

Factores de riesgo para hipoglucemia neonatal en mujeres obesas. Estudio de cohorte

GABRIELA TECAYEHUATL-DELGADO¹, HORACIO MÁRQUEZ-GONZÁLEZ² Y SANDRA ACEVEDO-GALLEGOS²

¹Servicio de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa Reyes;

²Servicio de Cardiopatías Congénitas, UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Ciudad de México, México

RESUMEN

Objetivo: Determinar la magnitud e independencia de factores de riesgo para hipoglucemia neonatal temprana (< 24 h) en hijos de madres obesas. **Métodos:** Estudio de caso cohorte en el periodo comprendido entre 2012 y 2014. Se incluyeron mujeres con sobrepeso por índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m² y obesidad con IMC > 30 kg/m², con embarazos únicos, a quienes se les realizó la prueba de curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) con 75 g en el primer trimestre de embarazo, con seguimiento y resolución del embarazo en el hospital sede. Se excluyeron pacientes con comorbilidades y diabéticas pregestacionales o gestacionales. Se registraron variables maternas (clasificación de sobrepeso u obesidad por IMC, tratamiento, ganancia de peso) y fetales (asfixia, peso al nacer y semanas de gestación), asociadas a hipoglucemia. **Resultados:** De 762 embarazadas, se presentaron 86 casos de hipoglucemia neonatal. Los factores maternos asociados fueron el tratamiento con dieta y el uso de metformina. Las variables neonatales

ABSTRACT

Objective: To determine the magnitude and independent risk factors for early neonatal hypoglycemia (< 24 hours) in children of obese mothers. **Methods:** A case/cohort study from 2012 to 2014. Singleton pregnant women were classified as overweight if body mass index > 25 kg/m² or obese if > 30 kg/m². They underwent an oral glucose tolerance test with 75 g of anhydrous glucose in the first trimester of pregnancy, and follow-up and resolution at a reference hospital. We excluded patients with abnormal results at oral glucose tolerance test and assessed possible maternal (treatment, weight) and fetal (asphyxia, birth weight) risk factors associated to hypoglycemia. **Results:** Of 762 pregnant women, 86 cases of neonatal hypoglycemia occurred. Maternal factors were body mass index associated with treatment with diet and metformin. Neonatal variables were: newborn large for gestational age, preterm infants, and low birth weight for gestational age. In the multivariate analysis, new born large for gestational age was the most important independent

Dirección para correspondencia:

Horacio Márquez-González
Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Av. Cuauhtémoc, 330
Col. Doctores
C.P. 06720, Ciudad de México, México
E-mail: horacioinvestigacion@hotmail.com

Fecha de recepción: 13-05-2016

Fecha de aceptación: 30-07-2016

fueron: recién nacido grande para edad gestacional, recién nacido pretérmino y bajo peso para edad gestacional. En el análisis multivariado el factor predictor independiente más importante fue el recién nacido grande para edad gestacional (riesgo relativo [RR] = 28) (intervalo de confianza [IC] 95%: 13-62). **Conclusiones:** El neonato con peso grande para edad gestacional tiene mayor riesgo para Hipoglucemia neonatal.

Palabras clave: Hipoglucemia neonatal. Obesidad. Embarazo. Peso neonatal.

predictor factor (RR: 28; 95% CI: 13-62). **Conclusions:** The newborns large for gestational age are at greater risk for neonatal hypoglycemia (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2016;3:109-15)

Corresponding author: Horacio Márquez-González,
horacioinvestigacion@hotmail.com

Key words: Birth weight. Neonatal hypoglycemia. Obesity and pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia neonatal afecta aproximadamente al 3-29% de todos los embarazos. Es una complicación que puede desencadenar desenlaces fatales, como daño cerebral permanente e incluso muerte¹.

Existen factores de riesgo para hipoglucemia condicionados por el estado materno; entre ellos, el principalmente adjudicado a la diabetes gestacional (DG) (*odds ratio* [OR]: 1.2), y otros predictores que se presentan en el periodo posnatal inmediato, como prematuridad, macrosomía, restricción del crecimiento intrauterino, sepsis y nacimiento por cesárea^{2,3}.

De la DG se sabe que los niveles elevados de glucosa inducen hiperinsulinismo fetal, que es responsable de hipoglucemia en las primeras horas del nacimiento⁴. Lloreda, et al. demostraron en 996 neonatos macrosómicos un RR de 5 (IC 95%: 2.8-8.3) de hipoglucemia para el grupo de madres diabéticas⁵; sin embargo, no puede aseverarse dicho fenómeno en mujeres obesas sin diabetes. Sobre esto, Zuk, et al. demostraron, al analizar 1,736 mujeres embarazadas, que un IMC > 30 confiere al neonato un OR = 1.39 para ingreso a cunero patológico por hipoglucemia⁶. El reto para determinar el verdadero riesgo de hipoglucemia neonatal que confiere el sobrepeso y la obesidad en madres no diabéticas es ajustar su independencia como factor de riesgo con las otras variables (maternas y neonatales) conocidas en la cadena causal de la enfermedad.

MÉTODOS

El objetivo del estudio fue determinar la magnitud e independencia de factores de riesgo para hipoglucemia temprana (inferior a 24 h) en hijos de madres obesas. Se diseñó un estudio de caso cohorte en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología y Obstetricia Isidro Espinosa de los Reyes, en la Ciudad de México, en el periodo comprendido entre 2012 y 2014, en un grupo de pacientes consideradas con embarazo de alto riesgo en seguimiento en dicho hospital.

En el hospital se utiliza una carga de glucosa oral con 75 g desde la primera visita prenatal, cuyos valores de normalidad son: glucosa de ayuno ≤ 95 mg/dl, glucosa en 1 h ≤ 180 mg/dl y glucosa a las 2 h ≤ 155 mg/dl. Se considera DG cuando dos o más valores de la curva se encuentran alterados, e intolerancia a los carbohidratos (ICHOS) cuando hay un valor alterado⁷.

Desde dicho momento se inicia tratamiento (dieta y/o metformina y/o insulina) para alcanzar metas terapéuticas definidas como: glucosa de ayuno < 95 mg/dl y glucosa posprandial de 1 h menor de 130 mg/dl. La CTGO con 75 g se repite en la semana 24-28 de gestación en todas las pacientes que tuvieron una curva inicial normal.

Los criterios de selección fueron: embarazos de mujeres con sobrepeso IMC > 25 kg/m² y obesidad > IMC mayor de 30 kg/m², con embarazos únicos, a quienes se les realizó la prueba de CTGO con 75 g

en el primer y segundo trimestres de embarazo, con seguimiento y resolución del embarazo en el centro. Se excluyeron pacientes con otras comorbilidades: enfermedades reumáticas, neoplásicas, cardiopatías, neumopatías y diabéticas pregestacionales o gestacionales; también se descartaron aquéllas con pérdida del seguimiento mayor a dos consultas, resolución fuera del instituto y muerte fetal.

El tiempo cero de la cohorte fue en el momento del resultado negativo para DG de la CTGO con 75 g y se terminó hasta las primeras 24 h posteriores al nacimiento. Se consideraron como casos los neonatos que presentaran hipoglucemia durante las primeras 24 h, la cual se definió como una cifra de glucosa central (sérica) menor de 45 mg/dl sintomática o asintomática.

Se consideró como variable de exposición el sobrepeso y la obesidad materna, y como variables potencialmente confusoras: tratamiento con dieta, metformina, ganancia de peso superior a 10 kg, restricción del crecimiento intrauterino y vía de nacimiento por cesárea.

Se tomaron como variables modificadoras de efecto la presencia de asfixia perinatal (Apgar ≤ 3 puntos a los 5 min, pH ≤ 7.00 en sangre de cordón umbilical y alteraciones neurológicas) y prematuridad (edad gestacional inferior a 37 semanas de gestación).

Los datos generales de las pacientes se obtuvieron durante la consulta subsecuente al resultado de la CTGO con 75 g. La información sobre el seguimiento se recabó a partir de las consultas subsecuentes de endocrinología. La variable de desenlace se obtuvo del expediente del neonato, el cual estuvo en vigilancia en las Unidades de Cuidados Neonatales.

Se calculó el tamaño de muestra por razón de proporciones para población no finita, considerando un valor de alfa de 0.05 y delta de 0.03, estimando una proporción aproximada del 20%. Se obtuvo una población de 683 pacientes, añadiendo 68 por probables pérdidas (10%), con un cálculo total de 751 pacientes⁸.

El protocolo fue presentado y aprobado al Comité Local de Ética, y la carta de consentimiento informado para participar en el estudio se rellenó en la primera consulta.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se realizaron frecuencias y porcentajes.

Se realizó prueba de asociación con chi cuadrada y se calculó el riesgo por RR. Las variables con significancia estadística o con plausibilidad se sometieron a un análisis multivariado de regresión logística. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.

RESULTADOS

De 1,130 pacientes con CTGO con 75 g realizada en las primeras 14 semanas de gestación, se seleccionaron 818 con IMC mayor de 25 kg/m², de las cuales 56 presentaron DG, por lo que fueron excluidas del estudio (Fig. 1). Se completó una muestra total de 762 pacientes, con una edad promedio de 31 \pm 6 años y media de peso pregestacional de 74 \pm 4 kg. Las características demográficas y la comparación

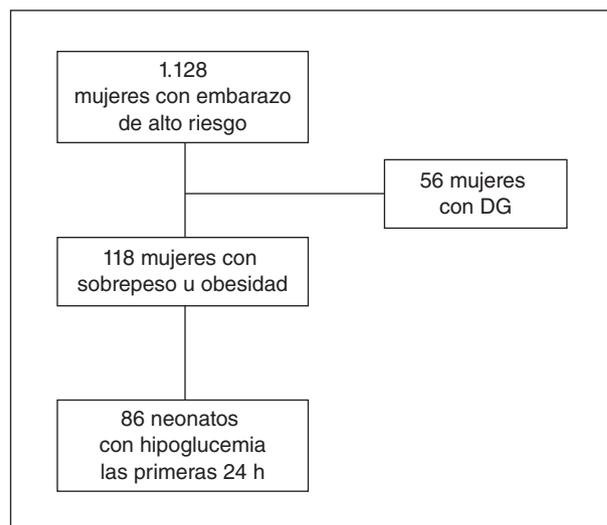


Figura 1. Algoritmo de selección de las pacientes incluidas en la cohorte. Se describe la selección de las embarazadas incluidas a partir del universo y se concluye al final del diagrama en el número de neonatos que presentaron la variable de desenlace.

Tabla 1. Características generales de la población y su comparación entre neonatos con y sin hipoglucemia

Variable	Total (n = 818)	Sin Hipoglucemia (n = 732)	Con Hipoglucemia (n = 86)	Valor de p
Edad*	31 ± 6	30 ± 5	33 ± 7	0.5
Peso (kg)*	74.4 ± 11	82 ± 20	67 ± 17	0.002
Talla (m)*	1.5 ± 0.05	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.3	0.7
Antecedentes ginecoobstétricos:				
Gesta [†]	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-2)	0.8
Para [†]	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)	0.9
Cesárea [†]	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0.7
Ectópico [†]	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	0.9
Aborto [†]	0 (0-1)	0	0 (0-1)	0.9
Sobrepeso [‡]	402 (49%)	353 (55%)	49 (57%)	0.4
Obesidad [‡]	333 (41%)	286 (45%)	47 (43%)	0.4
ICHOS [‡]	154 (19%)	138 (22%)	16 (19%)	0.5
Sobrepeso con ganancia > 10 kg [‡]	132 (16%)	110 (15%)	22 (26%)	0.01
Obesidad con ganancia > 10 kg [‡]	129 (15%)	117 (16%)	10 (12%)	0.2
Dieta [‡]	404 (49%)	350 (66%)	54 (83%)	0.05
Metformina [‡]	178 (10%)	142 (27%)	36 (60%)	< 0.001
Otras complicaciones [‡]				
Asfixia	12 (1.4%)	12 (1.6%)	0	0.7
Grande para edad gestacional	89 (11%)	78 (12%)	51 (61%)	< 0.0001
Pequeño para edad gestacional	83 (10%)	66 (10%)	17 (20%)	< 0.001

*Media, desviación estándar, prueba de t de Student.

[†]Mediana, rangos intercuantiles, prueba de U de Mann Whitney.

[‡]Proporciones, prueba de chi cuadrada.

según la presencia o no de hipoglucemia neonatal se presentan en la tabla 1.

Análisis de factores maternos

Al comparar el grupo de neonatos sin hipoglucemia versus con hipoglucemia se encontró lo siguiente: 350 (66%) madres del primer grupo versus 54 (83%) recibieron maniobras dietéticas durante el embarazo, presentando un RR de 2.5 (1.2-4.9) (valor de $p < 0.05$); 142 (27%) madres de hijos sin hipoglucemia versus 36 (60%) de madres de hijos con hipoglucemia recibieron metformina, con un RR de 4 (2-7) (valor de $p < 0.05$).

Análisis de factores neonatales

Se clasificaron como recién nacidos grandes para edad gestacional 78 (12%) de los neonatos sin

hipoglucemia versus 51 (61%) que presentaron hipoglucemia, con RR de 11 (7-18) (valor de $p < 0.05$).

Los neonatos definidos con bajo peso fueron 43 (17%) en el grupo que no presentó hipoglucemia en comparación con 16 (19%) que sí la presentaron; el RR fue de 3.2 (1.7-6) (valor de $p < 0.05$).

Los prematuros sin hipoglucemia fueron 66 (10%) comparados con 17 (27%) que sí la presentaron, con un RR de 2.1 (1.1-3.8) (valor de $p < 0.05$).

Factores predictores independientes

Se incluyeron en el modelo multivariado las variables de dieta, metformina, ICHOS, ganancia excesiva de peso, grandes para edad gestacional, pequeños para edad gestacional y prematuridad, resultando como la variable independiente más importante para presentar hipoglucemia que el recién nacido fuera grande para edad gestacional, con un RR de

Tabla 2. Cálculo de riesgo crudo y ajustado para presentar hipoglucemia neonatal

	Variable	Sin hipoglucemia (n = 732)	Con hipoglucemia (n = 86)	RR (IC 95%)	RR ajustado*
Factores maternos	Sobrepeso	353 (55%)	49 (57%)	1 (0.7-1.6)	NS
	Obesidad	286 (45%)	47 (43%)	0.9 (0.5-1.4)	NS
	ICHOS	138 (22%)	16 (19%)	0.8 (0.4-1.4)	NS
	Dieta	350 (66%)	54 (83%)	2.5 (1.2-4.9)	NS
	Metformina	142 (27%)	36 (60%)	4 (2-7)	2 (1.1-4)
Factores neonatales	Grande para edad gestacional	78 (12%)	51 (61%)	11 (7-18)	28 (13-62)
	Bajo peso	43 (7%)	16 (19%)	3.2 (1.7-6)	9 (3.7-22)
	Asfixia neonatal	12 (2%)	0	-	
	Pretérmino	66 (10%)	17 (20%)	2.1 (1.1-3.8)	3.9 (1.6-9.3)

Negría = $p < 0.05$.

NS: no significativo.

*En análisis de regresión logística se incluyeron variables con $p < 0.01$ (dieta, metformina, grande para edad gestacional, bajo peso, asfixia, pretérmino) y plausibilidad biológica (obesidad materna e ICHOS).

28 (13-62) (valor de $p < 0.05$). El resto de los resultados se exponen en la tabla 2.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos 86 casos de hipoglucemia neonatal en hijos de madres obesas sin DG. La conducta para este grupo de pacientes conlleva menor rigor en el seguimiento y tratamiento debido a la creencia de que tienen menor probabilidad de complicaciones.

En este trabajo incluimos pacientes con CTGO con 75 g realizada en las primeras 14 semanas de gestación, considerando los resultados perinatales de aquéllas que sólo presentaron un valor alterado. Esto es importante ya que, como mencionamos previamente, estas mujeres no son consideradas como diabéticas gestacionales; sin embargo, fue en este grupo donde se presentó hipoglucemia neonatal. Esto puede atribuirse a que al iniciarse el tamizaje en la primera visita prenatal (2012) las pacientes con un valor alterado no recibían intervenciones terapéuticas, lo cual se modificó posteriormente; lo anterior hace que no se evalúe íntegramente el efecto de la ICHOS. Por otro lado, pese

a que estas mujeres recibieron algún tratamiento, ello no implica que hayan alcanzado un control metabólico adecuado, repercutiendo en el resultado neonatal.

Un estudio de Schaefer-Graf, et al.⁹ encontró que el nivel de glucosa durante la primera hora poscarga con valores superiores a 180 mg/dl fue la única variable predictora de hipoglucemia neonatal en hijos de madres no diabéticas; además, se discute que el diagnóstico de DG se establece con dos mediciones alteradas en la CTGO, y por lo tanto el grupo de pacientes con medición única alterada no amerita ninguna intervención (educación, dieta y control glucémico), concluyendo que la ICHOS se relaciona con morbilidad materna y neonatal⁵. En nuestro estudio, a las mujeres incluidas en la cohorte también se les realizaron dos mediciones, y la conducta fue que al diagnosticar ICHOS, según criterio médico, se establecieron ajustes en el aporte calórico, el uso de metformina o incluso uso de insulina, lo que probablemente explica que esta variable no haya resultado significativa en el análisis bivariado y multivariado.

Hedderon, et al.¹⁰ reportaron que los neonatos grandes para la edad gestacional tenían un OR = 1.94 para complicarse con hipoglucemia durante las primeras horas posteriores al nacimiento.

En el análisis multivariado, la variable independiente más importante fue el recién nacido grande para la edad gestacional. El crecimiento excesivo parece indicar hiperinsulinismo fetal aun en hijos de madres no diabéticas, ya que se han encontrado concentraciones más elevadas de péptido C en sangre de cordón umbilical de estos recién nacidos comparados con recién nacidos de peso adecuado para la edad gestacional¹¹. Pese a lo anterior, no existe consenso sobre la necesidad de monitorizar rutinariamente a los recién nacidos grandes para edad gestacional de madres no diabéticas.

Se ha descrito que las mujeres obesas tienen aportes energéticos e índices metabólicos mayores que las mujeres no obesas. Asimismo, la resistencia a la insulina observada hacia el final del embarazo está magnificada en mujeres con obesidad¹². Esto expone al feto a niveles elevados de glucosa y lípidos¹³. Se ha mostrado que los niveles altos de glucosa disminuyen la oxidación mitocondrial de ácidos grasos en la placenta, incrementando así la acumulación de triglicéridos en la placenta humana^{14,15}. Por otro lado, la ganancia de grasa es similar en obesas y no obesas; sin embargo, la distribución es diferente, debido a que las mujeres obesas la acumulan en zonas centrales, lo cual se asocia con hígado graso y la placenta con mayor predisposición a lipotoxicidad y disfunción metabólica. Secundario a esto hay un mayor nivel de glucosa, lípidos, adiponectina, leptina y citocinas inflamatorias. Los niveles elevados de ácidos grasos derivados de las *Very low density lipoprotein* (VLDL) son tomados por la placenta, la cual se vuelve un reservorio de éstos, con subsecuente hidrólisis y liberación al plasma fetal. La exposición fetal excesiva a lípidos afecta tanto a la placenta como al tejido adiposo a través de la activación de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α , que afecta al crecimiento fetal, depósito de grasa y aumento del riesgo de enfermedad posnatal¹⁶.

Nuestros resultados coinciden en que el IMC pregestacional es un factor de riesgo para un resultado perinatal adverso, más que la ganancia de peso durante el embarazo. Otro hallazgo importante del estudio fue que no hubo diferencia entre

sobrepeso u obesidad, por lo cual ambos grupos de pacientes deben considerarse de riesgo. Si bien se ha descrito que la dieta y el ejercicio previenen la ganancia excesiva de peso, no se ha logrado establecer los beneficios en la salud del neonato. Sin embargo, sugerimos que estas pacientes deben ser manejadas por un grupo multidisciplinario para la información sobre las complicaciones potenciales, así como la educación para un cambio dietético y la incorporación de ejercicio en su estilo de vida.

Con los resultados de este trabajo se sugiere un cambio en la estrategia de monitorización en las mujeres embarazadas con sobrepeso u obesidad y durante las primeras horas del neonato. Además, se reconoce que el neonato grande para la edad gestacional presenta el mismo riesgo que el macrosómico para presentar hipoglucemia.

Las fortalezas de este estudio radican en el número de pacientes que se incluyeron en él, la medición de variables maternofetales y el análisis entre la asociación entre estas variables y el desarrollo de hipoglucemia neonatal. Las desventajas consisten en una limitación en la medición de variables bioquímicas que han sido asociadas a hipoglucemia, por lo que es un punto de oportunidad para llevar a cabo un estudio de cohorte donde se determinen marcadores bioquímicos (péptido C, triglicéridos, VLDL, adiponectina, leptina), así como la comparación con un grupo de mujeres sin obesidad.

CONCLUSIONES

En mujeres con sobrepeso u obesidad, el factor de riesgo más importante para hipoglucemia neonatal es el peso en el momento del nacimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blank A, Grave G, Metzger BE. Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed: report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1995;18:127-9.

2. Flores-le Roux JA, Sagarra E, Benaiges D, et al. A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97:217-22.
3. Maayan-Metzger A, Lubin D, Kuint J. Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers. *Neonatology.* 2009;96:80-5.
4. DePuy AM, Coassolo KM, Som DA, Smulian JC. Neonatal hypoglycemia in term, nondiabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:e45-51.
5. Lloreda-García JM, Sevilla-Denia S, Rodríguez-Sánchez A, Muñoz-Martínez P, Díaz-Ruiz M. Perinatal outcome of macrosomic infants born to diabetic versus non-diabetic mothers. *Endocrinol Nutr.* 2016;4:S1575-0922(16)30056-0.
6. Suk D, Kwak T, Khawar N, Vanhorn S, Salafia CM, Gudavalli MB. Increasing maternal body mass index during pregnancy increases neonatal intensive care unit admission in near and full-term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;8:1-5.
7. American Diabetes association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:S13-S22.
8. Aguilar-Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigación en salud. *Salud Tabasco.* 2005;11:333-88.
9. Schaefer-Graf UM, Rossi R, Bühler C, et al. Rate and risk factors of hypoglycemia in large-for-gestational-age newborn infants of nondiabetic mothers October. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:913-17.
10. Hedderson M, Weiss N, Sacks D, et al. Pregnancy weight gain and risk of neonatal complications. Macrosomia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1153-61.
11. Metzger BE, Persson B, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics.* 2010;126:1545-52.
12. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:903-16.
13. Jarvie E, Hauguel-de-Mouzon S, Nelson SM, Sattar N, Catalano PM, Freeman DJ. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin Sci (Lond).* 2010;119:123-9.
14. Lappas M. Effect of pre-existing maternal obesity, gestational diabetes and adipokines on the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue. *Metabolism.* 2014;63:250-62.
15. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar M. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4231-7.
16. Ehrenberg HM, Huston-Presley L, Catalano PM. The influence of obesity and gestational diabetes mellitus on accretion and the distribution of adipose tissue in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:944-8.