b>72 (100%)</b>

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray–Archivo historias clínicas: 2008 -2015.

La frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en madres con diabetes gestacional de neonatos sin malformaciones congénitas fue de  $28 / 72 = 39\%$

**Gráfico N° 2: Frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en madres con diabetes gestacional de neonatos sin malformaciones congénitas Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2008 – 2015:**



**Tabla N° 04: Comparación de promedios de hemoglobina glucosilada entre neonatos de madres diabéticas y sin ellas con malformaciones Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2008 – 2015:**

<b>Hemoglobina glucosilada</b>	<b>Malformaciones congénitas</b>		<b>T de student</b>	<b>P</b>
	<b>Si (n=14)</b>	<b>No (n=72)</b>		
<b>Promedio</b>	9.2	7.3	<b>2.16</b>	<b>&lt;0.05</b>
<b>Desviación estándar</b>	3.3	2.4		

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray–Archivo historias clínicas: 2008 -2015.

En este análisis se comparan los promedios de hemoglobina glucosilada; observando la tendencia muestral de que el grupo con malformaciones tiene un promedio significativamente mayor que el grupo sin malformaciones y a través de la prueba t de student se verifica que esta tendencia se proyectara a nivel poblacional.

**Tabla N° 5: Hemoglobina glucosilada elevada como factor asociado a malformaciones congénitas en neonatos de madres diabéticas Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2008 – 2015:**

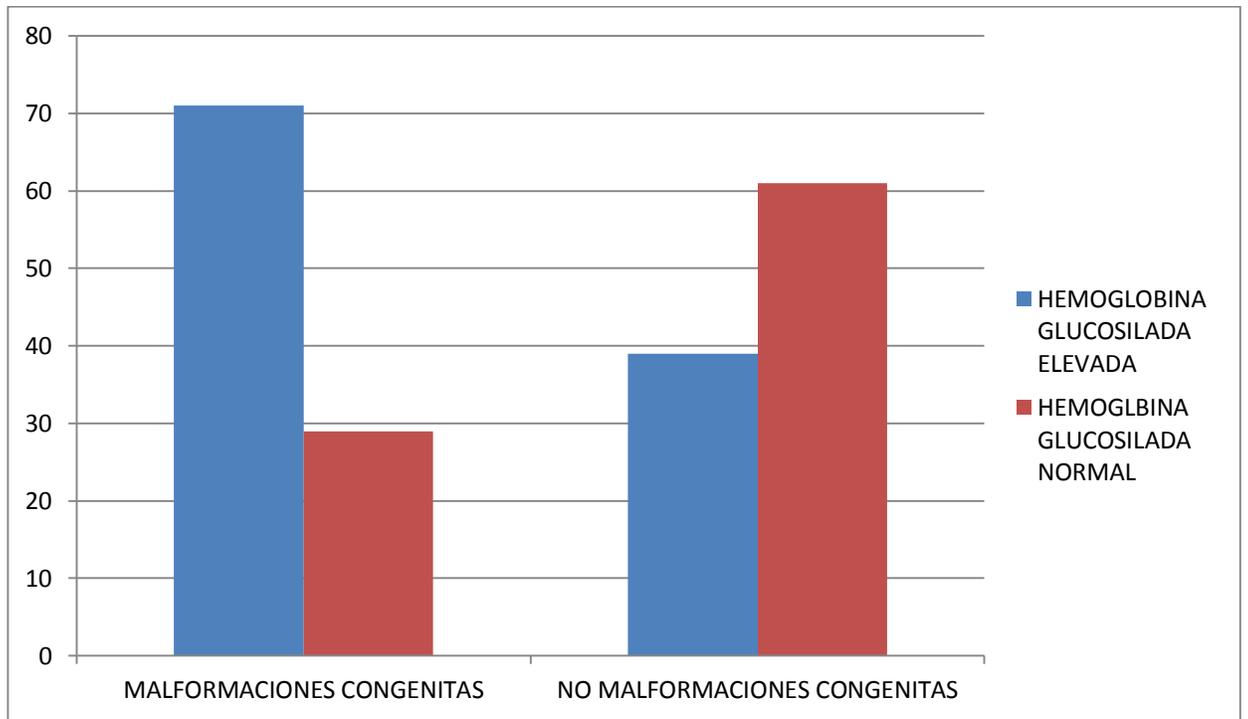
<b>Hemoglobina glucosilada</b>	<b>Malformaciones</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Elevada</b>	10 (71%)	28 (39%)	<b>38</b>
<b>No elevada</b>	4 (29%)	44 (61%)	<b>48</b>
<b>Total</b>	<b>14 (100%)</b>	<b>72 (100%)</b>	<b>86</b>

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray–Archivo historias clínicas: 2008 -2015.

- Chi Cuadrado: 5.3
- $p < 0.05$
- Odds ratio: 3.92
- Intervalo de confianza al 95%: (1.58; 6.24)

En el análisis se observa que la hemoglobina glucosilada se asocia con malformaciones congénitas a nivel muestral lo que se traduce en un odds ratio  $> 1$ ; expresa este mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95%  $> 1$  y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de  $p$  es inferior al 5%; estas 3 condiciones permiten afirmar que esta variable es factor asociado a mortalidad en el contexto de este análisis.

**Gráfico N° 3: Hemoglobina glucosilada elevada como factor asociado a malformaciones congénitas en neonatos de madres diabéticas Hospital Víctor Lazarte Echegaray período 2008 – 2015:**



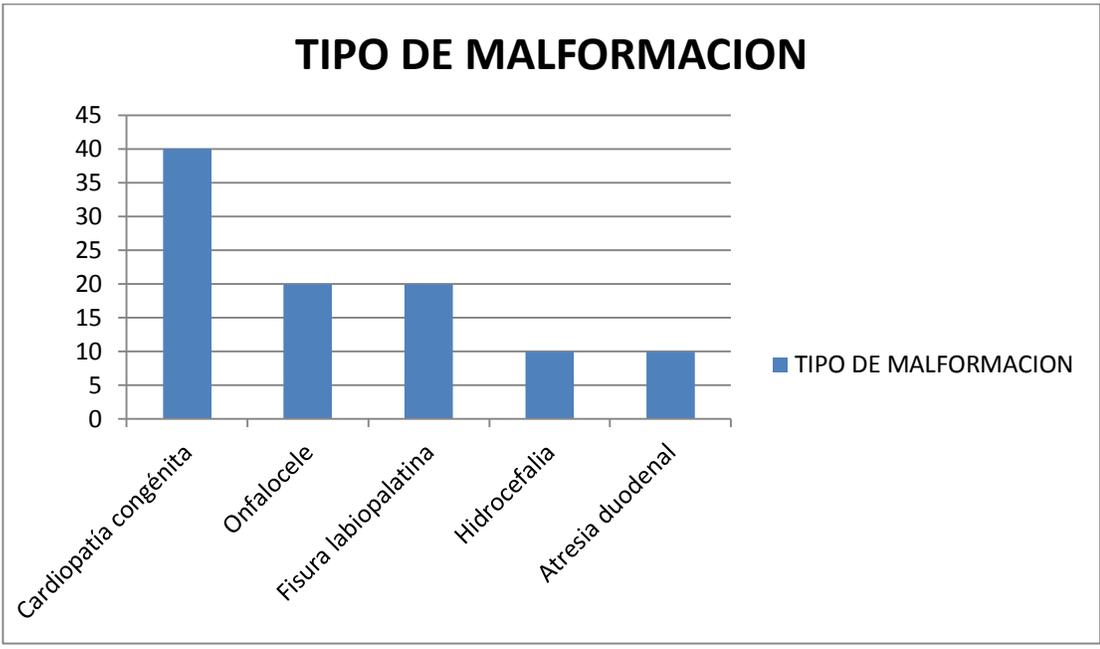
**La frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en el grupo con malformaciones fue de 71% mientras que en el grupo sin malformaciones fue 39%.**

**Tabla N° 6: Distribución de los pacientes con Hemoglobina glucosilada elevada y malformaciones según el tipo de defecto congénito Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2008 – 2015:**

<b>Tipo de malformación</b>	<b>Pacientes</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cardiopatía congénita</b>	4	40
<b>Onfalocele</b>	2	20
<b>Fisura labiopalatina</b>	2	20
<b>Hidrocefalia</b>	1	10
<b>Atresia duodenal</b>	1	10
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echeagaray–Archivo historias clínicas: 2008 -2015.

**Gráfico N° 4: Distribución de los pacientes con Hemoglobina glucosilada elevada y malformaciones según el tipo de defecto congénito Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período 2008 – 2015:**



#### IV. DISCUSIÓN

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; de las cuales un porcentaje significativo se observa en madres con DM2 mal controlada<sup>15,16</sup>. La frecuencia de malformaciones congénitas es 5 a 10 veces mayor en las mujeres diabéticas que se embarazan, que en la población general<sup>21</sup>. La determinación periódica de la HbA1c es el mejor indicador en el control del diabético y como la mejor manera para prevenir o retrasar el desarrollo de las complicaciones derivadas de la hiperglucemia en la gestantes con diagnóstico de diabetes<sup>31,32</sup>.

En la Tabla N° 1 se puede observar lo datos representativos de las variables intervinientes como la condición de género sin verificar diferencias significativas respecto a ella en ambos grupos de estudio; todo lo cual caracteriza uniformidad lo que representa un contexto apropiado para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos; sin embargo si es posible reconocer una tendencia de mayor edad materna en el grupo con malformaciones respecto del grupo sin malformaciones; esta tendencia es concordante con lo descrito por **Nielsen G, et al** en Dinamarca en el 2011; **Tennant P, et al** en Norteamérica en el 2014 y **Krstevska B, et al** en Rusia en el 2011; quienes también documentaron promedios de edad materna significativamente más elevados en el grupo de neonatos que desarrolló malformaciones.

En la Tabla N° 2 realizamos la valoración de las frecuencias de hemoglobina glucosilada elevada en el grupo de casos, encontrando que de los 14 neonatos con malformaciones congénitas el 71% presentaron niveles elevados de este marcador de control glucémico. En la Tabla N° 3 en tanto se

registra que de los 72 neonatos sin malformaciones congénitas; únicamente el 39% presentaron niveles elevados de hemoglobina glucosilada.

En relación a los referentes bibliográficos previos podemos mencionar el estudio de **Naha K, et al** en India en el 2015 quienes precisaron la influencia del control metabólico en gestantes con diabetes para el riesgo de malformaciones congénitas en neonatos, en un diseño prospectivo seccional transversal en 94 pacientes; observando elevación del marcador en el 83% de los neonatos con malformaciones congénitas y 42% de los neonatos sin ellas ( $p<0.05$ )<sup>37</sup>.

En la Tabla N°4 se comparan promedios de hemoglobina glucosilada entre neonatos con y sin malformaciones; a través del test estadístico t de student el cual verifica que los promedios de esta marcador analítico significativamente distintas entre los grupos de estudio ( $p<0.05$ ); con tendencia a ser mayores en el grupo con malformaciones, con lo cual es posible asociar mayores valores de hemoglobina glucosilada con malformaciones congénitas.

Por otro lado tenemos el estudio de **Krstevska B, et al** en Rusia en el 2011 quienes precisaron la influencia de hemoglobina glucosilada en las malformaciones congénitas en neonatos de madres con diabetes en un diseño retrospectivo seccional transversal en 55 pacientes; observando que el promedio de este marcador fue 9.4% en el grupo con malformación y 8.6% en el grupo sin ellas ( $p<0.05$ )<sup>35</sup>.

En la Tabla N° 5 precisamos el riesgo muestral que conlleva la elevación de la hemoglobina glucosilada en relación a la aparición de malformaciones en neonatos de madres diabéticas; el cual se expresa como un odds ratio de 3.92; que al ser expuesto al análisis estadístico con la prueba chi cuadrado verifica su presencia en toda la población al tener gran significancia estadística ( $p<0.05$ ); lo cual nos permite concluir que existe asociación entre las variables en estudio.

Cabe mencionar las tendencias descritas por **Inkster M, et al** en Reino Unido en el 2011 quienes precisaron la influencia de los niveles de hemoglobina glucosilada y el riesgo malformaciones congénitas en neonatos de madres con diabetes en un metanálisis reconociendo asociación entre valores de hemoglobina glucosilada y malformaciones: OR= 3.44 (IC 95% 2.30 a 5.15)<sup>33</sup>.

Cabe hacer referencia las conclusiones a las que llegó **Nielsen G, et al** en Dinamarca en el 2011 quienes precisaron la asociación de hemoglobina glucosilada y el riesgo de malformaciones congénitas en neonatos de madres con diabetes en un diseño seccional transversal en 573 gestaciones, reconociendo asociación entre las variables en estudio ( $p < 0.05$ )<sup>34</sup>.

Finalmente es de resaltar lo encontrado por **Tennant P, et al** en Norteamérica en el 2014 quienes precisaron la asociación entre hemoglobina glucosilada y malformaciones congénitas en neonatos hijos de madres con diabetes en un diseño seccional transversal en 1548 casos , reconociendo la influencia de los valores de este marcador con el riesgo de malformaciones fetales; OR =1.02 IC 95% 1.00, 1.04 (  $p = 0.01$ )<sup>36</sup>.

En la Tabla N° 6 se puede observar el número de casos de las malformaciones congénitas de neonatos que tuvieron una madre con el diagnóstico de diabetes gestacional y una hemoglobina glucosilada elevada durante sus gestación, teniendo en primer lugar las malformaciones cardiacas con un total de 3 pacientes (40%), seguido de la onfalocele y fisura palatina con 2 pacientes (20%) respectivamente. En menor frecuencia con tan sólo 1 (10 %) paciente cada uno la hidrocefalia y la atresia duodenal. Estos datos se relacionan con lo encontrado por **Naha K, et al** en India en el 2015, donde las anomalías congénitas se encuentran incluidos dos casos de defecto septal ventricular, una combinación entre el defecto septal auricular y ductus arterioso permeable, labio leporino bilateral, hernia diafragmática congénita, y colon

izquierdo pequeño. La puntuación de la glucemia se asoció significativamente con los resultados de las anomalías congénitas (sensibilidad 73,9%, especificidad 66,7%) con una puntuación glucémico de 2 o menos (AUC [área bajo la curva] 0,765; OR, 2,22; IC del 95%, 0,71-6,92;  $p < 0,05$ ).

## **V. CONCLUSIONES**

1.-La frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en madres con diabetes gestacional de neonatos con malformaciones congénitas fue 71%

2.-La frecuencia de hemoglobina glucosilada elevada en madres con diabetes gestacional de neonatos sin malformaciones congénitas fue 39%

3.-El promedio de hemoglobina glucosilada fue significativamente mayor en el grupo con malformaciones congénitas respecto al grupo sin malformaciones congénitas.

4.-La hemoglobina glucosilada elevada es factor asociado a malformaciones congénitas en neonatos de madres diabéticas.

5.- las malformaciones congénitas neonatales más frecuentes de pacientes con hemoglobina glucosilada elevada fueron cardiopatía congénita, onfalocele, fisura labio palatina.

## **VI. RECOMENDACIONES**

1. La asociación reconocida debiera ser tomadas en cuenta como base para desarrollar estrategias monitoreo glucémico estricto en esta población específica con la finalidad de reducir la incidencia de malformaciones congénitas en neonatos de madre diabética.
2. Es conveniente desarrollar estudios multicéntricos con mayor muestra poblacional prospectivos con la finalidad de obtener una mayor validez interna en las tendencias observadas con un control más estricto de las variables intervinientes.
3. Considerando que la hemoglobina glucosilada es una condición factible de documentarse en los laboratorios de nuestros hospitales; debiera incorporarse en los protocolos y guías de práctica clínica correspondientes como objetivo terapéutico fundamental en el manejo de estos pacientes.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

- 1.-American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* 2011;33 (1):11-61.
- 2.-Kwik M, Seeho S, McElduff A, Morris J. Outcomes of pregnancies affected by impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;77:263-68.
- 3.-Clausen T, Mathiesen E, Hansen T et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2011;31:340-46.
- 4.-The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2012; 358:1991-2002.
- 5.-Singh C, Jovanovic L. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 34:275-291.
- 6.-Leguizamón G, Igarzabal M, Reece E. Periconceptional care of women with diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 34:225-239.
- 7.-Kitniller J, Block J, Brown F et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy. *Diabetes Care* 2012; 31: 1060-79.
- 8.-Kitzmiller J, Block J, Brown F, Catalano P, Conway D, Coustan DR et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2011; 31:1060-1079.

9.-International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2011; 33:676-682.

10.-Rayburn W, Sokkary N, Clokay D et al. Consequences of routine delivery at 38 weeks for A-2 gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;18: 333- 337.

11.-Seth J, Casey B. Labor and delivery. Management for women with diabetes. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011; 34:323-334.

12.-Tobias D, Zhang C, Van Dam R et al. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:223-229.

13.-Sapienza A, Vieira R, Coutheux T, Zubaib M. Factors predicting the need for insulin therapy in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;88:81-86.

14.-Clausen T, Mathiesen E, Hansen T et al. Overweight and the Metabolic Syndrome in Adult Offspring of Women with Diet-Treated Gestational Diabetes Mellitus or Type 1 Diabetes. *JCEM* 2011 94:2464-2470.

15.-Perrini S, Leonardini A, Laviola L, Giorgino F. Biological specificity of visceral adipose tissue and therapeutic intervention. *Arch Physiol Biochem* 2011;114: 277–286

16.-Matsuzawa Y, Shimomura I, Kihara S, Funahashi T. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases. *Horm Res* 2011;60(3):56–59.

17.-Li S, Shin H, Ding EL, Van Dam R. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;302:179–188

18.-Ismail F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi S, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011;154:554-9.

19.-Canadian Diabetes Association, Clinical Practice Guidelines Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2013;37 (3):1-212.

20.-Kim K, Kim S, Lee Y, Park W, Cho Y, et al. Diagnostic value of glycosylated haemoglobin ( HbA1c) for the early detection of diabetes in high-risk subjects. *Diabetic Med* 2011; 25: 997-1000.

21.-American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37 (1):14-80.

22.-Sapienza AD, Francisco RP, Trindade TC, Zugaib M. Factors predicting the need for insulin therapy in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;88:81–86

23.-Karcaaltincaba D, Yalvac S, Kandemir O, Altun S. Glycosylated hemoglobin level in the second trimester predicts birth weight and amniotic fluid volume in non-diabetic pregnancies with abnormal screening test. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;23: 1193–1199

- 24.-Balaji V, Madhuri BS, Ashalatha S, Sheela S, Suresh S, Seshiah V. A1C in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Care* 2011;30:1865–1867
- 25.-Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Koster G. Gestational diabetes: a reappraisal of HBA1c as a screening test. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;84:1159–1163
- 26.-Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Koster G. Gestational diabetes: a reappraisal of HBA1c as a screening test. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;17:1183–1187
- 27.-Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes Care*. 2014;37:1590-6.
- 28.-Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Prepregnancy care for women with pregestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012;127:92.
- 29.-Mills JL, Troendle J, Conley MR, Carter T, Druschel CM. Maternal obesity and congenital heart defects: a population-based study. *Am J Clin Nutr*. 2011;91:1543-9.
- 30.-Bialystok L, Poole N, Greaves L. Preconception care: call for national guidelines. *Can Fam Physician*. 2013;59:1037-9.

- 31.-Patel S, Fraser A, Davey Smith G, Lindsay RS, Sattar N, Nelson SM, *et al.* Associations of gestational diabetes, existing diabetes, and glycosuria with offspring obesity and cardiometabolic outcomes. *Diabetes Care* 2012;35:63–71.
- 32.-Huang IC, Wang PW, Liu RT, Tung SC, Chen JF, Kuo MC, *et al.* The influence of self-monitoring blood glucose frequency on the oscillation of hemoglobin A1c and chronic complications. *Chang Med J* 2012;35:46–53.
- 33.-Inkster M, Fahey T, Donnan P. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011; 6:30.
- 34.-Nielsen G, Møller M, Sørensen H. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;29(12):2612-6.
- 35.-Krstevska B. Glycosylated Haemoglobin and Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Diabetes Mellitus Type 1 Compared to Pregnancies in the General Population. *Obstetrics*. 2011; 4 (2); 1-4.
- 36.-Tennant P, Glinianaia S, Bilous R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia*. 2014; 57(2):285-94.
- 37.-Naha K, Naha S, Pandit R. A simple score to predict fetal outcomes in gestational diabetes mellitus. *Biomed J*. 2015;38(2):131-5.
- 38.-Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.

39.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.

40.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2009.

**ANEXO**

**ANEXO N° 01**

Asociación entre niveles de hemoglobina glucosilada y malformaciones congénitas en neonatos de madres con diabetes gestacional del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS**

Fecha.....

**I. DATOS GENERALES:**

1.1 Número de historia clínica neonatal: \_\_\_\_\_

1.2 Número de historia clínica materna: \_\_\_\_\_

1.3 Edad materna: \_\_\_\_\_

1.4 Sexo del neonato: \_\_\_\_\_

**II. DATOS DE VARIABLE DEPENDIENTE:**

Malformaciones congénitas:                      Sí ( )                      No ( )

Tipo de malformación: \_\_\_\_\_

**III. DATOS DE VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Valor de hemoglobina glucosilada: \_\_\_\_\_

Hemoglobina glucosilada elevada:                      Si ( )                      No ( )