



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”

CORRELACIÓN ENTRE LA REMODELACIÓN CARDÍACA FETAL Y EL CONTROL
GLUCÉMICO EN EMBARAZADAS DIABÉTICAS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE DE ENERO 2017 A AGOSTO 2021

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA MATERNO
FETAL**

PRESENTA

Dra. Karla Argentina Salazar Márquez

ASESORES

*Principal. DRA. Emma Karina Cantú Segovia Médico
adscrito MMF*

*Adjunto. Dr. Héctor Oviedo Cruz Medicina Materno Fetal
CEMAFE*



CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2022





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.

CORRELACIÓN ENTRE LA REMODELACIÓN CARDÍACA FETAL Y EL CONTROL GLUCÉMICO
EN EMBARAZADAS DIABÉTICAS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE DE
ENERO 2017 A AGOSTO 2021

Folio 116.2022

Dra. Denisse Añorve Bailon
Subdirectora de Enseñanza e investigación

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la coordinación de Enseñanza

Dr. Fernando Escobedo Aguirre
Jefe de Servicio Medicina Materno Fetal

Dra. Emma Karina Cantú Segovia
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal y Asesora de Tesis

Agradecimientos

A Dios porque sé que jamás me ha abandonado a pesar de mis tropiezos.

A mi madre Brigida Argentina Márquez ejemplo de perseverancia, lucha y fortaleza. Sin su presencia en mi vida no hubiera aprendido a no rendirme. Ella es la razón por la cual deseo continuar y superar cada obstáculo.

Al Dr. Héctor Oviedo Cruz quien me permitió conocer el mundo de la Medicina Fetal y la investigación como aporte a la ciencia y a siempre buscar el conocimiento.

A la Dra. Emma Cantú por su apoyo y enseñanza durante la residencia.

Contenido

1. Resumen	5
2. Abreviaturas	6
3. Introducción.....	7
4. Antecedentes.	9
5. Marco Teórico:	11
5.1 Diabetes y embarazo.....	11
5.2 Criterios diagnósticos de diabetes:	12
5.3 Metas de control glucémico:.....	14
5.4 Efectos de la diabetes sobre el corazón fetal	15
5.5 Remodelamiento cardíaco fetal	15
5.6 Grados de remodelamiento y disfunción cardíaca:	16
6. Planteamiento del problema.	17
7. Justificación.....	18
8. Objetivo General	20
9. Objetivo específico.....	20
10. Hipótesis.....	21
11. Metodología.....	21
12. Operacionalización de Variables	22
13. Método	24
14. Procesamiento y análisis estadístico.....	24
15. Resultados	25
15.1 Análisis multivariable:.....	28
16. Discusión	31
17. Conclusiones	36
18. Recomendaciones	37
19. Bibliografía:.....	38
20. Tablas	41
21. Figuras	45
22. Anexos.....	51

1. Resumen

Existen múltiples estudios sobre los efectos de la diabetes durante la gestación la cual genera un ambiente pro-inflamatorio, hiperglicemia, estrés oxidativo hiperinsulinemia, incremento de factor de crecimiento similar a insulina tipo I, todos éstos estímulos nocivos pueden provocar cambios en el funcionamiento y estructura cardíaca fetal, que conllevaran al remodelamiento de éste órgano y eventualmente podrían desencadenar diversos grados de disfunción cardíaca.

Objetivo: Determinar la correlación entre el control glicémico y la remodelación cardíaca fetal.

Material: El análisis de correlación entre las variables de estudio se realizó con prueba Rho de Spearman para variables cualitativas y prueba de Pearson para variables cuantitativas. La concordancia entre niveles glicémicos por dextrostix con los niveles séricos de hemoglobina glucosilada con prueba Kappa de Cohen.

El nivel de significancia fue de $\alpha = 0.05$ para las pruebas estadísticas (grado de significación, valor p).

Resultado: hacia el tercer trimestre incrementa el grado de correlación entre el porcentaje de glicemias maternas en meta terapéutica con los índices de función miocárdica global derecha e izquierda (TEI) así como con las velocidades de llenado diastólico máximo derechas e izquierdas (ondas A y ondas E).

Conclusión: Hay una correlación significativa entre el control glicémico y la remodelación cardíaca fetal. Esta varía según el trimestre de la gestación y se manifiesta de forma diferencial con respecto de la función miocárdica diastólica o global. Existe una correlación significativa entre el porcentaje de glucosas en meta terapéutica, la HbA1c con los índices de función miocárdica.

2. Abreviaturas

ADA: Asociación Americana de Diabetes

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

TAPSE: Exclusión sistólica del plano del anillo tricuspídeo

MAPSE: Exclusión sistólica del plano del anillo mitral

E/A ratio: marcador de función del ventrículo izquierdo, ratio que va del llenado ventricular temprano (onda E) al llenado ventricular tardío que coincide con la contracción auricular (onda A)

TEI índice: Índice de funcionamiento miocárdico global (sistólico + diastólico)

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

HUHTA: clasificación del estadio clínico de la insuficiencia cardíaca fetal asociado a supervivencia en el hidrops

3. Introducción.

La diabetes es una de las patologías endocrinas de mayor prevalencia durante la gestación que complica del 2 al 25% de los embarazos e incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal 5 veces más que un embarazo normal; el sobre-crecimiento fetal se asocia a mayor trauma al nacimiento como desgarros perineales, hemorragias obstétricas, lesión de plexo braquial fetal y a un mayor índice de cesáreas para evitar éstas complicaciones. (1,2)

La hiperglicemia materna tiene influencia sobre la organogénesis en general y particularmente sobre el desarrollo del sistema cardiovascular, la exposición temprana a niveles sanguíneos elevados de glicemia tiene efectos teratogénicos múltiples, con un riesgo estimado de cardiopatía congénita de 1.7 a 4% (5 veces el riesgo de la población general. (2,3). El crecimiento celular fetal está controlado por "*receptores de insulina*"; el inadecuado control glucémico materno conlleva a hiperinsulinemia fetal en respuesta a los altos niveles de glicemia sanguínea, que posteriormente al mantener una alta estimulación de éstos receptores causará hiperplasia e hipertrofia de los miocitos cardíacos por un incremento de la síntesis de lípidos, proteínas y glicógeno y ya que el tabique interventricular contiene un alto número de éstos receptores es especialmente susceptible, se ha observado como hallazgo típico en los hijos de madres diabéticas hipertrofia del tabique y de las paredes libres de los ventrículos incluso sin encontrar una correlación directa con el peso fetal al nacimiento. (2,5)

Múltiples estudios han revelado que todos los tipos de diabetes durante la gestación tienen efectos negativos sobre el corazón fetal ya que contribuyen al desarrollo de miocardiopatía fetal la cual comienza con disfunción diastólica y puede progresar a disfunción sistólica y fallo cardíaco subsecuente, de forma primaria se ha encontrado hipertrofia asimétrica septal, aumento del grosor de las paredes libres

de los ventrículos y obstrucción de los tractos de salida, la prevalencia de anomalías mayores también se incrementa con mayor defectos septales atriales, defectos septales ventriculares, doble salida del ventrículo derecho, tetralogía de fallot, cardiomiopatía fetal, atresia mitral, atresia pulmonar y trasposición de grandes arterias. (2,4)

La miocardiopatía y el remodelamiento cardíaco fetal pueden generar un deterioro progresivo de la función circulatoria que se hace más evidente en etapa posnatal e incrementa el riesgo de falla cardíaca y muerte al nacimiento; todos éstos resultados perinatales son marcadores indirectos de un control materno glicémico inadecuado el cual también tiene un papel predictivo importante de otras morbilidades neonatales relevantes como: hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, incremento de la estancia en terapia intensiva neonatal, hipocalcemia, policitemia y persistencias de shunts cardíacos fetales. (2-4,5)

4. Antecedentes.

2015	<p>Sevilay Topcuoglu et Al.</p> <p><i>“The relationship between the oxidative stress and the cardiac hypertrophy in infants of diabetic mothers”</i></p> <p>(5)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La capacidad antioxidante total, el estrés oxidativo total y el índice de estrés oxidativo se incrementan en la sangre del cordón umbilical de hijos de madres diabéticas. ✓ Existe una correlación directamente proporcional con el estrés oxidativo, los niveles de hemoglobina glicosilada materna la hipertrofia tabique ventricular en sístole-diástole y la masa del ventrículo izquierdo. ✓ El ambiente de hiperglicemia materna conlleva a incremento de las especies reactivas de oxígeno por peroxidación lipídica, glicosilación proteica y oxidación de la glucosa.
2016	<p>Ahmed A. Nassr et al.</p> <p><i>“Expected probability of congenital heart disease and clinical utility of fetal echocardiography in pregnancies with pre-gestational diabetes”</i></p> <p>(3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La hemoglobina glicosilada en el primer trimestre es el único predictor independiente de cardiopatías estructurales posnatales en hijos de madres con diabetes pregestacional, encontrando mayor incidencia de éstas alteraciones cuando la HbA1c en primer trimestre es mayor a 8%. ✓ La incidencia de cardiopatía es de 1.8% (HbA1c <8%), 14% (HbA1c 8-10%), 40% (HbA1c >10%) ✓ Las pacientes con diabetes pregestacional y hemoglobinas glicosiladas de primer trimestre mayores o iguales a 8%, deben someterse a ecocardiografía fetal avanzada independiente de cualquier otro factor materno asociado por la alta probabilidad de cardiopatía congénita. ✓ El tamizaje ecocardiográfico selectivo basado en los niveles de HbA1c de primer trimestre y hallazgos estructurales anormales en el 2do trimestre parece ser una estrategia precisa y costo efectiva para el diagnóstico prenatal de cardiopatías en lugar de realizar ecocardiografías de rutina a todas las pacientes diabéticas, siendo esta estrategia útil y aplicable en lugares de bajos recursos económicos y accesibilidad.
2017	<p>Xue Lin, MD, PhD et al.</p> <p><i>“Pregestational type 2 diabetes mellitus induces cardiac hypertrophy in the</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La diabetes genera una remodelación cardíaca caracterizada por el incremento de los niveles de colágeno, aumento de la fibrosis y una serie de eventos moleculares que terminan en la hipertrofia miocárdica desde etapas embrionarias; demostrado por un incremento de la activación de genes que codifican para la síntesis de proteínas relacionadas a hipertrofia

	murine embryo through cardiac remodeling and fibrosis" (6)	<p>como la cadena pesada de beta miosina (implicada en la contracción del miocardiocito), factores de crecimiento similares a insulina tipo 1, y proteínas de la matriz extracelular como la desmina y la adrenomodulina; además se encontró un incremento de la síntesis de colágeno y un incremento de genes que codifican para la síntesis de proteínas que inducen fibrosis como el factor de crecimiento tisular, osteopontina y galactina 3.</p> <p>✓ Existe una programación fetal desde etapas embrionarias inducida por diabetes materna para generar remodelamiento cardiaco fetal.</p>
2018	<p>Pinar Dervisoglu, et al.</p> <p><i>"Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the foetal heart: a cross-sectional study"</i> (2)</p>	<p>✓ El cambio estructural de mayor prevalencia en fetos de madres diabéticas fue la hipertrofia del tabique interventricular</p> <p>✓ La hipertrofia del tabique interventricular fue significativamente mayor en las pacientes con diabetes pregestacional (4 ± 2.1 mm) y gestacional (3.20 ± 0.1 mm) versus en el grupo control es decir pacientes no diabéticas (3.08 ± 1.2 mm)</p> <p>✓ El radio E/A (predictor de función diastólica) ventricular derecho fue significativamente más bajo en pacientes diabéticas (gestacional y pregestacional) que en el grupo control.</p> <p>✓ Debe realizarse monitoreo estricto del corazón fetal en busca de datos de disfunción diastólica.</p>
2020	<p>Grandhi Mrudhula Tejaswi et al</p> <p><i>"Fetal echocardiography at term in diabetic pregnancies helps predict the adverse neonatal outcome"</i> (4)</p>	<p>✓ La miocardiopatía hipertrófica es evidente desde las 24-32 semanas de gestación en madres con pobre control diabético.</p> <p>✓ Entre las 32 y 37 semanas se encontró leve tendencia a la hipertrófia cardíaca fetal en pacientes con adecuado control metabólico; sin embargo, ésta presentó una meseta de crecimiento en comparación con los fetos sometidos a pobre control metabólico donde la hipertrofia miocárdica y septal continuó empeorando hasta el nacimiento.</p> <p>La hipertrofia miocárdica es un marcador de control glicémico subóptimo y tiene asociación significativa con resultados perinatales adversos como: hiperbilirrubinemia, hipoglicemia, incremento estancia en unidad de cuidados intensivos neonatales (>7 días) y alteraciones cardíacas funcionales persistente en etapas posnatales.</p>

5. Marco Teórico:

5.1 Diabetes y embarazo

La diabetes gestacional es una condición secundaria a la intolerancia a los carbohidratos y al incremento de la resistencia a la acción de la insulina que se diagnostica y desarrolla por primera vez durante la gestación debido a la hiperestimulación de hormonas como cortisol, lactógeno placentario y niveles incrementados de progesterona-estradiol, la diabetes pregestacional por el otro extremo se origina por el deterioro inmunológico sobre las células beta pancreática que disminuye la secreción y producción de insulina y/o alteraciones a nivel molecular que ocasionan la pérdida de la sensibilidad de los receptores periféricos a la insulina . Se ha estimado que el 7% de los embarazos se complicarán con cualquier tipo de diabetes y que aproximadamente 86% serán mujeres con diabetes gestacional y 14% pregestacional (7,10,14).

Se estima que hasta 70% de las mujeres que cursaron con diabetes durante su embarazo desarrollaran diabetes tipo 2 en los próximos 22-28 años posterior a la finalización de la gestación, esta progresión es proporcional a la obesidad y la etnia ya que se ha estimado que 60% de las mujeres latinas desarrollaran diabetes tipo 2 en los próximos 5 años a la finalización de la gestación. Un estudio multicéntrico sobre hiperglicemia y resultados adversos perinatales (HAPO) demostró una relación continua entre los niveles de glucosa materna y nacimientos vía cesárea, peso fetal mayor a percentil 90, hiperinsulinemia fetal e hipoglicemia neonatal. (7,9)

Existe mayor asociación entre los niveles alterados de HbA1c y el desarrollo de preeclampsia en pacientes con diabetes tipo 1 por lo que el buen control metabólico desde antes de la gestación y en etapas tempranas de la misma se asocia a menor riesgo de preeclampsia e hipertensión gestacional (8,11).

La exposición intrauterina a un ambiente diabetogénico incrementa el riesgo en los recién nacidos a desarrollar posteriormente diabetes y obesidad por encima del riesgo atribuible únicamente a factores genéticos; existe múltiple evidencia que la descendencia de madres expuestas a cualquier tipo de diabetes tienen mayor riesgo de incremento de la resistencia a la insulina, diabetes y alteraciones en cuanto al neurodesarrollo (12,13).

5.2 Criterios diagnósticos de diabetes:

Organizaciones de expertos aceptan dos métodos para el diagnóstico de diabetes: la Asociación internacional de grupos de estudio sobre diabetes y embarazo (IADPSG) creó la estrategia de un paso, el cual es recomendado actualmente por la asociación americana de diabetes y la estrategia de dos pasos por Carpenter-Coustan es recomendada actualmente por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia.

Tabla 1. Criterios para diagnóstico de diabetes gestacional
ESTRATEGIA DE UN PASO
Curva de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos de glucosa anhidra
<ul style="list-style-type: none"> • Ayuno ≥ 92 mg/dL • 1h ≥ 180 mg/dL • 2h ≥ 153 mg/dL
ESTRATEGIA DE DOS PASOS
Paso 1: prueba de tolerancia sin ayuno con 50 gramos de glucosa anhidra
<ul style="list-style-type: none"> • 1h ≥ 140 proceder a paso 2
Paso 2: prueba de tolerancia en ayuno con 100 g de glucosa (Diagnóstico: si se cumplen al menos 2 criterios) Carpenter/Coustan
<ul style="list-style-type: none"> • Ayuno 95 mg/dL • 1h 180 mg/dL • 2h 155 mg/dL • 3h 140 mg/DI

La asociación internacional de diabetes y el grupo de estudio del embarazo recomienda el método de diagnóstico de un paso que consiste en administrar 75 gramos de glucosa anhidra y tomar mediciones horarias por dos horas posteriores a la curva, los puntos de corte se basaron en el estudio sobre la hiperglicemia y resultados adversos perinatales que incluían recién nacidos grandes para edad gestacional, niveles altos de péptido c y porcentaje de grasa neonatal mayor del percentil 90 (9,13)

En la estrategia de un paso el estudio puede completarse en una sola visita y en la estrategia de dos pasos se realiza una prueba en ayuna con una revaloración a la hora, la mayoría de las mujeres no requieren mayor intervención; sin embargo un 20% de ellas deben regresar otro día por una curva de tolerancia de tres horas. No existe diferencia significativa en cuanto a resultados adversos perinatales, maternos y neonatales al utilizar cualquiera de las dos estrategias. Este estudio toma como referencia los puntos de corte de la estrategia de un paso ya que está estandarizado utilizar esta aproximación diagnóstica en esta población (10,13). Existen altas tasas de infradiagnóstico de diabetes pregestacional por lo que se recomienda sospecharla en toda paciente con HbA1c mayor o igual 5.8% y confirmar su diagnóstico posterior a la finalización de la gestación (15).

Tabla 2. Criterios para diagnóstico de diabetes pregestacional

Glucosa plasmática en ayuna ≥ 126 mg/dL. (8 horas mínimo)
o
Glucosa plasmática en curva de tolerancia a las 2 horas ≥ 200 mg/dL (el test debe hacerse como describe la organización mundial de la salud con 75gr de glucosa anhidra)
o
A1C $\geq 6.5\%$
o
Paciente con síntomas, crisis por hiperglicemia o glucosa al azar ≥ 200 mg/dL

5.3 Metas de control glucémico:

La Asociación Americana de Diabetes recomienda metas similares de glucosa para mujeres con diabetes pregestacional y gestacional (7,13,10)

Tabla 3. Metas terapéuticas para el control glucémico		
Condición	Valores plasmáticos de referencia	
Diabetes Gestacional	Ayuno	≤ 95 mg/dL
	1h pos prandial	≤ 140 mg/dL
	2h pos prandial	≤ 120 mg/dL
	HbA1c	≤ 6 mg/dL
	Glucosa antes de dormir y en la madrugada	≤ 60 mg/dL
Diabetes Pregestacional	Ayuno	≤ 90 mg/dL
	1h pos prandial	≤ 130 mg/dL
	2h pos prandial	≤ 120mg/dL
	HbA1c	≤ 6 mg/dL
	Glucosa antes de dormir y en la madrugada	≤ 60 mg/dL

Durante el primer trimestre una HbA1c menor de 6% se asocia con menor resultados adversos perinatales, se debe de tomar en cuenta que en pacientes con diabetes tipo 2 la contribución de la glucosa en ayuna vs posprandial a los niveles de HbA1c es mayor a medida que el control declina, aumentando hasta un 70% en aquellas pacientes con HbA1c mayores a 10%, las glucosas en ayuna son mejor predictoras de macrosomía fetal que las posprandiales. (13)

5.4 Efectos de la diabetes sobre el corazón fetal

El sobrecrecimiento fetal está controlado por receptores de insulina, la hiperinsulinemia fetal conlleva a hiperestimulación del factor de crecimiento similar a insulina tipo I que genera hiperplasia e hipertrofia de las células miocárdicas, incrementando la síntesis de proteínas, glucógeno y síntesis de grasa en el corazón fetal sobre todo a nivel del tabique interventricular y de las paredes ventriculares ya que son ricos en este tipo de receptores generando una hipertrofia miocárdica septal y de las paredes derechas e izquierda ventriculares (14,16).

Al estudiar los diámetros cardíacos se ha encontrado niveles más bajo de radio E/A mitral y tricuspideo con elevación del índice de funcionamiento miocárdico global (TEI), mayores tiempos de relajación y contracción isovolumétrica más común desde etapas tempranas de la gestación y finalmente miocardiopatía hipertrófica que podría conducir a disfunción sistólica y diastólica la cual es más notoria hacia el tercer trimestre, lo que sugiere que la remodelación cardíaca inicia con alteración en los índices de función miocárdica y posteriormente las alteraciones estructurales serán más evidentes (18,19,20)

5.5 Remodelamiento cardíaco fetal

El remodelado cardíaco fetal ocurre cuando el corazón cambia su forma y estructura para adaptarse a un insulto. Se acompaña de diversos grados de disfunción cardíaca definidas como cambios en el funcionamiento óptimo cardíaco a nivel de contracción (sístole) y/o durante la relajación cardíaca (diástole). El objetivo principal de la ecocardiografía funcional fetal es cuantificar el grado de remodelado y disfunción cardíaca en aquellas condiciones fetales susceptibles de afectar la función miocárdica (21).

El diagnóstico de remodelado y disfunción cardíaca se debe basar en la integración y análisis de todos los parámetros morfométricos y funcionales,

describiendo los cambios de tamaño (cardiomegalia) y forma (forma de tamaño ventricular y auricular, y grosor de paredes miocárdicas) que se observen en la ecografía. Según si el parámetro alterado es un parámetro sistólico o diastólico, hablaremos de disfunción sistólica o diastólica (21).

5.6 Grados de remodelamiento y disfunción cardíaca:

- Función cardíaca normal: si todos los parámetros de valoración son normales
- Disfunción cardíaca leve: cuando existe un parámetro de disfunción cardíaca alterado.
- Disfunción cardíaca moderada: cuando existen 2 o más parámetros de función cardíaca alterada
- Disfunción cardíaca severa: más de 2 parámetros de la función cardíaca alterados incluyendo una fracción de eyección menor al 50%
- Fallo cardíaco cuando exista presencia de hidrops junto con 2 o más parámetros de función cardíaca alterados

6. Planteamiento del problema.

Existe una relación directamente proporcional entre la remodelación cardíaca fetal y el mal control metabólico materno; también se han observado estos cambios eco cardiográficos en fetos hijos de madres diabéticas con buen control glucémico y sin necesidad de tratamiento farmacológico considerando vías alternas fisiopatológicas; como el incremento de radicales libres por estrés oxidativo con mayor actividad metabólica y reacciones de óxido- reducción celular.

Debido a lo anterior, formulamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la correlación entre la remodelación cardíaca fetal y el control glucémico en embarazadas diabéticas?

7. Justificación.

La diabetes incrementa el riesgo a corto y largo plazo de resultados adversos perinatales tanto maternos como fetales. Se ha demostrado que la hiperglicemia y la hiperinsulinemia fetal son los principales promotores de los cambios estructurales y funcionales en diversos órganos fetales, siendo una de las dianas principales el sistema cardiovascular. En los últimos estudios se ha evaluado la vía del estrés oxidativo y el incremento de los radicales libres de oxígeno producido por el metabolismo anormal de la glucosa independiente del uso de fármacos para su control y del tipo de diabetes (2-4,6).

La exposición fetal a un ambiente intrauterino diabetogénico ha sido reconocido como un factor de riesgo que predispone a un doble impacto en el corazón fetal: en primer lugar durante la embriogénesis tiene efectos teratogénicos que aumentan la incidencia de anomalías cardíacas estructurales mayores y en segundo lugar tiene mayor riesgo de desarrollar miocardiopatía fetal caracterizada por hipertrofia miocárdica asimétrica la cual se hace más evidente en el tercer trimestre y en casos seleccionados puede culminar en diversos grados de disfunción sistó- diastólica y falla circulatoria. (2,5,6)

Este estudio nos brindó información estadística del impacto que tiene la exposición a la diabetes sobre el funcionamiento y estructura cardíaca y determinó el tipo de relación entre el control glicémico y el remodelamiento cardíaco con sus efectos circulatorios intrauterinos.

Se realizó un estudio retrospectivo que nos permitió describir el control metabólico en pacientes diabéticas gestacionales y pregestacionales y su efecto sobre la función cardíaca fetal, se determinó indirectamente si el control metabólico previene la disfunción cardíaca fetal y se comprobó el porcentaje mínimo de control glucémico requerido.

Se contó con los recursos necesarios ya que está normado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre dar seguimiento con ecocardiografía fetal a todos los embarazos de pacientes diabéticas por el servicio de cardiología pediátrica y además se contó con el seguimiento en cuanto a control de los niveles de glicemia pre y posprandiales y vigilancia de metas terapéuticas.

En este estudio observamos una relación estrecha entre el control metabólico con el remodelamiento cardíaco fetal, lo cual sirvió de base para formular nuevas hipótesis que deberán ser investigadas con diseños de investigación específica, además de que aportan información sobre una herramienta diagnóstica de seguimiento para pacientes con embarazadas diabéticas.

8. Objetivo General

Determinar la correlación entre el control glicémico y la remodelación cardíaca fetal.

9. Objetivo específico

En pacientes diabéticas embarazadas conocer:

- ✓ Los cambios ecocardiográficos estructurales y funcionales en fetos hijos de madres diabéticas.
- ✓ El control, glicémico.
- ✓ Los cambios estructurales y funcionales del corazón fetal

9.1 Objetivo secundario

- ✓ Identificar la aplicación del porcentaje de glicemias en meta terapéutica con respecto del estándar de oro hemoglobina glicosilada.

10. Hipótesis.

El control glicémico tiene una correlación significativa con el remodelamiento cardíaco fetal

11. Metodología.

11.1 Diseño y tipo de estudio

Cohorte histórica

11.2 Población de estudio

Pacientes embarazadas con diabetes (gestacional y pre gestacional) que ingresaron al servicio de Medicina Materno fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y que se realizaron al menos una ecocardiografía fetal por el servicio de Cardiología Pediátrica.

11.3 Criterios de inclusión

- Pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes (gestacional y pre gestacional) que se atendieron en el servicio de medicina materno fetal y que contaron con ecocardiografía fetal.

11.4 Criterios de exclusión

- Pacientes con trastorno genético del feto.

12. Operacionalización de Variables

Variable	Tipo	Definición	Indicador
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido de vida desde nacimiento hasta el momento en que se realizó la investigación	Numérico
Estado nutricional	Cualitativa nominal	Utiliza peso y talla para su cálculo. Valor estado nutricional	Normal Sobrepeso Obesidad Desnutrición
Remodelamiento cardíaco	Cualitativa nominal	Cambios funcionales del corazón que se producen durante el desarrollo del feto	Ver variables de función cardíaca
Control metabólico			
Porcentaje de glicemia en meta terapéutica	Cuantitativa continua	Promedio en porcentaje de glicemias en meta terapéutica que presenta durante el tercer trimestre	Numérico
Hemoglobina glicosilada	Cuantitativa continua	Prueba bioquímica utilizada para determinar valores promedios de glucosa sanguínea (últimos 3 meses)	Mayor de 6.5% Menor de 6.5%
Uso de insulina	Cualitativa dicotómica	Hormona peptídica sintética que permite la utilización de glucosa por los tejidos para regular el metabolismo de los carbohidratos	Si No
Uso de biguanida	Cualitativa dicotómica	Es un fármaco tipo biguanida que incrementa la sensibilidad de los tejidos por la insulina	Si No

Control de dieta	Cualitativa dicotómica	Dieta calculada en dependencia de las calorías necesarias para un adecuado balance de nutrientes que permita manutención de niveles de carbohidratos adecuados	Si No
Evaluación de la contractilidad del corazón			
Cálculo E/A ratio	Cuantitativa continua	Marcador de la función del ventrículo, representa la relación entre el flujo sanguíneo de máxima velocidad en la diástole temprana (onda E) y el flujo sanguíneo de máxima velocidad en la diástole tardía representado por la contracción auricular (onda A)	Milímetros
Evaluación de la salida de la aorta			
Índice de TEI	Cuantitativa continua	Evalúa el rendimiento ventricular global,	Numérico
Disfunción cardíaca			
Función cardíaca	Cualitativa ordinal	Valoración del funcionamiento cardíaco global tanto en sístole como en diástole	Normal Disfunción leve Disfunción moderada Disfunción severa Falla cardíaca
Resultados adversos perinatales			
Hiperbilirrubinemia	Cualitativa dicotómica	Incremento de los valores de bilirrubina en sangre fetal	Si No
Asfixia	Cualitativa dicotómica	Injuria grave que causa encefalopatía hipóxico-isquémica.	Si No
Hipoglicemia	Cualitativa dicotómica	Trastorno metabólico caracterizado por niveles bajos de glicemia en el neonato	Si No
Disfunción cardíaca	Cualitativa dicotómica	Deterioro en el funcionamiento cardíaco	Si No

13. Método

La investigación fue aprobada por los comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se registraron las variables de estudio de los expedientes clínicos de pacientes embarazadas que cumplieron con los criterios de selección atendidas en el servicio de Materno Fetal. Se registraron las siguientes variables: Edad materna, antecedentes personales de diabetes, antecedentes de cardiopatía congénita, control glicémico: de acuerdo a las metas propuestas por Diabetes AA. Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Control glucémico adecuado: glicemia ayuna < 95mg/dL, 1 hora posprandial <140mg/dL y 2h posprandial <120, HbA1c <6.5%; se tomó como referencia el porcentaje de glicemias promedio que presentaban en meta terapéutica durante las visitas de seguimiento, se valoró el uso de tratamiento farmacológico hipoglicemiante, y características ecocardiográficas fetales: se incluyeron todas las variables funcionales y estructurales para realizar análisis estadístico y se valoró el comportamiento de los índices de función cardíaca así como el grado de remodelamiento.

14. Procesamiento y análisis estadístico

La base de datos se generó en el programa de cómputo Microsoft Excel® (USA) con ayuda de una plantilla de recolección de datos codificada para el propósito del estudio. El análisis estadístico se realizó en los programas Excel® y MATLAB® (USA) con licencias vigentes. Se probaron los supuestos de normalidad, linealidad y homocedasticidad para decidir aplicar estadísticos paramétricos, no paramétricos o transformar las variables tanto para el análisis medular como el descriptivo y el pre-análisis. El análisis de correlación entre las variables de estudio se realizó con prueba Rho de Spearman. La concordancia entre niveles glicémicos por dextrostix con los niveles séricos de hemoglobina glucosilada con prueba Kappa de Cohen. El nivel de significancia fue de $\alpha = 0.05$ para las pruebas estadísticas (grado de significación, valor p).

15. Resultados

Se evaluaron 81 embarazos de feto único en pacientes entre 28 y 48 años con estaturas entre 144 y 187 cm. Sus pesos previos a la gestación se reportaron entre 51 y 111 kilos con índice de masa corporal (IMC) previo a la gestación entre 21.7 y 43.3 con una proporción de 0.80 de sobrepeso y obesidad. Sólo hubo 4 embarazos concebidos por *in vitro* y no hubo otras concepciones asistidas; la mayoría de los embarazos fueron espontáneos. Sólo 7 fueron hipertensas crónicas. La edad de gestación en su primera visita al servicio de Medicina Materno Fetal abarcó de las 6 hasta las 35 semanas cumplidas y la mayoría con diabetes tipo gestacional. Estas características de la cohorte al ingreso se presentan en la **tabla 1**.

Sólo se contaron 17 registros en el expediente clínico para el peso materno en la primera visita al servicio de Medicina Fetal y 14 en las consultas subsecuentes. Esta variable se excluyó del análisis por número insuficiente.

Durante el seguimiento de la cohorte se registraron, por cada paciente: de 0 a 7 consultas subsecuentes, moda de 3 consultas, entre las 7 y 40 semanas de gestación (**n.b.** no hubo consultas subsecuentes en 4 pacientes); del 20% al 100% los porcentajes de glicemias en meta terapéutica (sólo 2 valores no registrados entre 227 consultas totales); de 0 a 3 determinaciones de HbA1c entre las 6 y 36 semanas de gestación, moda de 1 medición, 80 mediciones totales con valores entre 4.5% y 10.8% (9 embarazos sin examen de laboratorio); de 1 a 4 ecocardiogramas fetales entre las 16 y 37 semanas de gestación, moda de 1, cuyo puntaje **HUHTA** resultó entre 7 y 10 (8 datos faltantes entre 123 estudios en 81 pacientes). En total, 69 embarazos tuvieron registro de 207 porcentajes de glucosa en meta, 78 determinaciones de HbA1c y 109 ecocardiogramas fetales. En la **Figura 1** se ilustra en resumen el seguimiento de la cohorte.

La mayoría llevaron control sólo con dieta; el tratamiento farmacológico se indicó en 31 embarazos (proporción de 0.38), de los cuales 22 fue biguanida sola, 5 insulina sola y 4 insulina más biguanida.

Se perdieron del seguimiento al nacimiento 15 embarazos (proporción de 0.19, **Figura 1**) que no se resolvieron en la Institución; en los 66 que sí, hubo 3 muertes neonatales (proporción de 0.04), 2 de ellas < 1 semana posparto; no hubo óbitos.

La edad de gestación al nacimiento estuvo entre las 29 y 41 semanas de gestación con 19 (proporción de 0.29) nacimientos prematuros. El peso al nacimiento osciló entre 1305 y 3900 gramos; los puntajes-Z mostraron una desviación en los cuartiles altos (**Figura 2**), con 8 neonatos (proporción de 0.12; IC95 0.04 a 0.20) GEG > percentil 90^o y 6 neonatos GEG > percentil 95^o (proporción de 0.09; IC 95 0.02 a 0.16). Hubo 12 neonatos con morbilidades (proporción de 0.18; IC95 0.09 a 0.27), a saber: 6 hipoglicemia, 2 hiperbilirrubinemia y 4 asfixia perinatal; 3 de ellos resultaron en las muertes neonatales mencionadas.

Entre los 66 recién nacidos registrados, se contaron 7 (proporción de 0.11; IC95 0.03 a 0.18) con malformación cardiaca, todos con diagnóstico prenatal.

El coeficiente de correlación entre el porcentaje de glicemias en meta terapéutica y los niveles de HbA1c medidos dentro de un lapso de 3 meses entre ambas pruebas fue de $r = -0.48$ ($p < 0.001$, prueba de Spearman; **Figura 3a**). Con base en el estándar de oro, un punto de corte de 6.5% para la HbA1c, se clasificó descontrol glicémico en 46 determinaciones de 272 (16.9%) y el porcentaje de glicemias en meta terapéutica tuvo un desempeño significativamente como discriminante por un área bajo la curva ROC igual a 0.80 (IC95 0.75 a 0.86; **Figura 3b**). Bajo este análisis, el punto óptimo de la curva ROC fue 60% de glicemias en meta terapéutica con una sensibilidad de 43% (IC95 29% a 58%, 1-especificidad 2% (0% a 3%).

Todos los parámetros individuales de función de llenado ventricular, así como la relación de velocidad máxima radio E/A de función diastólica global presentaron correlación con el avance de la edad gestacional, excepto la valoración del índice de función sistólica miocárdica global (índice de TEI) el cual fue independiente de la edad gestacional (**Anexo 2, Tabla A2a**). Se encontró relación entre la velocidad de llenado ventricular activo (onda a) y el índice de función miocárdica global (TEI) del ventrículo derecho, así como también entre los radios de velocidad de llenado máximo del ventrículo derecho (E/A der) y los índices de función miocárdica global (TEI) derechos e izquierdo y de función diastólica izquierda (E/A izquierdo). Los índices de función miocárdica global (TEI izquierdo), las velocidades de llenado (onda A y onda E) y el radio de función diastólica ventricular izquierdo son independientes entre sí (**Anexo 2 Tabla A2b**).

El porcentaje de glicemias en meta terapéutica tuvo relación significativa con los índices de función miocárdica, excepto con la velocidad de llenado pasiva del ventrículo derecho y la función miocárdica del mismo (**Tabla 2**); se grafican algunos ejemplos en la **Figura 4**

Al valorar esta relación por trimestre (**Tabla 3**) encontramos que hacia el tercer trimestre incrementa el grado de correlación entre el porcentaje de glicemias maternas en meta terapéutica con los índices de función miocárdica global derecha e izquierda (TEI der e izquierda) así como con las velocidades de llenado diastólico máximo derechas e izquierdas (onda A izquierda, onda E izquierda, onda A derecha, onda E izquierda).

Existió una relación directa entre los índices de función miocárdica individuales con la HbA1c pero no en cuanto a la velocidad de llenado ventricular derecho (E/A) y el índice de TEI derecho; los niveles de HbA1c mayores a 6.5% tuvieron relación con la onda activa de llenado ventricular derecho y el radio E/A izquierdo (**Tabla 4**).

Al realizar la correlación por trimestre se encontró que la HbA1c mantenía relación con los índices de función miocárdica global y diastólica hacia el tercer trimestre y en segundo trimestre solamente se relacionó con la fase de llenado activo del ventrículo derecho y el índice de TEI izquierdo (**Tabla 5**).

No se realizó análisis estratificado de primer trimestre por número insuficiente de observaciones. No se realizó análisis de variables como TAPSE, MAPSE, grosor del tabique interventricular, grosor de las paredes libres de ambos ventrículos, índice cardiorácico y disfunción cardíaca porque el número de observaciones al realizar la ecocardiografía fetal fue muy limitado, además el puntaje de HUHTA utilizado como perfil para supervivencia cardiovascular solo se mantuvo en 7 en un caso asociado a cardiopatía congénita severa en el resto sus valores no afectaban el pronóstico fetal.

15.1 Análisis multivariable:

Los niveles de HbA1c tienen valor predictivo significativo sobre la función ventricular izquierda específicamente el TEI izquierdo, Radio E/A izquierdo y onda A derecha, nuestros hallazgos muestran que no se debe descartar el efecto de otras variables con capacidad de impacto sobre el desarrollo de corazón fetal los cuales han sido ampliamente descritos en la literatura médica.

- a. Índice miocárdico **TEI fetal izquierdo**: El efecto del nivel de control/descontrol en cada paciente fue independiente del tipo de diabetes ($p = 1.000$). El efecto por paciente fue fijo para la pendiente y aleatorio para la intersección ($p < 0.001$); de esta manera se corroboró el supuesto para observaciones correlacionadas por paciente, sólo que fue constante durante la gestación para cada paciente. El efecto por separado de la HbA1c y el porcentaje de glicemias en meta terapéutica fue principalmente para las mediciones realizadas dentro de 3 meses de la ecocardiografía fetal ($p < 0.001$). La HbA1c y el porcentaje de glicemias en meta terapéutica dentro de 3 meses de la ecocardiografía fetal tuvieron efecto aditivo estadísticamente significativo ($p = 0.001$); sin embargo, con base en el estadístico T , la HbA1c

tuvo mayor efecto ($T = 5.6$) que el porcentaje de glicemias en meta terapéutica ($T = 1.0$), indicando que existe correlación significativa conjunta de ambos índices de control glicémico con el índice de TEI izquierdo, pero que la HbA1c es superior al porcentaje de glicemias en meta terapéutica. Este fue el modelo final (**Tabla 4**), ya que este efecto aditivo fue independiente del trimestre en que se realizó la ecocardiografía fetal ($p = 0.192$). Aunque la frecuencia cardiaca fetal (FCF, expresada en puntaje-Z) pudo asociarse de forma aislada con el índice de TEI izquierdo ($p = 0.028$), no tuvo aportación significativa para el modelo final ($p = 0.446$).

- b. Índice miocárdico **E/A fetal izquierdo**: Similar al índice TEI izquierdo, el efecto del nivel de control/descontrol por paciente fue significativamente fijo para la pendiente y aleatorio para la intersección ($p < 0.001$), principalmente para las mediciones dentro de 3 meses de la ecocardiografía fetal ($p < 0.001$) e independiente del tipo de diabetes ($p = 1.000$). Asimismo, el efecto aditivo entre la HbA1c y el porcentaje de glicemias en meta terapéutica medidos dentro de 3 meses de la ecocardiografía fetal fue estadísticamente significativo ($p = 0.001$); resultando mayor el efecto de la HbA1c ($T = -3.9$) que el efecto del porcentaje de glicemias en meta terapéutica ($T = -1.6$). A diferencia del índice de TEI izquierdo, el modelo del índice E/A izquierdo sí tuvo contribución significativa por la FCF y por el trimestre del embarazo en que se realizó la ecografía ($p < 0.001$); este último, con un efecto mayor ($T = -4.9$) que los índices de control glicémico (v. *supra*). El modelo final se presenta en la **Tabla 4**.
- c. **Onda-A derecha fetal**: A diferencia de los índices previos, esta onda estuvo principalmente determinada, por tamaño del efecto, por el trimestre del embarazo en que se realizó la ecografía ($T = -3.0$) y la FCF ($T = 2.7$); aunque la HbA1c y el porcentaje de glicemias en meta terapéutica tuvieron un efecto aditivo, fue similar entre ellos y sin preponderancia ($T = -0.8$ ambos). Similar a los otros índices, el efecto del nivel de control/descontrol por paciente fue significativamente aleatorio para la intersección, pero fijo para la pendiente

($p < 0.001$), principalmente para las mediciones dentro de 3 meses de la ecocardiografía fetal ($p < 0.001$) e independiente del tipo de diabetes ($p = 0.666$). El modelo final se presenta en la **Tabla 4**.

16. Discusión

Una fortaleza de nuestro estudio fue la validación del porcentaje de glicemias en meta terapéutica como prueba de detección de descontrol, respecto del estándar de oro HbA1c < 6.5% (Diabetes AA. Standards of Medical Care in Diabetes 2020). Con base en el análisis de desempeño, los autores concluimos que < 60% de glicemias en meta terapéutica al momento de la consulta subsecuente, puede ser estandarizado como nuevo punto de corte para control intrahospitalario. Por el contrario, en pacientes con valores superiores, la indicación de hospitalización deberá basarse en el valor de HbA1c.

Los parámetros individuales de función miocárdica diastólica (onda A, onda E) y el radio E/A mostraron mayor relación a medida que avanza la edad gestacional hacia el tercer trimestre, esto sumado a que se encontró que a medida que disminuía el porcentaje de glicemias en metas terapéuticas y se incrementaban los niveles de HbA1c hay mayor tendencia a disminución del radio E/A con incremento progresivo de la onda A que representa el llenado activo implicando que en éstos fetos existe una mayor contracción auricular como mecanismo compensador para incrementar la precarga ya que hay una menor relajación del ventrículo en fetos hijos de madres diabéticas representada por la manutención o descenso de la onda E haciendo que exista una disminución del radio E/A y a un incremento del índice de TEI izquierdos más evidente en tercer trimestre, lo que indica mayor tendencia a la alteración global (diastólica y sistólica) de la función cardíaca ventricular izquierda, este hallazgo coincide con Cem Yasar Sanhal et al²³ quienes además aportaron que existía correlación proporcional entre el incremento en los valores del TEI izquierdo y la tendencia a nacer hipertrófico. Esto está en acuerdo a la teoría de que el hiperinsulinismo fetal causado por hiperglicemia materna es capaz de estimular los receptores de crecimiento similares a insulina y generar mayor organomegalia y fetos grandes para edad gestacional.

El porcentaje de metas terapéuticas tuvo relación significativa con los índices de función miocárdica, excepto con la velocidad de llenado pasiva del ventrículo

derecho y la función miocárdica global del mismo, es hipótesis de los autores que en estos fetos la mayor tendencia al deterioro de la función miocárdica se expresó directamente en el ventrículo izquierdo (TEI y E/A izquierdos). Al valorar esta relación por edad gestacional encontramos que hacia el tercer trimestre incrementó el grado de correlación entre el porcentaje de glicemias maternas en meta terapéutica con los índices de función miocárdica global derecha e izquierda (TEI, ambos lados) así como con las velocidades de llenado diastólico máximo derechas e izquierdas. Estos hallazgos nuestros coinciden con Pinar Dervisoglua, Mustafa Kosecik et al², quienes encontraron que los cambios de remodelación miocárdica diastólica y sistólica fueron más evidentes hacia el tercer trimestre de la gestación comparando población diabética vs euglicémicas.

El incremento de la HbA1c mantuvo una relación con el incremento de la onda A del ventrículo derecho de manera gradual desde segundo hacia el tercer trimestre, en cambio la onda A del ventrículo izquierdo no tuvo relación con la HbA1c en segundo trimestre pero sí hacia tercer trimestre junto con sus otros índices de función sistólica-diastólica; esto podría explicarse secundario a una repercusión gradual de la hiperglicemia hacia el ventrículo derecho desde etapas más tempranas de la gestación el cual mantiene mayor trabajo cardíaco en etapas

fetales en condiciones fisiológicas el cual se ve aún más incrementado en fetos hijos de madres diabéticas por el incremento de las resistencias vasculares placentarias. Congruente con nuestro estudio, Rychik 2004, Watanabe et al. 2009, encontraron mayor alteración de los radios E/A ventriculares derechos desde etapas tempranas de la gestación. Sin embargo, sería necesario realizar un estudio comparativo con embarazadas sin diabetes para determinar el grado de variación de la contracción auricular en segundo trimestre y definir normalidad

Se encontró que los índices de función miocárdica y diastólica eran independientes entre sí en el ventrículo izquierdo (índice de TEI y radio E/A); es hipótesis de los investigadores que este hallazgo es secundario a que en esta población la *compliance* ventricular se encuentra disminuida haciendo que el índice

de TEI sea mejor evaluador de la función sistólica ventricular que diastólica la cual dependerá mayormente de la contracción auricular activa generando que sus alteraciones pudieran presentarse de manera independiente; sin embargo es necesario realizar estudios prospectivos que valoren mejor esta relación y que se pueda medir la *compliance* ventricular correlacionándola con los tiempos de relajación y contracción isovolumétrica.

Una fortaleza de nuestro estudio fue la solución a las limitantes de la cohorte. La primera limitante fue el número de sujetos reclutados en la cohorte, si bien, no se estipuló tamaño mínimo de muestra; esta limitante fue superada por el número de observaciones obtenidas para las variables en estudio, ya que algunas embarazadas aportaron más de una observación a lo largo de la gestación. Esta solución, sin embargo, plantea otro dilema: las observaciones de la misma paciente podrían estar correlacionadas entre sí ocasionando un sesgo en los resultados. El análisis multivariable resuelve este dilema al corroborar un efecto aleatorio por cada paciente en las intersecciones de los modelos, pero no en la pendiente; o sea, que con respecto del control glicémico, estas pacientes se comportan significativamente diferente entre ellas, pero de forma constante para sí mismas. En términos coloquiales y a manera de inferencia para la población en estudio: la embarazada diabética que inicie su atención bien controlada, es de esperar esa misma conducta a lo largo de la gestación; por el contrario, la que inicie su atención en descontrol, no es de esperar que modifique su conducta en lo que reste del embarazo. Se justifica investigar intervenciones efectivas en estos sujetos descontrolados para modificar su conducta a lo largo de la gestación; que, además, resultó independiente del tipo de diabetes, sugiriendo hipotéticamente un origen conductual y no metabólico. Por otro lado, este efecto mixto por clústeres de pacientes permite inferir validez al análisis de correlación y desempeño para el porcentaje de glicemias en meta terapéutica con respecto de la HbA1c; aportación paralela, pero primordial de este estudio. Sobre este asunto, el efecto menor del porcentaje de glicemias en meta terapéutica frente a la HbA1c en los modelos multivariados de índices izquierdos, apoya la recomendación de basarse en HbA1c para control agresivo en embarazadas con 60% de glicemias en meta terapéutica, en función del

remodelamiento cardiaco fetal. En este sentido, Una característica de este estudio fue que se correlacionaron niveles de glucosa y HbA1c maternos con valores de función miocárdica fetal, aportando evidencia de asociación y gradiente significativos entre ambos tipos de variable; esto tiene valor como criterio científico de causalidad o daño, mas no se definió normalidad para la función miocárdica de estos fetos ni puntos de corte para estos índices porque escapa al alcance de la pregunta de investigación. Sin embargo, nuestros resultados justifican investigaciones futuras al respecto; por ejemplo, definir normalidad o puntos de corte para intervención médica con base en la predicción o prevención de eventos perinatales adversos, tales como la hipertrofia al nacer y morbimortalidad neonatal. Otra aportación relevante de nuestro estudio fue que el nivel de control/descontrol glicémico en la embarazada tuvo efecto primordial sobre corazón fetal izquierdo, pero secundario sobre el derecho. Hipotéticamente, esto puede deberse al efecto mixto de la diabetes en el embarazo: el hiperinsulinismo secundario a la hiperglicemia materna afecta principalmente al corazón fetal izquierdo; mientras que el estrés oxidativo basal de la embarazada diabética afecta selectivamente al corazón fetal derecho, que es el dominante en la vida fetal y sujeto más factores de remodelación cardiaca. Se puede abrir una línea de investigación futura al respecto. Por otro lado, resultó relevante que los índices de función diastólica fetal fuesen modificados principalmente por el trimestre de la gestación y la FCF; entre tanto que la función miocárdica global fetal izquierda no, sólo estuvo afectada por el nivel de control/descontrol glicémico materno. Nuestros resultados indican que el índice de

TEI izquierdo es el más sensible a la remodelación cardiaca fetal secundaria a descontrol glicémico. Se sugiere enfocar, mas no limitar, las investigaciones futuras a este índice en fetos de madres diabéticas.

En suma, los resultados coinciden con la teoría de que en estos fetos hay un incremento del estrés oxidativo que media alteraciones estructurales y funcionales en los índices de función miocárdica. Se justifican estudios prospectivos que amplíen la información obtenida al respecto de nuestra población. El uso del porcentaje de glicemias en meta terapéutica ha sido validado para su uso estandarizado y en conjunto con la HbA1c. Además, la embarazada diabética que

inicie su atención bien controlada se espera mantenga ese mismo patrón a lo largo de toda la gestación; por el contrario, la embarazada que inicia con descontrol mantendrá este patrón hasta final de su gestación, por lo que se deberán realizarse intervenciones médicas e incrementar la consejería para modificar su conducta. Con base en los resultados del análisis previo, se seleccionaron los índices TEI izquierdo, E/A izquierdo y la onda A derecha como variables independientes para ser modeladas por las variables predictoras HbA1c y porcentaje de glicemias en meta terapéutica.:

Limitaciones del estudio

Lamentablemente en el expediente clínico no se describieron los cambios anatómicos del corazón durante el embarazo, por lo que se incluyeron únicamente parámetros ecocardiográficos de evaluación de la función cardíaca.

17. Conclusiones

Hay una correlación significativa entre el control glicémico y la remodelación cardiaca fetal. Esta varía según el trimestre de la gestación y se manifiesta de forma diferencial con respecto de la función miocárdica diastólica o global. Los resultados coinciden con la teoría de que en estos fetos hay un incremento del estrés oxidativo que media alteraciones estructurales y funcionales en los índices de función miocárdica. Se justifican estudios prospectivos que amplíen la información obtenida al respecto de nuestra población. El uso del porcentaje de glicemias en meta terapéutica ha sido validado para su uso estandarizado y en conjunto con la HbA1c.

La HbA1c y el porcentaje de glicemias en metas en los modelos multivariados ambos tuvieron relación con los índices de función miocárdica; sin embargo el efecto de la HbA1c es mayor en comparación con el porcentaje de control glicémico por lo cual se recomienda basarse en HbA1c para control más exhaustivo en embarazadas con 60% de control metabólico y evitar el remodelamiento cardíaco.

El índice de TEI izquierdo es el parámetro más sensible e independiente relacionado a descontrol glucémico, en cambio los indicadores de llenado ventricular si se modifican en dependencia del trimestre de la gestación y la frecuencia cardíaca fetal.

18. Recomendaciones

1. Se debe de intensificar medidas de intervención para modificar conductas en pacientes con descontrol metabólico y disminuir su riesgo de afectación cardíaca fetal

2. Porcentajes de glicemia en meta terapéutica por debajo del 60% es una buena práctica su ingreso a hospitalización y considerar su HbA1c alterada; en pacientes con control metabólico mayor deberá individualizar su decisión de ingreso en dependencia de características maternas, toma de HbA1c, resultados de laboratorio, biometrías de crecimiento, cambios ecocardiográficos fetales y pruebas de bienestar fetal.

3. Es necesario estandarizar un protocolo de actuación en cuanto a manejo y seguimiento de las pacientes con diabetes sobre todo las de mayor difícil control donde se ofrezca consejería sobre dieta, uso adecuado de medicamentos, automonitoreo, manejo multidisciplinario y un seguimiento más estrecho para evitar complicaciones y remodelamiento cardiaco fetal.

19. Bibliografia:

1. Teresa A. Hillier, M.D., Kathryn L. Pedula, M.S., Keith K. Ogasawara, M.D et al, A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening, The New England Journal of Medicine, Marzo 2021.
2. Pinar Dervisoglu, Mustafa Kosecik & Serkan Kumbasar, Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the foetal heart: a cross-sectional study, Journal of Obstetrics and Gynaecology, Enero 2018.
3. Ahmed A. Nassr, Sherif A. El-Nashar, Sherif A. Shazly, Wendy M. White, Brian C. Brost, Expected probability of congenital heart disease and clinical utility of fetal echocardiography in pregnancies with pre-gestational diabetes, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, Febrero 2017
4. Grandhi Mrudhula Tejaswi, Jyothi Samanth, Akhila Vasudeva, et al, Fetal echocardiography at term in diabetic pregnancies helps predict the adverse neonatal outcome, Results of a prospective observational study from South India, Indian Heart Journal, Octubre 2020..
5. Sevilay Topcuoglu, Guner Karatekin, Taner Yavuz, Didem Arman, Ays,em Kaya , Tugba Gursoy, Fahri Ovali, The relationship between the oxidative stress and the cardiac hypertrophy in infants of diabetic mothers, International Diabetes Federation, Elsevier, Abril 2015.
6. Xue Lin, MD, PhD; Penghua Yang, PhD; E. Albert Reece, MD, PhD, MBA; Peixin Yang, PhD, Pregestational type 2 diabetes mellitus induces cardiac hypertrophy in the murine embryo through cardiac remodeling and fibrosis, American Journal of Obstetrics & Gynecology, Elsevier, 2017.
7. Aaron B. Caughey, MD, PhD, and Mark Turrentine, MD, C ommittee on Practice Bulletins— Obstetrics, ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus, Obstetrics & Gynecology, February 2018.
8. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al. Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Optimal glycemic control, preeclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. Diabetes Care 2011;34:1683–1688

9. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. HAPO Study. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *NEJM* 2008.
10. Diagnostico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. Mexico: Secretaria de Salud, Publicado por CENETEC, Instituto Mexicano de Seguridad social, 03 de Noviembre 2016, <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
11. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995;44:586–91. (Level II-3)
12. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al, Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208–2211
13. Aoife M. Egan, MB, BCh, PhD; Margaret L. Dow, MD; and Adrian Vella, MD, A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy, Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2020
14. Mohammed Al-Biltagi, Osama El razaky, Doaa El Amrousy, Cardiac changes in infants of diabetic mothers, *World J Diabetes*. 2021
16. Yefet E, Jeda E, Tzur A, Nachum Z. Markers for undiagnosed type 2 diabetes mellitus during pregnancy-A population-based retrospective cohort study. *J Diabetes* 2020.
17. Anna B. Gonzalez MD, Luciana Young MD, Jennifer A. Doll PhD, Gina M. Morgan MS, Susan E. Crawford MD, and Beth A. Plunkett MD, MPH, Elevated neonatal insulin-like growth factor I is associated with fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic women, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2014
18. Mehdi Ghaderian, MD, Mehrnaz Hemmat, MD, Samin Behdad, MD, Mohsen Saeedi, PhD and Farzad Shahsanaei, MD, Fetal Cardiac Functional Abnormalities Assessed by Echocardiography in Mothers Suffering Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis, 2020
19. Joana O. Miranda, MD, Rui J. Cerqueira, MD, Carla Ramalho, MD, PhD, Jose Carlos Areias, MD, PhD, and Tiago Henriques-Coelho, MD, PhD, Porto, Portugal, Fetal Cardiac Function in Maternal Diabetes: A Conventional and Speckle-Tracking Echocardiographic Study, the American Society of Echocardiography, 2017.
20. Noirin E. Russell MRCPI, Michael Foley FRCOG, Brendan T. Kinsley FRCPI, Richard G. Firth FRCPI, Mary Coffey SRN and Fionnuala M. McAuliffe MD, Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008

21. Paulo Zielinsky and Antonio Luiz Piccoli, Myocardial hypertrophy and dysfunction in maternal diabetes, Early Human Development, 2012
22. O. Gómez, M. Bennasar, F. Crispi, N Masoller, E. Marimon, M Pérez, MC Escobar*, JM. Martínez Ecocardiografía fetal, Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelon, 01/01/2018.
23. Cem Yasar Sanhal, et al, Assessment of fetal myocardial performance index in women with pregestational and gestational diabetes mellitus, Department of Perinatology, Zekai Tahir Burak Women's Health Care, Training and Research Hospital, Ankara, Turkey,2016.

20. Tablas

Variable	Valor*
Edad materna (años)	35.8 (32.6 – 38.7)
Estatura materna (cm)	159 (153 – 162)
Peso pregestacional (kg)	72.0 (66.5 – 82.3)
Índice de masa corporal previo	29.2 (26.0 – 31.7)
Tipo de concepción	
Espontánea	77 (0.95)
Fertilización <i>in-vitro</i>	4 (0.05)
Hipertensión crónica	7 (0.09)
Semanas de gestación en 1ª visita	22.9 (15.0 – 28.7)
Tipo de diabetes	
Tipo 1	5 (0.06)
Tipo 2	11 (0.14)
Gestacional	65 (0.80)

* Los valores se reportan en mediana (IQ) o en número (proporción).

Tabla 2. Correlación entre porcentaje de glicemias en meta terapéutica y los índices de función miocárdica.

	r	Valor p
Onda-E fetal izquierda	-0.08	0.151
Onda-A fetal izquierda	-0.25	0.001*
E/A fetal izquierda	0.18	0.001*
TEI fetal izquierda	-0.17	0.002*
Onda-E fetal derecha	-0.14	0.006*
Onda-A fetal derecha	-0.19	0.001*
E/A fetal derecha	0.04	0.468
TEI fetal derecha	-0.09	0.079

*: El valor de p se calculó con prueba Rho de Spearman

Tabla 3. Correlación entre porcentaje de glicemias e índices de función miocárdica por trimestre.

	2do Trimestre		3er Trimestre	
	r	Valor p	r	Valor p
Onda-E fetal izquierda	-0.07	0.509	-0.09	0.142
Onda-A fetal izquierda	-0.23	0.024*	-0.28	< 0.001*
E/A fetal izquierda	0.10	0.303	0.21	0.001*
TEI fetal izquierda	0.05	0.632	-0.23	< 0.001*
Onda-E fetal derecha	-0.19	0.062	-0.13	0.035
Onda-A fetal derecha	-0.10	0.302	-0.23	< 0.001*
E/A fetal derecha	-0.10	0.314	0.09	0.144
TEI fetal derecha	-0.02	0.839	-0.12	0.049*

*: $p < 0.05$, significativo. Rho: coeficiente de correlación de Spearman.

Tabla 4. Relación entre índices de función cardíaca y HbA1c

	HbA1c		HbA1c > 6.5%	
	Rho	Valor <i>p</i>	Rho	valor <i>p</i>
Onda-E fetal izquierda	0.14	0.021*	0.06	0.784
Onda-A fetal izquierda	0.28	< 0.001*	-0.39	0.056
E/A fetal izquierda	-0.14	0.026*	0.46	0.025*
TEI fetal izquierda	0.24	< 0.001*	-0.21	0.341
Onda-E fetal derecha	0.22	< 0.001*	0.30	0.196
Onda-A fetal derecha	0.33	< 0.001*	-0.58	0.007*
E/A fetal derecha	-0.09	0.159	0.42	0.067
TEI fetal derechp	0.03	0.661	0.05	0.847

*: $p < 0.05$, significativo. Rho: coeficiente de correlación de Spearman

Tabla 5. Relación entre índices de función cardíaca y HbA1c por trimestre

	2º trim		3er trim	
	Rho	Valor <i>p</i>	Rho	Valor <i>p</i>
Onda-E fetal izquierdo	0.01	0.942	0.28	0.002*
Onda-A fetal izquierdo	0.03	0.770	0.53	< 0.001*
E/A fetal izquierdo	0.00	1.000	-0.31	0.001*
TEI fetal izquierdo	0.25	0.005*	0.28	0.003*
Onda-E fetal izquierdo	0.15	0.088	0.30	0.001*
Onda-A fetal derecho	0.20	0.024*	0.51	< 0.001*
E/A fetal derecho	-0.10	0.279	-0.15	0.117
TEI fetal derecho	0.13	0.160	-0.12	0.214

*: $p < 0.05$, significativo. Rho: coeficiente de correlación de Spearman.

Tabla 6. Modelos lineales de efectos aleatorios para los puntajes-Z de índices selectos de función miocárdica fetal en embarazo y diabetes (n = 81 embarazos).

Término*	Coefficiente (IC95)	Estadístico T	p
a. Índice de TEI izquierdo fetal (n = 374/67)			
Intersección	-0.97 (-1.39 a -0.55)	-4.5	< 0.001
HbA1c	13.01 (7.45 a 18.57)	4.6	< 0.001
% de glicemias en meta	0.11 (-0.11 a 0.33)	1.0	0.336 [†]
b. Índice E/A izquierdo fetal (n = 384/68)			
Intersección	1.25 (0.63 a 1.87)	4.0	< 0.001
HbA1c	-15.75 (-23.74 a -7.77)	-3.9	< 0.001
% de glicemias en meta	-0.26 (-0.58 a 0.07)	-1.6	0.121 [†]
Ecocardiograma en el tercer trimestre	-0.69 (-0.97 a -0.41)	-4.9	< 0.001
Frecuencia cardiaca fetal (puntaje-Z)	-0.12 (-0.26 a 0.03)	-1.6	0.117 [†]
c. Flujo pico en la onda-A derecha fetal (n = 380/67)			
Intersección	0.44 (0.02 a 0.87)	2.0	0.043
Ecocardiograma en el tercer trimestre	-0.26 (-0.44 a -0.09)	-3.0	0.003
Frecuencia cardiaca fetal (puntaje-Z)	0.13 (0.03 a 0.22)	2.7	0.008
HbA1c	-2.14 (-7.37 a 3.09)	-0.8	0.422 [†]
% de glicemias en meta	-0.08 (-0.27 a 0.11)	-0.8	0.419 [†]

El análisis multivariado se realizó con regresión lineal múltiple

21. Figuras

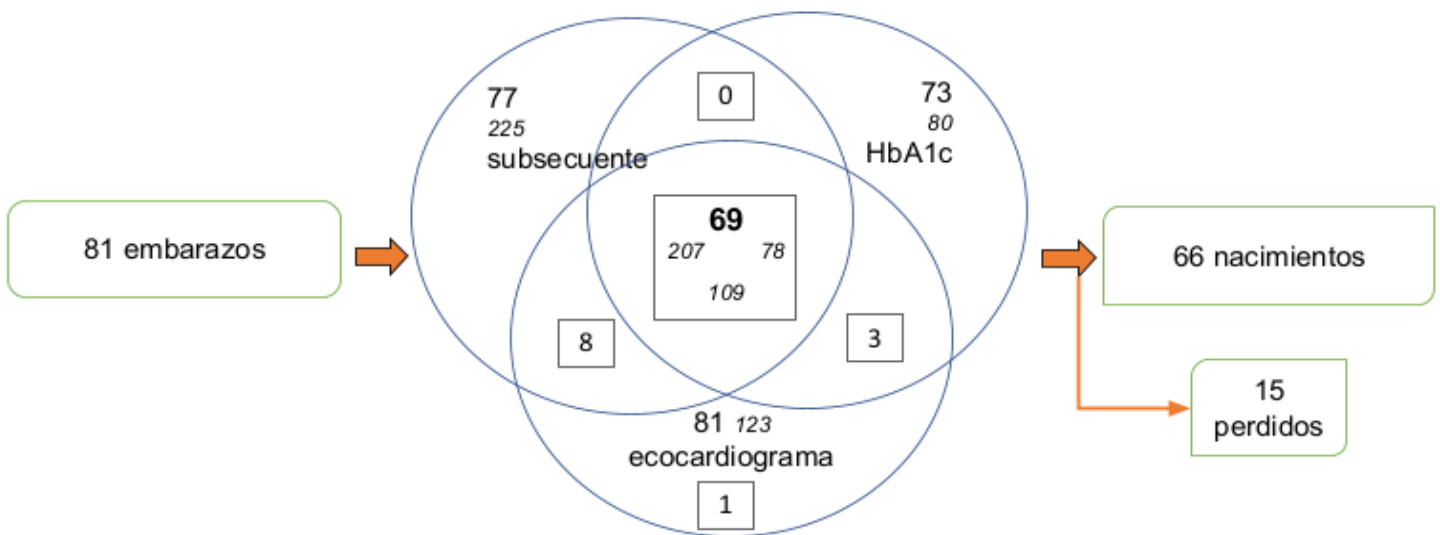


Figura 1.

Diagrama de flujo del seguimiento de la cohorte (los números en cursivas indican el número de observaciones para cada variable, dentro del número de embarazos observados).

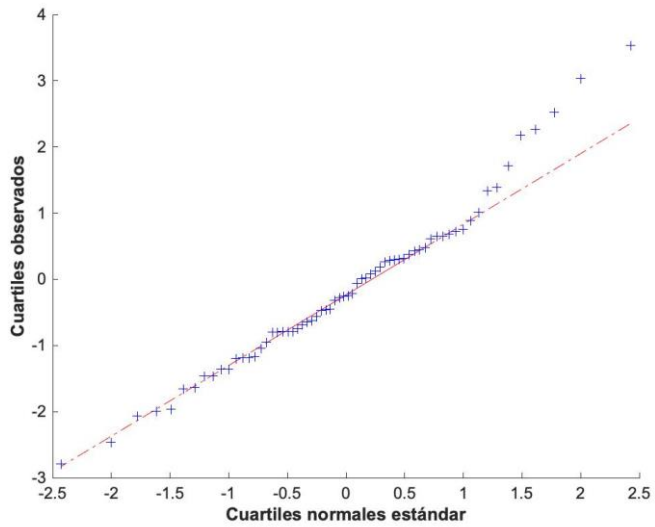


Figura 2.

Gráfico Q-Q de los cuartiles observados para el peso al nacimiento en la cohorte frente a los cuartiles normales estándar (puntajes-Z de Fenton, servicio de Neonatología).

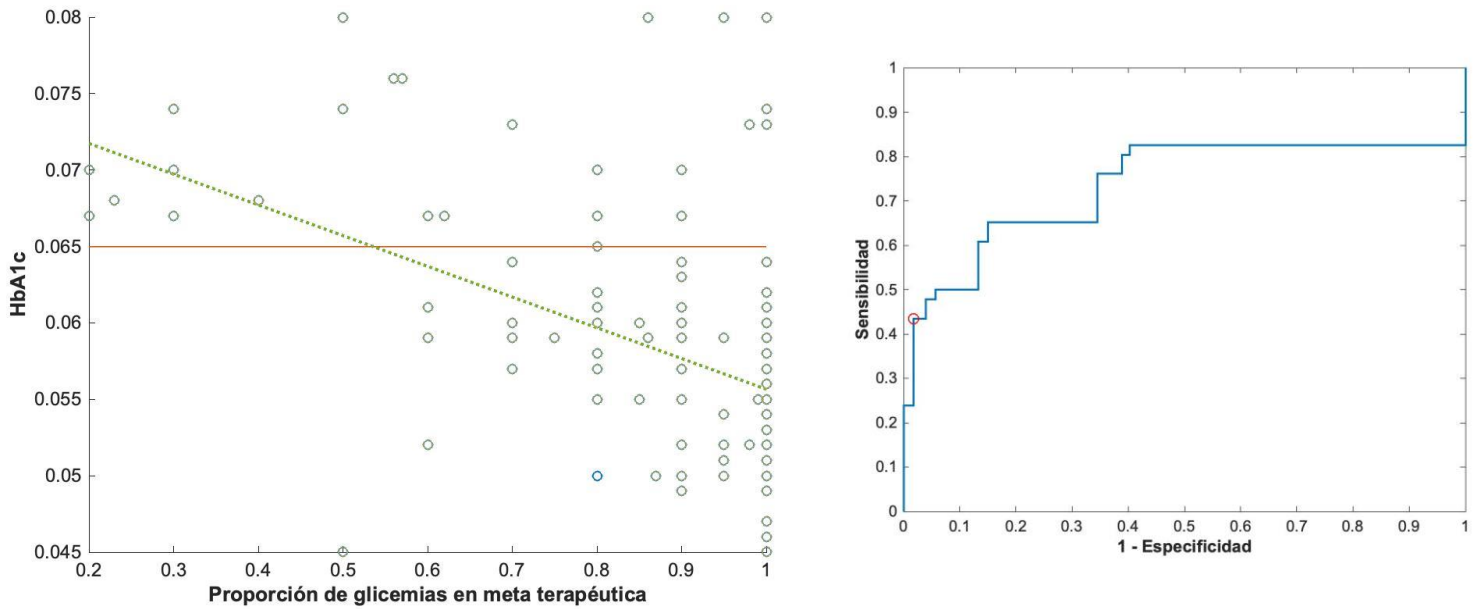


Figura 3.

- a. Izquierda, diagrama de dispersión entre la proporción de glicemias en meta terapéutica y los niveles de HbA1c medidos dentro de un lapso de 3 meses entre ambas pruebas (o), con línea de regresión lineal (- -) y punto de corte (-) estandarizado para la HbA1c (n = 275 observaciones en 70 embarazos).
- b. Derecha, curva receptor-operador para la proporción de glicemias en meta terapéutica y el descontrol definido por un punto de corte de 6.5% para la HbA1c (n = 275 observaciones en 70 embarazos), con el punto óptimo de la curva (o).

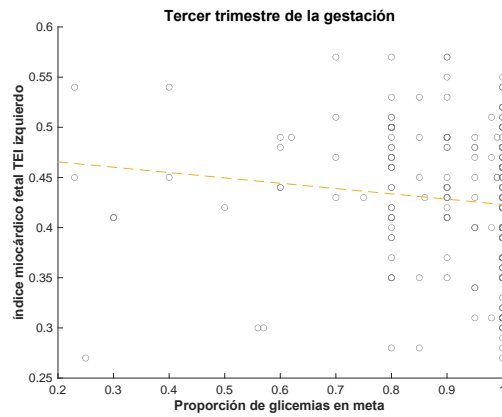
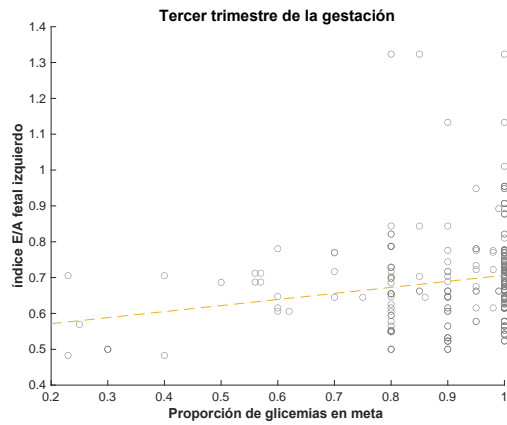
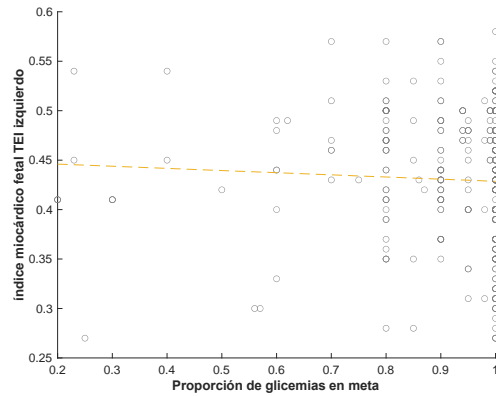
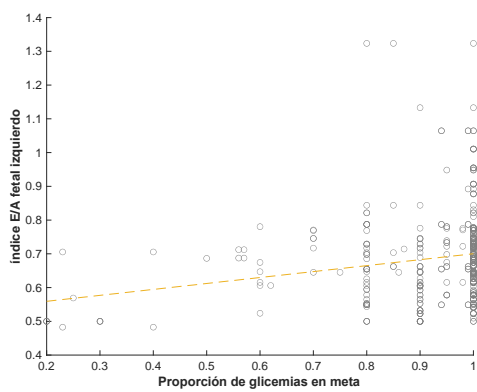


Figura 4.

Correlación entre la proporción de glicemias en meta terapéutica e índices seleccionados de función miocárdica: a) índice E/A izquierdo, b) índice TEI izquierdo, c) índice E/A izquierdo en tercer trimestre del embarazo, d) índice TEI izquierdo en tercer trimestre del embarazo.

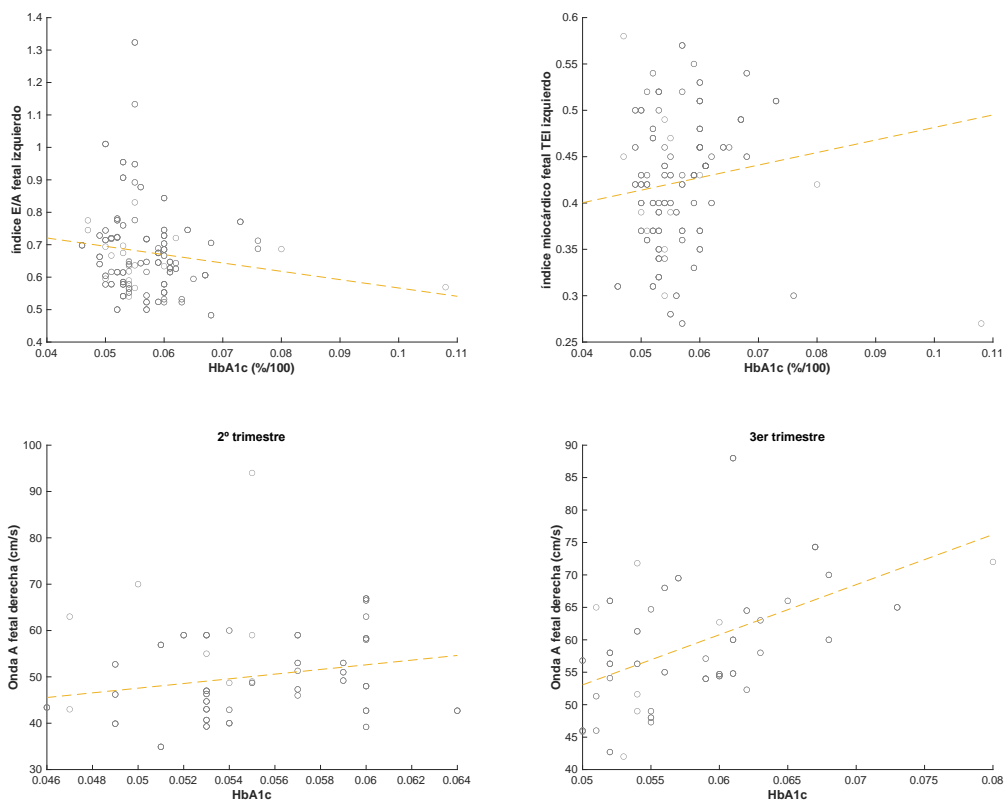
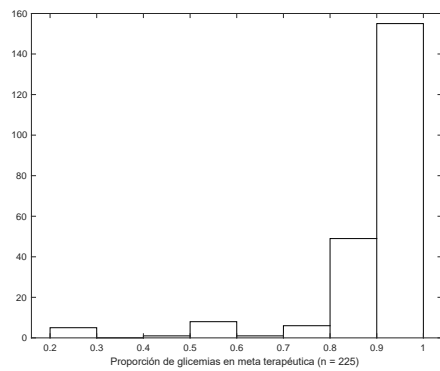
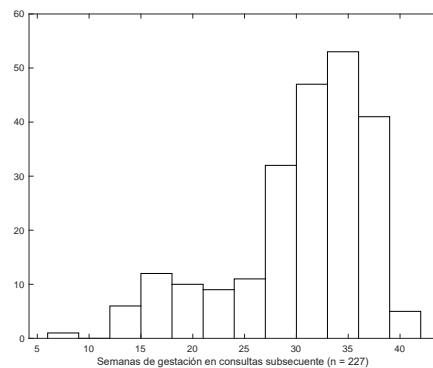
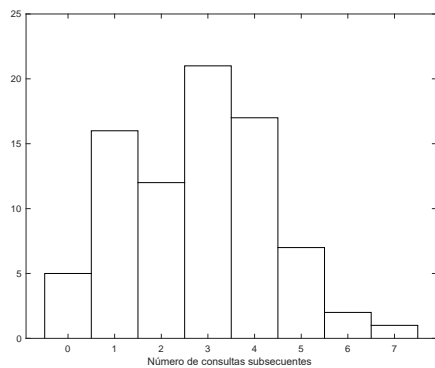
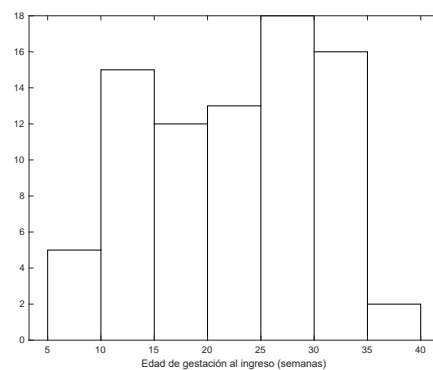
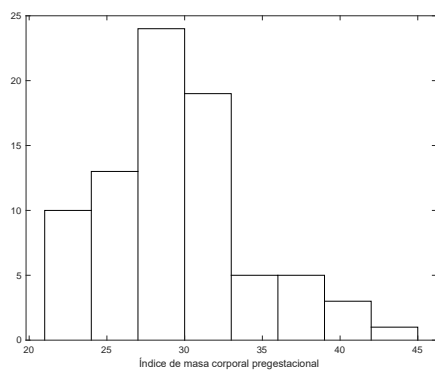
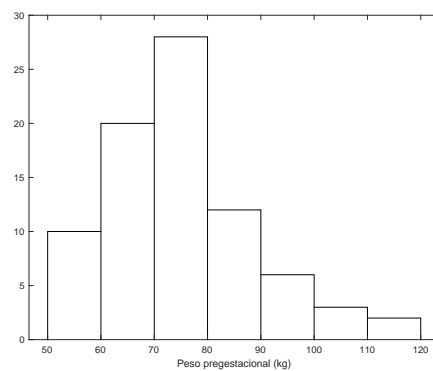
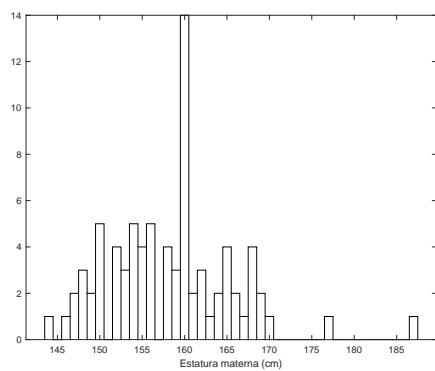


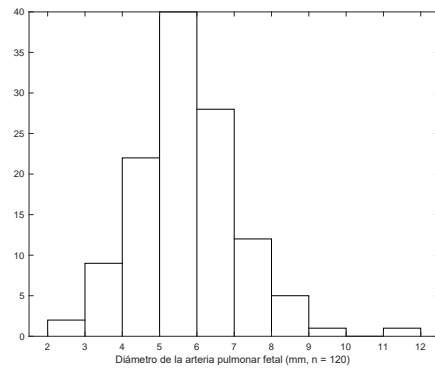
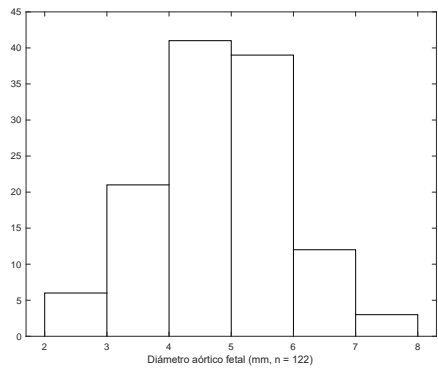
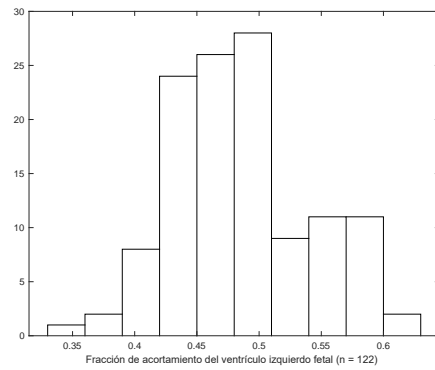
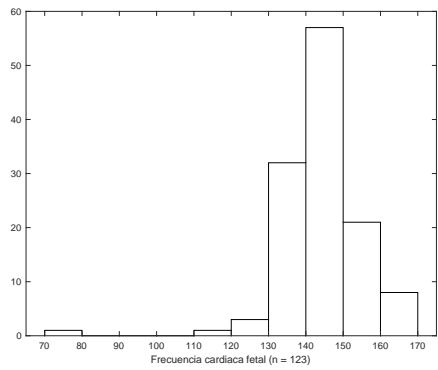
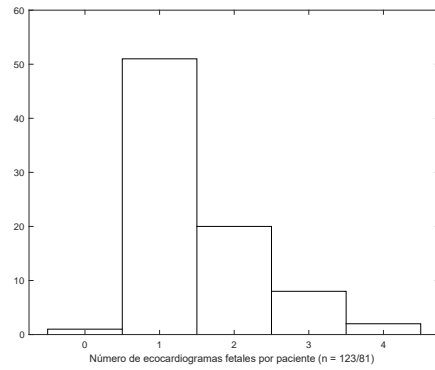
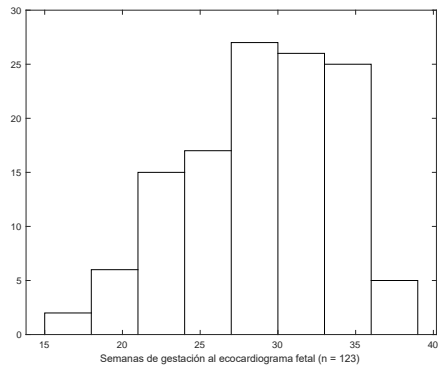
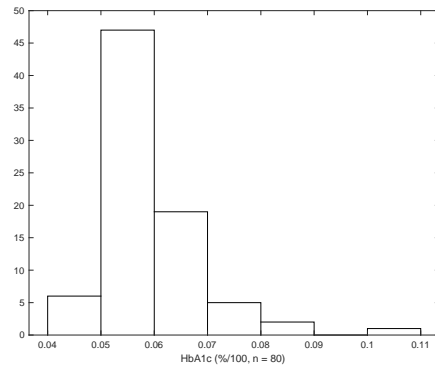
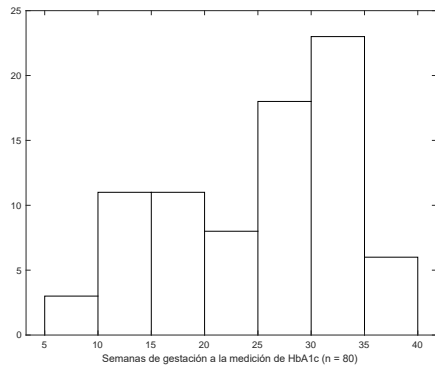
Figura 5.

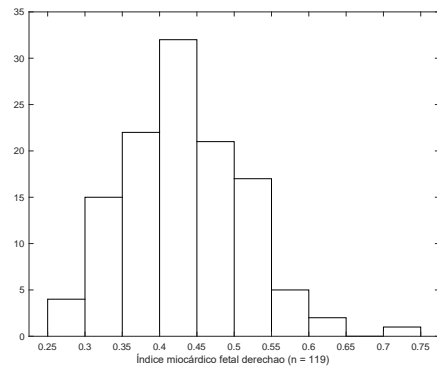
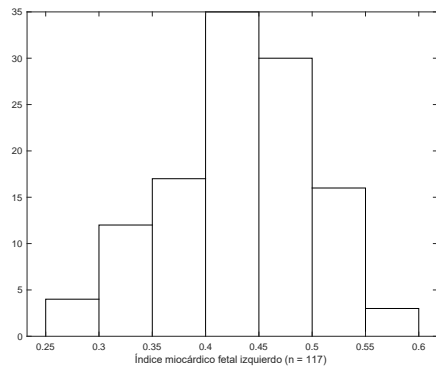
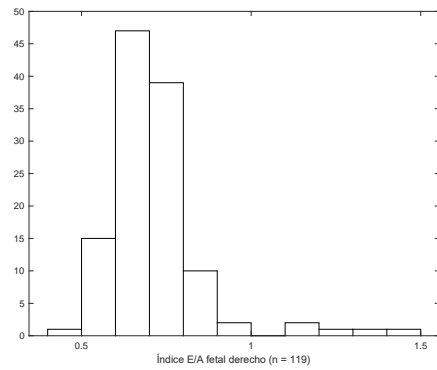
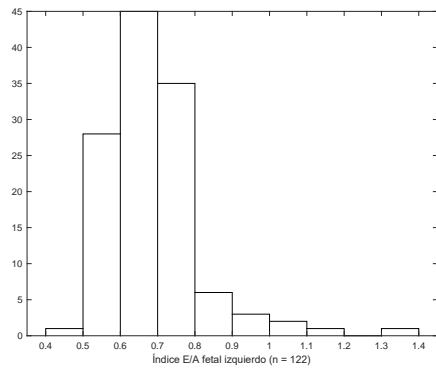
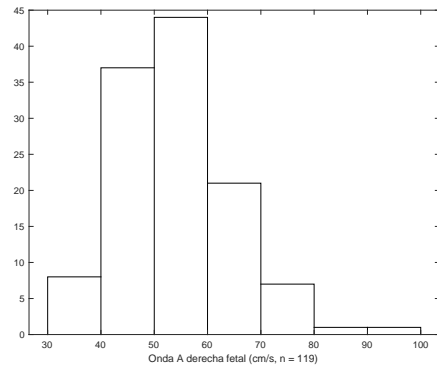
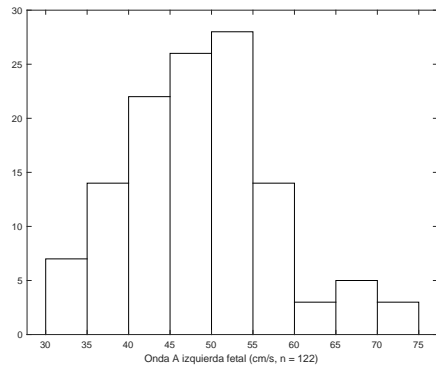
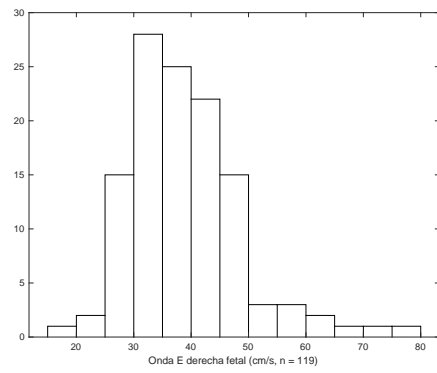
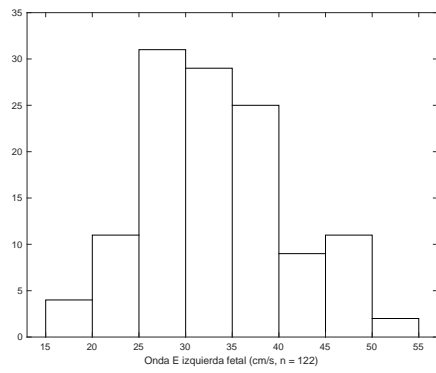
Correlación entre los niveles de HbA1c e índices seleccionados de función miocárdica: a) índice E/A izquierdo, b) índice TEI izquierdo, c) onda A derecha en el segundo trimestre del embarazo, d) onda A derecha en el tercer trimestre del embarazo.

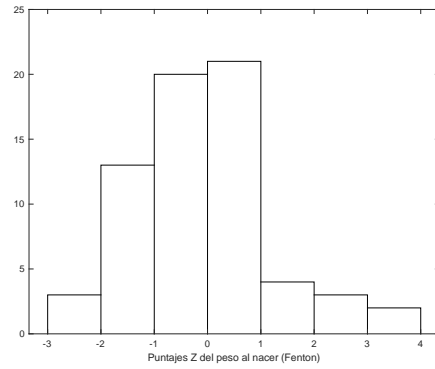
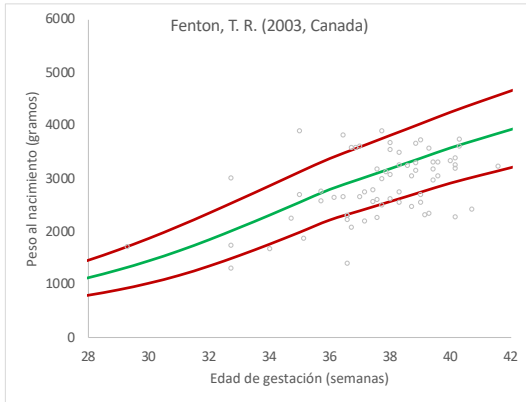
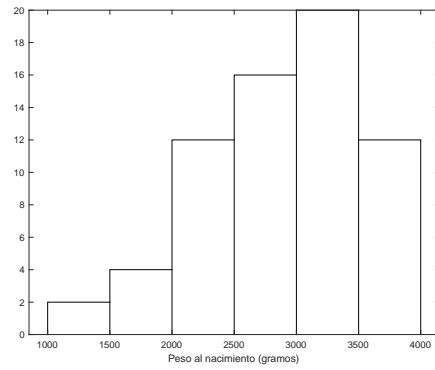
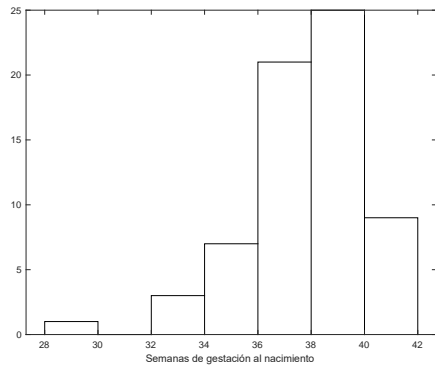
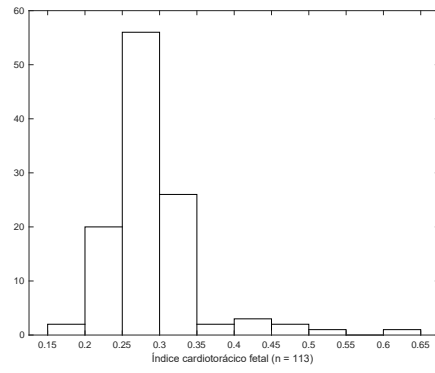
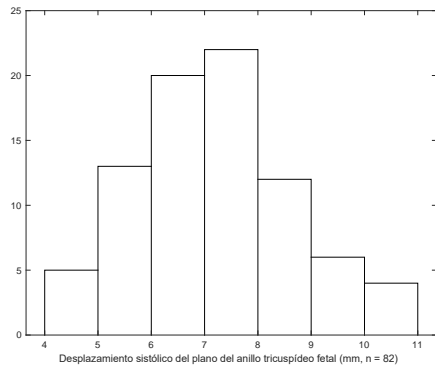
22. Anexos

Anexo 1. Distribución de las variables en estudio









Anexo 2

Tabla A2a. Índices de función miocárdica y edad gestacional

Variables	r	Valor <i>p</i>
Onda-E izquierda	0.39	< 0.001*
Onda-A izquierda	0.32	< 0.001*
E/A izquierda	0.21	< 0.001*
Onda-E derecha	0.44	< 0.001*
Onda-A derecha	0.34	< 0.001*
E/A derecha	0.28	< 0.001*
TEI izquierda	0.00*	0.970
TEI derecha	0.08	0.134

*: $p < 0.05$, significativo. Rho: coeficiente de correlación de Spearman.

Tabla A2b. Relación entre los índices de función miocárdica.

Variables	Rho	Valor <i>p</i>
Onda-E izquierda:TEI izquierdo	-0.01	0.827
Onda-A izquierda:TEI izquierdo	-0.02	0.682
E/A izquierdo:TEI izquierdo	-0.02	0.654
Onda-E derecho :TEI derecho	-0.03	0.594
Onda-A derecha:TEI derecho	-0.10	0.048*
E/A derecho:TEI derecho	0.11	0.043
E/A derecho :E/A izquierdo	0.38	< 0.001*
E/A derecho:TEI izquierdo	0.16	0.002*
E/A izquierdo:TEI derecho	0.11	0.043*

*: $p < 0.05$, significativo. Rho: coeficiente de correlación de Spearman.