



Relación entre el nivel de hemoglobina glucosilada materna y cardiomiopatía hipertrófica fetal

Karla Lucía Sánchez-Martínez,^a Luis Fernando Oseguera-Torres,^a
Joel Avalos-Nuño^b

Relationship between the level of maternal glycated hemoglobin and fetal hypertrophic cardiomyopathy

Background: Diabetes mellitus is a metabolic disorder commonly associated with pregnancy. It is shown that as the management of diabetes during pregnancy is optimized, decreases the frequency and severity of fetal and neonatal complications. The aim of this paper is to identify the relation between the level of maternal glycated hemoglobin and fetal hypertrophic cardiomyopathy.

Methods: An analytic cross-sectional study was conducted. It included patients with single pregnancy of 28-37 weeks diagnosed with gestational or preconception diabetes mellitus. A fetal echocardiogram were performed, likewise measuring of glycated hemoglobin.

Results: 104 diabetic pregnant patients were included in the study, 83 patients in the group with normal glycated hemoglobin and 21 in the group with altered glycated hemoglobin. Of the 104 patients, 12 had fetal hypertrophic cardiomyopathy; 5 of the group with normal glycated hemoglobin and 7 with altered glycated hemoglobin. There is a clear association previously reported between the level maternal metabolic control and the presence of fetal and neonatal complications.

Conclusions: A positive correlation between the values of high maternal glycated hemoglobin and increased thickness of the fetal ventricular septum was observed. Fetal echocardiographic assessment is recommended for all pregnant women with gestational and pre-pregnancy diabetes mellitus in order to early detection of fetal hypertrophic cardiomyopathy

La diabetes mellitus (DM) constituye la alteración metabólica más frecuentemente asociada al embarazo. La diabetes mellitus complica aproximadamente el 10% de todas las gestaciones.¹⁻⁴ La diabetes mellitus preexistente fue identificada en 1.82% de los casos y la diabetes mellitus gestacional en 7.4%.^{2,3,5}

Diagnóstico

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es la condición en la cual las mujeres tienen intolerancia a carbohidratos con comienzo o reconocimiento durante el embarazo.⁶ Actualmente, las mujeres con diabetes en el primer trimestre serán clasificadas como con diabetes mellitus tipo 2. La DMG es la diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no es claramente diabetes manifiesta.⁷ Se utilizan dos estrategias para hacer el diagnóstico a las 24-28 semanas en mujeres no diagnosticadas previamente con diabetes manifiesta:

- Un paso: tolerancia oral a la glucosa con 75 g. será diagnóstico de DMG cualquiera de los siguientes valores: Ayunas ≥ 92 mg/dL, 1 hora después: ≥ 180 mg/dL; 2 horas después: ≥ 153 mg/dL.
- Dos pasos: carga con 50 g de glucosa, midiendo la glucemia plasmática una hora después (1er paso). Si el valor es ≥ 140 mg/dL (el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, ACOG, por sus siglas en inglés, recomienda 135 mg/dL en poblaciones alto riesgo, y algunos autores 130 mg/dL) se realiza test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con 100 g (2do. paso). El diagnóstico de DMG se hace si al menos dos de los cuatro de los siguientes niveles de glucosa en plasma se alcanzan o se exceden (medido en ayuno y posterior a TTOG 1, 2 y 3 horas): a) Carpenter /Coustan: 95, 180, 155, 140. b) National Diabetes Data Group: 105, 190, 165, 145.^{6,7}

La diabetes pregestacional o preexistente: se refiere a pacientes conocidas con diabetes mellitus tipo 1 y

Keywords Palabras clave

Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Pregnancy	Embarazo
Prediabetic state	Estado prediabético
Diabetes, gestational	Diabetes gestacional
Hemoglobin A	Hemoglobina A
Cardiomyopathy, hypertrophic	Cardiomiopatía hipertrófica

^aDepartamento de Medicina Fetal e Imagenología

^bDivisión de Epidemiología Hospitalaria

^{a,b}Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Karla Lucía Sánchez-Martínez

Teléfono (33) 3617 0060, extensión 31776

Correo electrónico: popositos@hotmail.com.

Introducción: la diabetes mellitus constituye la alteración metabólica más frecuentemente asociada al embarazo. A medida que se optimiza el manejo de la diabetes durante la gestación, disminuye la frecuencia y severidad de las complicaciones fetales y neonatales. El objetivo de este trabajo fue identificar la relación que existe entre el nivel de hemoglobina glucosilada materna y la cardiomiopatía hipertrófica fetal.

Métodos: estudio transversal analítico de julio a noviembre del 2015. Se incluyeron pacientes con embarazo simple de las 28-37 semanas con diagnóstico de diabetes mellitus pregestacional o gestacional. Se les realizó un ecocardiograma fetal, asimismo se les efectuó la medición de hemoglobina glucosilada.

Resultados: se incluyeron 104 pacientes embarazadas

diabéticas en el estudio, 83 pacientes en el grupo con hemoglobina glucosilada normal y 21 con hemoglobina glucosilada alterada. De las 104 pacientes, 12 presentaron cardiomiopatía hipertrófica fetal; 5 del grupo con hemoglobina glucosilada normal y 7 del grupo con hemoglobina glucosilada alterada. Se identificó que existe una clara asociación reportada previamente entre el grado de descontrol metabólico materno y la presencia de complicaciones fetales y neonatales.

Conclusiones: se observó una correlación positiva entre los valores de hemoglobina glucosilada materna elevada y el aumento del grosor del septum interventricular fetal. La evaluación ecocardiográfica fetal es recomendada en todas las embarazadas con diabetes mellitus gestacional y pregestacional.

Resumen

2 que se embarazan. DM tipo 1 (DM1): debida a la destrucción de la célula beta y, en general, con déficit absoluto de insulina. DM tipo 2 (DM2): debida a un déficit progresivo de secreción de insulina sobre la base de una insulinorresistencia.

El diagnóstico de diabetes mellitus se realiza mediante: a) hemoglobina glucosilada mayor o igual 6.5%; b) glucosa en ayuno de 8 horas mayor o igual 126 mg/dL; c) glucemia plasmática a las dos horas después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de glucosa) \geq 200 mg/dL; glucemia plasmática \geq 200 mg/dL en pacientes con síntomas.

Una cifra diagnóstica de DM con cualquiera de los test ha de confirmarse mediante una segunda determinación, preferentemente, con el mismo test. En ocasiones se dispone de resultados de dos tests diferentes de un mismo paciente. Si los resultados de ambos tests están por encima del punto de corte, se establece el diagnóstico de diabetes. Si son discordantes, se debe repetir el que esté por encima del punto de corte para poder confirmar el diagnóstico. Si esta segunda determinación estuviera por debajo del punto de corte de diagnóstico, se recomienda seguimiento del paciente y repetir la prueba en 3-6 meses. Los pacientes con prediabetes serán aquellos con: glucemia basal alterada: glucemia plasmática en ayunas 100-125 mg/dL; intolerancia a la glucosa: glucemia plasmática tras tolerancia oral a la glucosa 140-199 mg/dL; hemoglobina glucosilada entre 5.7-6.4%.^{7,8}

Complicaciones

Los hijos de madres diabéticas (HMD) tienen mayor riesgo de muerte intrauterina, malformaciones congénitas (principalmente cardíacas, urinarias y vertebrales) hipoglucemias (glucosa < 40 mg/dL), hipocalcemia (calcio < 7 mg/dL), hipomagnesemia (magnesio < 1.5 mg/dL), policitemia (hematócrito > 65%), tromboci-

topenia (plaquetas < 150 000 mm³), hiperbilirrubinemia (bilis indirecta > 13 mg/dL después de las 24 horas de vida o > 10 mg/dL antes de las 24 horas de vida), distress respiratorio, medición somatométrica mayor al percentil 90, parto distóxico, miocardiopatía hipertrófica fetal-neonatal, entre otras.^{3,4,9-13}

Cardiomiopatía hipertrófica fetal

La diabetes pregestacional se asocia con mayor riesgo de malformaciones cardíacas, como la cardiomiopatía hipertrófica fetal (CMHF) y la disfunción cardíaca temprana. La disfunción cardíaca puede ocurrir en ausencia de malformaciones estructurales, como en el caso de la cardiomiopatía hipertrófica.^{2,14,15} Las malformaciones cardíacas ocurren en el 8.5% de los casos.^{13,16-20} Las malformaciones cardíacas congénitas son cinco veces más frecuentes en hijos de madres diabéticas,²¹ las más comunes son: doble tránsito salida del ventrículo derecho, transposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot, defecto septal ventricular, defecto septal atrial, síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, defectos atrio-ventriculares y tronco arterioso.^{4,11-14,18,20,22} La cardiomiopatía hipertrófica se presenta en el 30-40% de los hijos de madres diabéticas.^{4,10,13,17-19,21-26}

Una complicación relacionada con estas pacientes, muy a menudo subestimada, es la presencia de miocardiopatía hipertrófica fetal (CMHF). Al nacimiento, la CMHF obstaculiza la adaptación del recién nacido (RN) a la vida extrauterina, mediante la disminución de la compliancia ventricular y altera, a su vez, la función diastólica de llenado y la función sistólica de eyección, incrementando así el riesgo de muerte perinatal. Se ha demostrado que la CMHF es el resultado de una enfermedad materna descontrolada, por lo que el control metabólico estricto disminuye en grado importante las complicaciones en hijos de madres diabéticas; clínicamente puede presentarse al nacer con

datos de dificultad respiratoria, cianosis, insuficiencia cardíaca y, dependiendo del grado de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo, puede presentarse muerte súbita. Está confirmado que a medida que se optimiza el manejo de la diabetes durante la gestación, disminuye la frecuencia y severidad de esta patología.^{4,25} La cardiomiopatía es un desorden del músculo cardíaco que se reconoce por el grosor de las paredes ventriculares y del septum interventricular (SIV).^{10,16,24,27}

Una teoría propuesta para esta enfermedad es que la hiperglucemia materna provoca hiperinsulinemia en el feto, y el efecto anabólico de la misma genera un crecimiento desproporcionado de las paredes cardíacas del feto.²¹ Sin embargo, se ha observado que este proceso es regresivo después del nacimiento ya sea de manera espontánea o con apropiada terapia (betabloqueadores: propanolol).¹⁰

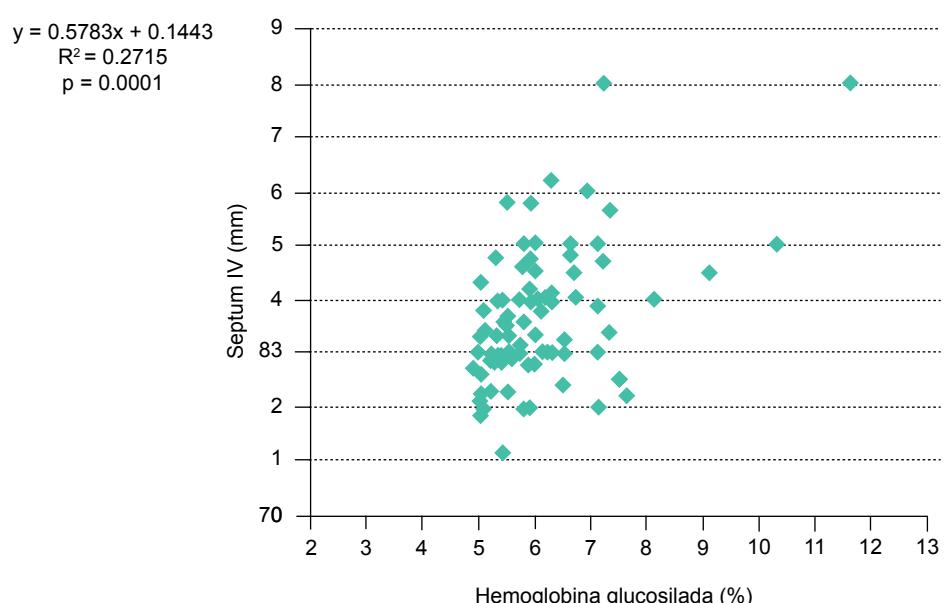
En esta condición, el tabique interventricular se puede engrosar desproporcionadamente en las paredes libres ventriculares, también puede ocurrir hipertrrofia septal asimétrica o hipertrrofia concéntrica. La cardiomiopatía hipertrófica es progresiva a través de la gestación. Los fetos pueden, por lo tanto, aparecer normales en el segundo trimestre y exhibir resultados ecográficos de cardiomiopatía hipertrófica en el examen de seguimiento. Generalmente es asintomática en el feto y recién nacido, con resolución posnatal espontánea. Su pronóstico es, en general, bueno tras el nacimiento, cuando la enfermedad no es tan marcada, donde normalmente remite completamente en

semanas o pocos meses, pudiendo en ocasiones provocar la muerte en aquellas formas muy severas, ya que puede disminuir la distensibilidad ventricular, dañar la función diastólica de llenado y la función sistólica de eyección, llevando a una insuficiencia cardíaca.^{4,10,27}

El grosor del septum interventricular y de la pared ventricular medida en la fase diastólica final es anormal cuando rebasa los 5 milímetros.^{4,16,17,24,27-30} Cuando hay hipertrrofia del septum interventricular (HSIV) ocurre falla cardíaca en 5-10 por ciento de los casos, lo cual puede condicionar un estado de suma gravedad.^{3,10,17} Aproximadamente, el 40 por ciento de las muertes perinatales que suceden en los hijos de madre diabética (HMD) pueden ser atribuidas a malformaciones cardíacas. Esta entidad se atribuye a crecimiento del corazón por hiperglucemia materna e hiperinsulinismo en el feto.^{17,19} El claramente responsable es el mal control de la glucemia materna.^{1,2} La hiperglucemia materna desencadena aumento de la producción de insulina en el feto, que a su vez estimula la hipertrrofia septal.^{3,24,31-32} El aumento del factor de crecimiento insulínico (IGF-1) se asoció fuertemente con miocardiopatía hipertrófica en los hijos de madres diabéticas con mal control de la glucemia.^{21,31}

Se ha observado una correlación significativa entre la hemoglobina glucosilada (HbA1c) materna y el grosor del tabique cardíaco fetal.^{4,24,25,31} Sin embargo, la experiencia clínica muestra que incluso los hijos de mujeres diabéticas con un buen control de la glucemia pueden tener hipertrrofia septal.³³ Por lo tanto,

Figura 1 Relacion entre el nivel de HbA1c materna y grosor del septum IV fetal



Relación entre el nivel de hemoglobina y el grosor del septum ventricular.

Se observa una relación directamente proporcional

Relación significativa a nivel alfa = 0.05: ANOVA F = 38.006, g.l. = 1,102, P = 0.0001

Cuadro I Características generales materno fetales de acuerdo al grado del control metabólico

Característica	Grupo 1 (n = 83)		Grupo 2 (n = 21)		p
	Media (DE)	Med (Rango)	Media (DE)	Med (Rango)	
Hemoglobina glucosilada	5.54 (0.39)	5.50 (1.40)	7.48 (1.31)	7.10 (5.10)	< 0.001
Septum interventricular	3.36 (0.89)	3.30 (5)	4.39 (1.62)	4.5 (6)	0.003
Semanas de gestación por amenorrea	33.83 (2.66)	34.10 (10.5)	33.16 (2.33)	33.60 (8.3)	0.294
Líquido amniótico	4.97 (1.24)	4.80 (7.70)	6 (2.05)	5.3 (6.60)	0.064
Peso estimado ecográfico	2408.19 (666.35)	2420.00 (3232.00)	2556.95 (691.85)	2497 (2885)	0.456
Fetometría	33.79 (2.70)	34.10 (11.20)	34.01 (2.41)	34.4 (9.2)	0.668
Percentil	62.21 (22.23)	60 (79)	75.33 (22.79)	80 (73)	0.10
Evolución de la diabetes	5.48 (5.92)	3 (23)	5.58 (3.42)	5 (10)	0.343
Edad materna	32.19 (6.01)	32 (23)	32.19 (7.58)	33 (30)	0.801
Peso materno	83.21 (14.35)	83 (73)	88.49 (18.61)	90 (59)	0.255
Talla materna	1.58 (0.06)	1.58 (0.34)	1.59 (0.06)	1.60 (0.22)	0.185
IMC	34.07 (9.40)	32.29 (81.19)	35.13 (6.52)	33.6 (26.37)	0.213
Peso del RN	3232.53 (525.14)	3225 (3175)	3612.61 (566.65)	3465 (2100)	0.032

Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas consideradas para el estudio

Valor de significancia (p) de la prueba de Mann-Whitney con alfa = 0.05

*Variables significativamente diferentes

otros factores deben jugar un papel en su desarrollo. Además de la hiperglucemia materna, los estudios han identificado al menos cuatro factores principales que ponen a la salud del corazón del feto en riesgo: hipertrigliceridemia materna, la obesidad, el aumento de estrés oxidativo y factores placentarios.^{2,34-38}

En la actualidad, la certeza diagnóstica del ecocardiograma fetal es muy elevada, sin embargo, la posición fetal, la cantidad de líquido amniótico, la edad gestacional, la obesidad materna, el equipo ecográfico y la experiencia del operador pueden influir en su correcta evaluación.¹⁵ El ecocardiograma fetal tiene

una sensibilidad del 90%, una especificidad del 99.7% y un valor predictivo positivo del 90%.^{18,20,39,40}

Métodos

El diseño del estudio fue transversal analítico. Con una muestra no probabilística y muestreo por conveniencia. Fue realizado en la Unidad Médica Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente. Se incluyeron pacientes con embarazo único entre las 28-37 semanas con

Cuadro II Datos clínicos y frecuencia de complicaciones de acuerdo al control metabólico

Característica	Grupo 1 (n = 83)		Grupo 2 (n = 21)		p	OR (IC 95%)
	%	No.	%	No.		
Cardiomiopatía	5	6	7	33.3	0.002	7.8 (2.2 - 28.1)
Polihidramnios	1	1.2	4	19	0.006	19.3 (2.3 - 183.6)
Peso (Pc > 90)	18	21.7	9	42.9	0.048	2.7 (0.98-7.4)
Tipo de diabetes						
Diabetes tipo 1 y 2	23	27.7	12	57.1	0.012	3.5 (1.3-9.4)
Diabetes gestacional	60	72.3	9	42.9	0.012	0.29 (0.11-0.78)
Comorbilidades asociadas	48	57.8	13	61.9	NS	
Macrosomía	6	7.2	5	23.8	0.043	4 (1.1-14.8)

Tabla de frecuencias observadas y porcentajes para casos negativos (n = 83) y positivos (n = 21) a hemoglobina glucosilada

Valor de significancia (p) de la prueba de independencia

OR = Razón de momios para la prevalencia con intervalos de confianza al 95%

diagnóstico de diabetes mellitus pregestacional o gestacional que acudieron al servicio de Medicina Materno-fetal a realizarse ecografía obstétrica de julio a noviembre del 2015.

A todas las pacientes se les realizó un ecocardiograma fetal con el fin de determinar la presencia de cardiomiopatía hipertrófica fetal (grosor de septum IV y/o pared ventricular igual o mayor a 5 mm), asimismo se les realizó la medición de niveles de HbA1c (punto de corte 6.5%).

El ecocardiograma se realizó en el Departamento de Medicina Materno Fetal con equipo de alta resolución ALOKA transductor convexo de 3.5-5 mHz de acuerdo con las recomendaciones de la American Society of Echocardiography. Se realizaron los cortes de: vista subcostal 4 cámaras, modo M y/o modo Bidimensional (2D). La medición del grosor septal y/o pared ventricular fue efectuada sobre una línea que pasa inmediatamente por debajo de las valvas auriculoventriculares abiertas en diástole (final diástole), los calipers se posicionaron en los bordes externos del SIV en el caso del septum y el grosor de la pared ventricular se midió desde el epicardio a la superficie endocardio.

Se analizó la relación entre la hemoglobina glucosilada y el grosor del septum ventricular mediante un dispersiograma. Se llevaron a cabo pruebas de independencia en tablas de contingencia 2×2 para las variables de cardiomiopatía, polihidramnios, peso ($P_c > 90$), diabetes tipo 1 y 2, diabetes gestacional, comorbilidades asociadas y macrosomía. Se reportó la frecuencia observada y porcentaje de los casos positivos para cada uno de los dos grupos de investigación (con Hb glucosilada alterada y Hb normal) y su valor de significancia ($\alpha < 0.05$). Asimismo, se calculó la razón de momios para la prevalencia de cada variable con respecto a los dos grupos de mujeres y su respectivo intervalo de confianza al 95%.

Para las variables cuantitativas (HbA1c, septum ventricular, semanas de gestación por amenorrea,

líquido amniótico, peso estimado ecográfico, fetometría, percentil, evolución de la diabetes, edad materna, peso materno, talla materna, IMC y peso del RN) se calculó la media, desviación estándar y mediana con el rango de los datos para cada uno de los dos grupos de mujeres. Posteriormente, se realizaron pruebas U de Mann-Whitney para determinar diferencia significativa entre los grupos de mujeres para cada variable ($\alpha < 0.05$). Para las variables de patologías asociadas, tratamiento, escolaridad, estado civil, ocupación, destino del recién nacido y vía de desembarazo se obtuvo la frecuencia y porcentaje de cada uno de sus niveles, y se representaron en gráficas de barras. Todos los análisis estadísticos fueron desarrollados en el programa computacional SPSS versión 18.

Resultados

En el periodo de cinco meses encontramos 104 registros de pacientes embarazadas con diabetes mellitus, tanto gestacional como pregestacional, con la medición ecográfica del grosor del septum interventricular fetal y la medición sérica de HbA1c. Como se observa en la figura 1, existe relación positiva entre el grosor del SIV y la hemoglobina glucosilada.

Las pacientes fueron clasificadas según el grado de control metabólico en 2 grupos: grupo 1 con niveles de HbA1c menor a 6.5% (grupo con HbA1c normal o controlada), y grupo 2 con niveles igual o mayores a 6.5% (grupo con HbA1c alterada o grupo descontrol), en el primero lo constituyan 83 pacientes y el segundo 21.

En el cuadro I se muestra las características generales de acuerdo al control metabólico. Del total de la muestra, el promedio de la hemoglobina glucosilada fue de $5.93 \pm 1.03\%$, siendo mayor en el grupo de pacientes con descontrol ($p < 0.001$); asimismo, el grosor del SIV fue de 3.57 ± 1.14 mm y mayor también en el grupo 2 ($p = 0.003$).

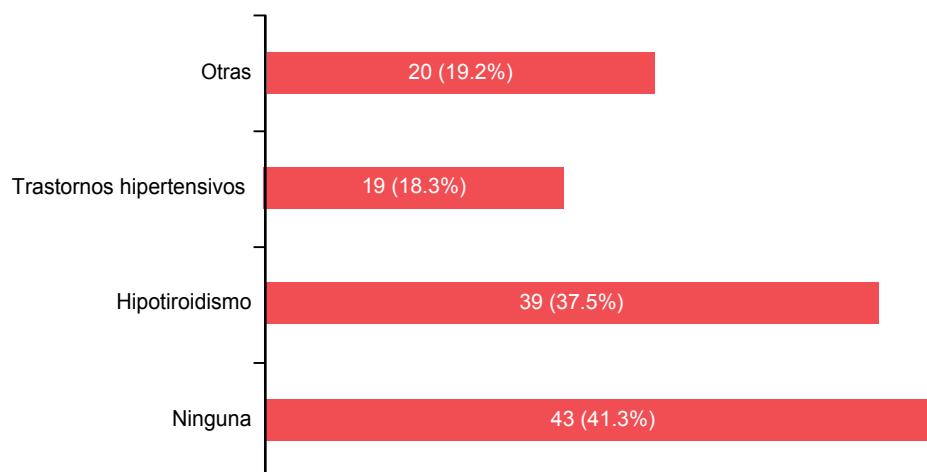
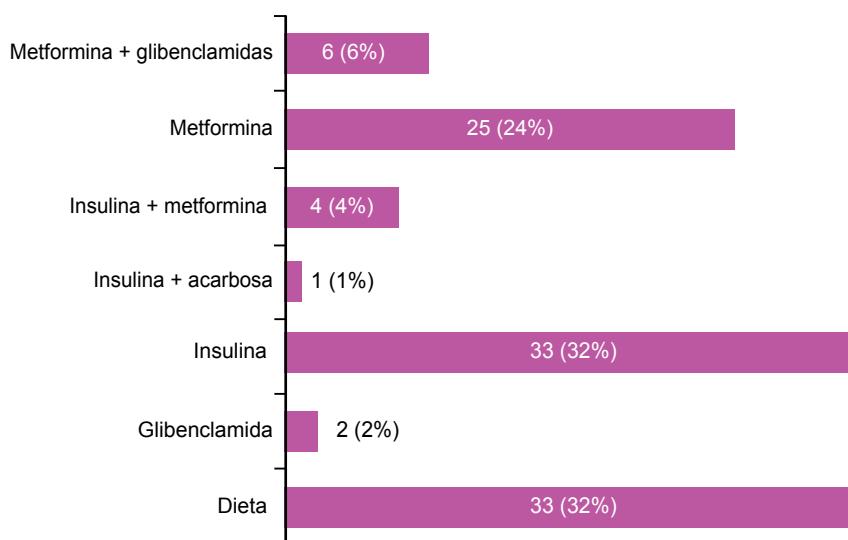


Figura 2 Frecuencia de patologías asociadas en pacientes con diabetes mellitus y embarazo

**Figura 3** Distribución del tratamiento

Cabe mencionar que para el cálculo de la edad gestacional por amenorrea (fecha de última menstruación) se obtuvo una mediana de 34 SDG y un rango de 28-37. Del total de la población estudiada el 37% tenían 3 o más semanas, el 19% de ellas se ubicaron en el grupo 2.

La edad gestacional por fetometría promedio al momento de la valoración ecográfica fue de 34 ± 3 semanas, el 48% tenían entre 32 y 35.5 semanas.

Del total, 12 pacientes (11.53%) mostraron grosor de del septum interventricular igual o mayor a 5 mm, 7 (33%) eran del grupo de HbA1c mayor o igual a 6.5% ($p = 0.002$, 7.8, 2.2-28.1) (cuadro II).

En relación a las complicaciones asociadas, un 5% de los casos presentaron polihidramnios, 4 (19%) del grupo 2 ($p = 0.006$).

Respecto a hijos macrosómicos, solo hubo 11 casos (10.6%), de los cuales 5 (23.8%) estaban en el grupo 2 con descontrol metabólico ($p = 0.043$).

El peso fue mayor al percentil 90 en un 26% (27), con frecuencia de 42.9% en el grupo 2 con descontrol metabólico ($p = 0.048$).

Respecto al tipo de diabetes, observamos que del total, 69 pacientes (66%) presentaron DMG.

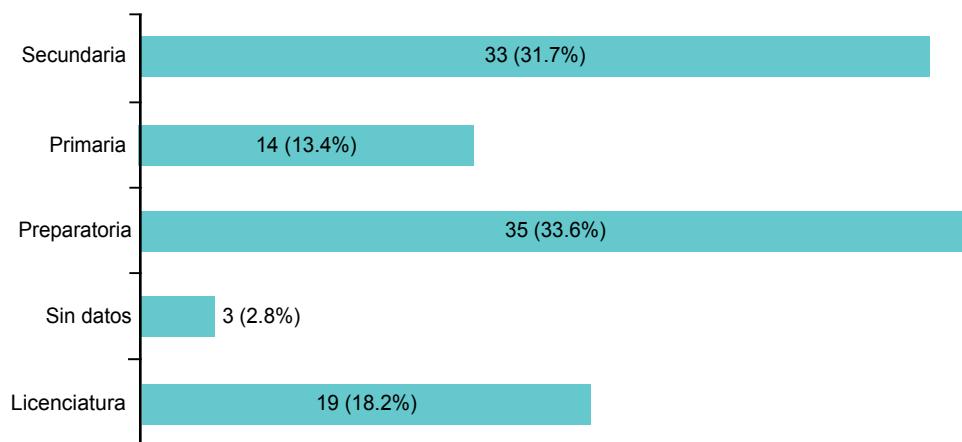
A pesar que no hubo diferencia estadística respecto a la frecuencia de patologías asociadas entre los grupos, cabe mencionar que el 59% de los casos refieren al menos una comorbilidad (61) dentro de las que prevalecen: el hipotiroidismo con 39 casos (37.5%), seguido de algún trastorno hipertensivo 19 (18.3%), y otros 20 (19.2%) como se muestra en la figura 2.

Cabe mencionar que de las 21 pacientes con descontrol, 5 de ellas (23.8%) tienen hipotiroidismo, 7 (33.3%) algún trastorno hipertensivo y 3 (14.3%) presentan edad materna avanzada.

En relación con los antecedentes obstétricos, 24 pacientes (23%) tenían parto vaginal previo, 53 antecedente de cesárea (51%) y 35 casos con antecedente de aborto (33%).

En la figura 3 se muestra la distribución de los tratamientos empleados en la población de estudio.

En cuanto a datos maternos, la escolaridad observada se distribuyó en los siguientes porcentajes

**Figura 4** Distribución de la escolaridad

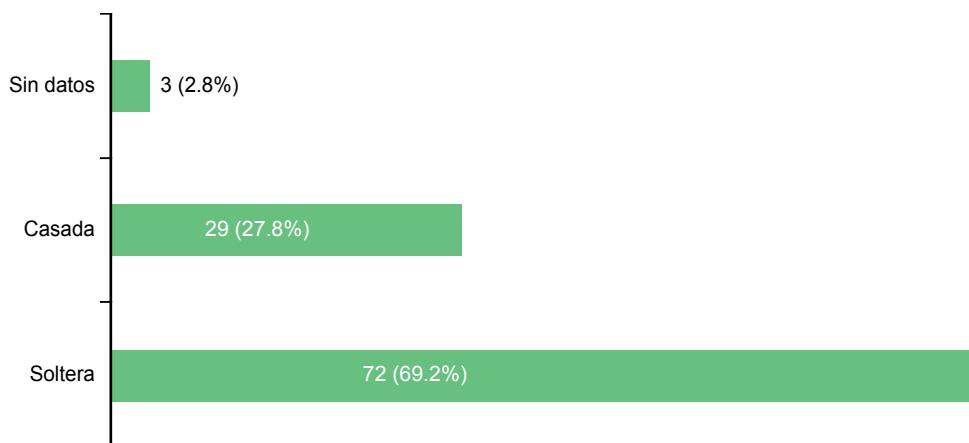


Figura 5 Distribución del estado civil

(figura 4).

La mayoría de las madres eran de estado civil solteras (figura 5).

Las ocupaciones se observaron en su mayoría de amas de casa y empleadas, como se muestra en la figura 6.

Al nacer, los recién nacidos pasaron a alojamiento o UCIN, de acuerdo a los porcentajes evidenciados en la figura 7.

En lo referente a la vía de nacimiento, a un 71% (74 pacientes) se les realizó cesárea, 14% (15) tuvieron parto vaginal y del resto no existen datos, ya que tuvieron finalización de la gestación en un hospital de segundo nivel (figura 8).

Discusión

Este estudio mostró la asociación entre el grado de descontrol metabólico materno y la presencia de complicaciones fetales y neonatales.

Se encontró una correlación positiva entre los valores de hemoglobina glucosilada materna elevada (hemoglobina glucosilada igual o mayor a 6.5%) y el aumento del grosor del septum interventricular

fetal (igual o mayor a 5 mm de espesor); existe 7.8 veces más el riesgo de que se presente cardiomiopatía hipertrófica fetal cuando la madre tiene hemoglobina glucosilada anormal; este es el objetivo general del estudio, lo cual es acorde con estudios previos publicados.^{3,4,24,25,31,32}

Respecto a otras complicaciones frecuentes en hijos de madres diabéticas encontramos que existe 19.3 veces más riesgo de polihidramnios en el grupo con descontrol metabólico, así como 2.7 veces más riesgo de peso fetal estimado mayor al percentil 90 al momento de la ecografía obstétrica, y 4 veces más riesgo de RN macrosómico. Esto de acuerdo con otras investigaciones publicadas previamente.^{3,4,9-13}

Encontramos que 12 (11.53%) de las 104 pacientes presentaron cardiomiopatía hipertrófica, en comparación con estudios previos que reportan incidencias de 30-40% de los hijos de madres diabéticas.^{4,10,13,17-19,33}

Hubo una correlación significativa entre HgbA1c materna y el grosor del tabique cardíaco fetal.^{3,4,24,25,31,32} Sin embargo, la experiencia clínica muestra que incluso los hijos de mujeres diabéticas con un buen control de la glucemia pueden tener hipertrofia septal,³³ lo anterior en relación en que se presentó cardiomiopatía hipertrófica fetal en 6% (5 pacientes) del

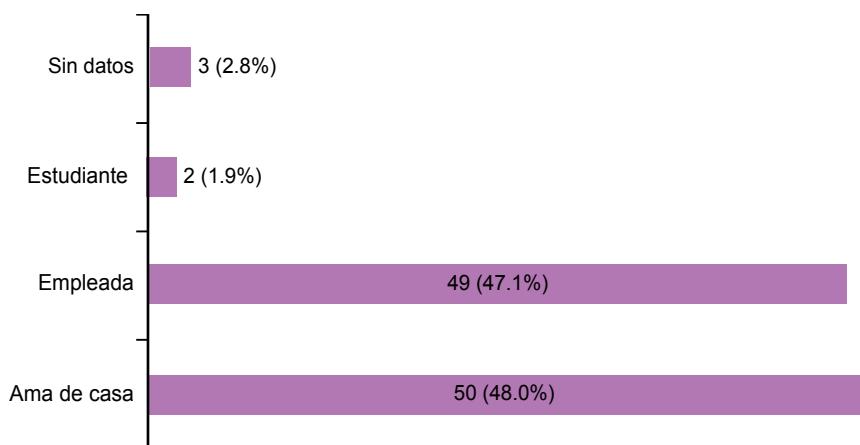


Figura 6 Distribución de la ocupación materna

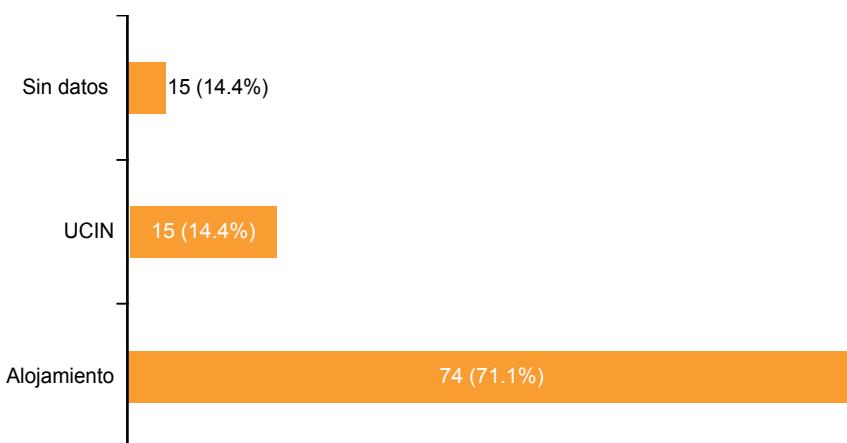


Figura 7 Destino de los RN

grupo con hemoglobina glucosilada normal, frente a 33% (7 pacientes) del grupo con hemoglobina glucosilada anormal.

Se observó una distribución de 69 casos (66%) con DMG y 35 casos (34%) con DM pregestacional (DM1 = 4 pacientes, DM2 = 31 pacientes).

Una limitación de este estudio fue el tamaño de la muestra y la frecuencia de miocardiopatía hipertrófica fetal detectada. Además, la ACOG recomienda como objetivo en el embarazo lo siguiente: glucosa en ayuno de 90, a la hora postprandial de 130-140 y a las dos horas postprandial 120 (la Asociación Americana de Diabetes recomienda, en caso de DM1, objetivos menos estrictos basados en la experiencia clínica y en la individualización de cada caso por riesgo importante de hipoglucemias), mientras que el Quinto Taller-Conferencia Internacional sobre Diabetes Mellitus Gestacional recomienda glucosa en ayuno de 95, a la hora postprandial 140, y a las 2 horas 120. Tomando en cuenta que una HbA1c del 6.0% equivale a glicemia media de 126 mg/dL, estamos fuera de esos objetivos terapéuticos. Adicionalmente, como A1C representa una medida integrada de glucosa, puede no captar plenamente la hiperglucemia postprandial, que impulsa la macrosomía (la hiperglucemia postprandial

y la intolerancia de hidratos de carbono son resultado de las hormonas placentarias diabetogénicas). Así, mientras A1C puede ser útil, debe ser utilizado como una medida secundaria, después de la automonitorización de la glucosa en sangre. Debido a los aumentos fisiológicos en la renovación de las células rojas de la sangre, los niveles de A1C caen durante el embarazo normal. Dada la alteración en la cinética de células rojas de la sangre durante el embarazo y los cambios fisiológicos en los parámetros glucémicos, los niveles de A1C pueden necesitar un control más frecuente de lo habitual (por ejemplo, mensual).

Las fortalezas de este estudio es que se trata de un estudio transversal analítico que permite la comparación entre los grupos y estudiar la asociación entre las variables.

Más investigaciones con una muestra más grande, así como el uso de glucosas séricas o capilares para la vigilancia del control metabólico serían pertinentes.

Conclusiones

El grosor del septum interventricular fetal y los niveles de hemoglobina glucosilada materna tienen una

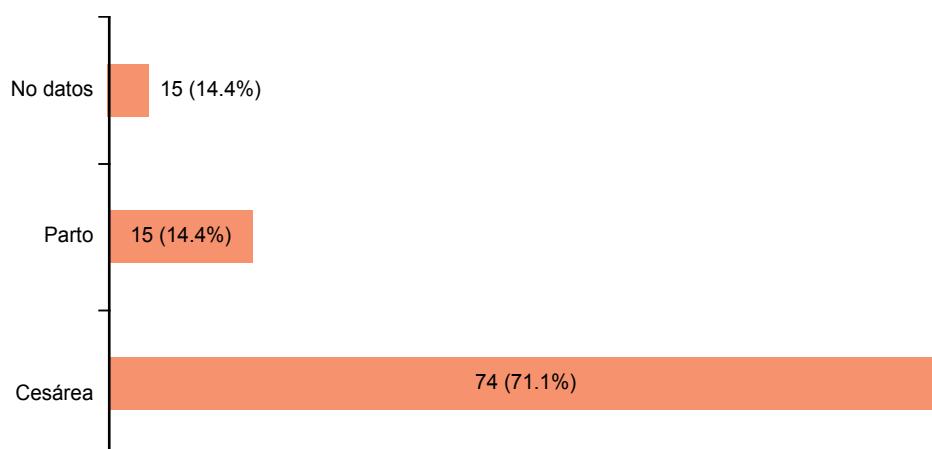


Figura 8 Vía de nacimiento

asociación positiva; entre mayor es el nivel de hemoglobina glucosilada materna, mayor es el grosor del septum interventricular fetal (relación directamente proporcional).

Se observó que a mayor grado de descontrol metabólico, mayor riesgo de complicaciones fetales y neonatales: polihidramnios, peso estimado fetal mayor al percentil 90 durante la evaluación ecográfica y macrosomía al nacimiento.

La medida del grosor del septum interventricular es de particular importancia en fetos de riesgo para miocardiopatía hipertrófica, como los hijos de madres diabéticas, en los que hay un importante engrosamiento del septum, pudiendo causar obstrucciones en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. La gravedad de los síntomas de insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardíaca se correlacionan con la severidad de la miocardiopatía hipertrófica fetal.

Un mejor control de las cifras de glicemias durante el embarazo está asociado a un mayor bienestar fetal y neonatal.

La cardiomiopatía hipertrófica fetal, el polihidramnios, el peso estimado fetal mayor al percentil 90 y la macrosomía al nacimiento, son aspectos frecuentes de

la morbilidad en hijo de madres diabéticas, por lo que se debe de efectuar una evaluación integral seriada en este grupo de fetos-neonatos, para tratar oportunamente sus complicaciones y evitar secuelas a corto y largo plazo.

Existe una clara asociación reportada previamente entre la miocardiopatía hipertrófica fetal y los niveles de hemoglobina glucosilada materna, encontrando en este estudio una correlación significativa entre niveles más altos de HbA1c y el riesgo de desarrollar miocardiopatía hipertrófica fetal.

La evaluación ecocardiográfica fetal (prenatal) es recomendada en todas las embarazadas con diabetes mellitus gestacional y pregestacional, con el fin de llevar a cabo detección temprana de una cardiomiopatía hipertrófica fetal; la medición ultrasonográfica del grosor del septum interventricular debería ser añadida a la exploración y detección de anomalías prenatales en todas las embarazadas diabéticas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Vargas R, Repke JT, Ural SH. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Rev Obstet Gynecol.* 2010;3(3): 92-100.
- Pauliks LB. The effect of pregestational diabetes on fetal heart function. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(1):67-74.
- Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin N Am.* 2004;51(3):619-637.
- Hernández-Del Rio JE, Magaña-Cárdenas MT, Hernández-Flores MS. Miocardiopatía hipertrófica en el hijo de madre con diabetes. *Rev Med MD.* 2013;4 (3):152-157.
- Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care.* 2008;31(5):899-904.
- Landon MB, Nicholson WK. ACOG Practice Bulletin Number 137. Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2):406-16.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care.* 2015;38 (Suppl. 1):S8-S16.
- Gabbe SG. ACOG Practice Bulletin Number 60 Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):675-85.
- Contreras-Zuñiga E, Guillermo-Arango L, Zuluaga-Martínez SX, Ocampo V. Diabetes y embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2008;59(1):38-45.
- Sardesai MG, Gray AA, McGrath MMJ, Ford SE. Fatal Hypertrophic Cardiomyopathy in the fetus of woman with Diabetes. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5): 925-927.
- García HJ, Rodas-López MC. Morbilidad en el recién nacido con fetopatía diabética. *Rev Med IMSS.* 2002;40(1):5-10.
- Ugalde-Fernández JH, Valdés-Garza H, Urtiaga-Silva MI. Frecuencia de miocardiopatía en neonatos de mujeres diabéticas. *Rev Mex Pediatr.* 1999;66 (1):9-13.
- Hay WW Jr. Care of the Infant of Diabetic Mother. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):4-15.
- Ullmo S, Vial Y, DiBernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J.* 2007;28(11):1319-1325.
- Hinojosa-Cruz JC, San Luis-Miranda R, Veloz-Martínez MG, Puello-Tamara E, Arias-Monroy LG, Barra-Urrutia A, et al. Diagnóstico y frecuencia de cardiopatía fetal mediante ecocardiografía en embarazos con factores de alto riesgo. *Ginecol Obstet Mex.* 2006;74(12):645-656.
- Kafle P, Ansari MA, Khanal U. Fetal Cardiac Interventricular Septal Thickness at 28-37 weeks of gestation in Nepalese population. *NJR.* 2012;2(2):36-42.
- Yáñez-Sánchez JM, Hinojosa-Pérez JO. Prevalencia de hipertrofia del septum interventricular en el recién nacido macrosómico. *AVANCES.* 2004;2(4):22-23.
- Tabib A, Shirzad N, Sheikbahaei S, Mohammadi S, Qourbani M, Haghpanah V, et al. Cardiac Malformations in Fetuses of gestational and pre-gestational diabetic mothers. *Iran J Pediatr.* 2013;23(6):664-668.
- Reece EA, Homko CJ. Infant of Diabetic Mother. *Semin Perinatol.* 1994;18(5):459-469.

20. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart.* 2003;89(10):1217-20.
21. Gonzalez AB, Young L, Doll JA, Morgan GM, Crawford SE, Plunkett BA. Elevated neonatal insulin-like growth factor I is associated with fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):290.e1-7.
22. Nizard J, Ville Y. The fetus of a diabetic mother: sonographic evaluation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(2):101-105.
23. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatr Cardiol.* 2004;25(2):137-40.
24. Díaz-Durán S. Diagnóstico prenatal de miocardiopatía hipertrófica septal en hijos de madres diabéticas a través de estudio ecocardiográfico fetal y su relación con los valores de hemoglobina glicosilada materna. *Rev Guatem Cardiol.* 2014;24(1):12-14.
25. Nashaat EH, Mansour GM. Uncontrolled diabetes mellitus and Fetal Heart. *Researcher.* 2010;2 (5):45-55.
26. Russell NE, Foley M, Kinsley BT, Firth RG, Coffey M, McAuliffe FM. Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):312e1-312e7.
27. Lydia MR, Drose JA. Cardiomiopatías Fetales. En: Drose JA. Ecocardiografía Fetal. 2a ed. Caracas, Venezuela: Amolca; 2011. p. 293-305.
28. Crispí-Brillas F, Cruz-Lemini M, Gómez-del Rincón O. Miocardiopatías. En: Galindo-Izquierdo A, Gratacós-Solsona E, Marínez-Crespo JM. Cardiología Fetal. Madrid, España: Marbán; 2015. p. 428-434.
29. Fetal Echocardiography Task Force, American Institute of Ultrasound in Medicine Clinical Standards Committee, American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine , American College of Radiology. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2011;30(1):127-136.
30. American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography Guidelines and Standards for Performance of the Fetal Echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(7):803-810.
31. El-Ganzouri MM, El-Masry SA, El-Farrash RA, Anwar M, Abd-Ellatif RZ. Infants of diabetic mothers: echocardiographic measurements and cord blood IGF-I and IGFBP-1. *Pediatric Diabetes.* 2012;13(2): 189-196.
32. Huang TT, Kelly A, Becker SA, Cohen MS, Stanley CA. Hypertrophic cardiomyopathy in neonates with congenital hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(4):F351-F354.
33. Arslan D, Oran B, Vatansev H, Cimen D, Guvenc O. The usefulness of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and tissue Doppler echocardiography for heart function in term infants born to mothers with gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(17):1742-8.
34. Eslamian L, Akbari S, Marsoosi V, Jamal A. Association between fetal overgrowth and metabolic parameters in cord blood of newborns of women with GDM. *Minerva Med.* 2013;104(3):317-324.
35. Madsen NL, Schwartz SM, Lewin MB, Mueller BA. Prepregnancy body mass index and congenital heart defects among offspring: a population-based study. *Congenit Heart Dis.* 2013;8(2):131-141.
36. Cheng X, Chapple SJ, Patel B, Puszyk W, Sugden D, Yin X, et al. Gestational diabetes mellitus impairs Nrf2-mediated adaptive antioxidant defenses and redox signaling in fetal endothelial cells in utero. *Diabetes.* 2013;62(12):4088-4097.
37. Pisaneschi S, Boldrini A, Genazzani AR, Coceani F, Simoncini T. Feto-placental vascular dysfunction as a prenatal determinant of adult cardiovascular disease. *Intern Emerg Med.* 2013;8(Suppl 1):S41-45.
38. Goulopoulou S, Hannan JL, Matsumoto T, Ergul A, Webb RC. Augmented dilation to nitric oxide in uterine arteries from rats with type 2 diabetes: implications for vascular adaptations to pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(4):H610-618.
39. Sharland G. Routine fetal cardiac screening: what are we doing and what should we do? *Prenat Diagn.* 2004;24(13):1123-9.
40. Meyer-Wittkopf M, Simpson JM, Sharland GK. Incidence of congenital heart defects in fetuses of diabetic mothers: a retrospective of 326 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8(1):8-10.