



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

***ASOCIACION DE ALTERACIONES BIOQUIMICAS,
METABOLICAS E INFLAMATORIAS EN RESULTADOS
PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES EMBARAZADAS
CON OBESIDAD, DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA***

T E S I S

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A

JUAN RODRIGO OSEGUEDA MAYEN

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA**

**M en C. GABRIELA ARREOLA RAMIREZ
ASESORA DE TESIS**



CIUDAD DE MEXICO

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Título de tesis

ASOCIACION DE ALTERACIONES BIOQUIMICAS, METABOLICAS E INFLAMATORIAS EN RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES EMBARAZADAS CON OBESIDAD, DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA



Dra. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Educación en Ciencias de la Salud.
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dra. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

Profesora titular del Curso de Especialización en Neonatología.
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



M. en C. GABRIELA ARREOLA RAMIREZ

Director de Tesis y Asesor Metodológico
Departamento de Neonatología
Adscrita al servicio de Seguimiento Pediátrico
Instituto Nacional de Perinatología
"Isidro Espinosa de los Reyes"

DEDICATORIAS:

A ti Caro, por ser un soporte constante en un camino a veces empedrado, por tu sonrisa, tu solidaridad, tu esfuerzo y tu amor.

A ti, Daniel por ser la alegría de mis días, tu carita me ha obligado a seguir dando mi mayor esfuerzo.

A ti mamá, por tu amor, tu comprensión, y tu compañía.

A ti papá, por tu sabiduría, tu apoyo y tus consejos.

A ti, hermano, por tu ejemplo, por tu autenticidad, y por tu lealtad.

AGRADECIMIENTOS:

A mis maestros, por su enseñanza cotidiana.

A mis compañeros por su retroalimentación para el constante crecimiento y aprendizaje.

A mis residentes de mayor jerarquía por sus experiencias compartidas

INDICE

1.-RESUMEN	1
2.- MARCO TEORICO	3
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
5.- JUSTIFICACION	12
6.- HIPOTESIS	13
7.- OBJETIVOS	13
7.1 Objetivo general.	13
7.2 Objetivos específicos.....	13
8.- METODOS	14
8.1 <i>CRITERIOS DE INCLUSION</i>	15
8.2 <i>CRITERIOS DE EXCLUSION</i>	15
8.3 <i>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</i>	15
8.4 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.	16
9.- METODOLOGIA	22
10.- RESULTADOS	24
11.- ANEXOS	27
12.- DISCUSION	33
13.- CONCLUSIONES	35
14.- REFERENCIAS	36

1.-RESUMEN

El programación fetal plantea que durante el periodo de gestación, diversos factores tales como el estado de salud materna, nutricionales y ambientales, pueden modificar en forma temporal o permanente los ejes neuroendocrinos de los recién nacidos favoreciendo el riesgo de padecer enfermedades crónicas en la edad adulta.

En el presente estudio se evaluaron 43 pacientes, se organizaron de acuerdo a morbilidad materna clasificando 3 grupos de estudio siendo estos Obesidad (n=19), DMT2 (n=5) e HASC (n=7) comparados con un grupo control, se analizó el perfil metabólico (glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL) tanto al inicio del control prenatal en el Inper como al momento del nacimiento tanto en sangre materna como en sangre de cordón umbilical.

Se cuantificaron además Linfocitos T, Linfocitos B y células NK y sus diferentes formas de activación y función siendo posteriormente correlacionadas por grupos antes descritos.

En cuanto al análisis del perfil metabólico no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos vs grupo control, esto relacionado con el adecuado control prenatal de la totalidad de las pacientes.

En el análisis del perfil inmunológico se encontró la tendencia del incremento de la presencia de Linfocitos T reguladores en el grupo de DMT2 tanto en sangre materna como de cordón umbilical. Las células NK mostraron tendencia a ser más elevadas en el grupo de embarazadas con HASC pregestacional tanto en sangre materna como en sangre de cordón; mientras que la cuantificación de Linfocitos B1 mostro la tendencia a ser mas elevados en sangre de cordón umbilical al ser comparados contra sangre materna.

Al analizar los resultados del presente estudio, encontramos que no hubo diferencias estadísticamente significativas en perfil inflamatorio ni en análisis metabólico.

Estos resultados demuestran que el control durante el embarazo puede favorecer la poca expresión de células inflamatorias, y cambios metabólicos no significativos para la salud de los recién nacidos.

2.- MARCO TEORICO

Los factores genéticos contribuyen con alrededor del 10% del riesgo de las enfermedades crónicas, el concepto “exposoma” se refiere a la exposición total al ambiente a la que el ser humano está sometido desde el periodo preconcepcional y se introdujo por primera vez en el año 2005 por Christopher P. Wild, buscando destacar la necesidad de llevar a cabo mediciones más completas de las exposiciones humanas que podrían iniciar procesos de enfermedad. El exposoma comprende no solo la exposición a productos químicos y contaminantes, sino también el estilo de vida, el nivel socioeconómico y el entorno social de un individuo.

COMPONENTES DEL EXPOSOMA Y HERRAMIENTAS POTENCIALES PARA MEDIRLO.

El exposoma contiene tres dominios superpuestos de factores no genéticos que contribuyen al riesgo de enfermedad: externo general, externo específico e interno.

- a) Externo general.- nivel socioeconómico, el capital social, el nivel de educación, la ubicación de residencia, el medio rural o urbano y los factores climáticos.
- b) Externo específico.- estilos de vida, las ocupaciones y la exposición a contaminantes.
- c) Interno.- metabolismo, hormonas circulantes, microbiota intestinal, estrés oxidativo y la inflamación. Incluyendo el embarazo. El ambiente interno no refleja, exclusivamente, los efectos biológicos de la exposición externa, sino también las respuestas biológicas a ellos.¹

La enfermedad metabólica sola comprende 35 millones de muertes al año, es decir, 60% de todas las muertes a nivel global. Los costos económicos y

humanitarios incurridos por las enfermedades no transmisibles son enormes y pueden además desestabilizar la economía de países de ingresos bajos.

El sobrepeso y obesidad infantil son un problema de salud pública creciente en todo el mundo. En años recientes se ha observado un incremento de su prevalencia, en México, las últimas encuestas realizadas, reportan una prevalencia de 26% de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años de edad, lo que representa un incremento de 39.7% en 7 años.

La OMS predice un incremento global de enfermedades no transmisibles de 17% durante la siguiente década. A pesar de la naturaleza prevenible de la mayoría de estas enfermedades, la eficacia de las actuales estrategias de intervención es limitada, como se refleja en el aumento continuo de la prevalencia tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En la actualidad, las estrategias implementadas se han llevado a cabo en todo el mundo, con ciertas limitaciones en países subdesarrollados.

Se cree que la exposición del lactante a sustancias químicas provenientes de la sangre y la leche humana puede afectar la tolerancia inmunitaria, la colonización intestinal (microbioma), el desarrollo del intestino delgado, la disponibilidad de nutrientes y la absorción de los mismos.

El papel del entorno fetal ha sido sugerido por las relaciones epidemiológicas entre la mortalidad infantil relacionada con el peso al nacer y la mortalidad cardiovascular 50-70 años después. La mortalidad por cardiopatía isquémica parece ser tanto más elevada cuanto menor es el peso al nacer. Estas observaciones han sido confirmadas en varias poblaciones y se han extendido a la hipertensión arterial, la diabetes de tipo 2 (DMT2) y resistencia a la insulina (RI). La teoría del origen fetal de las enfermedades del adulto postula que estas, serían el resultado de factores ambientales intrauterinos que inducirían un proceso de «programación» del individuo. Este problema induce respuestas metabólicas y

fisiológicas fetales por un defecto de nutrición del feto y se expresa más tarde, en la edad adulta, por una serie de enfermedades crónicas causantes de una elevada mortalidad.

Otros factores, además de la nutrición fetal, pueden favorecer el desarrollo de estas enfermedades. La asociación entre el bajo peso al nacer y la mortalidad cardiovascular podría ser sólo aparente, ya que una aceleración del crecimiento posnatal. Así pues, el riesgo de sufrir alteraciones metabólicas no sólo se asocia al bajo peso al nacer, sino también al crecimiento posnatal rápido (recuperación) que se produce más tarde, en la primera infancia. Cuanto más rápida sea la ganancia de peso de los niños nacidos con retraso del crecimiento intrauterino mayor será el riesgo de resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión arterial en la edad adulta.

Se puede considerar otra explicación: los fenotipos de bajo peso al nacer, DMT2 e hipertensión arterial serían la expresión de un mismo genotipo que predispone a la resistencia a la insulina. Estas teorías no son exclusivas. Es muy verosímil que variantes genéticas implicadas en los defectos de crecimiento del feto puedan mostrarse como responsables de la predisposición a sufrir ciertas enfermedades metabólicas del adulto en un entorno de abundancia nutricional.

En México la obesidad y otras enfermedades crónicas no transmisibles como la DMT2, diabetes gestacional, e hipertensión arterial sistémica crónica (HASC) en la edad reproductiva representan un problema de salud pública que complican el curso normal de un embarazo incrementando la morbimortalidad materna y a su vez a su vez aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas durante la infancia y la edad adulta.

En Estados Unidos, justo antes del embarazo, casi dos de cada tres mujeres (64%) tienen sobrepeso o son obesas. El sobrepeso y la obesidad antes del embarazo están asociados con diabetes gestacional, preeclampsia, y otras

complicaciones asociadas al parto. La obesidad materna también se asocia con corioamnionitis e infecciones relacionadas con el embarazo, como la enfermedad estreptocócica del grupo B. 17

La comprensión de los efectos de la programación fetal derivados de la obesidad materna son difíciles de analizar debido a la interacción de múltiples factores, la dieta materna rica en grasas y carbohidratos, y su relación con la etapa de la intervención (preconcepcional, gestacional, perinatal, neonatal). En investigaciones recientes se ha encontrado que el impacto puede acentuarse de forma más frecuente en la descendencia masculina. Por otra parte la disminución en la ingesta de grasas saturadas en mujeres que tienen un embarazo planeado parece ser la forma más segura y efectiva de mejorar los resultados metabólicos en su descendencia. 3

En el 2019 se realizó un metanálisis, y análisis de subgrupos en animales sobre la relación que tiene la obesidad preconcepcional y durante la gestación, y la relación con salud cardiovascular en los hijos. En la búsqueda se compararon mujeres con obesidad comparado con mujeres con peso adecuado, seleccionando 145 publicaciones en donde se estudiaron un total de 21,048 animales de 5 especies diferentes, en donde se encontró que la descendencia de madres con obesidad tuvo mayor peso corporal (diferencia de medias estandarizada (DME) 0,76 [IC del 95% 0,60; 0,93]), porcentaje de grasa (0,99 [0,64; 1,35]), presión arterial sistólica (1,33 [0,75; 1,91]), triglicéridos (0,64 [0,42; 0,86]), colesterol total (0,46 [0,18; 0,73]), nivel de glucosa (0,43 [0,24; 0,63]) y nivel de insulina (0,81 [0,61; 1,02]) que la descendencia de madres control. 4

Aunado a la obesidad materna preconcepcional y gestacional se ha sugerido el papel general de las proteínas en la dieta, en un estudio en animales se compararon dos tipos de dietas:

- a) Dieta alta en proteínas pero baja en carbohidratos.
- b) Dieta baja en proteínas y alta en carbohidratos.
- c) Dieta estándar.

Los fetos con dieta alta en proteínas tuvieron relación con RCIU y crecimiento asimétrico; las crías nacidas de ovejas gemelas embarazadas alimentadas con una dieta baja en energía y baja en proteínas al final de la gestación desarrollaron resistencia a la insulina en comparación con las alimentadas con una dieta normal. Curiosamente, la dieta alta en grasas post-natal y la dieta alta en grasas de los corderos exageró el efecto adverso de la dieta materna baja en calorías y baja en proteínas durante la gestación tardía. En contraste, las ratas Wistar macho pero no las hembras nacidas de madres alimentadas con dietas bajas en proteínas fueron más hiperinsulinémicas y resistentes a la insulina a las 20 semanas de edad.

La dieta basada en la proteína de soja de las presas produjo un mayor ayuno de glucosa, la respuesta de la glucosa a las precargas de glucosa y el índice HOMA-IR, en descendientes varones pero no en hembras. En conclusión, tanto el contenido de proteína como la fuente de proteína alimentada durante el desarrollo influyen en el riesgo de intolerancia a la glucosa y la diabetes en la descendencia de una manera dependiente del sexo. 5

Los primeros años de la infancia media son un período crítico para el desarrollo neurológico infantil. Las deficiencias nutricionales, la infección y la inflamación son importantes contribuyentes al deterioro del desarrollo neurológico infantil en estos años, especialmente en entornos de bajos recursos. 12. El entorno gestacional desempeña un papel fundamental en la salud a largo plazo del feto. Resultados de estudios en animales que examinan el impacto de la obesidad materna en el rendimiento cognitivo y el comportamiento de la descendencia es actualmente mixto.

Diferencias inter-experimentales en la composición de la dieta. (p. ej., dieta alta en grasas o “dieta de cafetería”), iniciación (p. ej., antes o al comienzo de la reproducción) y duración (por ejemplo, durante la gestación y / o la lactancia) de la manipulación dietética se hacen comparaciones directas de resultados difíciles. Es probable que el momento de la intervención dietética, la edad, el sexo, las especies y las crías maternas, todas las interacciones contribuyen a la resistencia o susceptibilidad de los hijos a desarrollar ansiedad, depresión, problemas de memoria y cambios en la motivación y atención.

En estudios actuales en humanos se ha relacionado de forma negativa el incremento de IMC materno con el desarrollo intelectual del neonato.

Existe evidencia, tanto en estudios epidemiológicos en humanos como en animales, que la exposición prenatal a obesidad materna así como la dieta alta en grasas están asociadas con trastornos del desarrollo neurológico y psiquiátrico en la descendencia.

Estos trastornos incluyen trastornos cognitivos, trastornos del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, parálisis cerebral, ansiedad y depresión, esquizofrenia y trastornos de la alimentación.

Los mecanismos involucrados en el desarrollo alterado de las funciones cerebrales son:

1. Neuroinflamación
2. Aumento del estrés oxidativo.
3. Insulina disregulada.
4. Glucosa y señalización de leptina.
5. Disregulación en la señalización serotoninérgica y dopaminérgica.
6. Perturbaciones en la plasticidad sináptica. 7

La obesidad materna y la diabetes gestacional pueden asociarse con un estado de inflamación crónica de bajo grado denominada "metainflamación", en oposición a una respuesta inflamatoria aguda. Este entorno inflamatorio puede ser un mecanismo por el cual los hijos de mujeres obesas están programados para desarrollar trastornos en los adultos. La inflamación materna en la obesidad y la diabetes gestacional no siempre puede estar asociada con la inflamación fetal. Se propone que en algunas la placenta identifique, y se adapte al entorno materno inflamatorio, y que juegue un papel central como objetivo y productor de mediadores inflamatorios. 8

La obesidad materna, las condiciones metabólicas y el consumo de una dieta rica en grasas aumentan la leptina materna, la insulina, la glucosa, los triglicéridos y las citoquinas inflamatorias. 8,15

Esto conduce a un mayor riesgo de disfunción placentaria y al desarrollo neuroendocrino fetal alterado. Los cambios en el desarrollo cerebral que probablemente contribuyen al aumento del riesgo de trastornos de la salud mental y del comportamiento incluyen un aumento de la inflamación en el cerebro, así como alteraciones en el sistema serotoninérgico, el sistema dopaminérgico y el eje hipotalámico hipofisario adrenalino. 9

Sin lugar a dudas, los nuevos hallazgos pronto ayudarán a esclarecer los complejos procesos que influyen la programación del desarrollo del cerebro. 6,7,9.

La inflamación durante el embarazo se ha relacionado con resultados adversos maternos e infantiles. Hay información consistente que demuestra efectos deletéreos de la dieta materna sobre el crecimiento fetal disponible sobre la contribución de la dieta materna a la inflamación sistémica y la salud del embarazo. En un estudio realizado en Massachusetts en donde se examinó la asociación del índice inflamatorio de la dieta prenatal materna con marcadores de inflamación sistémica materna y su relación con los resultados en el embarazo

(Proyecto Viva), se reportó que el índice inflamatorio de la dieta prenatal correlaciona directamente con el incremento de PCR en el segundo trimestre y menor peso al nacer, además de correlacionar con menor probabilidad de lactancia materna durante al menos 1 mes (OR= 0.85, IC 95% 0.74-0.98) 2.

Por lo que es importante reconocer el contexto clínico proinflamatorio en el recién nacido expuesto a un ambiente intrauterino adverso como lo es síndrome metabólico, obesidad, y sus complicaciones como hiperglicemia, dislipidemia, diabetes pregestacional, que se han asociado a sucesos proinflamatorios por diversos mecanismos.

En relación a la inflamación diversos estudios han reportado que los niveles de citoquinas tanto Th1 como Th2 fueron bajos, mientras que los niveles de factores de crecimiento y quimiocinas son altos. En particular, las quimiocinas IL-8, MCP-1 y MIP-1 α fueron significativamente mayores en neonatos muy prematuros en comparación con neonatos de término.

Adicionalmente tiene una relevancia clínica importante debido a que se ha demostrado que algunos están asociados con múltiples complicaciones neonatales, incluyendo ductus arterioso permeable, síndrome de dificultad respiratoria y enfermedad pulmonar crónica. De manera similar, los niveles de péptido natriurético pro-cerebro N-terminal, RBC nucleado, y la β 2-microglobulina urinaria se asociaron con estas complicaciones y citocinas. 18

Estudios que examinan el efecto de la exposición prenatal a la ansiedad materna en el desarrollo del cerebro de los hijos, utilizando técnicas de imágenes cerebrales, revela los efectos al nacer y hasta la edad adulta. Se observan cambios estructurales y funcionales en varias regiones del cerebro incluidos los lóbulos prefrontal parietal y temporal, así como el cerebelo, el hipocampo y la amígdala. Además, se observan alteraciones en la conectividad funcional de las

redes amígdalar-tálamo y en las redes cerebrales intrínsecas, incluidas las predeterminadas. 10,15,16

Los cambios observados subyacen al desarrollo conductual, cognitivo, emocional se concluye que las medidas cerebrales utilizadas aún no se han validado con respecto a la sensibilidad, especificidad. 10, 11.

Las alteraciones en la conectividad de la amígdala han surgido como un efecto común. Se probó la hipótesis de que el parto prematuro y la exposición prenatal al estrés materno alteran la conectividad funcional de la amígdala usando dos cohortes independientes. La primera cohorte se utiliza para establecer los efectos del parto prematuro y consta de 12 recién nacidos muy prematuros y 25 controles a término, todos sin exposición al estrés prenatal. El segundo se analiza para establecer los efectos de la exposición al estrés prenatal y consta de 16 neonatos extremadamente prematuros con exposición al estrés prenatal y 10 extremadamente prematuros sin exposición al estrés prenatal conocido.

Se utilizó método de imagen de resonancia magnética funcional en estado de reposo y conectividad encontrando que, los neonatos muy prematuros muestran una conectividad significativamente reducida entre amígdala y el tálamo, el hipotálamo, el tronco del encéfalo y la ínsula. Del mismo modo, cuando se compara a extremadamente prematuros sin exposición al estrés prenatal, extremadamente prematuros con exposición al estrés prenatal muestran una conectividad significativamente menor entre la amígdala izquierda y el tálamo, el hipotálamo y la corteza periférica. 11, 16

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la obesidad y otras enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes Mellitus (tipo 2 y gestacional) e hipertensión arterial sistémica crónica, en la edad reproductiva representan un problema de salud pública que complican el curso normal de un embarazo incrementando la morbimortalidad materna así como el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas durante la infancia y la edad adulta.

En México no se cuenta con estudios multidisciplinarios en esta área y considerando la elevada frecuencia de estas enfermedades en población mexicana es pertinente caracterizar el perfil inflamatorio (citocinas y células) y el perfil metabólico (glucosa, triglicéridos, colesterol, colesterol VLDL, HDL y LDL) en el binomio madre-hijo en el curso de un embarazo con diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica crónica y obesidad.

4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una asociación entre el perfil bioquímico, metabólico e inflamatorio de embarazadas con Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica crónica y obesidad, con los resultados perinatales?.

5.- JUSTIFICACION

El contexto nacional de sobrepeso y obesidad con prevalencia de 73% en la mujer en edad reproductiva y diabetes mellitus tipo 2 del 14% en mujeres mayores de 20 años y sus efectos en morbimortalidad perinatal y en la infancia es motivo de intervención por el sector salud. Por otra parte, el peso bajo al nacer y el nacer grande para la edad gestacional complican el 8% y el 3% de los nacimientos, respectivamente.

A su vez, la restricción en el crecimiento intrauterino y la prematurez se presentan en el 5% y el 10 % de los nacimientos, respectivamente, lo que las clasifica como las primeras causas de morbilidad en la edad pediátrica.

De acuerdo a lo anterior, aproximadamente más de un millón de neonatos cada año en México se encuentran en riesgo de enfermedad metabólica en la edad adulta. Es preciso caracterizar los marcadores clínicos y bioquímicos en el embarazo y en los hijos de estas madres en población mexicana.

6.- HIPOTESIS

1. Las mujeres embarazadas con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e hipertensión arterial sistémica crónica (HASC) tendrán un perfil metabólico, inflamatorio y nutricional diferente al grupo control.

2. Los marcadores asociados a un perfil inflamatorio celular, humoral y el perfil bioquímico durante el embarazo en condiciones patológicas (DMT2, HASC y Obesidad), incrementarán el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas en el infante.

7.- OBJETIVOS.

7.1 Objetivo general.- caracterizar el perfil bioquímico, metabólico e inflamatorio de embarazadas con DMT2, HASC y obesidad, y su asociación con resultados perinatales.

7.2 Objetivos específicos.

- Evaluar la asociación del perfil inflamatorio celular y humoral en mujeres embarazadas con obesidad, DMT2, HASC con marcadores bioquímicos y moleculares de síndrome metabólico en sus hijos al nacimiento.

- Determinar la prevalencia de morbilidad neonatal, así como el crecimiento, peso, talla, peso para la talla, índice de masa corporal, composición y el neurodesarrollo en los hijos de mujeres con obesidad, diabetes e hipertensión.
- Establecer la asociación de alteraciones bioquímicas, metabólicas y nutricionales con resultados perinatales adversos en mujeres embarazadas con obesidad, DMT2 e HASC.

8.- METODOS

Diseño de estudio.- cohorte, observacional, analítico

Grupo 1. Recién nacido de madre con sana o control

Grupo 2. Recién nacido de madre con Obesidad.

Grupo 3. Recién nacido de madre con DMT2

Grupo 4. Recién nacido de madre con HASC

1.- Se considera Diabetes Mellitus presgestacional o DMT2 en el Instituto Nacional de Perinatología, acorde a la definición de la ADA (glucosa en ayuno mayor de 126 mg/dl, o 200 mg/dl en toma espontánea).

2.- Se considera Madre con obesidad pregestacional en pacientes con IMC mayor de 27 acorde a la NOM mexicana.

3.- Se realizara detección de diagnóstico pregestacional de HASC en el Instituto Nacional de Perinatología, acorde a la definición actual de las Guías nacionales e internacionales. (Cifra tensional sistólica mayor de 130 mm de Hg, diastólica mayor de 80 mmHg), que recibieran tratamiento farmacológico para la hipertensión antes del embarazo.

4.- Se invitó a participar en proyecto de investigación, con consentimiento informado. El protocolo estuvo aprobado por el comité de ética, investigación y bioseguridad con número de registro 2017-2-85

5.- Se obtuvo la muestra por venopunción 10 ml de sangre en tubo seco y con anticoagulante a la madre previo a la resolución del nacimiento y extracción de sangre del cordón umbilical al nacimiento.

8.1 CRITERIOS DE INCLUSION

Generales: Embarazo único, mayor de 18 sdg, mayores o igual a 18 años, residentes de la CDMX y/o área conurbada, que no tarden más de 2hr en llegar al INPer.

8.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

Generales: Patologías agregadas como lupus, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, portadoras del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Leucemia, hipertiroidismo, cardiopatías no corregidas, insuficiencia renal crónica, epilepsia, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, toxicomanías, síndrome de mala absorción, asma en descontrol, cualquier tipo de cáncer, no nacidos en el INPer.

8.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Muestras inadecuadas para el análisis del perfil inflamatorio, muestras hemolizadas, pacientes en las que no se pudo obtener muestra sanguínea por venopunción.

8.4 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

Tipo de variable	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Nivel de Medición
Independiente	Mujer embarazada con Obesidad	Es una mujer con una prueba del embarazo positiva con una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, de acuerdo a la OMS, con un IMC pregestacional mayor a 30.	Es la mujer que acude con una prueba del embarazo positivo con obesidad caracterizada con exceso de tejido adiposo en el cuerpo, de acuerdo a la NOM 008-SSA-1993 mexicana se asume con un índice de masa corporal mayor a 27.0	Presente, ausente.
Independiente	Mujer embarazada con Diabetes Mellitus 2	Mujer que acude a control prenatal con diagnóstico previo al embarazo de diabetes mellitus tipo 2, de acuerdo a los criterios de definición válidos como la Organización Mundial para la Salud u otros criterios.	Mujer que acude a control prenatal con diagnóstico previo al embarazo de DMT2 de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes: Glucosa de ayuno mayor o igual 126mg/dl, HBA1C mayor o igual 6.5% y/o glucosa al azar mayor a 200mg/dL.	Presente, ausente.
Independiente	Mujer embarazada	Es una mujer con prueba de	Es una mujer con edad	Presente, ausente.

	con Hipertensión arterial Sistémica	embarazo positiva cuya presión arterial se encuentra persistentemente elevada, se considera hipertensión cuando la presión arterial sistólica es mayor a 140mmHg y la diastólica es mayor a 90 mmHg.	mayor a 18 años con cualquier IMC con diagnóstico pregestacional de HASC con tratamiento antihipertensivo previo al embarazo.	
Independiente	Mujer embarazada sana	Es una mujer con prueba del embarazo positiva sin ser portadora de enfermedad aguda o crónica.	Mujer con edad mayor a 18 años con IMC pregestacional entre 18 y 24.9 kg/m2, sin las siguientes enfermedades: lupus, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, serología para VIH positiva, leucemia, hipertiroidismo, cardiopatías no corregidas, insuficiencia renal crónica, epilepsia, esquizofrenia, DMT2, HASC, trastorno obsesivo compulsivo, toxicomanías,	Presente, ausente.

			síndrome de mala absorción, asma en descontrol, cualquier tipo de cáncer.	
Independiente	Índice de masa corporal	Es un indicador indirecto, el más frecuentemente usado para indicar la masa corporal y se calcula dividiendo el peso corporal expresado en kilos entre el cuadrado de la estatura y multiplicado por 100, considerando el peso que tenía la madre antes del embarazo.	Es el peso corporal expresado en kilos dividido entre el cuadrado de la estatura y multiplicado por 100, considerando el peso que tenía la madre antes del embarazo.	Kg/m ²
Independiente	Perfil Inflamatorio	Se refiere a la medición de marcadores de inflamación pro y antiinflamatorios e incluye células y citocinas.	Para caracterizar el perfil inflamatorio celular se evaluarán las cantidades totales de leucocitos presentes en la muestra con base a la expresión de antígenos en superficie (CD45, CD279)	Porcentaje de Linfocitos T, B y células NK. Porcentaje de células positivas a CD25, CD69, CD279 y CD5
Dependiente	Ganancia de peso durante	Es la ganancia de peso que	Es la ganancia de peso que	Kg

	el embarazo	incrementa una mujer a través del embarazo considerando desde la fecha de última menstruación hasta el momento del nacimiento del feto.	incrementa una mujer a través del embarazo considerando la fecha de última menstruación hasta el momento del nacimiento. Se calcula sustrayendo el peso al final del embarazo menos el peso pregestacional.	
Dependiente	Peso al nacer	Es el peso al nacer expresado en gramos.	Es el peso al nacer expresado en gramos, realizado por personal y en equipo estandarizado.	Kg
Dependiente	Talla al nacer	Es la medida de la longitud del cuerpo humano desde el techo de la bóveda del cráneo hasta los pies.	Es la medición de la longitud del cuerpo humano expresada en centímetros desde el techo de la bóveda del cráneo hasta los pies, realizado por personal y en equipo estandarizado.	Centímetros
Dependiente	Perímetro cefálico	Es la medición del diámetro máximo de la cabeza expresado en centímetros.	Es la medición del diámetro máximo de la cabeza del recién nacido y del	Centímetros

			<p>infante, medido por personal estandarizado, colocando la cinta métrica por encima de la glabella y pasando por el occipucio, expresado en centímetros. Se medirá al nacer y cada 3 meses durante el primer año de vida y posteriormente cada 6 meses hasta los 6 años.</p>	
Dependiente	Glicemia	<p>Es la medición de la concentración de la glucosa libre en sangre, suero o plasma sanguíneo. Durante el ayuno los niveles oscilan entre 70 y 119mg/dL cuando la glicemia es inferior a este umbral se habla de hipoglicemia y cuando se encuentra entre 100 y 125 se habla de glucosa alterada y</p>	<p>Es la medición de la glucosa sérica en mg/dL en ayuno de 4 horas en los lactantes de 6 y 12 meses de vida. Posteriormente a los 6 años de edad, Dependiendo de su condición clínica.</p>	mg/dl

		cuando supera los 126mg/dL se alcanza la condición de hiperglucemia.		
Dependiente	Triglicéridos	Son lípidos formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxílicos por tres ácidos grasos. Su elevación en sangre es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular.	Se medirá el valor plasmáticos de los triglicéridos séricos medidos en mg/dL en ayuno de 4 horas en los lactantes de 6 y 12 meses de vida, posteriormente a los 6 años de edad dependiendo de su condición clínica.	mg/dl
Dependiente	Colesterol HdL	Es un tipo de lipoproteínas esféricas con una cubierta de 20 A de grosor formado por lípidos anfotéricos cargados con colesterol no esterificado y fosfatidil colina, entre ellos se insertan las apolipoproteínas. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) transportan el colesterol desde	Se medirán los niveles plasmáticos cuantitativos del colesterol HDL. Se medirá a los 6 y 12 meses. Posteriormente a los 6 años de edad dependiendo de su condición clínica.	mg/dl

		los tejidos al hígado, su disminución en la sangre representa un riesgo para enfermedad cardiovascular.		
--	--	---	--	--

9.- METODOLOGIA.

Se seleccionarán 300 mujeres embarazadas que acudieron a control prenatal al Instituto Nacional de Perinatología mayor de las 18 semanas de gestación con embarazo único y edad materna de 18 años en adelante, con los criterios de inclusión y no inclusión ya descritos en el apartado correspondiente.

Para el tamaño de la muestra se consideraron: 150 obesas, 35 diabéticas, 35 hipertensas y 80 controles (que no presentarán ninguna de las características mencionadas en los grupos anteriores y con un IMC pregestacional de entre 18 y 24.9 kg/m²).

Las muestras clínicas obtenidas a partir de las mujeres con embarazo, previa firma de una carta de consentimiento informado. Las mujeres embarazadas recibieron atención médica por parte del servicio de obstetricia apegado a normas y lineamientos de práctica clínica del Instituto, tanto para el control de madres sanas como para el manejo específico de la morbilidad de cada grupo.

Para el análisis del perfil de linfocitos inflamatorios, de la muestra obtenida de sangre materna y de cordón umbilical, 25 µL de cada muestra fueron incubados con volúmenes titulados de los siguientes anticuerpos acoplados a fluorocromos: anti-CD3/AF-488, -CD279/PE, -CD69/PE-Cy5, -CD16/PE-Cy7, -CD5/PE-Cy7, -CD56/APC, -CD25/APC, -CD19/APC-Cy7, -CD4/APC-Cy7, -CD45/BV421. Posterior a la incubación de 15'/temp.ambiente/oscuridad se adicionaron 225µL de la solución BFS-BD (solución preparada al instante 1:10 con H₂O destilada o miliQ), se agitaron los tubos en agitador oscilatorio durante 10 segundos y se

incubaron 10'/temp.ambiente/oscuridad. Después de este tiempo, se agregaron 250µL de Facs Flow, las suspensión celular se centrifugó a 400rcf/5min, y el sobrenadante fue eliminado por inversión. EL botón celular fue reconstituido con 100 µL de FACS FLOW. Las muestras fueron almacenadas a 4°C protegidos de la Luz hasta su análisis en un citómetro de flujo BD FACSAria™ III.

Los diferentes tipos de células se identificaron de acuerdo al siguiente fenotipo:

Linfocitos T: CD45+CD3+

Linfocitos T cooperadores: CD45+CD3+CD4+

Linfocitos T cooperadores convencionales: CD45+CD3+CD4+CD25-

Linfocitos T cooperadores reguladores (Treg): CD45+CD3+CD4+CD25++

Linfocitos T cooperadores Activación temprana: CD45+CD3+CD4+CD69+

Linfocitos T cooperadores Activación tardía: CD45+CD3+CD4+CD279+

Linfocitos T citotóxicos: CD45+CD3+CD4-

Linfocitos T citotóxicos Activación temprana: CD45+CD3+CD4-CD69+

Linfocitos T citotóxicos Activación tardía: CD45+CD3+CD4-CD279+

Linfocitos B: CD45+CD19+

Linfocitos B1: CD45+CD19+CD5+

Linfocitos B2: CD45+CD19+CD5-

Células NK: CD45+CD16+CD56+

Células NK activadas: CD45+CD16+CD56+CD69+

10.- RESULTADOS

Se incluyeron 43 madres embarazadas, El grupo 1, control (n=12), El grupo2, obesidad (n=19) el grupo 3, DMT2 (n=5) y el grupo 4, con HASC (n=7)

En la tabla 1 se describen las características de los grupos de estudio.

La edad promedio de las pacientes entre los 4 grupos es de 32 años, sin diferencia significativa entre los grupos. El control prenatal en las 43 pacientes se consideró adecuado al tener más de 6 consultas prenatales durante la gestación, sin diferencia significativa entre los grupos

El grupo de pacientes con obesidad mostró una ganancia de peso durante la gestación promedio de 5.6 kg +/- 3.9kg. Sin embargo al ser comparado con los distintos grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa. En este grupo 12 de las pacientes fue valorada por el servicio de Nutrición, y 6 cuentan con valor de HbA1c durante la gestación, en todas con valor < de 6.5%

El grupo de las pacientes con DMT2, se encontraron valores de HbA1c < 6.5% y curva de tolerancia a la glucosa dentro de valores normales. El incremento de peso durante la gestación en este grupo fue en promedio de 6.9kg ± 2.9kg, sin ser estadísticamente significativo al compararlo con los otros grupos. No se encontró relación con morbilidad neonatal.

El grupo de las pacientes con HASC mostraron cifras tensionales normales durante la gestación. Solo una de las pacientes desarrollo preeclampsia sin datos de severidad.

En la tabla 2 se analizan valores antropométricos de peso, longitud supina y perímetro craneano así como de desenlace neonatal en donde no hubo diferencias en la comparación de los distintos grupos. En relación a la morbilidad

neonatal 2 pacientes de grupo 2 se diagnosticaron con restricción de crecimiento intrauterino.

En la Figura 1, Se muestran las poblaciones de los linfocitos T, B y células natural killer (NK) de las madres y del RN. No hay diferencias entre el porcentaje de los linfocitos de sangre materna entre las mujeres embarazadas del grupo control vs obesidad, DMT2 e HASC. También, el porcentaje de estas células es similar en la sangre de cordón umbilical.

Los valores de Linfocitos B tienen una tendencia a tener un porcentaje menor el grupo de mujeres con obesidad con respecto a los otros grupos, sin llegar a ser una diferencia significativa. Respecto a los resultados analizados en sangre de cordón umbilical son similares.

El análisis de células NK muestra la tendencia de ser más elevados en el grupo de la sangre de cordón umbilical de los recién nacidos de madres con HASC. Los resultados en sangre materna se reportan sin diferencia entre los grupos estudiados.

En la figura 2 se muestran el porcentaje de linfocitos T cooperadores en sangre materna y en cordón umbilical. Se observa que en el análisis de las muestras de sangre de cordón umbilical mayor número de Linfocitos T, probablemente relacionados con la mayor capacidad de producción por el tamaño del timo al nacimiento, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa.

En la figura 3 se muestran los resultados de la cuantificación de los Linfocitos T convencionales y T reguladores expresados en porcentaje. No se encontró diferencia entre los distintos grupos estudiados. Sin embargo en el análisis de los Linfocitos T reguladores se observa tendencia de valores más altos en el grupo de madres con DMT2 tanto en sangre materna como en sangre de cordón umbilical en los recién nacidos de este grupo, sin diferencia estadística significativa

En la figura 4 se muestran los resultados obtenidos del análisis de activación de Linfocitos TCD4+69 y TCD4+279 en sangre materna y sangre de cordón sin encontrar diferencias entre los grupos de estudio en madres y recién nacidos.

En la figura 5 se observa la comparación del valor de Linfocitos T citóxicos (TCD8) sin encontrar diferencias entre el análisis de sangre materna y sangre de cordón umbilical entre los grupos de estudio.

En la figura 6 se observa la comparación del valor de Linfocitos T CD8/ CD69, y de Linfocitos TCD8 / CD 279 sin encontrar diferencias entre el análisis de sangre materna y de los RN entre los grupos de estudio.

En la figura 7 se observa la comparación del valor de células NK en donde se observa tendencia al incremento de las mismas en muestras tanto de sangre materna como de cordón umbilical, el grupo de HASC.

En la figura 8 se observa la comparación del valor de Linfocitos B1 en donde se observa una discreta elevación de células en sangre de cordón umbilical respecto a sangre materna de todos los grupos, sin ser estadísticamente significativa. La comparación de porcentaje de Linfocitos B2 no muestra diferencias entre sangre materna y de cordón umbilical.

11.- ANEXOS

Tabla 1.- Perfil metabólico y variables clínicas acorde al grupo de morbilidad.

Parámetro	Control	Obesidad	DMTII	HTA	Valor de p
N	n=12	n=19	n=5	n=7	
Edad (años)	30.2+/-5.4	31.9+/-5.1	33.6+/-6.8	32.3+/-4.2	0.6958
Talla (m)	1.6+/-0.04	1.6+/-0.1	1.6+/-0.1	1.6+/-0.1	0.5662
Peso (Kg)*	61.5+/-5.4	70.0+/-8.2	69.4+/-14.5	65.9+/-4.0	0.0452* 1 vs 2
Incremento de peso (Kg)	5.9+/-3.7	5.6+/-3.9	6.9+/-2.9	5.4+/-2.0	0.7017
IMC (Kg/m ²)*	24.3+/-2.4	28.3+/-3.1	27.2+/-4.3	26.2+/-1.8	0.0058 1 vs 2
No. Gestas	2+/-1	3+/-1	3+/-1	2+/-1	0.7149
Presión sistólica (mmHg)	101.8+/-7.8	105.6+/-7.1	103.2+/-11.9	103.4+/-8.4	0.5918
Presión diastólica (mmHg)	65.8+/-5.7	65.8+/-5.0	64.8+/-4.7	61.6+/-15.2	0.9001
Glucosa	79.4+/-6.0	88.3+/-23.6	80.4+/-7.3	89.1+/-9.0	0.1225
Urea	17.7+/-4.0	17.7+/-6.9	21.4+/-4.9	21.3+/-3.6	0.1971
BUN	7.3+/-2.2	7.7+/-2.8	8.9+/-1.7	8.4+/-1.4	0.4132
Creatinina Sérica	0.4+/-0.1	0.5+/-0.1	0.6+/-0.1	0.6+/-0.2	0.0597
Ácido Úrico	4.0+/-1.1	4.0+/-0.9	4.1+/-1.3	5.1+/-1.4	0.4200
Colesterol	204.8+/-49.2	196.5+/-38.5	177.7+/-34.3	168.2+/-21.5	0.3522
LDL	108.5+/-36.9	101.0+/-38.5	96.4+/-54.6	116.6+/-15.8	0.8374
HDL	66.5+/-15.3	64.8+/-10.0	58.5+/-10.6	55.8+/-1.7	0.3959
Triglicéridos	149.9+/-42.0	193.2+/-106.7	80.0+/-	115.0+/-27.4	-
TGP/ALT	21.1+/-3.8	29.6+/-11.2	17.0+/-.....	25.0+/-6.0	-
TGO/AST	20.9+/-3.8	31.9+/-25.4	18.0+/-.....	26.0+/-8.2	-

TABLA 2.- Resultados antropométricos de los recién nacidos de acuerdo al grupo de morbilidad materna.

Parámetro	Control n=12	Obesidad n=19	DMTII n=5	HASC n=7	Valor de p
Edad gestacional (SDG)	38.1+/-1.2	38.2+/-1.2	38.2+/-0.9	38.2+/-1.0	0.9953
Peso (g)	2883+/-421	2946+/-415	3249+/-522	3058+/-234	0.6480
Talla (cm)	48.3+/-2.3	48.7+/-3.0	50.3+/-1.9	49.8+/-1.1	0.3864
Perímetro cefálico (cm)	34.1+/-1.3	34.3+/-1.1	34.9+/-1.3	34.4+/-0.5	0.7827
Género F/M	8/4	10/9	3/2	4/3	

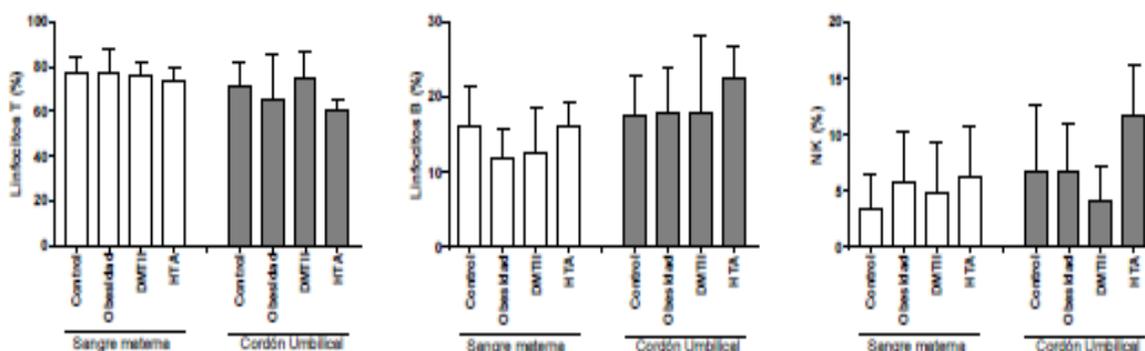


Figura 1.- Valores comparativos de linfocitos T, Linfocitos B y NK en muestras de sangre materna y cordón umbilical.

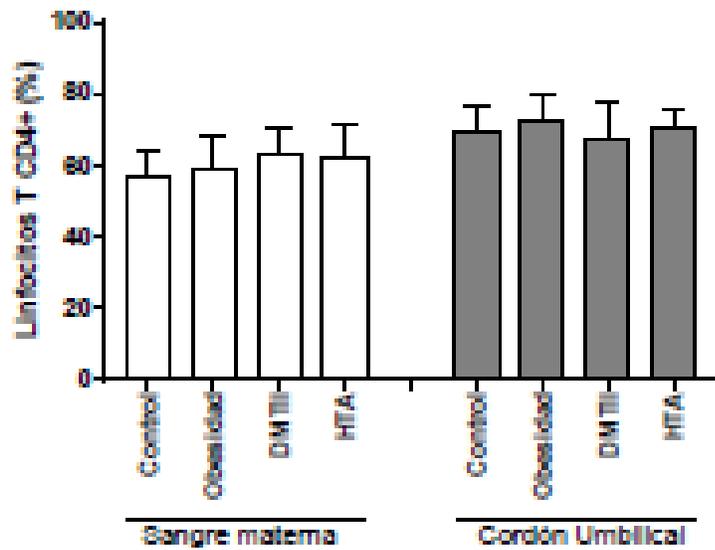


Figura 2.- Resultados de cuantificación de linfocitos TCD4+ en sangre materna y cordón umbilical.

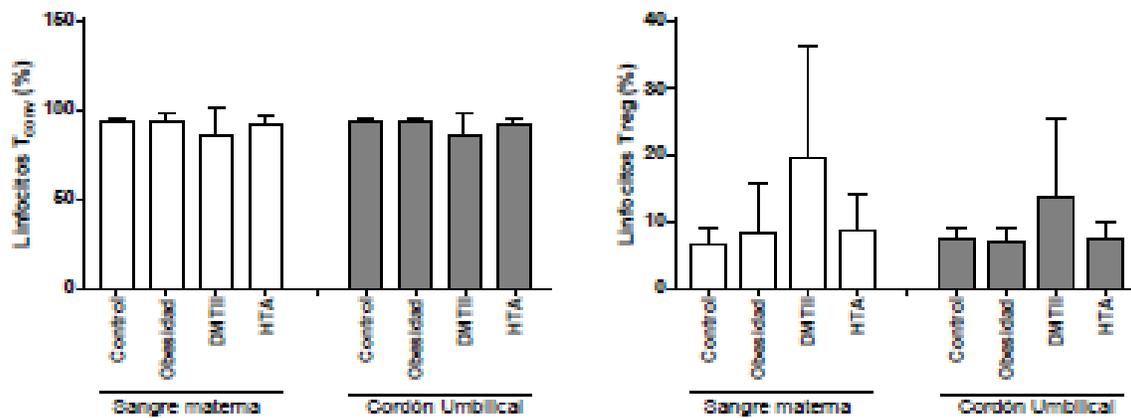


Figura 3.- Análisis de resultados de Linfocitos T conv y Linfocitos T reguladores en sangre materna y de cordón umbilical.

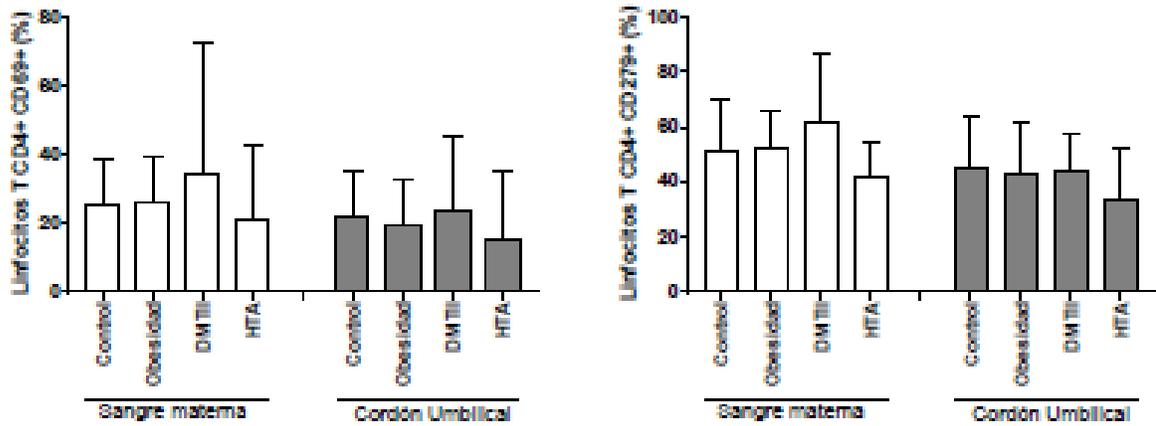


Figura 4.- Resultados de Linfocitos TCD4 + CD 69+ y Linfocitos T CD4+ CD279+

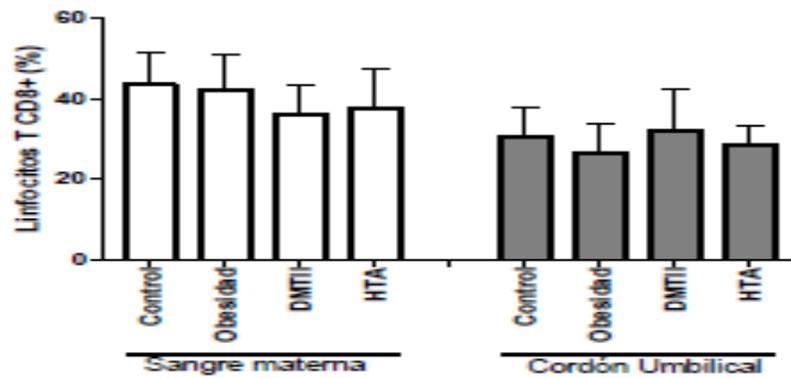


Figura 5.- Comparación de valores de Linfocitos T CD8+ en sangre materna y de cordón umbilical.

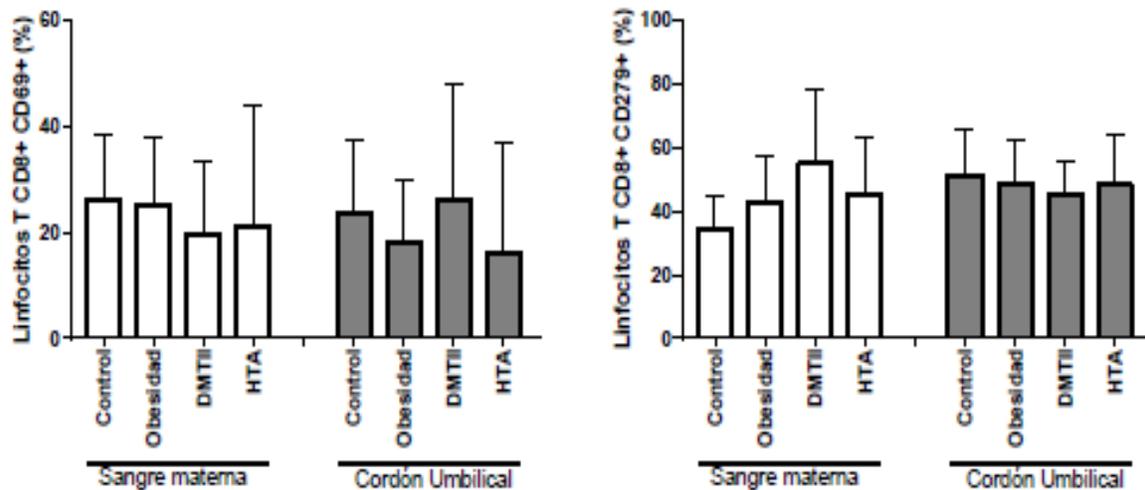


Figura 6.- Comparación de valores de Linfocitos T CD8+ CD69+ y Linfocitos TCD8+ CD279+ en sangre materna y de cordón umbilical.

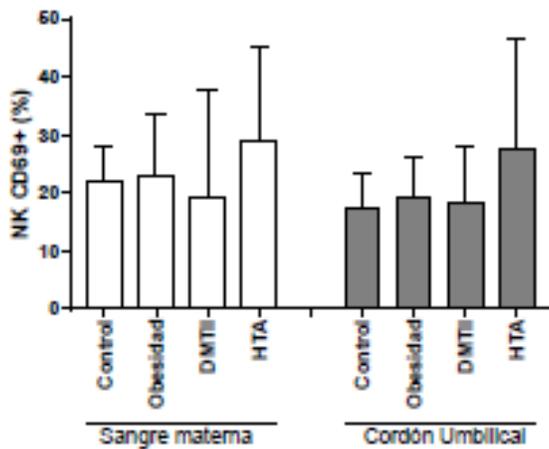


Figura 7.- Comparación de valores de células NK CD69+ en sangre materna y de cordón umbilical.

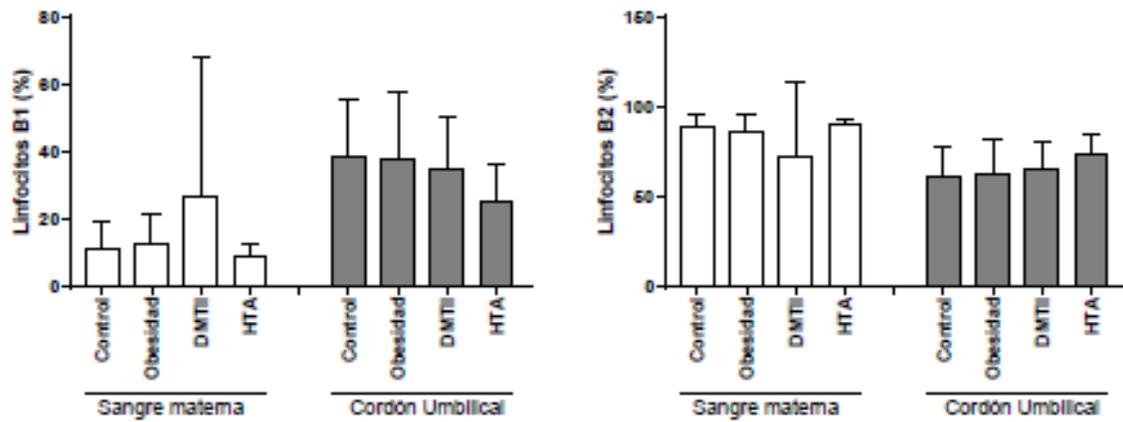


Figura 8.- Comparación de valores de Linfocitos B1 y B2 en sangre materna y sangre de cordón umbilical.

12.- DISCUSION

El interés por describir el impacto que tienen las enfermedades no transmisibles en la salud de la mujer embarazada y la programación de los recién nacidos de desarrollar enfermedades metabólicas en etapas tempranas cada vez se analiza con mayor claridad. 6

Las alteraciones metabólicas en obesidad promueven cambios en el metabolismo celular para la obtención de energía, lo cual está relacionado con la diferenciación de linfocitos a células de memoria o efectoras, además de su proliferación y efectividad

Estudios recientes se han centrado en relacionar el papel inmunológico en éstas enfermedades, se ha descrito que los pacientes con obesidad presentan alteración en los niveles de linfocitos totales circulantes, así como en las diferentes poblaciones, en especial disminución de las células T CD8+ y células natural killer (NK) e incremento de las células TCD4+. 18,21

Algunas de las explicaciones a este fenómeno, es que en la obesidad los linfocitos presentan una capacidad disminuida de responder a estímulos de mitogénesis, y ha sido relacionada con el aumento de citocinas proinflamatorias. 18, 22

En el presente estudio se cuantificaron 3 tipos celulares fundamentales:

1. Linfocitos T
2. Linfocitos B
3. Células NK.

Respecto a los Linfocitos T se cuantificaron los porcentajes de Linfocitos T reguladores que reportan la tendencia a ser más altos en el grupo con DMT2 así como en sus recién nacidos.

Dentro del estudio fue posible además cuantificar Linfocitos T CD4 / CD69+ lo que se relaciona con el grado de actividad temprana, y Linfocitos T CD4/CD279+ relacionados con activación tardía sin encontrar diferencias estadísticas entre ambos grupos.

La cuantificación de Linfocitos T citotóxicos no mostró diferencias entre los grupos ni en los porcentajes de la sangre maternal vs la de cordón umbilical o del RN

Al analizar los porcentajes de linfocitos TCD8+/CD69+ y TCD8+/CD279+ no mostró diferencia entre los grupos de estudio. Las células T reguladoras (CD4+ CD25) también han sido identificadas en tejido adiposo y han sido relacionadas con resistencia a la insulina y obesidad. La caracterización de las células T reguladoras del tejido adiposo a través de la expresión génica y análisis del repertorio del receptor de linfocitos T revelan una población distinta de otros órganos linfoides, caracterizándose por la capacidad de producción de niveles altos de la citocina antiinflamatoria IL-10.

Respecto a la cuantificación de células NK se muestra la tendencia a tener porcentajes mayores en pacientes con HASC, así como en los recién nacidos de este grupo.

En humanos pocos estudios se han realizado; entre estos se ha determinado por citometría de flujo una disminución en la proporción de las células NK en sujetos obesos. Similarmente, la proporción de estas células en sangre periférica de sujetos obesos se encontró disminuida, mientras que en pacientes con obesidad con altos niveles de triglicéridos y glucosa la disminución de las células NK fue más marcada, lo que posiblemente podría explicar, en parte, la alta incidencia de infecciones asociadas a la obesidad. 21,22

Los linfocitos B1 relacionados con la capacidad de crear anticuerpos IgM de baja afinidad resultaron ser mayores en el grupo de sangre de cordón umbilical,

mientras que en los Linfocitos B2 relacionados con la producción de IgG, IgA, IgE incluso de alta afinidad no mostró resultados estadísticamente significativos. 19,23

13.- CONCLUSIONES

Al analizar los resultados del presente estudio, encontramos que no hubo diferencias estadísticamente significativas en perfil inflamatorio ni en análisis metabólico.

Los resultados sobre la modificación de parámetros en la expresión de células inflamatorias, y en el perfil metabólico han sido demostrados en estudios en humanos en años recientes; sin embargo en el presente estudio consideramos que las pacientes fueron seleccionadas al momento de resolución del embarazo en forma programada y con indicadores clínicos de control: cifras tensionales de presión arterial, perfil bioquímico y metabólico, asumiendo que el adecuado control prenatal pudo haber contribuido a no encontrar las diferencias reportadas la literatura. Lo anterior sugiere que el adecuado control prenatal contribuye a mejorar indicadores metabólicos e inmunológicos en la población de enfermedad metabólica materna de riesgo.

Estos resultados demuestran que el control durante el embarazo puede favorecer la poca expresión de células inflamatorias, y cambios metabólicos no significativos para la salud de los recién nacidos.

14.- REFERENCIAS

1. - The exposome influence in the first 1,000 days old and gastrointestinal health. Carlos Augusto Cuadros-Mendoza, Acta Pediatr Mex. 2018 mayo-junio; 39(3):265-277.
2. - Dietary Inflammatory Potential during Pregnancy Is Associated with Lower Fetal Growth and Breastfeeding Failure: Results from Project Viva, Sarbattama Sen, The Journal Nutrition, February 2016.
3. - Maternal Obesity, Inflammation, and Developmental Programming, Stephanie A. Segovia, BioMed Research International Volume 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/418975>.
4. - Maternal obesity in pregnancy impacts offspring cardiometabolic health: Systematic review and meta-analysis of animal studies, Menting, S. Mintjens, Epigenetics/ obesity Comorbidity. 2019.
- 5.- The Role of Maternal Dietary Proteins in Development of Metabolic Syndrome in Offspring, Alireza Jahan-Mihan, Nutrients 2015, 7, 9185–9217
- 6.- A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring, Laura Contu and Cheryl A. Hawkes, International Journal of Molecular Sciences. Mayo 2017.
7. - Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. Andrea G. Prenatal diagnosis 2017
8. - Inflammation in Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus, Priyadarshini Pantham, Placenta, 2015.

9. - Maternal High-Fat Diet Programming of the Neuroendocrine System and Behavior Elinor L. Sullivan, Horm Behav. Author manuscript; available in PMC 2016 November.
10. Prenatal stress and the developing brain: Risks for neurodevelopmental disorders Bea. H. Van Den Berg. Development and Psychopathology Cambridge University 2018.
11. - Prenatal stress alters amygdala functional connectivity in preterm neonates, Dustin Scheinost, Neuroimage clinical trial 2016.
12. - Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Early to Middle Childhood in Low Resource Settings, Chandy C. John, Pediatrics 2017.
13. - Maternal obesity and offspring cognition: the role of inflammation, Carmen Monthé-Drèz, Pediatric Research 2018.
14. - Oxidative Stress, Maternal Diabetes, and Autism Spectrum Disorders, Barbara Carpita, Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2018.
- 15.- Maternal Inflammation, Fetal Brain Implications and Suggested Neuroprotection: A Summary of 10 Years of Research in Animal Models, Yuval Ginsberg, M.D. Special Issue on Gynecology, Fertility, and Obstetrics 2017.
16. - Maternal Systemic Interleukin-6 During Pregnancy is Associated with Newborn Amygdala Phenotypes and Subsequent Behavior at 2-years-of-age, Alice M. Graham, Biol Psychiatry. 2018 January.
17. - The role of systemic inflammation linking maternal body mass index to neurodevelopment in children: Inflammation and neurodevelopment, Jelske W. van der Burg, Pediatric Research 2016.

18. - Maternal C-reactive protein and cytokine levels during pregnancy and the risk of selected neuropsychiatric disorders in offspring: A systematic review and metaanalysis. Jian Zhang, *Psychiatric Research* 2018.

19. - Association of cord blood chemokines and other biomarkers with neonatal complications following intrauterine inflammation, Yoshikazu Otsu, *PLOS one*, Mayo 2017.

20. - The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. Sandra Rees. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2011.

21.- Origen y desarrollo de Linfocitos B1; una población celular involucrada en defensa y autoinmunidad Maria c. Merino. *Revista de Bioquímica Buenos Aires*, 2017.

22.- Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y Obesidad. Juan Manuel Guzmán-Flores, *Gaceta Médica* 2014.