

# LA OBESIDAD MATERNA COMO FACTOR DE RIESGO PARA DEFECTOS CONGÉNITOS

Dres. Carlos Grandi<sup>a</sup>, María Belén Maccarone<sup>b</sup>, Guillermo Luchtenberg<sup>c</sup> y Mónica Rittler<sup>b</sup>

## Resumen

**Objetivos:** La prevalencia mundial de la obesidad se ha incrementado significativamente en las últimas décadas. Los cambios en los factores socioeconómicos y el estilo de vida influyen en el deterioro de los hábitos alimentarios de las mujeres en edad reproductiva. El objetivo del presente estudio fue estimar el riesgo de defectos congénitos (DC) asociados a sobrepeso y obesidad materna preconcepcional.

**Material y métodos:** Diseño observacional y analítico, retrospectivo, tipo caso-control.

**Población:** Los registros del Sistema Informático Perinatal y en la base de datos del sector de Genética Médica de la Maternidad Sardá entre 1995-2000.

**Criterios de inclusión:** Todos los recién nacidos (RN) vivos, de más de 25 semanas de edad gestacional y más de 500 g de peso al nacer.

**Criterios de exclusión:** Fetos muertos, ausencia de datos del IMC materno y del registro de DC. Factor de riesgo: sobrepeso materno (S, IMC 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad materna (O, IMC materno  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>) y la combinación de ambos (SO, IMC  $\geq$ 25,0 kg/m<sup>2</sup>) (presente/ausente).

**Resultados:** Se incluyeron 18.098 pares madre-recién nacido (RN), 64,5% (IC 95% 63,9-65,0) de la base original. La prevalencia de S fue del 25,6% (24,9-26,2) y la de O 10,2% (9,7-10). La prevalencia global de DC fue 2,57% (2,35-2,82); para peso normal ( $\leq$ 25,0 kg/m<sup>2</sup>) fue de 2,61% (2,33-2,91), para S 2,31% (1,92-2,78) y para O 3,04% (2,34-3,92) (chi<sup>2</sup> p= 0,377; p= 0,692).

La distribución de las características demográficas, obstétricas y neonatales entre casos y controles, fueron similares. En comparación con mujeres de PN los riesgos no ajustados de DC asociados a sobrepeso y obesidad materna fueron 0,88 (IC 95% 0,70-1,11) y 1,17 (0,87-1,58) respectivamente; tampoco hubo diferencias según la gravedad de DC. Luego del ajuste por covariados estos resultados no se modificaron. Se observó un leve aumento del riesgo para edad materna (ORa 1,016 IC 95% 1,002-1,032) y diabetes materna (1,25; 0,79-1,98), mientras que la educación materna (ORa 0,963) y la edad gestacional (ORa 0,897) mostraron un significativo efecto protector.

**Conclusiones:** No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de DC entre el sobrepeso/obesidad y el peso normal preconcepcional, ni según la gravedad de los defectos. Se observó una elevada prevalencia de sobrepeso/obesidad en la población estudiada.

**Palabras clave:** Sobrepeso, obesidad materna, índice masa corporal, embarazo, malformación.

1. Investigador Independiente, Consejo de Investigación en Salud, Ministerio de Salud, Buenos Aires, Argentina.
2. Unidad Genética, HMIRS, Buenos Aires.
3. Epidemiología Perinatal, HMIRS, Buenos Aires.

Correspondencia: cgrandi@intramed.net

*El presente trabajo de investigación fue realizado con el apoyo de una Beca de Investigación (MBM), otorgada por el Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a través del Consejo de Investigación en Salud.*

## Abstract

**Objective:** To estimate the risk for birth defects associated with prepregnancy maternal obesity. We have also examined the relationship between maternal prepregnancy obesity and overweight and several birth defects and have compared our findings with those of previous studies.

**Methods:** A case-control study of several birth defects was performed with data of the Perinatal Informatic System of Sardá Maternity Hospital (Buenos Aires) between 1995-2000. Mothers who delivered a live infant with and without birth defects were included. Registers without

anthropometric measures of the mother were excluded. Maternal body mass index (BMI) was calculated from weight and height. Women with known pre-existing or gestational diabetes were included. The risks for overweight women (BMI 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>) and obese women (BMI ≥30) were compared with those for average-weight women (BMI <25.0).

**Results:** 18,098 mothers were included. Overall prevalence of birth defects was 2.57% (95% CI 2.35-2.82). Prevalence for average-weight women was 2.61% (2.33-2.91), for overweight women 2.31% (1.92-2.78) and for obese women 3.04% (2.34-3.92) (chi<sup>2</sup> p = 0.377; chi<sup>2</sup> for lineal trend p = 0.692). Demographic, obstetric and neonatal characteristics were similar between cases and controls. When compared with average-weight women, the crude risks for birth defects were 0.88 (95% CI 0.70-1.11) and 1.17 (0.87-1.58) for overweight and obese women, respectively. No differences were found after adjusting for potential confounders. A higher risk for some birth defects were observed. Maternal age and maternal diabetes showed a slight increase in the risk, whereas maternal education and gestational age were associated with a statistically significant protective effect.

**Conclusions:** Our study did not confirm the previously established association between birth defects and pre-pregnancy maternal obesity. Prevalence of overweight and obesity were raised in this population, requiring prevention efforts to increase the number of women with an adequate weight before pregnancy.

**Key words:** obesity, body mass index, pregnancy, congenital anomaly, birth defect.

## Introducción

Las inadecuadas condiciones sociales incrementan el riesgo de alteraciones en el estado de nutrición, salud, crecimiento y desarrollo.<sup>1</sup>

Particularmente, en la dieta de las embarazadas se notan alteraciones, con déficit de micronutrientes y excesos de macronutrientes (ricos en grasas saturadas) que se traducen en obesidad y otras patologías asociadas.<sup>2</sup>

Los indicadores antropométricos miden la relación entre masa muscular y grasa, definiendo los estados de emaciación, depleción u obesidad.<sup>3</sup> La valoración del estado nutricional a través de estos indicadores constituye una herramienta valiosa, pudiéndose utilizar variables tales como peso, estatura, índice de masa corporal, perímetro braquial y perímetro abdominal.

El índice de masa corporal (IMC) es el peso en kilogramos dividido por la talla al cuadrado en metros (kg/m<sup>2</sup>).<sup>4</sup> A su vez, la FAO (OPS/OMS) propone la siguiente clasificación según el IMC preconcepcional:<sup>5</sup> bajo peso: <18,5 kg/m<sup>2</sup>, peso normal: 18,5-

24,9 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso: 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad: ≥30 kg/m<sup>2</sup>.

La obesidad se ha convertido en uno de los principales problemas de salud a nivel poblacional, alcanzando en los países desarrollados proporciones epidémicas. En el Reino Unido, el 40% de las mujeres está excedida en su peso, y en los EE.UU. más del 18% de las mujeres es obesa;<sup>6</sup> el 51% de las mujeres de 20 a 39 años tienen sobrepeso.<sup>7</sup> En Australia, 35% de mujeres de 25 a 35 años, tienen sobrepeso u obesidad.<sup>8</sup>

La obesidad contribuye notablemente a la mortalidad general, al constituir un factor de riesgo decisivo para enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad coronaria,<sup>9</sup> accidentes cerebrovasculares<sup>10</sup> y neuropatías.<sup>11</sup>

Esta situación no se limita a los países industrializados. En Chile, la última década se caracterizó por importantes cambios en el perfil nutricional de la población, con un aumento en la prevalencia de obesidad.<sup>12</sup> El cambio ha sido especialmente significativo en mujeres embarazadas donde la prevalencia de obesidad ha aumentado del 13 al 32% en sólo 15 años.<sup>13</sup>

También en México los datos oficiales demuestran una prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres de 18 a 49 años del 59,6%.<sup>14</sup>

En Argentina, la Encuesta Nacional de Salud realizada a nivel nacional en 2004, mostró que la obesidad constituía uno de los principales problemas nutricionales, ya que el 44,5% de las mujeres en edad reproductiva presentaba sobrepeso u obesidad y que la prevalencia de ambas se incrementaba en relación inversa a las condiciones socioeconómicas de los hogares.<sup>1</sup>

Estos datos superan ampliamente a los resultados de un estudio retrospectivo realizado en la Maternidad Sardá de Buenos Aires en la década pasada sobre 9.613 mujeres, donde la prevalencia de sobrepeso-obesidad alcanzó el 28,5%.<sup>15</sup> Cabe mencionar que el sobrepeso refleja tanto el aumento de grasa como el de masa magra y agua corporales, mientras que la obesidad es el aumento exclusivo de la masa grasa.

Sin duda, gran parte del incremento en la prevalencia de la obesidad puede atribuirse a factores tanto socioeconómicos como relacionados al estilo de vida de la población, representados por una dieta insuficiente y desbalanceada en los niveles socioeconómicos más bajos, un consumo excesivo de alimentos hipercalóricos en los niveles más altos y un mayor sedentarismo en ambos. Por otra parte, la hipótesis, inicialmente enunciada por Barker<sup>16</sup>

del origen fetal de las enfermedades crónicas no transmisibles del adulto, por exposición prenatal a condiciones desfavorables, provee una explicación alternativa<sup>17</sup> o adicional.

Específicamente, en mujeres en edad reproductiva la prevalencia de obesidad está aumentando en forma sostenida, al punto que se ha vuelto una condición común durante el embarazo.<sup>18,19</sup> En EE.UU., una de cada cinco parturientas se ajusta a los criterios de la FAO de obesidad.

Numerosos estudios han demostrado que patologías obstétricas y complicaciones del parto como diabetes gestacional, hipertensión arterial y preeclampsia, infecciones, hemorragia posparto, macrosomía fetal, distocia de hombro, muerte fetal-neonatal, aumento en la tasa de cesáreas y complicaciones de la anestesia, están fuertemente vinculados tanto al exceso de peso materno antes del embarazo como a su incremento desmedido durante el mismo.<sup>6,18,20-23</sup>

La obesidad durante el embarazo representa un problema no sólo por el efecto adverso inmediato sobre la salud materna y el parto, sino también por la creciente evidencia de efectos deletéreos sobre el feto en desarrollo y alejados en la madre.<sup>24</sup> Dichos trastornos abarcan desde la muerte fetal, con riesgos entre 1,47 y 2,07 veces más en mujeres con sobrepeso y obesidad, respectivamente,<sup>25</sup> hasta una mayor prevalencia de defectos congénitos asociados a obesidad materna<sup>26</sup> y de patologías tardías en los hijos, como obesidad, trastornos en el metabolismo de la insulina y diabetes tipo 2.<sup>27-29</sup>

Además, en los últimos años las tasas de complicaciones perinatales se han incrementado en asociación al aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las mujeres gestantes.<sup>30</sup>

### **Defectos congénitos**

Los defectos congénitos (DC) constituyen, junto con la prematuridad, la primera causa de morbilidad infantil.<sup>31</sup> En la Argentina no se cuenta con estadísticas poblacionales de DC; los datos existentes son hospitalarios y por lo tanto dependen del nivel de complejidad de los respectivos hospitales. Así, en el mayor centro perinatólogico público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, la prevalencia de DC alcanza al 2,6% y contribuye al 50% de la mortalidad neonatal.<sup>32</sup>

En los países desarrollados, donde el aborto selectivo está legalizado, los progresos en las técnicas de diagnóstico prenatal han llevado prácticamente a la desaparición de las anomalías congénitas letales, controlando de esta manera a uno de los principales componentes de la morbilidad infantil.<sup>33</sup>

Contrariamente, en la mayoría de los países latinoamericanos el aborto constituye una práctica ilegal y es allí donde los DC siguen contribuyendo sustancialmente, no sólo a la morbilidad infantil, sino a un mayor requerimiento de los recursos de salud a largo plazo. Es en estas regiones donde la prevención primaria de los defectos congénitos probablemente sea la medida más eficaz para contrarrestar sus efectos.

### **La obesidad como factor de riesgo para defectos congénitos**

Numerosos factores de riesgo genéticos y ambientales han sido identificados para una variedad de DC. Mientras que los genéticos hasta ahora están lejos del alcance de medidas preventivas, varios factores ambientales han sido controlados y hasta erradicados, como por ejemplo la rubéola en los países desarrollados. Entre los factores ambientales asociados a DC también se cuentan patologías metabólicas maternas, como diabetes, fenilcetonuria, alcoholismo y obesidad. Esta última ha sido reconocida desde hace tiempo como un factor de riesgo para defectos del tubo neural (DTN)<sup>34,35</sup> con un riesgo cercano al doble en mujeres con sobrepeso preconcepcional en comparación con mujeres de peso normal.<sup>36</sup> A pesar del efecto preventivo del ácido fólico, Ray y col.,<sup>37</sup> demostraron que en mujeres obesas el riesgo de tener un hijo con un DTN persiste aun después de la fortificación con ácido fólico. Similares resultados fueron obtenidos por Shaw y col. tras la suplementación con vitaminas.<sup>38</sup>

Hendricks y col., encontraron que tanto la obesidad como la hiperinsulinemia materna aumentaban el riesgo para DTN.<sup>39</sup> Mojtabi<sup>40</sup> observó un menor nivel de folato sérico en mujeres obesas que en aquéllas de peso normal y sugirió que éste podría constituir el eslabón entre un elevado IMC materno y un mayor riesgo de DTN en su descendencia, por lo cual recomendó incrementar la dosis preventiva de ácido fólico en mujeres obesas.

Anderson y col.,<sup>41</sup> demostraron un incremento aún mayor en el riesgo para DTN si la obesidad materna se asociaba a diabetes gestacional. Este hallazgo se vio corroborado por la observación de Ray y col.,<sup>42</sup> de un mayor incremento del riesgo, si la obesidad materna acompañaba a otros componentes del síndrome metabólico.

Otros DC también fueron asociados a obesidad materna. Watkins y col.,<sup>43</sup> observaron un mayor riesgo de onfalocele, cardiopatías y anomalías múltiples en madres que eran obesas al inicio del embarazo. Waller y col.,<sup>44</sup> demostraron que ma-

dres de recién nacidos con espina bífida, cardiopatías, atresia anorrectal, hipospadias, reducción de miembros, hernia diafragmática y onfalocele eran significativamente más obesas al inicio del embarazo que madres de controles sanos y sugirieron como causa subyacente a una diabetes no detectada. Martínez-Frías y col.,<sup>45</sup> detectaron mayor riesgo para defectos congénitos en hijos de madres con obesidad pregestacional asociada a diabetes mellitus gestacional, acentuándose el riesgo a medida que el IMC era mayor.

Cedergren<sup>46</sup> y Källén<sup>47</sup> observaron un riesgo aumentado para fisuras orales y cardiopatías; Waller y col.,<sup>45</sup> detectaron un riesgo aumentado de fisuras palatinas aisladas en hijos de madres obesas, y Queisser-Luft y col.,<sup>48</sup> demostraron una prevalencia de defectos del 11,1% en hijos de madres obesas. Slickers y col.,<sup>49</sup> demostraron que la obesidad pregestacional aumenta el riesgo de agenesia o hipoplasia renal bilateral, y esta asociación no depende de la presencia de diabetes materna. Algunas sustancias endocrinas como las que directamente derivan del tejido adiposo o de la inflamación generalizada que acompaña a la obesidad<sup>50</sup> pueden inducir cambios epigenómicos que interfieren con la expresión de genes críticos para el desarrollo renal.<sup>51</sup> Filler y col., observaron que un mayor IMC al inicio del embarazo predisponía tanto a la obesidad como a nefropatías crónicas e hipertensión arterial en la descendencia.<sup>52</sup>

Shaw y col.,<sup>53</sup> estudiaron la relación entre obesidad pregestacional y la ocurrencia de determinados defectos congénitos, y encontraron un riesgo ligeramente aumentado para anencefalia y espina bífida, pero no para trasposición de grandes vasos y tetralogía de Fallot. Villamor y col.,<sup>54</sup> demostraron que la obesidad pregestacional está asociada con un riesgo aumentado de fisuras palatinas.

Por otra parte, el mejor control del estado hiperglucémico de las embarazadas con diabetes pregestacional parecería disminuir la ocurrencia de defectos congénitos en la descendencia.<sup>55</sup>

Finalmente, la *American Medical Association*<sup>56</sup> realizó un análisis de la posible asociación entre obesidad materna y defectos congénitos, estudiando casos reportados desde enero de 1966 hasta mayo de 2008 (incluyendo Estados Unidos, Suecia, Gran Bretaña, España, Canadá y Australia) y demostraron que la obesidad está asociada con las siguientes anomalías estructurales: defectos del tubo neural, espina bífida, anomalías cardíacas, particularmente anomalías septales, fisuras labiopalatinas, atresia anorrectal, hidrocefalia, anomalías de reducción de miembros y onfalocele. Igualmente, aún se

requieren más estudios poblacionales para confirmar o descartar asociaciones con otros grupos de anomalías congénitas o subtipos que actualmente están siendo investigadas en un pequeño número, como por ejemplo las anomalías renales o genitales, o que aún no han sido estudiadas aún, como las anomalías pulmonares.

En nuestro medio la prevalencia de DC asociadas a obesidad no ha sido adecuadamente cuantificada. Hipotetizamos que la obesidad materna se asocia con un riesgo aumentado de DC en comparación con mujeres de peso normal.

El objetivo principal del presente estudio consistió en demostrar esta hipótesis y en cuantificar dicho riesgo. El objetivo secundario fue determinar y cuantificar el riesgo para diferentes tipos de DC asociados a la obesidad materna, en una serie de recién nacidos de una maternidad pública de la región metropolitana de Buenos Aires.

## Material y métodos

**Diseño:** Observacional y analítico, retrospectivo, tipo caso-control.

**Población:** los registros del Sistema Informático Perinatal (SIP)<sup>57</sup> y en la base de datos del sector de Genética Médica de la Maternidad Sardá entre los años 1995-2000.

## Muestra

**Criterios de inclusión:** todos los recién nacidos (RN) vivos, de más de 25 semanas de edad gestacional y más de 500 g de peso al nacer entre 1995-2000.

**Criterios de exclusión:** fetos muertos, ausencia de datos en el IMC materno o en el registro de anomalías congénitas.

**Casos:** recién nacido con defectos congénitos (DC).

**Controles:** recién nacido sin defectos congénitos.

## Medida preestablecida de resultados

- 1. Variable independiente (factor de riesgo):** sobrepeso materno (S, IMC 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad materna (O, IMC materno  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y la combinación de ambos (SO, IMC  $\geq 25,0$  kg/m<sup>2</sup>) (presente/ausente).
- 2. Variable dependiente (resultado):** defecto congénito (presente/ausente) registrado en el SIP y posteriormente verificada en la Base Prenatal y Neonatal (Genética Médica) según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión (ICD-9) (*WHO. Int Classification*).
- 3. Variables potencialmente confusoras:**  
*Variables sociodemográficas:* edad materna al

parto (años), estado civil (con o sin pareja estable) y nivel de educación (último año alcanzado).

**Variables clínicas:** antecedente de feto muerto ( $\geq 20$  semanas EG, si/no), no. gestaciones previas (fetos viables  $> 24$  semanas y/o  $> 500$  g), No. abortos previos ( $< 20$  semanas EG, si/no), tabaquismo ( $\geq 1$  cigarrillo por día, si/no), diabetes (previa y gestacional utilizando ICD-9, si/no), preeclampsia (ICD-9, si/no), edad gestacional (EG, semanas completas) al parto por FUM o ecografía precoz (1er trimestre). En ausencia de las dos la EG se calculó por examen físico. Peso de nacimiento (gramos), sexo, terminación del embarazo (vaginal, cesárea con o sin trabajo de parto, fórceps), gemelar (si/no), hospitalización (si/no).

**Unidad de análisis:** los registros de estas Bases de Datos.

**Tamaño muestral:** el estudio se planeó para tener un poder del 90% para detectar un odds ratio (OR)  $\geq 1,8$ , con un nivel de confianza del 95%. Se estimó un tamaño muestral mínimo de 805 casos y 3200 controles.

### Elaboración estadística

Se procedió a la descripción de las variables a partir de la determinación de medidas de tendencia central (media, mediana o proporciones según corresponda) y medidas de dispersión (desvío estándar, intervalo de confianza de la media al 95% y rango intercuartílico). El test U de Mann-Whitney, el test t de Student, ANOVA y Kruskal-Wallis se emplearon para la comparación de variables continuas o categóricas según correspondiera. Test de Shapiro-Wilks o Lilliefors para la normalidad de las distribuciones (Ho: distribución normal).

El test de Chi<sup>2</sup> con corrección de Yates o el test exacto de Fisher cuando correspondiera, se usó para la comparación de variables categóricas. El riesgo bivariado se calculó mediante el estadístico *Odds Ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95%. El potencial efecto confusor de variables independientes sobre la asociación con las medidas preestablecidas de resultados (por ejemplo: edad gestacional) así como aquellas variables con un valor  $p < 0,05$  en el análisis crudo se exploró mediante el análisis estratificado y modelos de regresión logística múltiple. Potenciales confusores fueron aquellas variables asociadas tanto con los DC como con el sobrepeso/obesidad, y no como un paso intermedio en la cadena causal entre SO y DC.<sup>58</sup> La bondad

del ajuste de los modelos se estimó mediante el test de Hosmer-Lemeshow.<sup>59</sup>

Un valor P menor de 0,05 fue considerado como indicador de significación estadística. Se utilizaron los programas Statistica 7.0 (Statsoft, Tulsa, OK, USA), Stata 9.0 for Windows (Stata Corporation, College Station, Texas, USA) y EPIDAT 2.0 (OPS/OMS y Xunta de Galicia).

**Recaudos éticos:** El proyecto contó con la autorización del Comité de Bioética del Hospital Sardá.

### Resultados

La población final para estudio incluyó 18.098 pares madre-recién nacidos (RN) vivos de la Maternidad Sardá entre 1995 y 2000, 64,5% (IC 95% 63,9-65,0) de la base original (n= 28.056) luego de aplicar los criterios de selección. No se incluyeron 9.958 registros por falta o error en el peso materno (n= 7.865), EG  $< 25$  semanas (n= 1.299), falta de la talla materna (n= 779) y PN  $< 500$  g (n= 15). Los registros con menor educación materna, menor frecuencia de abortos previos, diabetes y sin pareja estable y RN con ligeramente menor EG y mayor PN presentaron mayor probabilidad de no ser incluidos. La prevalencia de DC fue superior en el grupo no incluido (*Tabla 1*).

Analizando los RN portadores de DC, aquéllos en que no se pudo recabar la antropometría materna (n= 311) presentaron menor EG ( $37,4 \pm 6,2$  versus  $38,1 \pm 2,6$  semanas,  $p < 0,001$ ), menor PN ( $2.792 \pm 925$  g versus  $3.038 \pm 699$  g,  $p < 0,001$ ) y mayor frecuencia de PN  $< 1.500$  g (10,3% versus 3,43%,  $p = 0,005$ ) en comparación de los registros con IMC (n= 466). Se observó mayor prevalencia de prematuros moderados (28-32 semanas EG) en aquellos sin datos del IMC (5,3% versus 3,2%,  $p = 0,156$ ). No hubo diferencias en el sexo masculino (52,7% versus 51,7%,  $p = 0,849$ ).

Según el IMC materno, la población se distribuyó en: peso normal (PN) 11.622 RN (64,2%, IC 95% 63,5-64,9), sobrepeso (S) 4.631 (25,6%, 24,9-26,2) y obesidad (O) 1.845 (10,2%, 9,7-10). Debido a la baja prevalencia de bajo peso materno (IMC  $< 19$  kg/m<sup>2</sup>) ésta categoría se incluyó en PN.

La prevalencia de defectos congénitos (DC) fue de 2,57% (IC 95% 2,35-2,82) y, según el IMC, PN 2,61% (2,33-2,91), S 2,31% (1,92-2,78) y O 3,04% (2,34-3,92) ( $\chi^2 p = 0,377$ ;  $\chi^2$  para tendencia lineal  $p = 0,692$ ). Al colapsar S + O la prevalencia fue de 2,52% (2,16-2,93). Excluyendo la diabetes materna no hubo diferencias entre los grupos por lo que se decidió mantener esta variable en los análisis (datos no presentados).

Excepto el embarazo gemelar todas las características demográficas, obstétricas y del RN mostraron diferencias significativas según el IMC pre-concepcional. Así, en comparación con las madres con peso normal aquéllas con sobrepeso/obesidad tenían menor educación y mayor edad, paridad, antecedentes de aborto y muertes fetales, diabetes, preeclampsia y terminación por cesárea. El peso de nacimiento fue ligeramente superior en las madres con S y O pero sin diferencias substanciales en la duración de la gestación (Tabla 2).

La distribución de las características demográficas, obstétricas y neonatales entre casos y controles fueron similares, excepto que las madres de los casos presentaron menor educación y abortos previos pero mayor probabilidad de terminación del embarazo por cesárea. Sus hijos tenían menor edad gestacional y peso al nacer y mayor probabilidad de hospitalización (46,5% versus 16,7%,  $p < 0,001$ ) (Tabla 3).

La Tabla 4 compara datos de las características demográficas, obstétricas y neonatales en RN con

**Tabla 1.** Características maternas y resultados del embarazo en pacientes incluidos y no incluidos (Sardá 1995-2000)

Variable	Incluidos n= 18098 n (%)	No incluidos n= 9958 n (%)	p
Edad materna (años) <sup>1</sup>	25,6 + 6,4	25,0 + 7,5	< 0,001
Educación materna (años) <sup>1</sup>	4,4 + 2,4	3,6 + 2,7	< 0,001
Sin pareja estable	3.216 (17,8)	2.507 (25,1)	< 0,001
Abortos previos	5.181 (28,7)	1.964 (19,7)	< 0,001
Pretérminos previos	133 (0,73)	60 (0,60)	0,193
Preeclampsia	596 (3,30)	309 (3,10)	0,369
Diabetes	675 (3,73)	118 (1,18)	< 0,001
Edad gestacional (sem.) <sup>2</sup>	39,2 (2,2)	39 (4)	< 0,001
Peso nacimiento (g) <sup>1</sup>	3.211 ± 652	3.285 ± 504	< 0,001
Z score peso nacimiento <sup>2</sup>	0,044 (1,15)	0,090 (1,04)	0,459
Defectos congénitos	466 (2,57)	311 (3,12)	0,007

<sup>1</sup> Media ± DE. <sup>2</sup> Mediana (Intervalo intercuartil).

**Tabla 2.** Características demográficas maternas, del embarazo y recién nacido según el IMC pregestacional (n= 18098;Sardá 1995-2000)

Característica N	Peso normal 11.622	Sobrepeso 4631	Obesidad 1.845	S&O 6476	p1	p2
Edad materna <sup>1</sup>	24,5 (6,0)	27,1 (6,5)	28,8 (6,6)	27,6 (6,5)	<0,001	<0,001
Educación <sup>1</sup>	8,3 (3,2)	7,7 (3,3)	7,6 (3,2)	7,7 (3,3)	<0,001	<0,002
Sin pareja <sup>3</sup>	2.213 (19,6)	680 (14,6)	216 (11,7)	896 (13,8)	<0,001	<0,001
Tabaquismo <sup>3</sup>	1.862 (16,0)	618 (13,3)	254 (13,7)	872 (13,4)	<0,001	<0,001
Gestas anteriores <sup>2</sup>	1 (0-2)	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-3)	<0,001	<0,001
Abortos previos <sup>3</sup>	3.051 (26,6)	1.493 (32,2)	637 (34,5)	12.130 (32,9)	<0,001	<0,001
Fetos muertos <sup>3</sup>	199 (1,7)	135 (3,0)	75 (4,2)	210 (3,3)	<0,001	<0,001
Emb. múltiple <sup>3</sup>	199 (1,7)	93 (2,0)	27 (1,4)	120 (1,9)	0,254	0,488
Diabetes <sup>3</sup>	212 (1,8)	232 (5,0)	230 (12,4)	462 (7,1)	<0,001	<0,001
Preeclampsia <sup>3</sup>	287 (2,4)	177 (3,8)	131 (7,1)	308 (4,7)	<0,001	<0,001
Cesárea <sup>3</sup>	2.146 (18,4)	1.008 (21,7)	570 (30,9)	1.578 (24,3)	<0,001	<0,001
Sexo masculino <sup>3</sup>	5.725 (49,2)	2.632 (56,8)	891 (48,3)	3.253 (50,2)	<0,001	0,214
Edad gest. (sem) <sup>1</sup>	38,8 (2,1)	38,5 (2,2)	39,0 (2,1)	38,8 (2,1)	<0,001	0,182
PN (g) <sup>1</sup>	3.224 (532)	3.362 (568)	3.456 (610)	3.385 (592)	<0,001	<0,001
Hospitalización <sup>1</sup>	1.973 (16,9)	824 (17,7)	363 (19,6)	1.187 (18,3)	0,014	0,021

IMC: Índice masa corporal. PN: Peso nacimiento. <sup>1</sup> Media (DE). <sup>2</sup> Mediana (Intervalo intercuartil). <sup>3</sup> n (%).

p1: ANOVA, Kruskal-Wallis o test  $\chi^2$  entre peso normal, sobrepeso y obesidad.

p2: t test, Mann-Whitney o test  $\chi^2$  entre peso normal y sobrepeso/obesidad.

DC de acuerdo al IMC preconcepcional. Las madres obesas presentaron menor nivel de educación y mayor frecuencia de historia de resultados gestacionales adversos en comparación con las madres de peso normal. Los hijos con DC de madres obesas eran más pesados y tuvieron mayor probabilidad de hospitalización ( $p < 0,001$ ) en comparación con las madres de peso normal (Tabla 4).

En comparación con mujeres de PN los riesgos no ajustados de DC asociados a sobrepeso y obesidad materna fueron 0,88 (IC 95% 0,70-1,11) y 1,17 (0,87-1,58) respectivamente; tampoco hubo diferencias según la gravedad de DC (mayor/menor). Los principales riesgos de defectos seleccionados en presencia de S-O (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), en comparación con PN (IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>), fueron: displasias esque-

**Tabla 3.** Comparación de las características demográficas maternas, embarazo y recién nacido, con (casos) y sin defectos congénitos (controles) (n= 18098; Sardá 1995-2000)

Característica	Total	Casos	Controles	p
N	18.098	464	17.632	
Edad materna (a) <sup>1</sup>	25,6 (6,4)	25,2 (8,7)	25,6 (6,3)	0,167
Educación (a) <sup>1</sup>	8,1 (3,2)	7,4 (3,6)	8,1 (3,2)	<0,001
Sin pareja <sup>3</sup>	3.109 (17,1)	77 (17,3)	3.032 (17,4)	0,734
Tabaquismo <sup>3</sup>	2.734 (15,1)	58 (12,4)	2.676 (15,1)	0,111
Gestas anteriores <sup>2</sup> 1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	0,518	
Abortos previos <sup>3</sup>	5.181 (28,6)	113 (24,3)	5.068 (28,7)	0,038
Fetos muertos <sup>3</sup>	459 (2,5)	11 (2,3)	448 (2,5)	0,818
Emb. múltiple <sup>3</sup>	319 (1,7)	11 (2,3)	308 (1,7)	0,313
Diabetes <sup>3</sup>	674 (3,7)	21 (4,5)	653 (3,7)	0,355
Preeclampsia <sup>3</sup>	595 (3,2)	12 (2,5)	583 (3,3)	0,390
Cesárea <sup>3</sup>	3.724 (20,5)	162 (34,7)	3.562 (20,0)	<0,001
Sexo masculino <sup>3</sup>	8.978 (49,6)	241 (51,9)	8.737 (49,5)	0,309
Edad gestacional (s) <sup>1</sup>	38,8 (2,2)	38,1 (2,6)	38,8 (2,1)	<0,001
Peso nacimiento (g) <sup>1</sup>	3.238 (556)	3.038 (699)	3.290 (550)	<0,001
Hospitalización <sup>1</sup>	3.160 (17,4)	216 (46,5)	2.944 (16,7)	<0,001

p: t test, Mann-Whitney o test chi<sup>2</sup> entre casos y controles.

<sup>1</sup> Media (DE), <sup>2</sup> Mediana (Intervalo intercuartil), <sup>3</sup> n (%).

**Tabla 4.** Comparación de las características demográficas maternas, embarazo y recién nacidos con defectos congénitos según el IMC preconcepcional (n= 464; Sardá 1995-2000)

Característica	Peso normal	Sobrepeso (S)	Obesidad (O)	S&O	p1	p2
N	(IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> )	(IMC > 25 < 29,9 kg/m <sup>2</sup> )	(IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )	(IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> )		
	301	107	56	163		
Edad Materna (a) <sup>1</sup>	23,4 (8,1)	28,5 (8,0)	28,4 (10,8)	28,5 (8,7)	<0,001	<0,001
Educación (a) <sup>1</sup>	7,8 (3,6)	7,3 (3,4)	5,9 (3,6)	6,8 (3,6)	<0,001	0,006
Sin pareja <sup>2</sup>	54 (17,9)	15 (14,0)	8 (14,3)	23 (14,1)	0,570	0,410
Abortos previos <sup>2</sup>	63 (20,9)	30 (28,0)	20 (35,7)	50 (30,6)	0,036	0,019
Fetos muertos <sup>2</sup>	4 (1,3)	3 (2,8)	3 (5,6)	6 (3,8)	0,141	0,094
Emb. Múltiple <sup>2</sup>	4 (1,3)	5 (4,9)	2 (3,7)	7 (3,9)	0,121	0,075
Diabetes <sup>2</sup>	8 (2,7)	3 (2,8)	10 (17,8)	13 (8,6)	<0,001	<0,001
Preeclampsia <sup>2</sup>	4 (1,3)	3 (2,8)	5 (9,8)	8 (5,1)	0,004	0,024
Cesárea <sup>2</sup>	99 (32,8)	38 (35,5)	25 (44,6)	63 (38,6)	0,235	0,214
Sexo masculino <sup>2</sup>	153 (50,8)	55 (51,4)	33 (58,9)	98 (53,9)	0,533	0,515
Edad Gestacional (s) <sup>1</sup>	38,1 (2,6)	38,2 (2,2)	38,0 (2,6)	38,1 (2,1)	0,960	0,500
Peso nac. (g) <sup>1</sup>	3.006 (683)	3.089 (686)	3.112 (803)	3.097 (726)	0,400	0,090
Hospitalización <sup>1</sup>	126 (41,8)	57(53,2)	33 (58,9)	90 (55,2)	0,017	0,005

IMC: Índice masa corporal, <sup>1</sup> Media (DE), <sup>2</sup> n (%).

p1: ANOVA, Kruskal-Wallis o test chi<sup>2</sup> (Fischer cuando correspondiera) entre peso normal, sobrepeso y obesidad.

p2: t test, Mann-Whitney o test chi<sup>2</sup> (Fischer cuando correspondiera) entre sobrepeso/obesidad y peso normal.

léticas (OR 8,98, IC 95% 1,03-203), infecciones intrauterinas (5,39, 0,50-134), defectos cerebrales (2,15, 0,58-8,11), anomalías cromosómicas (OR 1,73, 0,95-3,13), anomalías craneofaciales (1,45, 0,73-2,87) y defectos del tubo neural (1,17, 0,61-2,25) (Tabla 5).

En un análisis estratificado<sup>58</sup> el riesgo no ajustado de DC asociado a SO fue 1,24 (IC 95% 0,82-1,88) para prematuros (EG < 37 semanas) y 0,92 (0,73-1,15) para los RN al término. El OR crudo para los dos estratos fue de 0,96 (IC 95% 0,79-1,17) mientras que el ponderado Mantel-Haenszel fue de 0,98 (0,81-1,19) (p = 0,868); la escasa diferencia entre estos dos OR indica que hubo virtualmente muy poco efecto de confusión por parte de la EG.

En el análisis multivariado y comparando con las mujeres de peso normal, aquéllas con sobrepeso (p= 0,235) u obesidad (p= 0,693) no mostraron asociación con los DC. Se observó un leve aumento del riesgo para edad (p= 0,042) y diabetes materna, mientras que la educación (p= 0,012) y la edad gestacional (p= <0,001) mostraron un significativo efecto protector. El modelo mostró un ajuste adecuado (Tabla 6).

## Discusión

Este es, según nuestro conocimiento, el primer estudio latinoamericano que exploró la asociación entre obesidad materna preconcepcional y la presencia de defectos congénitos.

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de DC entre sobrepeso /obesidad y peso normal preconcepcional, ni según la gravedad de los defectos, aunque se pudo apreciar una clara tendencia de displasias esqueléticas, infecciones intrauterinas, defectos cerebrales y anomalías cromosómicas en las embarazadas con sobrepeso/obesidad en comparación con aquéllas con peso normal.

Un hallazgo importante de este estudio es la elevada prevalencia de sobrepeso/obesidad (35,8%), superior a un estudio anterior en la misma institución (28%) pero con diferentes criterios de selección.<sup>15</sup> La prevalencia de defectos congénitos fue ligeramente superior a un estudio entre 1988 y 1997 (2,0%, n = 62049) en la misma institución y empleando similar fuente de datos (SIP), atribuible a derivación de embarazadas portadoras de DC y a su mayor detección en el actual período analizado.<sup>60</sup>

**Tabla 5.** Riesgos crudos de seleccionados defectos congénitos asociados a sobrepeso-obesidad materna (Sardá 1995-2000)

Defecto congénito <sup>1</sup>	Total	Peso normal <sup>2</sup> (IMC<25 kg/m <sup>2</sup> )	Sobrepeso-obesidad (IMC>25 kg/m <sup>2</sup> )	p <sup>3</sup>	OR	IC 95%
<b>N</b>	18.098	11.622	6.474			
DC excluyendo DBT	441 (2,4)	292 (2,5)	149 (2,3)	0,781	0,91	0,74-1,12
Anomalías mayores	319 (1,7)	205 (1,7)	114 (1,7)	0,986	1,00	0,79-1,27
Anomalías menores	147 (0,8)	98 (0,8)	49 (0,7)	0,392	0,90	0,63-1,28
Tubo neural	43 (0,2)	26 (0,2)	17 (0,2)	0,607	1,17	0,61-2,25
Cerebro	21 (0,1)	5 (0,04)	6 (0,09)	0,162	2,15	0,58-8,11
Craneofacial	38 (0,2)	21 (0,1)	17 (0,2)	0,249	1,45	0,73-2,87
Intestinales	10 (0,04)	7 (0,06)	3 (0,05)	0,492	0,77	0,16-3,28
Genitales	10 (0,04)	9 (0,08)	1 (0,02)	0,078	0,20	0,01 -1,52
Tracto urinario	14 (0,08)	9 (0,07)	5 (0,08)	0,095	1,00	0,29-3,24
Miembros	16 (0,09)	12 (0,10)	4 (0,06)	0,368	0,60	0,16-1,99
Pulmón	1 (0,01)	1 (0,01)	-	-	-	-
Columna vertebral	1 (0,01)	1 (0,01)	-	-	-	-
Artrogrifosis	3 (0,02)	3 (0,02)	-	-	-	-
Corazón	37 (0,20)	25 (0,39)	12 (0,19)	0,670	0,86	0,41-1,79
Complejas	4 (0,02)	3 (0,03)	1 (0,02)	0,549	0,60	0,02-6,38
Cromosómicas	49 (0,27)	25 (0,22)	24 (0,37)	0,053	1,73	0,95-3,13
Abdominal	14 (0,08)	11 (0,09)	3 (0,05)	0,262	0,49	0,11-1,88
Displasias esquel	6 (0,03)	1 (0,01)	5 (0,08)	0,024	8,98	1,03-203
Infección intrauterina	4 (0,02)	1 (0,01)	3 (0,05)	0,134	5,39	0,50-134
Anomalías múltiples	29 (0,16)	23 (0,20)	6 (0,09)	0,089	0,47	0,17-1,21
Síndromes	14 (0,08)	9 (0,08)	5 (0,08)	0,995	1,00	0,29-3,24
Tumores	6 (0,03)	4 (0,03)	2 (0,03)	0,631	0,90	0,11-5,65

IMC: Índice masa corporal, DC: Defectos congénitos, DBT: Diabetes.

<sup>1</sup> n (%), <sup>2</sup> Referencia, <sup>3</sup> test chi<sup>2</sup> (Fisher cuando correspondiera) entre sobrepeso/obesidad y peso normal.

La mayor frecuencia de resultados adversos en el embarazo en las madres con sobrepeso u obesidad (Tabla 2) coincide con la literatura.<sup>61</sup> De manera similar la menor educación en las madres con SO coincide con anteriores trabajos,<sup>43,44</sup> mientras que la menor frecuencia de abortos previos puede imputarse a sesgo de información debido a que esta práctica no está autorizada en la Argentina.

Varios estudios concuerdan con nuestros hallazgos en la relación de los DC y sus diferentes subtipos con el IMC elevado. En un pequeño estudio no se encontró asociación entre todos los DC y el sobrepeso u obesidad. Moore y col.,<sup>43</sup> hallaron una razón de prevalencias para DC mayores no cromosómicos de 0,95 (IC 95% 0,62-1,5).<sup>62</sup> En otro estudio realizado en Uruguay en 2009 empleando el SIP y con datos de todo el país la frecuencia de sobrepeso al comienzo de la gestación (<12 semanas) fue de 24,5% y de obesidad 9,83%, muy cercanos al presente estudio. En contraposición la prevalencia de DC fue de 0,98%, casi tres veces menor que en la Maternidad Sardá, imputable a que ésta última es un centro de derivación de embarazos portadores de DC y a diferencias en las técnicas diagnósticas empleadas y al tipo de registros. El riesgo de DC asociado a sobrepeso y obesidad fue de 1,08 (IC 95% 0,67-1,74; p= 0,723) muy cercano a lo observado en este estudio (0,96 IC 95% 0,79-1,17) (Fuente: Moratorio X, Severi C, Berri G. Programa de Nutrición Base SIP Uruguay, 2009; comunicación personal).

**Tabla 6.** Odds-ratios ajustados y sus IC 95% de los defectos congénitos según el IMC preconcepcional (Sardá 1995-2000)

Variable	Odds ratio	IC 95%
Sobrepeso*	0,862	0,678 - 1,096
Obesidad*	1,070	0,773 - 1,479
Edad maternal	1,016	1,002 - 1,032
Educación	0,963	0,935 - 0,991
Tabaquismo	0,853	0,638 - 1,140
Abortos previos	0,845	0,673 - 1,061
Fetos muertos	0,904	0,489 - 1,669
Diabetes	1,253	0,791 - 1,986
Preeclampsia	0,747	0,416 - 1,342
Embarazo múltiple	0,984	0,513 - 1,889
Sexo masculino	1,104	0,908 - 1,343
Edad gestacional	0,897	0,866 - 0,930

\* Ajustado para abortos y fetos muertos anteriores, preeclampsia, embarazo múltiple y tabaquismo. Referencia: peso normal (IMC<25 kg/m<sup>2</sup>) Hosmer-Lemeshow = 8,30 (p = 0,404).

Stothard, en una revisión sistemática y metanálisis concluyó que la obesidad se asoció al aumento del riesgo de una variedad de DC, aunque el incremento absoluto fue pequeño.<sup>56</sup>

En estudios previos la obesidad materna estuvo relacionada con un elevado riesgo de un amplio rango de anomalías estructurales fetales, en particular los defectos del tubo neural y cardíacos.<sup>43,44,48,53,56</sup> En el presente estudio las displasias esqueléticas, infecciones intrauterinas, defectos cerebrales y anomalías craneofaciales mostraron un riesgo clínicamente sustancial en presencia de SO, aunque menos precisos, evidenciado por los amplios intervalos de confianza, atribuibles al tamaño muestral. Watkins no encontró diferencias para anomalías múltiples (ORa 2,2 [IC 95% 0,3-17,7]);<sup>43</sup> para DC mayores Waller y col., reportaron un OR= 1,3 (IC 95% 1,0-1,7),<sup>44</sup> mientras que en el estudio de Queisser-Luft y col., el OR fue de 1,4 (1,1-1,8);<sup>48</sup> por último, el riesgo de anomalías craneofaciales múltiples fue 1,6 (0,8-3,4) en el estudio de Shaw y col.<sup>63</sup>

En contraposición con la mayoría de los estudios publicados, en éste se observó un modesto incremento del riesgo de defectos del tubo neural en embarazadas con SO. Waller<sup>44</sup> no encontró diferencias para anencefalia e hidrocefalia, mientras que la espina bífida sólo mostró asociación (ORa 2,19) en forma aislada, pero desaparecía en anomalías múltiples. Shaw<sup>53</sup> en un estudio que incluyó 1360 embarazadas en California concluyó que los resultados no sostienen completamente la relación entre obesidad (IMC ≥30) y anencefalia y espina bífida.

Una posible explicación para estos hallazgos es la suplementación con ácido fólico, aunque se ha reportado que la reducción de los defectos del tubo neural típicamente asociada con ácido fólico no se observó entre las mujeres más pesadas.<sup>35</sup> Otra posible explicación de la ausencia de asociación del SO materno con los DC es que el ultrasonido fetal en mujeres con sobrepeso y obesidad es menos sensible debido a dificultades técnicas, resultando en menores hallazgos en el screening. El riesgo de DC "residuales" después de un examen ultrasonográfico normal es de 1 en 100 en mujeres obesas comparado con 1 en 250 en mujeres con un IMC <25 kg/m<sup>2</sup>.<sup>64</sup>

Por último, los puntos de corte para IMC materno variaron a través de los estudios,<sup>43</sup> desde >27 kg/m<sup>2</sup> hasta ≥31 kg/m<sup>2</sup>, lo que torna dificultosa las comparaciones con el presente estudio.

El aumento del 25% del riesgo crudo de DC asociado a SO en prematuros coincide con un estudio anterior en el mismo hospital (n= 24030) donde se

observó más del doble de prevalencia de DC en parto prematuro espontáneo en comparación con partos de término.<sup>32</sup>

Es reconocida la asociación entre DC con aumento de la edad materna, diabetes y edad gestacional.<sup>45</sup> El efecto protector de mayor educación puede deberse a interacción con la edad. Cabe señalar que, luego del ajuste para potenciales confundidores (educación materna, embarazo múltiple, edad gestacional [indicador de crecimiento intrauterino], preeclampsia, tabaquismo) y variables mediadoras (edad materna al parto, abortos previos, fetos muertos anteriores, diabetes y sexo) no hubo diferencias con el análisis no ajustado (crudo, *Tabla 3*).

A pesar de que los mecanismos biológicos que asocian obesidad y DC son desconocidos, los esfuerzos para asegurar que las mujeres en la edad reproductiva alcancen peso normal antes del embarazo no deberían esperar la elucidación de estos mecanismos.

Existe un creciente reconocimiento de muchos problemas reproductivos asociados a la obesidad materna, así como enfermedades crónicas, y la importancia de su evaluación y tratamiento oportuno.<sup>65</sup> El descenso de peso en el embarazo no se recomienda. La mayoría de las iniciativas para controlar la epidemia de obesidad y su morbilidad asociada en la población general pueden beneficiar a las mujeres en edad reproductiva antes de su/s embarazo/s. Son necesarios nuevos estudios para confirmar si el sobrepeso y la obesidad maternas están implicados en los defectos congénitos.

### Fortalezas y debilidades

Las principales fortalezas del presente estudio fueron su capacidad para estimar la asociación independiente del sobrepeso/obesidad preconcepcional con los DC; describir las características demográficas y obstétricas de las madres atendidas en un hospital público en un amplio período; el registro estandarizado (SIP) de las variables materno-neonatales; diagnósticos de los DC cuidadosamente registrados por el mismo observador (MR) a través del tiempo y el elevado tamaño muestral que permitió alcanzar una suficiente potencia del estudio.

La principal limitación fue que un tercio de los registros (que incluían 40% de RN con DC) tenían datos incompletos. Una de las posibles explicaciones es la posibilidad de que los casos excluidos con DC correspondieran a RN fallecidos en sala de partos debido a su EG y PN significativamente menores en comparación con los incluidos; se intentó aplicar

sin éxito el método de imputación para recalcular el peso materno en aquellos registros faltantes.<sup>66</sup> La población no incluida se caracterizó por ser más joven, presentar peores indicadores sociodemográficos pero mejores antecedentes obstétricos en comparación con las madres incluidas. Sin embargo, no hubo diferencias biológicas relevantes en las características de los RN de ambos grupos. Nuestros resultados podrían estar solamente errados si la asociación que hallamos entre determinadas características demográficas y conductuales y defectos congénitos, no existiera o en una dirección opuesta entre aquellos con datos incompletos; por ejemplo: antecedentes de preeclampsia o diabetes. Por tal motivo, se estima que los registros con datos incompletos no se debió a un sesgo de selección sino a un error aleatorio que no comprometería las conclusiones del estudio.

Por otro lado, el escaso número limitó nuestra habilidad para estimar la relación entre obesidad y DC poco frecuentes y poder evaluar si los DC asociados a obesidad variaban de acuerdo a características demográficas y conductuales que podrían explicar los mecanismos involucrados.

### Conclusiones

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de DC entre el sobrepeso/obesidad y el peso normal preconcepcional, ni según la gravedad de los mismos. Se observó una elevada prevalencia de sobrepeso/obesidad en la población estudiada.

### Bibliografía

1. Ministerio de Salud 2007. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Resultados 2007. [Consulta: 10 sept 2008]. Disponible en: <http://www.gov.ar/ENNyS>.
2. Naciones Unidas. Desnutrición infantil en América Latina y el Caribe. Desafíos. Boletín de la infancia y adolescencia sobre el avance de los objetivos de desarrollo del milenio. Número 2, abril de 2006.
3. Carmuega E, Duran P. Valoración del estado nutricional en niños y adolescentes. Boletín CESNI, junio 2000.
4. Shetty P, James W. Body mass index-A measure of chronic energy deficiency in adults. FAO Food and Nutrition Paper 56. Rome, 1994.
5. FAO. International Obesity Task Force. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation on obesity. World Health Organization, Geneva, 1998.
6. Sebire N, Jolly M, Harris J, Wadworth J, Joffe M, Beard R, Regan L, Robinson S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *International Journal of Obesity* 2001;25:1175-82.
7. Ogden C, Carroll M, Curtin L, McDowell M, Tabak C,

- Flegal K. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295(13):1549-55.
8. Callaway L, Prins J, Chang A, McIntyre H. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Med J Aust* 2006;184(2):56-9.
  9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi M, Commerford P, et al. Interheart Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005 Nov 5;366:1640-9.
  10. Winter Y, Rohrmann S, Linseisen J, Lanczik O, Ringleb PA, Hebebrand J, et al. Contribution of Obesity and Abdominal Fat Mass to Risk of Stroke and Transient Ischemic Attacks. *Stroke* 2008, Aug 14.
  11. Tang J. Obesity and Obstructive Sleep Apnoea Hypopnoea Syndrome in Singapore Children. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:710-4.
  12. Atalah E, Castro R. Obesidad materna y riesgo reproductivo. *Rev Med Chile* 2004;132:923-30.
  13. Mardones F. Evolución de la antropometría materna y del peso de nacimiento en Chile, 1987-2000. *Rev Chil Nutr* 2003;30:122-31.
  14. Rivera J, Sepulveda A. Conclusions from the Mexican Nacional Nutrition Survey 1999: translating results into nutrition policy. *Salud Pública de México* 2003;45(S4):S565-75.
  15. Grandi C. Relación entre la antropometría materna y la ganancia de peso gestacional con el peso de nacimiento, y riesgos de Peso Bajo al Nacer, Pequeño para la Edad Gestacional y Prematurez en una población urbana de Buenos Aires. *Arch Latinoamer Nutr* 2003;53:369-75.
  16. Barker DJ. Mothers, babies and health in later life, 2<sup>nd</sup> edn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.
  17. Armitage J, Poston L, Taylor P. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Front Horm Res* 2008;36:73-84.
  18. Sheiner E, Levy A, Menes TS, Silverberg D, Katz M, Mazor M. Maternal obesity as an independent risk factor for caesarean delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2004;18:196-201.
  19. Kim S, Dietz P, England L, Morrow B, Callaghan W. Trends in prepregnancy obesity in nine states, 1993-2003. *Obesity* 2007;15:986-93.
  20. Ray J, Vermeulen M, Shapiro J, Kenshole A. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Q J Med* 2001;94:347-56.
  21. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 2005 Dec;106(6):1357-64.
  22. Garbaciak J, Richter M, Miller S, Barton J. Maternal weight and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:238-43.
  23. Chen A, Feresu S, Fernandez C, Rogan W. Maternal Obesity and the Risk of Infant Death in the United States. *Epidemiology* 2009;20(1):74-81.
  24. Nathanielsz P, Poston L, Taylor P. In utero exposure to maternal obesity and diabetes: animal models that identify and characterize implications for future health. *Clin Perinatol* 2007;34:515-26.
  25. Chu S, Kim S, Lau J, Schmid C, Dietz P, Callaghan W, Curtis K. Maternal obesity and risk of stillbirth: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:223-8.
  26. Vasudevan C, Renfrew M, McGuire W. Fetal and perinatal consequences of maternal obesity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F378-82.
  27. Lawlor D, Timpson N, Harbord R, Leary S, Ness A, McCarthy MI, et al. Exploring the developmental overnutrition hypothesis using parental-offspring associations and FTO as an instrumental variable. *PLOS Medicine* 2008;5:e33.
  28. Mingrone G, Manco M, Valera Mora M, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli D, et al. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in the offspring. *Diabetes Care* 2008;9:1872-6.
  29. Dabelea D, Mayer-Davis E, Lamichhane A, D'Agostino R Jr, Liese A, Vehik KS, et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH case-control study. *Diabetes Care* 2008;7:1422-6.
  30. Lu GC, Rouse DJ, DuBard M, Cliver S, Kimberlin D, Hauth JC. The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Oct;185(4):845-9.
  31. Uriburu G, Mercer R, Largaña M, Grandi C. Descripción de la salud materno infantil en Argentina. Datos comparativos con la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y la Maternidad Sardá (CABA). *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2007;26:169-176.
  32. Grandi C; Luchtenberg G; Rittler M. The Contribution of Birth Defects to Spontaneous Preterm Birth. *Amer J Perinatol* 2007;24:487-92.
  33. Rankin J, Pattenden S, Abramsky L, Boyd P, Jordan H, Stone D, et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991-99. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 Sep;90(5):F374-9.
  34. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA* 1996;275:1093-6.
  35. Werler M, Louik C, Shapiro S, Mitchell A. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA* 1996;275:1089-92.
  36. Kallen K. Maternal smoking, body mass index, and neural tube defects. *Am J Epidemiol* 1998;147:1103-11.
  37. Ray J, Wyatt P, Vermeulen M, Meier C, Cole D. Greater maternal weight and the ongoing risk of neural tube defects after folic acid fortification. *Obstet Gynecol* 2005;105:261-5.
  38. Shaw G, Todoroff K, Finnell R, Lammer E. Spina bifida phenotypes in infants or fetuses of obese mothers. *Teratology* 2000;61:376-81.
  39. Hendricks K, Nuno O, Suarez L, Larsen R. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology* 2001;12:630-5.
  40. Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1029-36.
  41. Anderson J, Waller D, Canfield M, Shaw G, Watkins M, Werler M. Maternal obesity, gestational diabetes, and

- central nervous system birth defects. *Epidemiology* 2005;16:87-92.
42. Ray J, Thompson M, Vermeulen M, Meier C, Wyatt P, Wong P, et al. Metabolic syndrome features and risk of neural tube defects. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2007;7:21 doi:10.1186/1471-2393-7-21.
  43. Watkins M, Rasmussen S, Honein M, Botto L, Moore C. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003;111:1152-8.
  44. Waller D, Shaw G, Rasmussen S, Hobbs C, Canfield M, Siega-Riz A, et al. A prepregnant obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:745-50.
  45. Martínez-Frías M, Frías J, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías J. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabet Med* 2005;22:775-81.
  46. Cedergren M, Kallen B. Maternal obesity and infant heart defects. *Obesity Research* 2003;11:1065-71.
  47. Kallèn K. Maternal Smoking, Body Mass Index, and Neural Tube Defects. *Am J Epidemiol* 1998;147:1103-11.
  48. Queisser-Luft A, Kieninger-Baum D, Menger H, Stolz G, Schlaefer K, Merz E. Does maternal obesity increase the risk of fetal abnormalities? Analysis of 20,248 newborn infants of the Mainz Birth Register for detecting congenital abnormalities. *Ultraschall Med* 1998;19:40-44.
  49. Slickers J, Olshan A, Siega-Riz A. M, Honein M, Ayerworth A. Maternal Body Mass Index and Lifestyle Exposures and the Risk of Bilateral Renal Agenesis or Hypoplasia. The National Birth Defects Prevention Study. *Am J Epidemiol* 2008, 168:1259-67.
  50. Alum I, Lewis K, Stephens JW, et al. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev* 2007;8(2):119-27.
  51. Zhu NL, Li C, Huang HH, et al. TNF-and repress transcription of human bone morphogenetic protein-4 in lung epithelial cells. *Gene* 2007;393:(1-2):70-80.
  52. Filler G, Rayar M, da Silva O, Buffo I, Pepelassis D, Sharma A. Should prevention of chronic kidney disease start before pregnancy? *Int Urol Nephrol* 2008.
  53. Shaw GM, Carmichael SL. Prepregnant obesity and risks of selected birth defects in offspring. *Epidemiology* 2008 July;19(4):616-20.
  54. Villamor E, Parén P, Cnattingius S. Risk of oral clefts in relation to prepregnancy weight change and interpregnancy interval. *Am J Epidemiol* 2008;167:130-31.
  55. Mironiuk M, Kietliska Z, Osuch B, Jezierska-Kasprzyk K, Kot A, Reinholz- Jaskólska M, Ra na I. Effect of intensive prenatal and diabetic care on newborn of diabetic mothers-14 years of observation. *Ginekol Pol* 2001;72:1260-6.
  56. Stothard K, Tennant P, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301(6):636-50.
  57. Simini SM, Schwarcz A, Díaz AG, et al. Sistema Informático Perinatal. Manual de uso. 2ª ed. Pub! Cient CLAP 1084. Montevideo, 1984.
  58. Rothman K, Greenland S. Precision and validity in epidemiologic studies. In: *Modern Epidemiology*, 2<sup>nd</sup> edn. Editors: Rothman K, Greenland S. Filadelfia, CA, USA: Lippincott-Raven;1998.p.115-34.
  59. Hosmer DW and Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York, NY: John Wiley and Sons;1989.
  60. Grandi C, Solana C, Larguía M, San Pedro M. 10 años de Registros Continuos con el Sistema Informático Perinatal. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1998;17(3):10-22.
  61. Davis E, Olson C. Obesity in Pregnancy. *Prim Care Clin Office Pract* 2009;36:341-56.
  62. Moore L, Singer M, Bradlee M, Rothman K, Milunsky A. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology* 2000;11:689-94.
  63. Shaw GM, Nelson V, Moore CA. Prepregnancy body mass index and risk of multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 002;107:253-55.
  64. Dashe J, McIntire D, Twickler D. Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 2009;113:1001-7.
  65. Cogswell ME, Perry GS, Schieve LA, Dietz WH. Obesity in women of childbearing age: risks, prevention, and treatment. *Prim Care Update Ob Gyns*. 2001;8:89-105.
  66. Schafer J, Gram J. Missing Data: Our View of the State of the Art. *Psychological Methods* 2002;7:147-77.