

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



INCIDENCIA DE CARDIOPATIA EN FETOS DE MADRES DIABETICAS DURANTE EL  
SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE DE GESTACION EN EL CENTRO MEDICO ISSEMYM  
ECATEPEC

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS  
CENTRO MEDICO ECATEPEC

TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD

PRESENTA:  
M.C. MAYRA YASMIN GONZALEZ RODRIGUEZ

DIRECTOR DE TESIS  
E. EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
JULIO CESAR PEDROZA GARCIA

Una firma manuscrita en tinta que parece decir "J. C. Pedroza Garcia".

REVISORES:

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

## ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	30
PREGUNTA A INVESTIGAR.....	31
JUSTIFICACIÓN .....	32
HIPÓTESIS.....	33
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION .....	34
MATERIAL Y METODOS .....	34
PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO.....	39
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	41
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	42
RESULTADOS.....	43
DISCUSION.....	50
CONCLUSIONES.....	53
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	56
BIBLIOGRAFIA.....	57

## RESUMEN

La Diabetes gestacional es la condición metabólica más común durante el embarazo con una tasa de incidencia global entre 1 y 28%.

En 2015, el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en la Atención (NICE) de los casos de diabetes en el embarazo 5 % se deben a casos de mujeres con diabetes mellitus tipo 2. Las anomalías cardíacas aparecen en el 3-6% de hijos de madre con diabetes gestacional, cifras al menos 5-10 veces superiores a las de la población general

Las cardiopatías fetales son anomalías estructurales del corazón y/o de sus grandes vasos. Las alteraciones por cardiopatía congénitas (CC) son el tipo de malformación más frecuente, con una incidencia de 0.5-0.8%, con un 20% de las muertes neonatales y cerca de un 50% de la mortalidad infantil debido a malformaciones.

**Objetivo.** Conocer la incidencia de cardiopatías fetales en madres con diabetes mellitus tipo 2 en el centro médico ISSEMyM Ecatepec en el segundo y 3er trimestre de embarazo

**Método.** Se realizó como tamizaje ecocardiograma fetal en 2do y 3er trimestre de gestación a toda las pacientes.

**Resultados.** En nuestra muestra de estudio de un total de 108 pacientes, en 94 fetos no se encontró ninguna alteración, equivalente a 87%, clasificándose como fetos sanos, se diagnosticaron a 14 fetos con cardiopatía mediante ecocardiograma fetal, lo que equivale a una incidencia del 13 %, superior a la demostrada en la literatura.

## ABSTRACT

Gestational Diabetes is the most common metabolic condition during pregnancy with an overall incidence rate between 1 and 28%.

In 2015, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) of cases of diabetes in pregnancy 5% were due to cases in women with type 2 diabetes mellitus. Cardiac abnormalities occur in 3-6% of children born to mothers with gestational diabetes, figures at least 5-10 times higher than in the general population

Fetal heart defects are structural anomalies of the heart and/or its great vessels. Congenital heart defects (CHD) are the most frequent type of malformation, with an incidence of 0.5-0.8%, accounting for 20% of neonatal deaths and about 50% of infant mortality due to malformations.

**Objective.** To determine the incidence of fetal heart disease in mothers with type 2 diabetes mellitus at the ISSEMyM Ecatepec medical center in the second and third trimester of pregnancy.

**Method.** A fetal echocardiogram was performed as screening in the 2nd and 3rd trimester of gestation in all patients.

**Results.** In our study sample of a total of 108 patients, in 94 fetuses no alteration was found, equivalent to 87%, being classified as healthy fetuses, 14 fetuses were diagnosed with heart disease by fetal echocardiogram, which is equivalent to an incidence of 13%, higher than that shown in the literature.

## MARCO TEÓRICO

### Definición de diabetes

La diabetes gestacional (DG) es un padecimiento caracterizado por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse después de éste. (1)

La Diabetes tipo 2 (DM2) es en la que existe pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células beta sobre la base de una insulino resistencia.

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

1. Diabetes tipo 1
2. Diabetes tipo 2
3. Diabetes mellitus gestacional
4. Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como la diabetes neonatal y la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes [MODY]), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis), y diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH / SIDA, o después del trasplante de órganos (1))

### Incidencia

La Diabetes gestacional es la condición metabólica más común durante el embarazo con una tasa de incidencia global entre 1 y 28%. En 2017, afectó a alrededor de 204 millones de mujeres en todo el mundo con una proyección de aumentar a 308 millones para 2045, principalmente en países en desarrollo

Si se utilizan los nuevos criterios propuestos por el estudio HAPO

(Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) para diabetes gestacional, el rango puede situarse entre 9 y 26%. En la población global se estima que, aproximadamente, de 6 a 7% de los embarazos se complican por la diabetes y 88-90% son mujeres con diabetes gestacional, 10 a 12% diabetes pregestacional: 35% tipo 1 y 65% tipo 2. (2)

## Diabetes Mellitus tipo 2

En 2015, el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en la Atención (NICE) de los casos de diabetes en el embarazo 5 % se deben a casos de mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

### Fisiopatología de la diabetes gestacional.

Las modificaciones fisiológicas del metabolismo de la glucosa materna inducidas por el embarazo, garantizan el mantenimiento de un continuo y constante aporte de glucosa al feto a través de intercambios a nivel placentario. Hay aumento progresivo de la concentración de insulina materna durante toda la gestación, que trae como resultado modificaciones metabólicas de tipo anabólico, pues la hormona determina una mayor utilización de la glucosa con un acúmulo del glucógeno a nivel del hígado y los tejidos.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) comienza cuando una mujer embarazada no produce la insulina adicional necesaria para normalizar la glucosa en sangre durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. A veces, la intolerancia a la glucosa puede estar presente antes del embarazo, pero no diagnosticada.

La DMG no controlada puede causar presión arterial alta, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y un mayor riesgo de enfermedades vasculares en mujeres embarazadas.

En la primera mitad del embarazo, la tolerancia a la glucosa mejora en las embarazadas con DM tipo 1 y 2, evidenciándose clínicamente por la reducción de los requerimientos de insulina y una mayor frecuencia de los episodios de hipoglicemia. Este primer periodo se debe al aumento de las células pancreáticas, bajo el estímulo de estrógeno y progesterona.

En la segunda mitad del embarazo, la tolerancia glucosídica materna empeora progresivamente a causa de la creciente producción de hormonas con efecto hiperglicemiante y antiinsulínico; serie de eventos que se traduce clínicamente en un incremento de los requerimientos de insulina total.

El efecto diabetógeno del embarazo se relaciona principalmente con la acción del lactógeno de la placenta humana, hormona proteica de origen placentario que modifica el equilibrio glucometabólico. La acción combinada de esta hormona junto con la insulinas placentaria produce una condición fisiológica de resistencia a la insulina, con la consiguiente hiperinsulinemia que garantiza la homeostasis materna y que en aquellas mujeres, con déficit latente o manifiesto de la actividad de las células beta del páncreas desencadena la intolerancia a la glucosa.

El cortisol y la hormona lactógeno placentario, ambas diabetógenas, alcanzan su máximo efecto en la semana 26. La progesterona, otra hormona antiinsulínica, ejerce su máximo de acción en la semana 32. Por lo anterior, el periodo entre las semanas gestacionales 26 y 32 son de trascendencia desde el punto de vista metabólico. (3)

#### Etiología genética y epigenética

La mutación y las modificaciones epigenéticas en ciertos genes pueden predisponer a los humanos a la DMG. La mayoría de los genes candidatos a GDM identificados también se han implicado en la patogénesis de la DM2, y ambas enfermedades comparten una fisiopatología común.

Los dos trastornos metabólicos expresaron disfunción de células beta

inducida por el estrés oxidativo y resistencia a la insulina a través de la adiposidad y la obesidad.

Se han relacionado 83 genes con clara asociación en la fisiopatología de la Diabetes mellitus.

Los mecanismos epigenéticos regulan varios genes que mantienen la morfología, la proliferación y las funciones de las células beta, lo que implica que la modificación epigenética puede interrumpir la secreción y la sensibilidad de la insulina, causando enfermedades metabólicas, incluida la DMG. Estas modificaciones están mediadas por algunos mecanismos, como la metilación del ADN, la modificación de histonas y la expresión de microARN

Una diferencia importante entre GDM y DM tipo 2 es que se resuelve la mayoría de las veces después del parto, sin embargo, puede progresar a DM tipo 2 si no se verifica. Esto muestra que la DMG es un factor de riesgo importante para la DM tipo 2, por lo tanto, su detección y manejo pueden reducir la prevalencia en todo el mundo.

Existen genes identificados en la Diabetes Gestacional que pueden predisponer a DM tipo 2 como TCF7L2 , MTNR1B , CDKAL1 ,IRS1 y KCNQ1 son los más extendidos, mientras que otros se limitan a ciertos grupos étnicos.

Se puede desarrollar un procedimiento de prueba genética alrededor de estos genes para predecir la probabilidad de DMG o determinar su etiología genética y epigenética. Esto contribuirá en gran medida a detener la incidencia de DM en todo el mundo. (4)

Métodos diagnósticos para diabetes.

Respecto a pacientes que ya tienen diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se enlista únicamente los criterios de la ADA 2020, sin embargo el diagnóstico tuvo que haber sido realizado de manera pregestacional, por



médico facultativo habitualmente médico del primer nivel de atención médica.

Para el diagnóstico de la DM se puede utilizar cualquiera de los siguientes criterios:

– Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/l). Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen aumento en el apetito, poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.

– Glucemia de ayuno medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dL (7 mmol/l). Ayuno se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas.

– Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).

– Una A1c mayor o igual a 6.5%, empleando una metodología estandarizada y trazable al estándar NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program). Para el diagnóstico en la persona asintomática es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las cifras que se describen en los numerales dos y tres (5)

Diabetes gestacional.

Para realizar el diagnóstico de diabetes gestacional, se cuenta con 2 métodos diagnósticos, uno que involucra 2 pasos, y otro que se realiza en un solo paso.

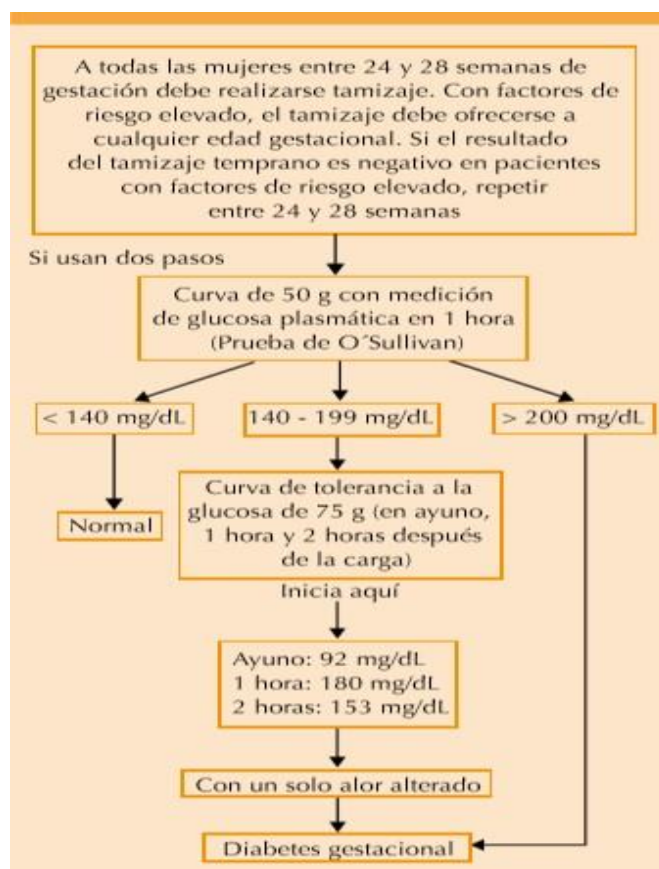
Método de 2 pasos.

Primero es la prueba de tamizaje en una hora después de la aplicación de 50g de glucosa (**O'Sullivan y Mahan., 1973**) en el primer contacto médico con la paciente independientemente de edad gestacional. Se considerará

como resultado patológico una glucemia  $\geq 140$ mg/dl.

Por lo cual ante dicho resultado se realizara el segundo paso que consiste en una curva de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75 gramos que dará diagnóstico de diabetes gestacional con 1 valor alterado.

En los casos test de O'Sullivan patológico con Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa (CTOG) normal en el primer trimestre, a las 24-28 semanas se realizará directamente la CTOG.



Método de 1 paso.

Se realiza en una única determinación con la curva de tolerancia oral a la glucosa en ayuno, con carga de 75 gramos de dextrosa, tomando en cuenta los criterios diagnósticos de la IADPSG, (International Association of Diabetes and Pregnancy Study) la cual en gestante con factores de alto

riesgo se realizara en el primer contacto médico, si son de mediano o bajo riesgo se realiza entre la semana 24 a 28 de gestación. (6)

**Cuadro 2.** Nuevas recomendaciones por la OMS (2013) para el diagnóstico de diabetes gestacional basada en los criterios de IADPSG

<b>La diabetes gestacional puede diagnosticarse en cualquier momento del embarazo con 1 o más valores alterados.</b>	
<b>Ingesta de 75 g de glucosa</b>	
Glucemia en ayuno	> 92 mg/dL
1 hora luego de la carga de 75 g de glucosa	> 180 mg/dL
2 horas después de la carga de 75 g de glucosa	> 153 mg/dL

Influencia de la diabetes sobre el embrión y el feto

### 1.2.1 Período crítico del desarrollo embrionario del aparato cardiovascular.

Gran parte del desarrollo cardíaco acaece entre la segunda y la octava semanas de la vida embrionaria y consiste en una serie compleja de transformaciones.

Entre la segunda y la tercera semanas se forma un tubo cardíaco vertical, el corazón comienza a adquirir forma a partir de este tubo para constituir el bulbo arterial, el ventrículo primitivo, la aurícula primitiva y el seno venoso. En la quinta semana se forma el tronco arterioso y el seno venoso forma dos astas en las que desemboca gran cantidad de la sangre venosa y se inicia la división interna mediante la formación de tabiques.

Entre la sexta y la octava semanas un tabique divide el conducto atrioventricular común y se forman las válvulas tricúspide y mitral, el conducto auricular se divide por el septum primum, este tabique presenta dos orificios: el inferior u ostium primum, que desaparece, y el superior (futuro agujero oval), de las crestas endocárdicas se desarrolla el tabique del bulbo arterial y se divide el tronco arterioso en los troncos aórtico y pulmonar. Entre la sexta y la octava semanas se desarrollan las válvulas aórtica y pulmonar

y los vasos aferentes y eferentes del corazón.

En la tercera semana comienzan a formarse seis pares de arcos aórticos: el tercero, cuarto y sexto arcos participan en el desarrollo de los vasos permanentes y los otros desaparecen, el tercer arco forma la porción ascendente de la aorta y el cuarto arco derecho el tronco braquiocefálico y la primera porción de la arteria subclavia derecha, las arterias pulmonares se forman por el sexto par de arcos; el lado derecho del sexto arco (arteria pulmonar derecha) se separa de la aorta mientras que el izquierdo continúa unido para establecer la comunicación entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta (conducto arterioso).

El asta izquierda pierde sus conexiones y se transforma en el seno coronario, el asta derecha forma las porciones terminales de las venas cavas inferior y superior.

En la octava semana embrionaria la forma externa del corazón, la estructura interna y el sistema vascular están completos. Pueden producirse errores del desarrollo entre la segunda y la octava semanas, por eso la importancia de la valoración de la exposición a riesgos en esta etapa del embarazo para realizar un correcto diagnóstico prenatal. (7)

#### Mecanismos epigenéticos en los fetos de madres diabéticas

Diferentes modificaciones moleculares y los procesos heredables en el ADN, que son independientes de los cambios en la estructura del ADN y son más bien modificaciones enzimáticas. Estas últimas incluyen metilación del ADN, especialmente en la zona del promotor de los genes, modificaciones covalentes de las histonas, remodelación de la cromatina dependiente de ATP y regulación por RNA no codificante.

Muchas de las modificaciones epigenéticas tienen la unidad básica de la cromatina, conocida como nucleosoma. Los residuos de aminoácidos de las histonas, especialmente aquellos en las colas (extremo N-terminal), están

sujetos a modificaciones postrascricpción, muchas reversibles desde el punto de vista enzimático, como acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación. (8)

La epigenética constituye un importante mecanismo capaz de regular la trascricpción de genes, implica cambios heredables en la cromatina que alteran la expresión de genes sin alterar la secuencia de ADN. La evidencia sugiere que la metilación del ADN está estrechamente implicada en la regulación de la expresión génica y que los patrones de metilación de ADN pueden ser distorsionados durante el proceso patogénico de la enfermedad. La metilación del ADN se altera durante el desarrollo y por el estrés del medio ambiente.

En el ambiente intrauterino, el feto de madre diabética realiza una programación fetal que implica adaptaciones para asegurar la adaptación a la vida posnatal lo que maximiza la salud a largo plazo, estos cambios epigenéticos se han sustentado en diferentes estudios y son los responsables de los efectos en la salud de los recién nacidos a largo plazo.

La hipótesis del origen fetal según Taylor concluye que factores metabólicos en el medio ambiente intrauterino como glucemia, Acidos grasos de cade larga, triglicéridos, citoquinas inflamatorias, hormonas, factores de crecimiento, etcétera tienen un profundo efecto en el desarrollo prenatal e incrementan la susceptibilidad a padecer enfermedades crónicas más tarde en la vida.

El feto ajusta su desarrollo basado en el suministro de nutrientes aportados por la madre, de acuerdo con la expectativa de nacer en un entorno que coincida con el que tenía en el útero. Sin embargo, esta adaptación puede colocar al individuo en riesgo de enfermedades en el futuro si hay una discrepancia entre el medio ambiente fetal y posnatal.

Un genotipo por lo tanto, puede dar lugar a diferentes fenotipos dependiendo

de las condiciones ambientales Mc Millen y Robinson, proponen el concepto de plasticidad genética, que sugiere que la herencia genética y la expresión génica no son rígidas sino que dependen de varios factores medio ambientales que actúan a lo largo del desarrollo hasta establecer el fenotipo definitivo. (9)

Niños con un crecimiento acelerado temprano tienen mayor índice de masa corporal, una mayor masa grasa, resistencia a la insulina, y una mayor presión arterial sistólica durante la infancia y adolescencia.

En las etapas precoces del embarazo la diabetes determina anomalías estructurales por su efecto teratogénico, mientras que en fases tardías puede causar miocardiopatía hipertrófica debido posiblemente a la hiperplasia e hipertrofia de miocitos secundarios al hiperinsulinismo fetal. (10)

Por lo tanto la DG es un buen modelo para estudiar los mecanismos implicados en la programación metabólica del feto y de esta forma ayudar a diagnosticar, tratar y prevenir sus consecuencias, para los recién nacidos y las generaciones sucesivas.

La exposición intrauterina a la hiperglucemia, aumenta el riesgo de macrosomía, pero además aumenta el riesgo de desarrollar diabetes y/u obesidad en la edad adulta.

#### Fisiopatología

El mecanismo que ocasiona las alteraciones en el desarrollo en los embriones de madres diabéticas, parece ser multifactorial. La hiperglucemia per se tiene gran poder teratogénico. Actúa en diferentes campos celulares, lo cual provoca daño en el ADN y produce cierto grado de estrés oxidativo que redundo en aumento en la producción de especies reactivas de O<sub>2</sub> (ROS) y óxido nítrico (NO), así como en la peroxidación de lípidos y la carboxilación de proteínas, y disminuye al mismo tiempo los sistemas de amortiguación y los de antioxidantes.

En etapas tempranas del desarrollo la glucosa puede dañar el ADN y provocar mutaciones que impidan la expresión de genes críticos para la embriogénesis normal. Este daño puede retrasar la duplicación del ADN y, por lo tanto, la división celular, lo que interrumpe los tiempos de los programas del desarrollo necesarios para la organogénesis.

Hay tres rutas metabólicas mediante las cuales las mitocondrias producen superóxido, que a su vez activa la proteincinasa C y aumenta la producción de los productos finales de la glucólisis (AGEs), que en conjunto son los responsables de los daños a este tejido en pacientes diabéticos. En la diabetes materna el aumento de las concentraciones de ROS afecta la producción de la enzima glicolítica gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH)

Además de la hiperglucemia, el ambiente intrauterino está alterado por la sobreproducción de cuerpos cetónicos, en especial del  $\beta$ -hidroxibutirato, que es el producido en mayor cantidad en los fetos de ratas diabéticas. Tanto la glucosa como los cuerpos cetónicos actúan sinérgicamente para producir retraso en el crecimiento e inducir malformaciones. (11)

Aunque gran parte de la embriogénesis de los mamíferos se produce a bajas concentraciones de oxígeno ( $\leq 2\%$ ), es importante tener en cuenta que la capacidad del sistema HIF-1 para la respuesta aumentada y la hipoxia extendida espacialmente (hipoxia no fisiológica) es limitada. La exposición a hipoxia no fisiológica (inducida por un daño ambiental, defectos cardiovasculares o insuficiencia placentaria) durante las etapas tempranas del desarrollo conduce a defectos de desarrollo que afectan a todos los sistemas orgánicos, el corazón en desarrollo es el más susceptible a los defectos inducidos por la hipoxia. (11)

El desarrollo cardiaco normal que resulta en la formación del corazón maduro

cuatro cámaras implica una compleja combinación de migración temporizado específicamente celular, la proliferación y la diferenciación.

El embrión es especialmente vulnerable a la muerte causada por la exposición a la hipoxia en el momento de la tabicación lo que conduce a una disminución de la proliferación, lo que resulta en un miocardio hipoplásico.

Otro estudio establece la ventana de desarrollo crítico para defectos cardíacos. En este momento, la deficiencia de oxígeno está asociada, junto con el adelgazamiento del miocardio, con defectos septales de ventrículos y aurículas, así como con defectos en la formación del tracto de salida. Los experimentos con embriones de pollo muestran que el aumento de la hipoxia en regiones específicas del corazón en desarrollo se asocia con la localización nuclear de HIF-1 $\alpha$ .

En el tracto de salida, la hipoxia y, por lo tanto, la señalización HIF-1, es fundamental para la remodelación normal del tracto de salida en los grandes vasos. La localización nuclear de HIF-1 $\alpha$  se produce en el tabique interventricular (SVI), el canal atrioventricular y el miocardio de la pared auricular en la etapa 30 cuando se completa la septación. Las regiones hipóxicas siguen un patrón que se asemeja a las ubicaciones de los futuros vasos coronarios, lo que sugiere la importancia de la señalización HIF-1 en la vascularización (11)

#### Incidencia de las cardiopatías congénitas en fetos de madres diabéticas

Las anomalías cardíacas aparecen en el 3-6% de hijos de madre con diabetes gestacional, cifras al menos 5-10 veces superiores a las de la población general.

Aproximadamente la mitad de los defectos cardíacos en hijos de madres con diabetes pregestacional son anomalías conotruncuales.

La incidencia de cardiopatías congénitas en un estudio del Departamento de



Pediatria, en Lady Reading Hospital Peshawar – Pakistan fue más común en lactantes de madres diabéticas pregestacionales que gestacionales, 49 (65%) y 36 (35%) respectivamente. (12)

Otro estudio mostró que la diabetes gestacional fue documentado en 63 (75%) madres, mientras que la diabetes mellitus establecida estaba presente en 21 (25%) de los madres diabéticas (13)

En un estudio transversal retrospectivo realizado en el hospital Francisco Morato de Oliveira de Brasil en un periodo de abril del 1993 al 2003 en total se detectaron 12 cardiopatías congénitas en una población de 178 que corresponde a 6.7 %. Las anomalías se distribuyeron entre DM2 (n= 5/48 o 10.4%) y DG (n = 7 /125 o 5.6%) diferencia no significativa (p= 0.322). De los resultados, 5.1 % presentaron hipertrofia septal interventricular, 1.1% alteración del ritmo cardiaco, 1.7% malformación cardiaca (14)

Las malformaciones congénitas representan aproximadamente el 50 por ciento de las muertes perinatales en bebés de madres con diabetes. (15)

Este riesgo puede reducirse mediante un estricto control glucémico durante los períodos pre y periconcepcional (primeras ocho semanas de embarazo).

Dos tercios de las anomalías en los bebés de madres con diabetes involucran el sistema cardiovascular.

- Cardiaco: Las malformaciones cardiovasculares ocurren en 3 a 9 por ciento de los embarazos con diabetes mellitus tipo 2. Los defectos cardíacos que se presentan con mayor frecuencia en los lactantes de madres con diabetes que en la población normal de recién nacidos incluyen la transposición de las grandes arterias (TGA), el ventrículo derecho de salida doble (DORV), la comunicación interventricular (VSD), el tronco arterioso, la atresia tricúspide y conducto arterioso permeable (PDA). (16)

Se ha evidenciado un incremento de anomalías específicas complejas como

la transposición de grandes arterias, el truncus arterioso, la heterotaxia visceral y el ventrículo único, fácilmente reconocibles en ecografías prenatales. Entre las anomalías cardíacas simples que se detectan postnatalmente predominan el ductus arterioso persistente, el foramen oval permeable y la hipertrofia septal asimétrica, la cual alcanza cifras del 30-40% (17)

### 1.3 Cardiopatías congénitas

Se define como cardiopatía congénita (CC) a toda anomalía estructural del corazón o de los grandes vasos

#### 1.3.1 Clasificación de las cardiopatías congénitas de acuerdo con el mecanismo genético y molecular

Anomalías de la migración del ectomesénquima :

- Posición anómala del cojinete troncoconal: TGV
- Defectos de los arcos branquiales: interrupción del arco aórtico de tipo B, doble arco aórtico, arco aórtico derecho con imagen en espejo de los vasos e hipoplasia del arco aórtico.
- Defectos de septación troncoconal: tetralogía de Fallot, atresia pulmonar con CIV, ventana aorto- pulmonar, CIV sub aórtica o infundibular, tronco arterioso común, ventrículo derecho con doble salida e hipoplasia del tronco de la arteria pulmonar.

Anomalías del flujo hemático intracardiaco izquierdo o derecho:

CIV perimembranosa (PM) Izquierdo: válvula aórtica bicúspide, estenosis aórtica valvular, CoAo, interrupción del arco aórtico tipo A, HCl, estenosis mitral y atresia mitral. Derecho: válvula pulmonar bicúspide, estenosis

pulmonar valvular, CIA ostium secundum, hipoplasia de las cavidades derechas (HCD), estenosis valvular tricuspídea y atresia tricuspídea.

Anomalías de la matriz extracelular:

- Defectos del cojinete endocárdico: canal AV, CIA ostium primum y CIV de entrada.
- Defectos cardíacos que modifican las propiedades adhesivas o de migración de las células embrionarias mesodérmicas: displasia valvular: aórtica, pulmonar, tricúspide y mitral.
- Transformación del epitelio mesenquimatoso en las almohadillas endocárdicas: atresia pulmonar con septum interventricular intacto.

Anomalías en la muerte celular:

Anomalía de Ebstein, CIV muscular (CIV M), persistencia de la vena cava superior izquierda (PVCSI) y persistencia de la vena cava inferior izquierda (PVCII).

Crecimiento direccional anómalo:

Cor triatum, atrium ventricular común, CIA seno venoso, drenaje anómalo de venas pulmonares, origen anómalo de la subclavia derecha y ausencia de vena cava inferior.

Anomalías del situs: heterotaxia, situs inversus y dextrocardia. No clasificadas: acárdico, PCA y otros tipos de cardiopatías.

(18)

Tipos de cardiopatías:

Existen numerosas maneras de clasificar las cardiopatías congénitas, dependiendo a qué nivel esté afectado el corazón o en función de su modo de presentación.

Fisiopatológicamente, quizás por su facilidad de comprensión, se dividen entre: cianóticas y no cianóticas, según el modo de presentación en el recién nacido (con o sin cianosis, es decir con o sin disminución de la saturación de oxígeno en la sangre), y dentro de ellas, las subdividimos según su fisiopatología.

Así entre las cardiopatías acianóticas se hallan las cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha, (algo más del 50%), las cardiopatías obstructivas (izquierdas y derechas) y otras menos frecuentes como son las insuficiencias valvulares o las miocardiopatías.

Entre las cianóticas están las que suponen una disminución del flujo pulmonar por obstrucción del corazón derecho, o bien en las que son consecuencia de la mezcla total de sangre oxigenada con no oxigenada, a través de cortocircuitos entre los flujos pulmonar y sistémico (cortocircuitos derecha- izquierda).

Los hijos de madres con diabetes tienen un mayor riesgo de miocardiopatía hipertrófica transitoria. En esta condición, el cambio más destacado es el engrosamiento del tabique interventricular (IVS) con la reducción del tamaño de las cámaras ventriculares, lo que resulta en una posible obstrucción del flujo de salida ventricular izquierdo.

La obstrucción del flujo de salida ocasionalmente se ve agravada por el movimiento sistólico anterior de la válvula mitral.

Se cree que la hipertrofia cardíaca es causada por la hiperinsulinemia fetal, que aumenta la síntesis y el depósito de grasa y glucógeno en las células miocárdicas. Es más probable que se produzca en las madres con un pobre control glucémico durante el embarazo. Sin embargo, el aumento de la masa muscular cardíaca también ocurre en los fetos de madres con diabetes con un buen control metabólico (hemoglobina glucosilada media [HbA1c] 7.5 %).

Un estudio sugiere que existe una correlación entre los altos grados de estrés oxidativo y la remodelación cardíaca anormal que resulta en hipertrofia morfológica selectiva. (19)

La indicación para la realización de un ecocardiograma fetal en fetos de madres con diabetes gestacional, independientemente del tiempo de embarazo transcurrido es la alta incidencia de cardiomiopatía hipertrófica reportada incluso en literatura mexicana en dichos fetos.

La ecocardiografía fetal muestra evidencia de hipertrofia que comienza al final del segundo y al comienzo del tercer trimestre. La hipertrofia se caracteriza por un marcado engrosamiento del SVI y menos de las paredes libres del ventrículo izquierdo (VI).

Algunos lactantes desarrollan miocardiopatía congestiva, un proceso más difuso de hipertrofia e hiperplasia de las células miocárdicas que ocurre frecuentemente en asociación con asfixia perinatal, hipoglucemia o hipocalcemia. La ecocardiografía muestra un corazón dilatado y poco contráctil. Esta condición generalmente también es reversible a medida que se corrigen los trastornos metabólicos. (20)

### 1.3.2 Mortalidad por cardiopatía congénita en México.

En México, las anomalías congénitas fueron responsables del 24% de la mortalidad infantil en 2013 y la cardiopatía representó el 55% del total de muertes por anomalías congénitas en niños menores de 1 año.

La mortalidad por cardiopatía congénita (CC) ha aumentado en algunos países, lo que en realidad puede reflejar un mayor número de pacientes con CC diagnosticados y registrados al nacer y mayores tasas de necropsia por muertes perinatales, en lugar de un aumento en la prevalencia de la enfermedad.

En el año 2000, CC causó la muerte de 2.596 niños menores de 1 año, lo que representa el 6,7% del total de muertes en este grupo de edad. En 2008, la mortalidad por CC aumentó a 2.848, lo que representa el 9,6% del total.

Se registraron un total de 41,717,421 nacimientos entre 1998 y 2013 y se diagnosticaron 50,759 muertes por CHD, lo que resultó en una tasa de mortalidad para el período de 121.7 por 100,000.

El conducto arterioso permeable, los defectos obstructivos del corazón izquierdo, las conexiones ventriculo-arteriales discordantes representaron la mayoría de las causas conocidas de muerte neonatal temprana ( menos de 7 días de vida). El conducto arterioso permeable fue la principal causa de muerte durante el período neonatal y durante el primer año de vida. La comunicación interventricular, el conducto arterioso permeable y la coartación de la aorta fueron las principales causas durante el período post-neonatal.

En un informe sobre México realizado por Cervantes-Salazar , el conducto arterioso permeable y los defectos del tabique ventricular fueron la enfermedad coronaria que con mayor frecuencia requirió una intervención quirúrgica, según el Registro mexicano de cirugía cardíaca pediátrica. (21)

El diagnóstico de la cardiopatía de manera prenatal mejora la sobrevivencia de los recién nacido, se ha realizado un metanálisis que reviso 8 estudios en los estados unidos y reino unido, donde se comparaba grupos de diagnóstico prenatal y posnatal con cardiopatía congénita crítica.

Todos los pacientes en estos estudios murieron o se sometieron a cirugía cardíaca en el período neonatal. Los ocho estudios incluyeron en total 1373 pacientes, 297 (22%) con diagnóstico prenatal y 1076 (78%) pacientes con diagnóstico posnatal de cardiopatía congénita crítica. (22)

### Ecocardiograma fetal

La ecocardiografía fetal en manos experimentadas puede detectar hasta 90% de las cardiopatías congénitas (CC) graves en la población. Así, en la rutina de la ecografía obstétrica, la incorporación del corte de 4 cámaras teóricamente detecta más del 50% de las malformaciones cardíacas graves cuando se realiza a la mitad de la gestación y si a ello se agrega el corte de los tractos de salida y 3 vasos con tráquea, esta detección aumenta su sensibilidad hasta un 90%.

El ecocardiograma fetal representa la principal herramienta para el diagnóstico y evaluación detallada del sistema cardiovascular fetal, es útil desde finales del primer trimestre de gestación y hasta el término.

#### 1.3.3 Tamiz prenatal de cardiopatía congénita.

Parece ser que el riesgo de presentar cardiopatías congénitas se incrementa en aquellas pacientes con un inadecuado control glucémico.

Vías de acceso y edad gestacional.

- 2 Ecocardiografía precoz: vía de acceso transvaginal: Rango de edad gestacional de 12 a 15 semanas

- 3 Ecocardiografía de segundo trimestre vía de acceso transabdominal rango de edad gestacional 19 a 22 semanas, realización preferentemente en la semana 20-21.

Se realizara el estudio en la semana 19 a 22 debido a que incrementa la sensibilidad y especificidad, y debido al riesgo de cardiopatía evolutiva se dará seguimiento en tercer trimestre de la gestación a pesar de no haber encontrado hallazgos patológicos en la primera evaluación.

Según las últimas recomendaciones de la American Heart Association, se recomienda realizar ecocardiograma fetal a todas las embarazadas con diabetes pregestacional o diabetes gestacional diagnosticada en el primer trimestre entre las 18-22 semanas (Clase I; Nivel de evidencia A).

Contenido del estudio eco cardiográfico básico

Evaluación del situs visceral	<p>1.-Determinar posición fetal y establecer derecha e izquierda del feto</p> <p>2.-Corte transversal de abdomen a nivel de estomago: confirmación de que estomago y aorta descendente están a la izquierda y que vena cava inferior está a la derecha del feto</p> <p>3.-Corte transversal de tórax: Confirmación de que el ápex del corazón está a la izquierda del feto</p>
Evaluación del corte de las 4 cámaras	<p>1.- Evaluación de la FCF</p> <p>2.- Evaluación de la contractilidad del corazón. 3.- Evaluación del eje cardíaco</p> <p>4.- Evaluación del tamaño del corazón ( área</p>



	cardíaca/tórax <1/3)
	<p>5.- Evaluación de la presencia de derrame pericárdico ( fisiológico si &lt;2 mm y no rebasa nivel atrioventricular )</p> <p>6.- Confirmación de la existencia de cuatro cavidades y evaluación de la simetría entre aurículas y ventrículos respectivamente.</p> <p>7.- Valoración de la posición de los ventrículos. 8.- Confirmación del drenaje venoso pulmonar a aurícula izquierda</p> <p>9.- Valoración de la correcta implantación de las dos válvulas auriculo-ventriculares, identificación del septo atrioventricular.</p> <p>10.- Valoración de las válvulas atrioventriculares</p> <p>11.- Valoración del septum interauricular: identificación del septum primum y de la fosa oval</p> <p>12.- Confirmación de la integridad del septo Interventricular</p>
Evaluación de la salida de la arteria aorta ( Corte de las 5 cámaras)	<p>1.- Confirmación de que la aorta sale del ventrículo izquierdo</p> <p>2.- Medición del tamaño de la arteria aorta</p> <p>3.- Valoración del flujo aórtico normal</p>

	<120 cm/seg
Evaluación de la salida de la arteria pulmonar (corte de los 3 vasos)	1.- Confirmación de que la arteria pulmonar sale del ventrículo derecho, dirección correcta antero-posterior, cruce de 90 ° con la arteria aorta. 2.- Medición del tamaño de la arteria pulmonar 3.- Valoración del flujo pulmonar 4.- Identificación de las ramas pulmonares
Evaluación de los grandes vasos.	

(23)

En los hijos de madres diabéticas con pobre control metabólico existe mayor incidencia de malformaciones congénitas; incluso una mínima elevación de la glucosa en etapas tempranas de la gestación provoca aumento en la frecuencia de malformaciones congénitas (24)

Las anomalías cardíacas estructurales también se encontraron entre las anomalías que mas frecuentemente se pasaron por alto en la ecografía prenatal

Un metanálisis que evaluó el desempeño de diferentes protocolos ecográficos fetales para el diagnóstico de cardiopatía estructural fetal encontró que la inclusión del tracto de salida en el examen estándar incrementó sustancialmente las tasas de detección de cardiopatía estructural: sensibilidad del 65 al 90 por ciento (cuatro cámaras con tracto de salida o tracto de salida y tres vasos con vistas de tráquea) versus 52 por ciento con la vista de cuatro cámaras solo.

La ecocardiografía fetal tiene una sensibilidad del 90%, especificidad del

99,7% y un valor predictivo positivo del 90%(11), por lo que el screening prenatal se considera beneficioso. Se ha demostrado que los hallazgos prenatales en cuanto a cardiopatías congénitas se correlacionan con los postnatales en la gran mayoría de los casos. (25)

La razón principal para remitir a una gestante a la sección de cardiología pediátrica es la sospecha de una alteración estructural del corazón detectada en la ecografía realizada por el obstetra.

El segundo lugar lo ocupan la existencia de factores de riesgo materno o ciertos marcadores descritos en la ecocardiografía de cribado realizada en la gestación.

**TABLA 1.** Principales indicaciones para realizar una ecocardiografía a fetal.

**Indicaciones maternas**

- Antecedentes familiares
  - Cardiopatía congénita en familiares de primer grado
- Enfermedad metabólica previa
  - Diabetes mellitus
  - Fenilcetonuria
- Infección materna
  - Parvovirus B19
  - Rubéola
  - *Coxsackie*
  - Citomegalovirus
- Exposición a teratógenos cardiacos
  - Retinoides
  - Fenitoína
  - Carbamacepina
  - Carbonato de litio
  - Ácido valproico
- Anticuerpos maternos
  - Anti-Ro (SSA)
  - Anti-La (SSB)

**Indicaciones fetales**

- Sospecha de cardiopatía fetal
- Cariotipo fetal anormal
- Malformación extra cardiaca mayor
- Translucencia nucal aumentada (> p99 entre las semanas 11 y 14 de gestación)
- Trastornos de la frecuencia o ritmo cardiaco fetal persistentes:
  - Bradicardia
  - Taquicardia
  - Ritmo irregular
- Hidrops
- Hidrotórax
- Poli hidramnios
- Retraso del crecimiento intrauterino
- Transfusión feto-fetal
- Fístula aurículo-ventriculares

La precisión en el diagnóstico de una cardiopatía fetal varía ampliamente dependiendo de factores como son la formación en ecocardiografía, el conocimiento de la anatomía del corazón, de sus múltiples anomalías y del nivel tecnológico existente. Estos factores influyen y determinan la capacidad diagnóstica de cada centro. La complejidad de la técnica, los

conocimientos necesarios para su correcta interpretación y la imposibilidad de realizar un estudio cardiológico completo en todas las gestaciones ha llevado a identificar ciertos grupos de riesgo en los que es más probable que exista una cardiopatía. Por tanto son estos los grupos de gestaciones las que con más frecuencia son remitidas para una valoración completa del corazón fetal.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT 2018), la prevalencia de diabetes en México, en mayores de 20 años y más fue del 10.3% (11.4% en mujeres y 9.1% en hombres), cifra que representó un incremento de 1.1% con respecto a 2012.

La población de mujeres mexicanas tiene alta prevalencia de diabetes pero, a pesar de ello, no se realiza tamizaje a todas desde el primer trimestre.

La diabetes pregestacional afecta a casi el 2% de todos los embarazos. Además, la diabetes tipo 2 en mujeres en edad fértil está en aumento debido a la epidemia de obesidad infantil. La diabetes pregestacional puede afectar el corazón fetal de varias maneras. Primero, el riesgo de cardiopatía congénita fetal aumenta notablemente; segundo, la miocardiopatía hipertrófica fetal puede ocurrir incluso con un buen control glucémico; tercero, los estudios han demostrado una función deteriorada de los corazones de algunos bebés y fetos de embarazos diabéticos, que puede ocurrir con y sin hipertrofia septal. La diabetes mellitus materna es un factor de riesgo ambiental bien establecido y cada vez más frecuente para cardiopatía congénita.

Sin embargo la frecuencia de cardiopatías congénitas en mujeres diabéticas embarazadas es desconocida, con precisión en México, y no se encuentran reportes en la literatura en nuestra institución.

Las pacientes con deseo genésico que tienen diabetes mellitus tipo 2 deberían de tener una orientación preconcepcional con un mínimo de 3 meses para llevar a objetivos terapéuticos su control glucémico, sin embargo las pacientes que son referidas a nuestra unidad son captadas en segundo o tercer trimestre lo que nos limita a el personal médico disminuir el riesgo de exposición de niveles elevados de glucosa que tiene efecto teratógeno en este periodo, lo que convierte a estas pacientes en candidatas para realización de ecocardiograma fetal en las semanas 18 a 22 de gestación.

## **PREGUNTA A INVESTIGAR**

¿Cuál es incidencia de cardiopatías en fetos de madres con diabetes en el segundo y 3er trimestre de Septiembre del 2019 a Septiembre del 2020 en el Centro Médico ISSEMYM Ecatepec?

## **JUSTIFICACION**

El propósito del examen cardiaco prenatal es identificar aquellos fetos con defectos que puedan requerir evaluación adicional y tratamiento, al nacimiento para proporcionar asesoramiento adecuado a la familia de manera oportuna.

Conocer la incidencia de malformaciones cardiacas en los fetos de las embarazadas con diabetes, permite llenar ese hueco de conocimiento que no existe en nuestro servicio, posteriormente permitirá un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado en los fetos, el cual puede repercutirá de manera positiva en el resultado perinatal, así como contar con las herramientas para complementación diagnostica nos han apoyado en poder diagnosticar de manera prenatal alteraciones cardiológicas estructurales y funcionales en los fetos de las pacientes.

En México se estima que nacen entre 12 y 16 mil niños con cardiopatías congénitas cada año, y se consideran la primera causa de hospitalización en recién nacidos con malformaciones congénitas. (26)

El diagnóstico temprano informa y sensibiliza a la familia, y permite ofrecer posibilidades terapéuticas programar el nacimiento y la atención especializada para medidas terapéuticas, farmacológicas, intervencionistas o quirúrgicas, para modificar la historia natural de la cardiopatía y disminuir la morbilidad y mortalidad perinatales.

El porcentaje de supervivencia en niños atendidos con cardiopatía congénita simple o moderada fue de 75% a 80%; así como de 40% para los que tenían una cardiopatía compleja. En la actualidad, la supervivencia global de los recién nacidos con cardiopatía congénita, se sitúa en alrededor de 85%. (26)

## **HIPÓTESIS**

Es estudio no requiere una hipótesis, ya que se trata de un estudio descriptivo.



## OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

### Objetivo general

Conocer la incidencia de cardiopatías fetales en madres con diabetes mellitus tipo 2 en el centro médico ISSEMyM Ecatepec en el segundo y 3er trimestre de embarazo.

### Objetivo específico

Conocer la incidencia de cardiopatías fetales en madres con diabetes gestacional en el centro médico ISSEMyM Ecatepec en el segundo y 3er trimestre de embarazo.

Comparar la incidencia de cardiopatías fetales en la población de embarazadas con diabetes en México con la reportada en la literatura.

Conocer la incidencia de cardiopatías congénitas en las madres con diabetes de acuerdo a grupo etario

## MATERIAL Y METODOS

### a) **Universo de estudio:**

Muestra a conveniencia del investigador que se reúnan durante el periodo de septiembre 2019 a septiembre 2020.

b) **Selección y tamaño de la muestra:** Pacientes de control prenatal por embarazo alto riesgo con diabetes gestacional y tipo 2 durante un periodo de 12 meses.

c) **Tipo de estudio:** Transversal, prospectivo, descriptivo

**d) Criterios de selección:**

- Criterios de inclusión:

- Pacientes embarazadas con diabetes gestacional en control prenatal en la institución
- Pacientes embarazadas con diabetes mellitus tipo 2 en control prenatal en la institución
- Pacientes que asistan a la realización de ecocardiograma fetal en el servicio de cardiología pediátrica.
- Pacientes que acepten entrar al protocolo de estudio bajo firma consentimiento informado.

- Criterios de no inclusión

- Pacientes que tengan otro factor de riesgo independiente para fetos con cardiopatía congénita como fenilcetonuria, exposición a fármacos, cariotipo anormal.
- Paciente con diagnóstico manifiesto de Lupus Eritematoso sistémico que tengan presencia de anticuerpos maternos anti-RO y anti-LA (SSA-SSB)
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1
- Fetos con aneuploidías.

- Criterios de eliminación

- Pacientes que no continúen seguimiento durante el segundo y tercer trimestre de la gestación.
- Pacientes que desistan de continuar en el protocolo de

estudio

- Resultados inconclusos en el ecocardiograma por ventana acústica deficiente.

VARIABLE	DEFINICION TEORICA	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICION
Variables dependientes				
Cardiopatía fetal	Toda anomalía estructural del corazón o de los grandes vasos. Las cardiopatías congénitas son consecuencia de las alteraciones del desarrollo embrionario del corazón, aproximadamente entre la 3ª y 10ª semana de gestación	Alteración estructural del sistema cardiaco fetal que se detecta de manera prenatal mediante ultrasonido	Nominal politómica	De acuerdo al tipo de cardiopatía dependiendo de la alteración anatómica o funcional
Variables demográficas				
Edad	Tiempo que transcurre desde el nacimiento	Se considera la edad cumplida en años al día del estudio	Numérico discreta	Números arábigos
Variables independientes				
Gesta	Número de embarazos en el transcurso de la vida	Cantidad de embarazos	Numérico discreta	Números arábigos
Obesidad	Exceso de peso corporal	Índice de masa corporal superior a 30kg/m <sup>2</sup>	Cualitativa politómica	IMC 30 a 34.9 = Obesidad grado 1 IMC 35 a 39.9 = Obesidad grado 2 IMC >= 40 = Obesidad grado 3
Diabetes Mellitus	Conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o	Alteración del metabolismo de los carbohidratos que ha sido diagnosticado mediante los criterios de la ADA 2020 ya sea por su médico familiar o en el servicio de perinatología	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente

	crónica, debido ya sea a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de estas causas			
Diabetes gestacional	Enfermedad caracterizada por alteración en el metabolismo de los carbohidratos desarrollada o presente en el embarazo.	Disminución de la tolerancia a los Hidratos de Carbono (HC) que se diagnostica por primera vez durante la gestación, mediante la técnica de one step, con un valor alterado, ayuno >92 mg/dl, a la hora con >180 mg/dl y a las 2 horas con > 153 mg/dl, en caso de pacientes con factores de riesgo con indicación de curva de 75 gramos desde la primera visita prenatal	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Hemoglobina glucosilada	Fracción de hemoglobina circulante que sufre glucosilación, cuya concentración representa la concentración plasmática media de la glucosa 2-3 meses	Parámetro analítico para el control metabólico de la diabetes mellitus en las semanas anterior a la extracción de la muestra considerándose adecuada cuando es menor a 6 %	Cuantitativa continua	En porcentaje

## **PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO**

Durante los días de consulta externa del área de perinatología, se captaron a las pacientes con embarazo de alto riesgo, dividiendo la población de estudio en dos grupos, las paciente diagnóstico de diabetes pregestacional, y las pacientes que se realizaba el diagnostico de diabetes gestacional, ya sea en el primero o segundo trimestre de gestación.

Se realizó historia clínica a todas las pacientes, y se llena la cédula para la recolección con los siguientes datos: nombre, edad, sexo, número de gestas, peso, talla, índice de masa corporal, tratamiento indicado por perinatología, se incluyó un apartado en el cual las madres no tuvieran otra indicación para realización de ecocardiograma fetal, ya que esto las excluiría de la población a estudiar, tales como fenilcetonuria materna de difícil control; presencia de anticuerpos maternos anti- RO y anti-LA (SSA-SSB); ingesta materna de medicamentos, como: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ácido retinoico y medicamentos antiinflamatorios no hormonales en el tercer trimestre; rubéola materna en el primer trimestre; infección materna con sospecha de miocarditis fetal; embarazo por reproducción asistida; antecedente de cardiopatía congénita en familiar de primer grado (madre, padre o hermano); herencia mendeliana asociada con cardiopatía congénita en un familiar de primer o segundo grado; sospecha de anomalía extra cardiaca en el ultrasonido obstétrico; cariotipo fetal anormal.

Se dividió a la población de estudio en:

Grupo 1. Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

Grupo 2. Pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional.

Los ecocardiogramas fetales se realizaron por un solo observador a cargo del servicio de cardiología pediátrica, realizando una primera valoración

durante el segundo trimestre de la gestación, dándole seguimiento en el tercer trimestre con un ecocardiograma de control pese a que en el primero no se hubiesen encontrado alteraciones, realizando mediante corte de cuatro cámaras y corte de los tractos de salida, documentándose si existe anormalidad, malformaciones o se integra alguna cardiopatía congénita.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El estudio no contravino las normas éticas, el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1975, y sus enmiendas, y los acuerdos de fortaleza Brasil 2013, así como los códigos y normas internacionales vigentes.

Por tratarse de un estudio descriptivo, observacional y prospectivo no hubo intervención en la integridad de las pacientes ya que no se administró ningún fármaco o maniobra diagnóstica o terapéutica invasiva. Lo que no pone en riesgo el curso habitual del embarazo o el feto.

La información fue manejada con absoluta confidencialidad.



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó el análisis estadístico por medio de frecuencias, porcentajes, y descripción de los hallazgos cardiológicos mediante el ultrasonido. Se representa mediante gráficas de pastel.

## **RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES**

Recursos humanos:

Pacientes atendidas en el Centro Médico ISSEMYM Ecatepec suficientes para llevar a cabo el estudio.

Investigador principal

Investigadores

asociados. Recursos

físicos:

Censos diarios de hospitalización, expedientes clínicos, expediente electrónico, ultrasonido Vivid E95, diseñado para ecografía cardiovascular, el ecocardiograma fetal puede realizarse con equipos de alta resolución que cuenten con modos M y bidimensional, Doppler pulsado, continuo y en color, y transductores lineales y sectoriales de alta frecuencia (de 3 a 8 MHz), hoja de recolección de datos.

Recursos financieros:

No se requirió un gasto económico agregado para el instituto, los gastos que se generaron en la investigación fueron solventados por la alumna de tesis.

Factibilidad.

El estudio fue factible ya que no generó inversión alguna para la investigación, más que el uso de recursos materiales con los que ya cuenta la institución, existió el número suficiente de pacientes para ser una muestra significativa, así como de personal necesario por el grupo de especialistas y subespecialistas para que se llevara a cabo.

## RESULTADOS

En el periodo del 01 de septiembre del 2019 al 30 de septiembre del 2020, se atendió en el Servicio de Medicina Materno Fetal un total de 108 pacientes que contaban con los criterios de inclusión establecidos. Integrándose una base de datos de 108 mujeres en rango de edad de 21 a 40 años.

La distribución referente al tipo de diabetes mellitus fue la siguiente: 18 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que corresponde a un 17 % y 91 pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional que corresponde a un 83% del total. (Figura 1).

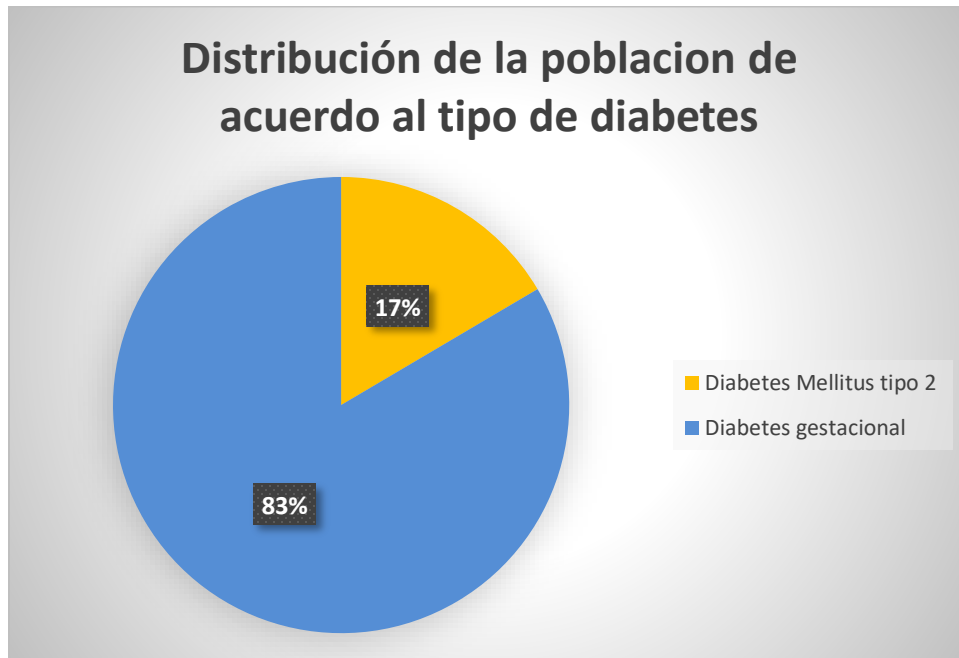


Figura 1. Distribución de la población de acuerdo al tipo de diabetes.

En la población estudiada, la media  $\bar{x}$  de la edad fue de 30.5 años, la mediana  $\tilde{x}$  de 31 años, y la moda  $\hat{x}$  de 35 años.

De la población total a la que se realizó ecocardiograma fetal, a 73 fetos se les practico 2 ecocardiogramas, el primero en segundo y otro de seguimiento al llegar al tercer trimestre.

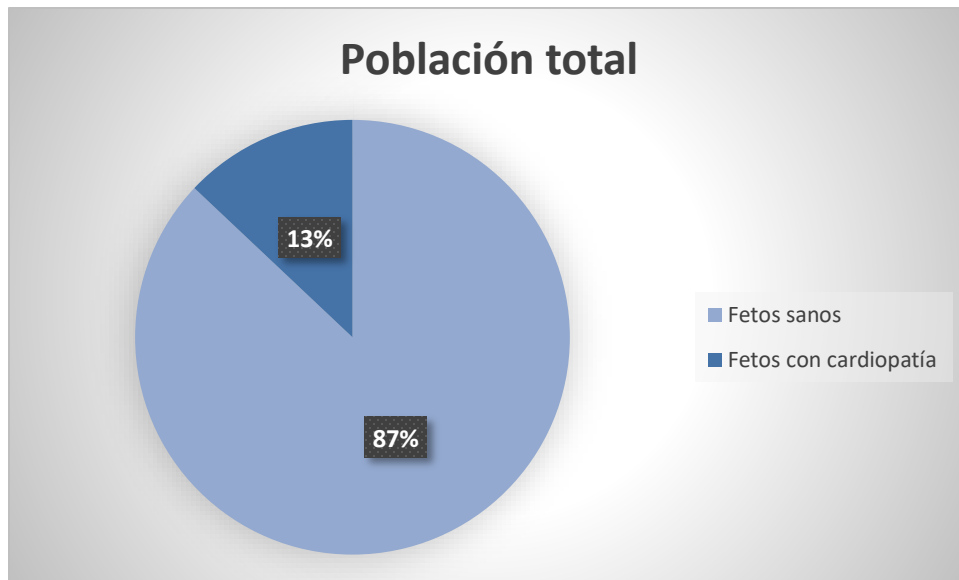
A 35 fetos solo se les practico únicamente 1 ecocardiograma, siendo la razón principal, que eran pacientes captadas arriba de la semana 27 de gestación (3er trimestre), otra razón fue que son pacientes que aún continúan en control prenatal, sin resolución obstétrica al momento de la realización de este protocolo. Esto resulto en un total de 181 ecocardiogramas fetales que fueron revisados.

En el momento del ecocardiograma fetal inicial, la edad materna promedio era de 31,9 semanas de gestación (rango, 17,7 a 45,9) años y la edad gestacional promedio fue de 22,3 (rango, 17,0 a 28,0) semanas.

De acuerdo a los resultados; en nuestra muestra de estudio de un total de 108 pacientes, en 94 fetos no se encontró ninguna alteración, equivalente a 87%, clasificándose como fetos sanos, se diagnosticaron a 14 fetos con cardiopatía mediante ecocardiograma fetal, lo que equivale a una incidencia del 13 %.

<b>Población total</b>	<b>Incidencia</b>	<b>%</b>
Fetos sanos	94	87
Fetos con cardiopatía	14	13
<b>Total de la muestra</b>	<b>108</b>	<b>100%</b>

Tabla 1. Incidencia de cardiopatía congénita en la población estudiada.



Gráfica 2. Incidencia de cardiopatía congénita en la población estudiada.

Se clasificaron los hallazgos ecocardiográficos, integrando 5 principales cardiopatías detectadas, siendo mayor la incidencia de miocardiopatía hipertrófica con un total de 8 fetos diagnosticados mediante ecocardiografía lo que equivale a un 53 % de la población.

De estos mismos, 6 del total de los afectados no tuvieron ninguna alteración en el primer ecocardiograma realizado en el segundo trimestre de la gestación, demostrando las alteraciones en el tercer trimestre de la gestación la mayoría en el rango de las 33 a 36 semanas de gestación, debido al crecimiento cardíaco que permitió la mejor evaluación y visualización mediante la valoración cardiológica fetal.

En segundo lugar, destaco la arritmia fetal con 3 fetos afectados que representan a un 20%, dentro de las cuales 2 casos fueron específicamente de fetos en los que se detectó extrasístoles auriculares durante el segundo trimestre de la gestación, en uno de ambos el ecocardiograma del tercer trimestre fue completamente normal, lo cual comúnmente es una situación benigna y transitoria con tendencia a la desaparición espontánea durante el periodo prenatal o postnatal, y un feto con

bloqueo auriculoventricular de 1er grado, en este caso, se extendió el protocolo de estudio, descartando origen inmunológico, y en todos los casos se descartó que la arritmia la determinara alguna alteración estructural.

En 2 casos se encontró comunicación interventricular de tipo perimembranosa, esto de acuerdo a la clasificación de los defectos interventriculares más apropiada que es la de Soto, Becker, porque está sustentada en una sólida base embriológica, este número de la población equivale a un 13.3%.

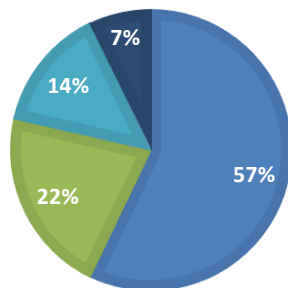
En menor proporción se diagnosticó un feto con comunicación interauricular lo que representa el 6.7 % de incidencia en las cardiopatías dentro de nuestro grupo de estudio.

Tipo de cardiopatía	Incidencia	Porcentaje enfermos %
Miocardiopatía hipertrófica	8	53.3
Arritmia fetal	3	20.0
Comunicación interventricular	2	13.3
Comunicación interauricular	1	6.7
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100.0</b>

Tabla 2. Incidencia de cardiopatías congénitas.

## PORCENTAJE DE INCIDENCIA CARDIOPATIAS CONGENITAS

■ Miocardiopatía hipertrófica ■ Arritmia fetal  
■ Comunicación interventricular ■ Comunicación interauricular



Gráfica 2. Porcentaje de incidencia de cardiopatías congénitas.

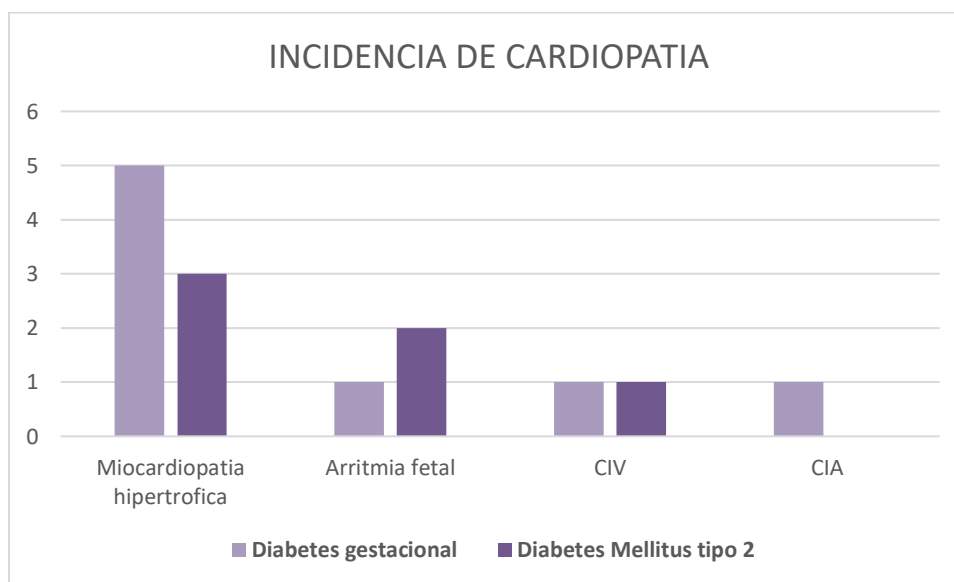
La distribución de las cardiopatías de acuerdo al tipo de diabetes fue: de los 8 casos de miocardiopatía hipertrófica 5 fueron detectados en madres con diabetes gestacional que corresponde al 62.5% de los casos, y fue detectado en 3 (37.5%) pacientes que tenían Diabetes Mellitus tipo 2, de las cuales todas estuvieron en tratamiento con Insulina NPH e insulina rápida, aparte de como respecta a todos el régimen dietético.

En el caso de las arritmias fetales, la incidencia fue mayor en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el total de casos fueron 3 en todo el grupo de estudio, del cual 1 feto era hijo de madre con diabetes gestacional lo que equivale al 33.3%, y 2 fueron hijos de madres con diabetes mellitus tipo 2, equivalente a un 66.6%

La comunicación interventricular, representada por 2 casos, tuvo una distribución de 50 % para las madres ambas con cada tipo de diabetes, y en el caso de la comunicación interauricular el caso único correspondió a una madre con diabetes gestacional.

Cardiopatía congénita	Diabetes gestacional	Diabetes Mellitus tipo 2
<b>Miocardopatía hipertrófica</b>	5	3
<b>Arritmia fetal</b>	1	2
<b>CIV</b>	1	1
<b>CIA</b>	1	0

Tabla 3. Incidencia de cardiopatía congénita dependiendo del tipo de diabetes.



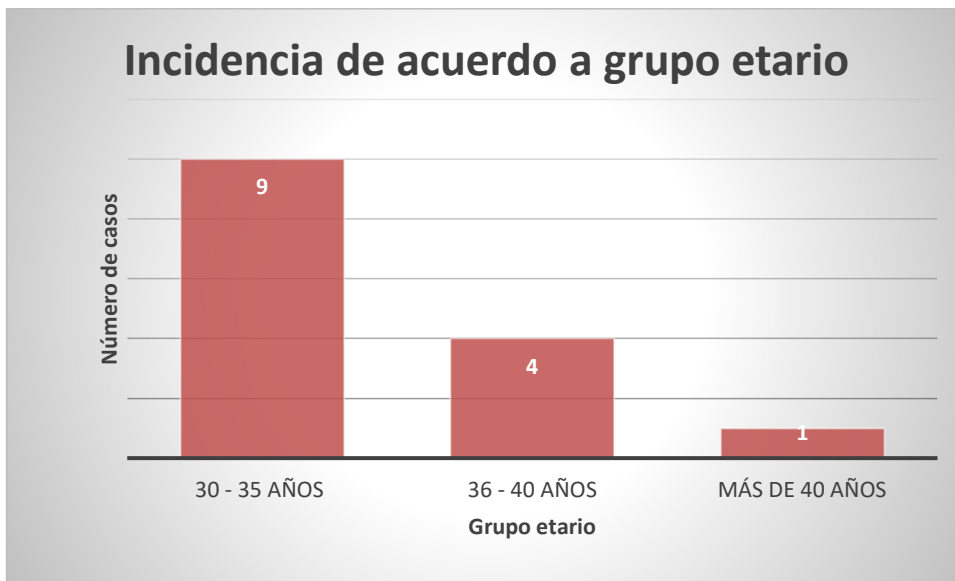
Gráfica 3. Incidencia de cardiopatía de acuerdo a tipo de diabetes.

En el grupo de pacientes con diabetes gestacional (n=91) se detectaron 8 pacientes con cardiopatía congénita lo que equivale a un porcentaje de 8.7 %, y en la población de pacientes con diabetes mellitus (n=17) se detectaron a 6 pacientes lo que equivale a un 35 %.

La incidencia de acuerdo a grupo etario fue mayor en el rango de 30 a 35 años con 9 casos, de 36 a 40 años 4 casos y más de 40 años 1 caso.

Grupo etario	Incidencia	%
30 - 35 años	9	64.28
36 - 40 años	4	28.57
Más de 40 años	1	7.14

Tabla 4. Incidencia de acuerdo a grupo etario



Gráfica 4. Incidencia de acuerdo a grupo etario



## DISCUSION

La incidencia de cardiopatía congénita en fetos de madres diabéticas, reportada en nuestra población de estudio es del 13% en general. En México no se cuenta con estudios estadísticos que evalúen de manera prenatal los cambios miocárdicos inducidos por la hiperinsulinemia fetal.

Únicamente se han descrito estadísticas en artículos de revisión, por mencionar alguno, en 2004 en el hospital del IMSS "La raza" reportan que las cardiopatías congénitas en fetos de madres diabéticas tienen una frecuencia del 1.7 a 4 %, generalmente son las habituales: transposición de los grandes vasos, coartación aórtica, y comunicaciones interventricular e interauricular (27). Lo cual no coincide con la incidencia de nuestra población.

A nivel internacional, se cuenta con reportes de la incidencia en distintos países, en el 2013 en Irán se realizó un análisis estadístico a la población que derivó al Rajaie Cardiovascular Medical & Research Center, donde se detectaron malformaciones cardíacas en 15 de los 170 fetos evaluados, lo que equivale a un 8.8 %.

La miocardiopatía hipertrófica, que se observó como la malformación cardíaca más común, ocurrió en 6 de 15 (40%) fetos, 2 casos de comunicación interventricular, Tetralogía de Fallot (TOF); tronco arterioso (TA); dextrocardia; estenosis mitral y aórtica severa (EM, AS); atresia pulmonar con válvula tricúspide mixomatosa con regurgitación tricúspide severa (PA-TR); transposición de las grandes arterias (TGA); ventrículo izquierdo de doble entrada (DILV), cada uno de los cuales se encuentra en 1 feto. (29)

Lo que nos demuestra que en nuestra población de estudio la incidencia es mayor, pero el tipo de cardiopatía en otros países es de mayor complejidad que la hallada en nuestro estudio.

No se asocian nuestros resultados a lo reportado a nivel mundial, las razones son multifactoriales entre ellas está la sensibilidad y especificidad del ultrasonido para

detectar malformaciones cardiacas, así como que el mismo es operador dependiente, y en nuestra población los estudios son in útero, sin confirmación diagnóstica en etapa postnatal.

En cuanto al tipo de cardiopatía encontrado, nuestros resultados coincidieron con lo reportado en la literatura, de acuerdo a Sergio Diaz Duran en su estudio del 2014 en Guatemala, el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica septal se realizó en 89% de pacientes con DM gestacional (media del grosor del SIV: 5.4+/-2.3) 5% en pacientes con DM tipo II, 5% en pacientes con intolerancia a los carbohidratos y no se observaron casos en los pacientes con DM tipo I (28)

En nuestra población la principal cardiopatía diagnosticada fue en 57 % miocardiopatía hipertrófica, a nivel global; y de acuerdo al tipo de diabetes fue de 62.5% en diabetes gestacional y 50 % en diabetes mellitus tipo 2, pero la muestra de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es menor.

Incluso se cuenta con literatura a nivel mundial reportando específicamente la incidencia de miocardiopatía hipertrófica, sin incluir otras anomalías estructurales en el ecocardiograma, con la justificación de que ha sido la que tiene mayor prevalencia. (29)

En la literatura revisada se reporta que pueden existir complicaciones dependiendo de la etapa en la que el mal control de la glicemia predomina, encontrando alteraciones en etapa de organogenesis, y otra en la etapa de crecimiento y desarrollo fetal.

En nuestra población el 87% corresponde a pacientes con diabetes gestacional, lo que determina que la cardiopatía más frecuentemente encontrada sea miocardiopatía hipertrófica, por la fisiopatología, de hiperinsulinemia fetal, secundaria al estado de hiperglucemia materna, esto se ve demostrado en que la mayoría de la detección de las anomalías cardiovasculares fue en los ecocardiogramas que se realizaban de control, durante el tercer trimestre, incluso

teniendo pacientes que tenían un ecocardiograma sin alteraciones, desarrollaron al finalizar el embarazo la hipertrofia del septo interventricular arriba de los 5 mm.

Respecto a la distribución de acuerdo al tipo de diabetes, en Irán se encontró significativamente más común en el grupo pre-DMG en comparación con el grupo de DMG (7,4% frente al 1%,  $P$ -valor = 0,04). (29) En nuestro estudio las estadísticas coinciden con lo que reportado en la literatura en el grupo de pacientes con diabetes gestacional (n=91) se detectaron 8 pacientes con cardiopatía congénita lo que equivale a un porcentaje de 8.7 %, y en la población de pacientes con diabetes mellitus (n=17) se detectaron a 6 pacientes lo que equivale a un 35 %.

(30)

## CONCLUSIONES.

En la actualidad, se encuentran muchas publicaciones sobre la incidencia de miocardiopatía hipertrófica septal, la cual es definida cuando el septum es  $> 5\text{mm}$  al final de la diástole ventricular medido a mediados del embarazo o en el momento del término, como criterio ecográfico, en literatura no tan reciente, se reportaban incidencias distintas, y otro tipo de anomalías estructurales, a la diabetes mellitus era considerada como un factor de riesgo para defectos conotruncales, lo cual ha sido sustituido por esta alteración con mayor incidencia tanto en el grupo de mujeres con diabetes gestacional, como para las pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

De acuerdo a las teorías propuestas para la fisiopatología, se tiene por entendido que la incidencia de miocardiopatía hipertrófica (MCH), es mayor en pacientes que desarrollan diabetes gestacional, ya que la hiperglucemia materna provoca hiperinsulinemia en el feto y el efecto anabólico de ésta genera un crecimiento desproporcionado de las paredes cardiacos del feto, a diferencia de las pacientes con diabetes mellitus tipo 2 donde en etapas tempranas del desarrollo la glucosa puede dañar el ADN y provocar mutaciones que impidan la expresión de genes críticos para la embriogénesis normal. Sin embargo en nuestra población para ambas enfermedades la cardiopatía congénita más común fue la MCH, en 62.5 % de las pacientes con diabetes gestacional y en 50 % de las pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Dado que el Servicio de Medicina Materno Fetal no cuenta con área de ecocardiografía, las pacientes tenían que ser derivadas con la subespecialidad de cardiología pediátrica, lo que se espera sea implementando a modo de tamizaje, como es indicado en la literatura, de acuerdo a lo establecido por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, para pacientes con factores de riesgo, dado el alto número de fetos afectados.

Dentro de las fortalezas del presente estudio consideramos el tratarse de un estudio

novedoso ya que no se cuenta con estudios similares previos en nuestro país.

Como debilidades la principal es que las mediciones fueron realizadas basándose en tablas internacionales, debido a la ausencia de referencias nacionales y no se contó con un grupo control. No se dio seguimiento a las pacientes por lo que no se cuenta con los resultados perinatales. Debido a que no se realizaron pruebas de función cardíaca, se desconoce la repercusión de la hipertrofia del septum interventricular en los fetos de madre diabética. Lo cual promueve e incentiva a que se realicen más estudios en nuestro hospital ya que se cuentan con los medios suficientes.

En cuanto al costo relativo de los métodos de cribado en nuestro país (realización de ecocardiografía fetal como parte de la atención prenatal de rutina en madres diabéticas), La evaluación de la rentabilidad de los métodos depende de la prevalencia e incidencia de las anomalías en comparación con la población normal

Gracias al mejor manejo médico incorporando el tratamiento con insulina y mejores medidas dietéticas se ha logrado disminuir la mortalidad neonatal que se reportaba en el pasado de entre 4 un 50-60%, hasta presentar de un 2-5% en la actualidad.

(29)

Finalmente se ha descrito que un adecuado control glucémico se relaciona con una disminución de las complicaciones maternas y fetales; en este caso se considera implementar la medición del espesor de las paredes cardíacas, como un área de oportunidad, al ajustar las metas de tratamiento, en aquellas pacientes con fetos que muestren datos tempranos de repercusión; con el objetivo de disminuir o detener la progresión del daño fetal, mejorando con ello los resultados

Este estudio es el primero de su tipo realizado en la institución lo cual puede abrir puertas a otros análisis incluso al seguimiento de estos fetos durante la etapa postnatal, ya que las patologías detectadas pueden tener modificaciones al nacimiento, debido al cambio en la circulación del feto al recién nacido.

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos.

Paciente			
Edad			
Gestas	Parto	Aborto	Cesárea
Fecha ultima menstruación			

Diabetes gestacional	Diabetes Mellitus tipo 2
----------------------	--------------------------

Hemoglobina glucosilada %
------------------------------

- Tratamiento para la diabetes: Hallazgos ecocardiograma fetal.

Fecha		
Edad Gestacional en el momento del estudio		
Evaluación 4 cámaras		
Evaluación del tracto de salida.		

Diagnostico ecocardiográfico final: \_

---

## Bibliografía

- 1.- Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. GPC México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.
- 2.- Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018 Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S13–S27
- 3.- Harley A, Wiznitzer A. New insights on glucose pathophysiology in gestational diabetes and insulin resistance. Current Diabetes Reports. 2010; 10 (3):242-247
- 4.-Yahaya, TO, Salisu, T., Abdulrahman, YB et al. Actualización sobre la etiología genética y epigenética de la diabetes mellitus gestacional: una revisión. Egipto J Med Hum Genet **21**, 13 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00054-8>
- 5.-2020 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes–2020 Diabetes Care 2020;42(Suppl. 1):S1-S193.
- 6.-Diabetes gestacional: conceptos actuales Ginecología y Obstetricia de México 382 2017 junio;85
- 7.-Embriología, anatomía quirúrgica, evolución, Francisco Portela Torrón Servicio Cirugía Cardíaca, Área de Xestión Integrada, Hospital A Coruña, A Coruña, España Vol. 21. Núm. 2. páginas 74-78 (Abril - Junio 2014
- 8.-Hernández A, et al. Perspectivas moleculares en cardiopatía hipertrófica: abordaje epigenético desde la modificación de la cromatina. Rev Colomb Cardiol. 2016
- 9.- Faingold MC, Factores epigenéticos en mujeres embarazadas con diabetes Rev Argent Endocrinol Metab 51:151-159, 2014
- 10.- Chaudhari M, Brodli M, Hasan A (2008). Hypertrophic cardiomyopathy and transposition of great arteries associated with maternal diabetes and presumed gestational diabetes. Acta Paediatr 97: 1755-1757.
- 11.- Gicquel C, El-Osta A, Le Bouc Y. Epigenetic regulation and fetal



programming. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 22,(1):1-16, 2008

12.- Muhammad A, Khan M, Khan I, Anwar T. Frequency of congenital heart diseases in infants of diabetic mothers referred to pediatrics department. J Postgrad Med Inst 2014; 28(1):37-41

13 A. Ayerza Casas, B. de Dios Javierre, Z. Galve Pradel, Hallazgos cardiológicos en hijos de madre con diabetes durante el embarazo tratada con insulina y ecografías prenatales normales; VOL. 44 - Nº 3 • SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2014

14.- Diabetes e gestação: análise das gestantes submetidas à ecocardiografia fetal em um período de dez anos, einstein. Nilson Abrão Szyliit, 2008; 6(1):42-50

15.-RAMÍREZ R, NAZER J. Recién nacido hijo de madre diabética. En Nazer J, Ramírez R ed Neonatología. Santiago. Editorial Universitaria. 2003; 387-98. 2.

16.- [Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. Community Genetics 7: 76-94, 2004.]  
[www.Eclamcnet.net](http://www.Eclamcnet.net) 3.

17.- UVENA-CALABREZZE J, CATALANO P. The infant of the woman with gestational diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 2000; 43: 127-39

18.- Quesada Quesada T, Navarro Ruíz M. Cardiopatías congénitas hasta la etapa neonatal. Aspectos clínicos y epidemiológicos. Acta Médica del Centro [Internet]. 2014 [citado 2020 Abr 7];8(3):[aprox. 13 p.]

19.- Efecto de la diabetes materna en el desarrollo fetal de humanos y ratas, ana Cecilia Polanco Ponce, Ginecol Obstet Mex 2005;73:544-52 1 Volumen 73, Núm. 10, octubre, 2005

20.- Subirana T, Oliverb J, Sáezc JM. Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas: del feto al adulto. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2012 [citado 27 Jun 2018];65(Supl 1):50-58.

21.- Torres-Cosme, JL, Rolón-Porras, C., Aguinaga-Ríos, M., Acosta-Granado, PM, Reyes-Muñoz, E., y Murguía-Peniche, T. (2016). Mortalidad por cardiopatía congénita en México: un problema en aumento. PloS one , 11 (3), e0150422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150422>

22.- Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis; Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:631-638. DOI:10.11002/uog.14882

23.- Protocolo ecocardiografía fetal Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona Clinic Barcelona Hospital Universitari

24 J.I. Zabala Argüelles, A. Ortiz-Garrido, V. Cuenca-Peiró, L. Conejo-Muñoz, B. Picazo-Angelín, A. Urda Cardona Diagnóstico prenatal de las cardiopatías congénitas Rev Esp Pediatr 2015; 71(5): 262-266

25.- Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 348–359.'

26.- Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar J, Curi-Curi P, Ramirez-Marroquín S. Congenital HEart Disease in México: Advances of the regionalization Project. World J Pediatric Congenit Heart Surg 2018, 4 165-171

27.-Los hijos de madres diabéticas, Cecilia Danglot- Banck, Revista Mexicana de Pediatría Vol. 71, N°m. 5 ï Sep.-Oct. 2004 pp 248-257

28.- Diagnóstico prenatal de miocardiopatía hipertrófica septal en hijos de

madres diabéticas a través de estudio ecocardiográfico fetal y su relación con los vales de hemoglobina glucosilada.

29.- Rybertt WF. Patologías Maternas. Su efecto sobre el feto y el recién nacido. Rev Med Clin Condes 2008; 19(3):236-244

30.- Malformaciones cardíacas en fetos de madres diabéticas gestacionales y pregestacionales ,Avisa Tabib, Nooshin Shirzad, Sara Sheikbahaei, Sara Mohammadi, Mostafa Qorbani, Vahid Haghpanah, Farzaneh Abbasi, Shirin Hasani-Ranjbar, Ramin Baghaei-Tehrani, Irán J Pediatr. 2013 dic; 23 (6): 664–668.