Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

EFECTO DE LA OBESIDAD DURANTE EL EMBARAZO EN EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO DE LA MADRE Y SU EFECTO ASOCIADO EN EL CRECIMIENTO FETAL

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

PRESENTA

M. EN C. LUZ ISABEL OMAÑA GUZMÁN

COMITÉ TUTORAL

Dr. Luis Ortiz Hernández (Codirector interno)

Dr. Felipe Vadillo Ortega (Codirector externo)

Dra. Erika Chavira Suárez (Asesora)

Ciudad de México, Diciembre, 2021

El presente trabajo fue realizado en la Unidad de Vinculación Científica de la Facultad de Medicina de la UNAM en el INMEGEN, bajo la dirección del Dr. Felipe Vadillo Ortega y del Dr. Luis Ortiz Hernández del Departamento de Salud de la UAM Unidad Xochimilco. El asesoramiento del presente trabajo estuvo a cargo la Dra. Erika Chavira Suárez .

El autor agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para sus estudios de doctorado, con el número de registro 296105, que comprendió del periodo de 01/01/2017 al 31/12/2020. El doctorado de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACyT y además, cuenta con apoyo del mismo Consejo con el convenio PFP-20-93.

El jurado designado por La Comisión Académica del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la tesis que presentó:

Luz Isabel Omaña Guzmán

Fecha de aprobación de la tesis: 14/12/2021

JURADO:

Presidente
Dr. Luis Ortiz Hernández

Secretario
Dr. Felipe Vadillo Ortega

Vocal
Dr. Juan Carlos López Alvarenga

Vocal
Dra. María Elena Romero Ibargüengoitia

Vocal
Dra. Erika Chavira Suárez

Agradecimientos

A mis padres

Por ser un ejemplo para mí, por sus enseñanzas, sus consejos, por impulsarme siempre a seguir adelante en mi carrera académica y en todo. Ese pedacito de mi vida que se refleja en esta tesis es un pequeño homenaje para ustedes. Son los mejores. Gracias por todo su apoyo siempre. Los amo infinitamente.

A mis hermanos

Tania, por estar ahí siempre desde siempre. Por todo tu apoyo y sabios consejos. No podría tener una mejor hermanita que tú. Te quiero.

Valentino, porque aunque nos separen miles de kilómetros, sé que cuento contigo siempre. Te quiero, hermano.

A mis personas

Abril, hermanita, por estar siempre, por tu apoyo, por tantos años compartidos de enseñanzas mutuas. Te quiero.

Puerquitas (Miriam, Pau y Paty), gracias por tantos años de amistad y apoyo. Las amo.

Ivan, por las risas en vivo y a larga distancia, por tu apoyo moral siempre. Te quiero amigo.

Xo, por estar en mi vida y compartirla. Te quiero mi Xo.

Luis, por enseñarme, por ser un maestro, por ser un ejemplo. Por siempre darme opciones para avanzar, por apoyarme en este largo y a veces complicado camino que fue el doctorado. Gracias infinitas.

Judith, Lulú, Elsa y Lupe: gracias por su apoyo siempre. Las quiero.

Dra. Mari, mi persona favorita en el laboratorio, gracias por su apoyo. Siempre tendré presentes sus palabras. La quiero.

A mi comité tutoral

Dr. Vadillo, gracias por la oportunidad de trabajar en su equipo y por todo el apoyo para desarrollar las ideas que se plasman en esta tesis. Me llevo grandes enseñanzas y experiencias. Muchas gracias.

Luis, gracias de nuevo.

Erika, gracias por tu apoyo siempre.

A pesar de los inconvenientes pandémicos y administrativos que se reflejaron en cambios al proyecto original, el desarrollo de este trabajo me deja grandes aprendizajes como persona y como profesional. Espero seguir aprendiendo y contribuyendo a generar evidencia en el área de la salud materno infantil que se traduzca finalmente en una mejora en la salud de nuestra población.

ÌNDICE

ABREVIATURAS **9**

RESUMEN **10**

ABSTRACT **12**

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN **14**

CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO **16**

2. 1. METABOLISMO DURANTE EL EMBARAZO 16

2.1.1. Metabolismo de lípidos *16*

2.1.2. Metabolismo de hidratos de carbono *18*

2. 2. FISIOLOGÍA DE LA TENSIÓN ARTERIAL DURANTE EL EMBARAZO 18

2.3. GANANCIA DE PESO GESTACIONAL 19

2.3.1. Componentes de la GPG *19*

2. 4. RIESGO CARDIOMETABÓLICO MATERNO EN EL EMBARAZO 20

2. 5. CRECIMIENTO FETAL 21

2. 6. TRANSPORTE DE NUTRIMENTOS A TRAVÉS DE LA PLACENTA 21

2.6.1. Transporte de glucosa *22*

2.6.2. Transporte de ácidos grasos *23*

2.6.3. Transporte de colesterol *24*

2. 8. REVISIÓN DE LA LITERATURA 25

2.8.1. Obesidad materna e indicadores de riesgo cardiometabólico materno *25*

2.8.2. Indicadores de riesgo cardiometabólico materno y crecimiento fetal *34*

2.8.3. Clasificación del riesgo cardiometabólico en el embarazo *40*

2. 9. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 42

2. 10. OBJETIVO GENERAL 44

2. 11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 44

CAPÍTULO 3. ESTUDIO 1. ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA PREGESTACIONAL Y LA GANANCIA DE PESO GESTACIONAL CON INDICADORES MATERNOS DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO 45

3. 1. METODOLOGÍA 45

3.1.1. Población de estudio 45

3.1.2. Seguimiento prenatal 46

3.1.3. IMCpg y ganancia de peso gestacional mensual (GPGM) 47

3.1.4. Indicadores de riesgo cardiometabólico 47

3.1.5. Covariables 47

3.1.7. Análisis estadístico 48

3. 2. RESULTADOS 49

3.2.1. Características sociodemográficas 49

3.2.2. Asociación entre los indicadores de riesgo cardiometabólico con el cambio de peso y el IMCpg 52

3. 3. DISCUSIÓN 62

3. 3. CONCLUSIÓN 65

CAPÍTULO 4. ESTUDIO 2. RIESGO CARDIOMETABÓLICO MATERNO Y CRECIMIENTO FETAL .. 66

4. 1. METODOLOGÍA 66

4.1.1. Población de estudio 66

4.1.2. Indicadores de riesgo cardiometabólico 67

4.1.3. Crecimiento fetal 67

4.1.4. Covariables 67

4.1.6. Análisis estadístico 67

4. 2. RESULTADOS 69

4.2.1. Características basales ... *69*

4.2.2. Trayectorias de peso fetal e indicadores individuales de riesgo cardiometabólico ... *70*

4.2.3. Asociación entre trayectorias individuales de TG, TAS, TAD y peso fetal ... *73*

4.2.4. Clasificación de riesgo cardiometabólico. ... *76*

4. 3. DISCUSIÓN ... 80

4.3.1. Trayectorias individuales de indicadores de riesgo cardiometabólico materno y crecimiento fetal ... *80*

4.3.2. Clasificación del riesgo cardiometabólico ... *82*

4.3.3. ¿Trayectorias individuales o clasificación de riesgo cardiometabólico? ... *84*

4.3.4. Fortalezas y limitaciones ... *85*

4.4. CONSIDERACIONES FINALES Y CONCLUSIONES ... 86

CAPÍTULO 5. PERSPECTIVAS ... 87

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ... 90

ABREVIATURAS

Ácidos grasos (AG)
AG no esterificados (NEFAs)
Colesterol total (CT)
Desviación estándar (DE)
Enzima colesteril éster transferasa (CETP)
Enzima lipoproteína lipasa (LPL)
Ganancia de Peso Gestacional (GPG)
Ganancia de Peso Gestacional Mensual (GPGM)
Índice de Masa Corporal pregestacional (IMCpg)
Lipasa hepática (LH)
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
Membrana basal (MB)
Membrana microvellosa (MVM)
Modelos de efectos mixtos (LME)
Proteínas transportadoras de glucosa (GLUTs)
Resistencia a la insulina (RI)
Tensión arterial (TA)
Tensión arterial diastólica (TAD)
Tensión arterial media (TAM)
Tensión arterial sistólica (TAS)
Triacilgliceróles (TG)

RESUMEN

Antecedentes y objetivo. La obesidad en el embarazo se asocia con diversas complicaciones que tienen consecuencias adversas tanto para la madre como para el feto. A pesar de ser una condición muy común, se ha estudiado poco cómo la obesidad materna podría afectar diversos indicadores de riesgo cardiometabólico en embarazos que transcurren sin complicaciones y cómo estos podrían afectar el crecimiento fetal. La evidencia sobre este tema es aún más escasa en población latina en la que se conoce que la prevalencia de obesidad es elevada y el riesgo de tener alteraciones cardiometabólicas es mayor que en otras poblaciones. Tomando en cuenta lo anterior, el objetivo general de esta tesis fue: evaluar la asociación entre la obesidad durante el embarazo con el riesgo cardiometabólico de la madre y el efecto asociado en el crecimiento fetal. Para responder a este objetivo se realizaron dos estudios: "Asociación del IMCpg y la ganancia de peso gestacional con indicadores maternos de riesgo cardiometabólico" y "Riesgo cardiometabólico materno y crecimiento fetal".

Población de estudio y metodología. Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en el Hospital Materno Infantil Inguarán de la SEDESA de la Ciudad de México. Los datos de esta cohorte se utilizaron para los dos estudios realizados. En el primer estudio se ajustaron modelos de efectos mixtos para describir las trayectorias de indicadores de riesgo cardiometabólico maternos y para evaluar su asociación con la obesidad materna. En el segundo estudio se utilizaron modelos de trayectorias grupales para identificar grupos de mujeres que seguían trayectorias similares y modelos de multi-trayectorias grupales para identificar grupos de mujeres que seguían trayectorias similares de múltiples indicadores de riesgo cardiometabólico. Para evaluar la asociación con el crecimiento fetal se ajustaron modelos de efectos mixtos para el caso del peso fetal y modelos de regresión lineal múltiple para el peso al nacer.

Resultados y conclusiones. *Estudio 1)* Las mujeres con sobrepeso u obesidad pregestacionales tuvieron niveles más elevados de indicadores de riesgo cardiometabólicos al inicio del embarazo. Mujeres con obesidad pregestacional tuvieron concentraciones más elevadas de colesterol total (CT) y triacilgliceróles (TG) al inicio del embarazo (TC: $\hat{\beta}$=33.08, p=0.010; TG: $\hat{\beta}$=31.29, p=<0.001) pero los incrementos de estos durante la gestación fueron menores en comparación con lo observado en mujeres con IMCpg normal (TC: $\hat{\beta}$ =-14.18, p=0.001; TG: $\hat{\beta}$ =-5.42, p<0.001). Al final del embarazo, mujeres con obesidad pregestacional tuvieron menores concentraciones de CT y TG respecto a las que tenían IMCpg normal. En contraste, mujeres con obesidad pregestacional tuvieron mayores concentraciones de glucosa y mayores niveles de TA que mujeres con IMCpg normal durante todo el embarazo.

Nuestros resultados sugieren que el IMCpg es más importante que la ganancia de peso gestacional mensual para predecir las modificaciones bioquímicas y fisiológicas durante el embarazo, algunas de las cuales (glucemia y presión arterial) podrían incrementar el riesgo cardiometabólico durante el embarazo actual y a mediano y largo plazo.

Estudio 2) Se identificaron dos trayectorias grupales de indicadores cardiometabólicos durante el embarazo (niveles altos y bajos). Los fetos de mujeres en la trayectoria alta de TG fueron mas pesados ($\hat{\beta}$=48.24 g at 6th month) y tuvieron mayores ganancias en el peso ($\hat{\beta}$=24.00 g) durante todo el embarazo que fetos de mujeres en la trayectoria baja. También los reciñen nacidos de mujeres que tuvieron tryaectorias altas de TG tuvieron mayor peso al nacer ($\hat{\beta}$= 89.08 g). La trayectoria alta de CT se asoció positivamente con el peso fetal en el sexto mes de embarazo ($\hat{\beta}$=41.26 g); mientras que los fetos de mujeres en la trayectoria alta de glucosa ganaron menos peso conforme el embarazo progresaba ($\hat{\beta}$=-12.33 g) en comparación con los fetos de mujeres en la trayectoria baja. Por otro lado, los fetos de mujeres con trayectoria altas de TAS y TAD tuvieron menor peso en sexto mes de embarazo ($\hat{\beta}$=-42.4g y $\hat{\beta}$= -50.45 g) y la TAD también se asoció con menor peso al nacer (($\hat{\beta}$=-101.48 g).

Con relación al crecimiento fetal parece ser mejor estudiar el efecto de cada indicador de riesgo cardiometabólico materno de manera individual ya que al utilizar la clasificación de riesgo propuesta se considera el efecto conjunto de varios indicadores y si estos tienen efectos diversos sobre el crecimiento fetal no se alcanzan a observar en conjunto. Mientras que para evaluar el riesgo cardiometabólico materno a mediano y largo plazo sería de mayor utilidad utilizar una clasificación que considere el conjunto de indicadores de riesgo.

Palabras clave: Obesidad materna, embarazo, riesgo cardiometabólico, crecimiento fetal, peso fetal, peso al nacer.

ABSTRACT

Background and objective: Maternal obesity is associated with various complications that have adverse consequences for both the mother and the fetus. Despite being a very common condition, little has been studied about how maternal obesity could affect various indicators of cardiometabolic risk in uncomplicated pregnancies and how these could affect fetal growth. The evidence on this topic is even scarcer in the Latino American population in which the prevalence of obesity is known to be high and the risk of having cardiometabolic disorders is higher than in other populations. Considering the above, the general objective of this thesis was: to evaluate the association between obesity during pregnancy with the cardiometabolic risk of the mother and the associated effect on fetal growth. To respond to this objective, two studies were carried out: "Association of pregestational Body Mass Index and gestational weight gain with maternal indicators of cardiometabolic risk" and "Maternal cardiometabolic risk and fetal growth".

Study population and methodology. A prospective cohort study was carried out at the Hospital Materno Infantil Inguarán of SEDESA in Mexico City. Data from this cohort were used for the two studies performed. In the first study, mixed effects models were adjusted to describe the trajectories of maternal cardiometabolic risk indicators and to evaluate their association with maternal obesity. The second study used group-based trajectory models to identify groups of women who followed similar trajectories and group based multi-trajectory models to identify groups of women who followed similar trajectories of multiple indicators of cardiometabolic risk. Mixed-effects models were adjusted to assess the association between maternal cardiometabolic risk and fetal weight, and multiple linear regression models were performed to assess the association between maternal risk and birth weight.

Results and conclusions. *Study 1)* Women with pregestational obesity and overweight had higher levels of cardiometabolic risk indicators at the beginning of pregnancy. Women with pre-gestational obesity had higher lipids concentrations in the beginning of pregnancy (TC: $\hat{\beta}$ =33.08, p=0.010; TG: $\hat{\beta}$ =31.29, p=<0.001) but the concentrations increased less than in women with normal pBMI (TC: $\hat{\beta}$=-14.18, p=0.001; TG: $\hat{\beta}$ =-5.42, p<0.001). By the end of pregnancy, women with pre-gestational obesity had lower concentrations of lipids than women with normal pBMI. By contrast, women with pre-gestational obesity had higher glucose concentrations and higher blood pressure levels than women with normal pBMI over pregnancy. PgBMI appears to be more useful than monthly gestational weight gain in predicting biochemical and physiological changes during pregnancy, some of which (blood glucose and blood pressure) could increase cardiometabolic risk during current and medium and long-term pregnancy.

Study 2) Two trajectory groups of maternal cardiometabolic risk indicators over pregnancy were identified, i.e. high and low levels across pregnancy. Compared with fetuses from women in low TG trajectory, fetuses of women in high TG trajectory were heavier ($\hat{\beta}$=48.24 g at 6th month) and those from this trajectory had higher increase of weight over pregnancy ($\hat{\beta}$=24.00 g). High TC trajectory was associated with higher fetal

weight in the sixth month of pregnancy ($\hat{\beta}$=41.26 g) and fetuses from women in high glucose trajectory had lower gain weight as the pregnancy progressed ($\hat{\beta}$=-12.33 g) than fetuses from mothers in low trajectory. Fetuses from mothers with high systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) trajectories had less weight in the sixth month of pregnancy ($\hat{\beta}$=-42.4g y $\hat{\beta}$= -50.45 g). High TG trajectory was also associated with high birth weight ($\hat{\beta}$= 89.08 g), whereas high DBP trajectory was associated with lower birth weight ($\hat{\beta}$=-101.48 g). Furthermore, we proposed two cardiometabolic risk classification: 1) lipid profile and 2) cardiometabolic profile. Lipid profile had a positive association with fetal weight ($\hat{\beta}$=75.5 gr for transversal effect and $\hat{\beta}$ =23.94 for the interaction with month) and birth weight ($\hat{\beta}$ =90.89 gr). Whereas, cardiometabolic profile was not associated with fetal growth. . Regarding fetal growth, it seems to be better to study the effect of each maternal cardiometabolic risk indicator individually. Since when we using the proposed risk classification, the joint effect of several indicators is considered and if they have different effects on fetal growth no effect can be observed. While to assess maternal cardiometabolic risk in the medium and long term, it would be more useful to use a classification that considers the set of risk indicators.

Key words: maternal obesity, pregnancy, cardiometabolic risk, fetal growth, fetal weight, birth weight.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

La obesidad en mujeres en edad reproductiva es un problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que, en el año 2025 más del 25% de las mujeres en todo el mundo tendrán obesidad (1). En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016) (2), la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en mujeres adultas era de 75.6%. El aumento en la prevalencia de estas condiciones en mujeres de 20 a 49 años ha sido acelerado en las últimas dé. De 1988 al 2016, se observó un incremento de 42.4% en el sobrepeso y de 290.6% en la obesidad (2). Para el 2018, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en mujeres adultas fue de 76.8%, lo que representó un incremento de 1.2 puntos porcentuales respecto al 2016 (3).

A nivel mundial, existen pocos datos representativos de la prevalencia de sobrepeso y obesidad durante el embarazo, la ausencia es especialmente clara en países de medianos y bajos ingresos (1). Un estudio (4) que estimó la carga mundial de sobrepeso y obesidad, reportó que en el año 2014 existían 38.9 millones de mujeres embarazadas con sobrepeso y obesidad a nivel mundial, de las cuales 14.6 millones tenían obesidad. En México, no existen estimaciones sobre el número de mujeres embarazadas que presentan estas condiciones. Sin embargo, se puede inferir que la cifra es elevada debido a la alta prevalencia de obesidad que existe en mujeres en edad reproductiva.

La obesidad en el embarazo se asocia con diversas complicaciones que tienen consecuencias tanto para la madre como para el feto. Las gestantes con obesidad tienen mayor riesgo de muerte y complicaciones durante el curso del embarazo y el parto. Entre estas, destacan la preeclampsia, la diabetes mellitus gestacional (DMG), el parto pretérmino, el aborto espontáneo y el parto por cesárea (5–7). La mayor parte de la evidencia científica sobre la obesidad materna se centra en su asociación con el desarrollo de complicaciones patológicas del embarazo, pero existe poca evidencia (8–16) que se enfoque en las consecuencias en la salud de la mujer en ausencia de complicaciones aparentes del embarazo. Así mismo, se tiene una cantidad considerable de evidencia epidemiológica sobre el efecto de las complicaciones del embarazo en el crecimiento fetal, pero existe menor cantidad de evidencia que aborde el efecto del estado cardiometabólico de la madre durante un embarazo aparentemente sano sobre diferentes variables fetales. Tomando en cuenta lo anterior, en esta tesis se estudió el efecto de la obesidad materna sobre el riesgo cardiometabólico materno, así como el efecto de dicho riesgo cardiometabólico en el crecimiento fetal.

En el capítulo 1 se presenta el marco teórico en el que se sustentan los objetivos planteados. Se exponen cuáles son los principales cambios metabólicos y fisiológicos que ocurren durante el embarazo y cómo es el transporte de nutrientes a través de la placenta. Estos temas dan el sustento biológico a las asociaciones entre las variables de nuestro interés: obesidad materna, indicadores de riesgo cardiometabólico materno y crecimiento fetal.

En el capítulo 2 se presenta una síntesis de la revisión de la literatura sobre las asociaciones que se evaluaron en esta tesis organizándose en tres apartados: 1) Obesidad materna e indicadores de riesgo cardiometabólico materno. 2) Indicadores de riesgo cardiometabólico materno y crecimiento fetal. 3) Clasificación de riesgo cardiometabólico materno. Para cerrar el capítulo, se expone el planteamiento del problema, la pregunta de investigación y los objetivos.

En el capítulo 3 se presenta el primero de los dos estudios realizados, titulado "Asociación del IMCpg y la ganancia de peso gestacional mensual con indicadores maternos de riesgo cardiometabólico". Se presentan la metodología, resultados, discusión y conclusiones. En el capítulo 4, se presenta el segundo estudio enfocado en "Riesgo cardiometabólico materno y crecimiento fetal" con sus respectivas secciones.

Por último, en el capítulo 5, se presentan las perspectivas que se tienen después haber realizado esta tesis.

CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO

2. 1. METABOLISMO DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo ocurren cambios graduales en el metabolismo materno que tienen como objetivo que el feto tenga un aporte adecuado de nutrientes a través de la placenta; además de preparar a la madre para el periodo de lactancia. Estos ajustes en el metabolismo junto con los cambios fisiológicos maternos van a determinar, en gran medida, el desarrollo y el crecimiento fetal (17–19).

El embarazo tiene dos fases de ajuste metabólico: una anabólica y una catabólica. La primera abarca los dos primeros trimestres, cuando el crecimiento fetal es lento y se caracteriza principalmente por el almacenamiento materno de una gran proporción de nutrientes provenientes de los alimentos (18,20). Esto tiene como consecuencia la acumulación de tejido adiposo. La fase catabólica ocurre durante el tercer trimestre de embarazo y se caracteriza por la movilización de las reservas maternas con el fin de proporcionar los nutrientes necesarios para el crecimiento fetal, que en esta etapa es más rápido (20).

2.1.1. Metabolismo de lípidos

Durante la fase anabólica se presenta un aumento progresivo del tejido adiposo. Esto se debe principalmente a la hiperfagia que presenta la madre y al aumento en la lipogénesis, que se acompaña del incremento de la actividad de la enzima lipoproteína lipasa (LPL) (20–22). La LPL es una enzima que se encuentra en el endotelio de los capilares de tejidos extrahepáticos e hidroliza a los TG que circulan en el plasma en quilomicrones ricos en TG y en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los productos de esta hidrólisis son ácidos grasos (AG) no esterificados y glicerol. Los AG se reesterifican y se almacenan en el tejido adiposo contribuyendo así al aumento en la grasa corporal materna (20–22).

El aumento de la lipogénesis se debe al incremento en la secreción de insulina, que a su vez es consecuencia de la concentración materna de progesterona y cortisol (23).

Por otro lado, el lactógeno placentario y la prolactina aumentan el tamaño y número de las células β del páncreas, actuando a través de los receptores de prolactina en estas células y estimulando así la secreción de insulina (24). Además, el número de receptores de insulina en los adipocitos aumenta durante la primera parte del embarazo (23).

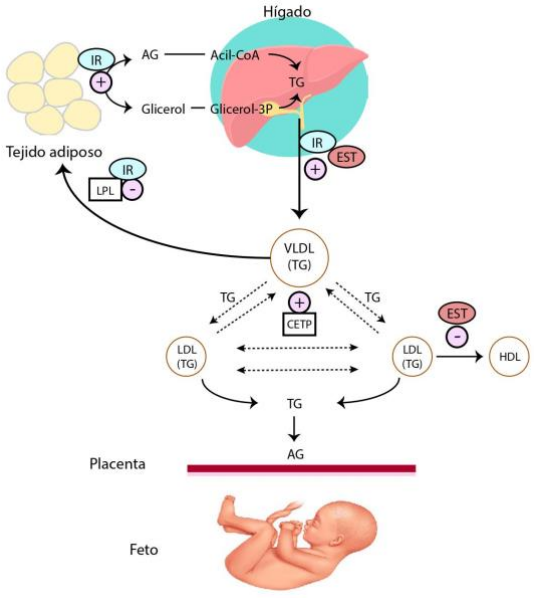
Durante la fase catabólica se presenta un cambio en el metabolismo lipídico. En la **figura 1** se muestran las características más importantes de esta fase. La cantidad de tejido adiposo materno disminuye debido al

aumento en la lipólisis y a la disminución de los niveles y actividad de la LPL (20,21,25). Los AG no esterificados y el glicerol, productos de la lipólisis del tejido adiposo, son transportados al hígado materno donde son convertidos a acilCoA y glicerol-3-fosfato y son parcialmente reesterificados para la síntesis de TG los cuáles son transferidos a las VLDL y son liberados a la circulación materna. Debido a este aumento en las lipólisis, la mujer desarrolla hiperlipidemia en el tercer trimestre, principalmente hipertrigliceridemia. El aumento en el colesterol y fosfolípidos es menor (20–22,25). Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la de alta densidad (HDL), que normalmente no son ricas en TG, también se ven enriquecidas en el último trimestre de embarazo como consecuencia del incremento en la actividad de la enzima colesteril éster transferasa (CETP) y a la disminución de la actividad de la lipasa hepática (LH). El incremento en los niveles plasmáticos de estrógenos contribuye a estos cambios, ya que estimula la síntesis hepática de VLDL y disminuye la actividad de la LH (26).

Durante el ayuno, el glicerol y los AG no esterificados, productos de la lipólisis, son convertidos a glucosa (mediante la gluconeogénesis) y en cuerpos cetónicos que, respectivamente, que atraviesan la placenta (20,25).

El incremento de lípidos es una condición normal en el embarazo, sin embargo, es difícil identificar qué concentraciones de lípidos se podrían considerar fisiológicos o patológicos (27).

Figura 1. Metabolismo de lípidos en el tercer trimestre



Modificado de: Herrera E, Desoye G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016 (26).

2.1.2. Metabolismo de hidratos de carbono

Al inicio del embarazo, las concentraciones de glucosa e insulina son normales. Conforme este avanza, la secreción de insulina aumenta para favorecer la lipogénesis pero la sensibilidad a la insulina permanece normal (17,20).

El feto requiere glucosa como principal sustrato energético y aminoácidos en menor medida. Estos requerimientos aumentan al máximo en el tercer trimestre cuando el crecimiento fetal es muy acelerado. Para cumplir con los requerimientos fetales, la madre presenta resistencia a la insulina (RI) (17). La RI aparece por diversos mecanismos. Sin embargo, estos no están muy claros aún (15). Algunas hormonas secretadas por la placenta como la hormona de crecimiento placentaria y el lactógeno placentario se consideran diabetogénicas y están relacionadas con el desarrollo de la RI. Así mismo, las adipocinas y el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) también se han relacionado con la RI en el embarazo (17,28,29).

Durante la última parte del embarazo, la producción hepática de glucosa en la madre aumenta de 16% a 30% con el objetivo de satisfacer las necesidades del feto (17). En esta etapa la mujer tiende a presentar hipoglucemia, en especial durante el ayuno, mientras que la glucosa postprandial se encuentra elevada. La hipoglucemia ocurre a pesar de la resistencia a la insulina como consecuencia del aumento en la transferencia de glucosa hacía el feto (17,18,23).

2. 2. FISIOLOGÍA DE LA TENSIÓN ARTERIAL DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos en el sistema cardiovascular que tienen como objetivo satisfacer las demandas metabólicas de la madre y el feto, y asegurar una adecuada circulación útero-placentaria para el adecuado crecimiento y desarrollo fetal (30). Estos cambios inician en el primer trimestre y alcanzan un pico a finales del segundo e inicio del tercer trimestre (31). Cambios hemodinámicos insuficientes se asocian con mayor morbilidad y mortalidad materno fetal (30).

El embarazo se asocia con una vasodilatación sistémica que se presenta en la semana 5 de gestación y precede a la placentación y el desarrollo completo de la circulación útero-placentaria. La vasodilatación es causada por la relaxina, una hormona que es producida principalmente por el cuerpo lúteo y la placenta. En este primer trimestre disminuye la resistencia vascular periférica, la cual alcanza su punto más bajo a mitad del segundo trimestre a partir del cual se mantiene constante o presenta un ligero incremento hasta el final de la gestación (30,32). El gasto cardiaco también incrementa a través del embarazo hasta alcanzar, a finales del segundo trimestre e inicios del tercero, un máximo de 30 a 40% por arriba del gasto antes del embarazo. El aumento en el gasto cardiaco se debe al incremento en el volumen sistólico y a la disminución en la

resistencia vascular. Así mismo, el volumen plasmático incrementa en promedio 35% sobre el valor antes del embarazo (31). La tensión arterial (TA) también disminuye gradualmente hasta alcanzar el punto más bajo en el segundo trimestre (disminución de 5 a 10 mmHg respecto a la TA basal). La tensión arterial diastólica y la tensión arterial media (TAD y TAM) disminuyen en mayor proporción que la tensión arterial sistólica (TAS). En el tercer trimestre la TA incrementa hasta alcanzar los niveles basales (30).

2.3. GANANCIA DE PESO GESTACIONAL

La ganancia de peso gestacional (GPG) es un fenómeno biológico muy complejo que tiene como objetivo mantener el desarrollo y el crecimiento del feto. La GPG está influenciada por los cambios que se presentan en el metabolismo y la fisiología materna y por el metabolismo de la placenta. Sin embargo, también se ve afectada por factores psicosociales, conductuales, familiares, sociales, culturales y ambientales (33).

2.3.1. Componentes de la GPG

La GPG incluye el aumento en la masa grasa y masa libre de grasa materna y del feto, así como de la placenta y líquido amniótico (34).

- Agua corporal total: el incremento en la cantidad de agua corporal total (ACT) se encuentra bajo control hormonal y es muy variable. Se estima que el ACT aumenta entre siete y ocho litros en embarazos saludables. En una mujer que tiene GPG de 12.5 kg, se estima que 2414 g están distribuidos en el feto, 540 g en la placenta, 792 g en líquido amniótico, 800 g en el útero, 304 g en las glándulas mamarias, 1267 g en la sangre y 1496 g en el líquido extracelular (sin edema) (33).
- Masa libre de grasa: la proteína incrementa principalmente en el feto (42%) y en menor cantidad en el útero (17%), sangre (14%), placenta (10%) y mamas (8%). Este incremento ocurre de manera importante en la última parte del embarazo (33).
- Masa grasa: se estima que el 76% de el tejido adiposo que se acumula durante el embarazo es subcutáneo. Del total de tejido adiposo acumulado, el 46% se acumula en el tronco inferior, el 32% en el tronco superior, 16% en las caderas, 1% en las pantorrillas, 4% en la parte superior de los brazos y 1% en los antebrazos. La cantidad de masa grasa se asocia positivamente con la GPG e inversamente con el peso pregestacional. La mayor parte de la variación en la GPG se explica por el aumento del tejido adiposo (33).

La ganancia de peso inadecuada es un factor de riesgo independiente asociado con efectos adversos tanto para la madre como para el feto. Las mujeres con una GPG excesiva tienen mayor riesgo de padecer DMG,

trastornos hipertensivos, complicaciones durante el parto y mayor retención de peso postparto. Así mismo, la GPG excesiva se ha asociado con condiciones que afectan el crecimiento y desarrollo fetal y que perduran a lo largo de la vida del individuo (33,35).

2. 4. RIESGO CARDIOMETABÓLICO MATERNO EN EL EMBARAZO

Como ya se ha mencionado, la respuesta fisiológica normal al embarazo conlleva un estado transitorio que implica algunos cambios similares a los observados en el síndrome metabólico. Este se caracteriza por resistencia a la insulina, hiperlipidemia e incremento en los factores de coagulación. Además, se presenta un incremento de marcadores de la cascada inflamatoria (proteína C reactiva e interleucina 6) y del conteo de linfocitos. Todos estos cambios metabólicos pueden considerarse como pruebas de estrés por el embarazo en las vías metabólicas de lípidos y carbohidratos, así como en la función vascular materna (36).

La obesidad materna es una condición que superpone una carga a los cambios fisiológicos y metabólicos que ocurren en el embrazo. Sin embargo, es difícil distinguir los cambios que ocurren de manera normal de aquellos asociados a la obesidad materna. Se ha observado que el grado de resistencia a la insulina que se manifiesta a final del embarazo es mayor en mujeres con obesidad que en mujeres con IMCpg normal (6). También la ganancia de tejido adiposo tiene diferente distribución, en mujeres con obesidad ocurre una mayor ganancia de adiposidad central lo cual se ha asociado con lipotoxicidad y disfunción metabólica (6).

En condiciones de no embarazo se han establecido rangos de valores normales para diferentes variables cardiometabólicas (concentraciones de glucosa o lípidos y niveles de TA) y existen varios índices de riesgo que los consideran y clasifican a los individuos de acuerdo a su riesgo cardiovascular (37). Sin embargo, no existe una clasificación de riesgo cardiometabólico que se pueda utilizar durante el embarazo y que considere los cambios descritos previamente.

Se ha observado que complicaciones durante el embarazo incrementan el riesgo de padecer enfermedades metabólicas o cardiovasculares a largo plazo en las madres. Por ejemplo, la DMG incrementa el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, mientras que los trastornos hipertensivos del embarazo aumentan el riesgo de padecer hipertensión y se asocian con un perfil lipídico alterado, concentraciones elevadas de insulina y factores de coagulación, así como disfunción endotelial (36,38). Estas patologías también se asocian con desenlaces adversos en el feto como bajo peso al nacer, macrosomía y parto pretérmino (38).

2. 5. CRECIMIENTO FETAL

El crecimiento y desarrollo del feto dependen de una compleja interacción y comunicación entre el feto y la madre a través de la placenta. Esta interacción está determinada por el estado de salud materno, su condición metabólica y factores ambientales externos (5,39).

El crecimiento *in utero* es el aspecto cuantitativo del desarrollo por lo que está en relación con la proliferación y aumento de la masa celular, mientras que la maduración se refiere al aspecto cualitativo y se asocia con la diferenciación de los diversos tipos celulares (40). A su vez, el crecimiento fetal abarca la hiperplasia celular (multiplicación en el número de células) y la hipertrofia celular (aumento en la masa celular) (40). El periodo intrauterino puede dividirse en 3 fases: la primera, la blastogénesis; la segunda, la fase embrionaria y la fase fetal (41). El periodo fetal inicia después de la semana 8 de embarazo y en este se desarrollan todos los esbozos de órganos que se desarrollaron durante la fase embrionaria (40).

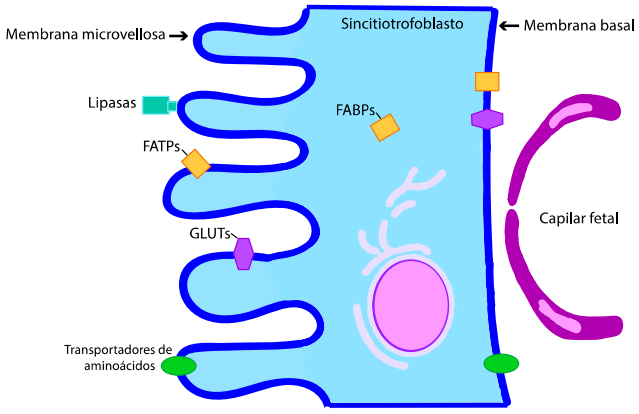
El crecimiento fetal puede evaluarse utilizando dos indicadores: la talla fetal expresada en centímetros (cm) y el peso fetal estimado en gramos (g). El crecimiento estatural y el ponderal no ocurren simultáneamente, el estatural es máximo a mitad del segundo trimestre para después disminuir gradualmente, mientras que el crecimiento ponderal es lento hasta la semana 23 de gestación para alcanzar un pico alrededor de la semana 34.

2. 6. TRANSPORTE DE NUTRIMENTOS A TRAVÉS DE LA PLACENTA

El metabolismo fetoplacentario tiene como base el intercambio entre la circulación materna y la fetal a través de la barrera placentaria (40). El transporte de moléculas a través de la placenta está influenciado por varios factores: el flujo sanguíneo útero-placentario y umbilical, el área de intercambio, el gradiente de concentración de nutrientes, el metabolismo de la placenta y la distribución de transportadores de macronutrientes en el tejido placentario (42,43).

La barrera placentaria o sincitiotrofoblasto está formada por 2 membranas plasmáticas polarizadas que separan la sangre materna de la fetal: la membrana microvellosa (MVM) orientada hacia la sangre maternal y la membrana basal (MB) orientada hacia la circulación fetal. Estas membranas expresan numerosos transportadores que se encuentran regulados por señales maternas, fetales y placentarias (42). En la figura 2, se observa la anatomía del sincitiotrofoblasto.

Figura 2. Anatomía del sincitiotrofoblasto



Fuente: Modificado de Lager S, Powell TL. Regulation of Nutrient Transport across the Placenta. J Pregnancy, 2012 (42)

Abreviaciones: FABPs, proteínas de unión a AG; GLUTs, proteínas transportadoras de glucosa.

La transferencia de moléculas permeables como el oxígeno y el dióxido de carbono dependen en gran medida del flujo sanguíneo y la estructura de la placenta, mientras que moléculas menos permeables requieren proteínas transportadoras para atravesar la placenta (43).

2.6.1. Transporte de glucosa

La glucosa es la principal fuente de energía para el feto (44,45). La producción fetal de glucosa es mínima por lo que el suministro de glucosa desde la circulación materna requiere de un sistema rápido que permita la transferencia de las cantidades adecuadas de este nutriente (44). El transporte de glucosa hacía la placenta es dependiente del gradiente de concentración y ocurre por difusión facilitada mediante proteínas transportadoras de glucosa (GLUTs) que se encuentran en ambas membranas del sincitiotrofoblasto, en mayor proporción en la MVM (42). Se han identificado siete isoformas de GLUTs en la placenta humana (GLUT1, 3, 4, 8, 9, 10 y 12) y su expresión cambia a lo largo del curso de la gestación (46). GLUT1 es considerado el principal transportador y su expresión incrementa conforme avanza la gestación. En condiciones normales, este transportador se expresa tres veces más en la MVM que en la MB (42). En diabetes gestacional y pre-gestacional se ha encontrado que la expresión de GLUT1 se encuentra aumentada en la MB del sincitiotrofoblasto (42,46).

La transferencia de glucosa hacía el feto está regulada por: el suministro de glucosa, el metabolismo de la placenta y la densidad de transportadores en la placenta. El suministro de glucosa depende tanto de su

concentración sanguínea como del flujo sanguíneo. Las alteraciones en la concentración plasmática materna o fetal de glucosa pueden cambiar el gradiente de concentración y, por lo tanto, alterar la transferencia de glucosa. Trastornos en el metabolismo de la placenta, como alteraciones en el suministro de otros nutrientes generadores de energía (ejemplo: reducción en el suministro de oxígeno en condiciones hipóxicas) pueden producir cambios en las demandas metabólicas de glucosa de la placenta, provocando así alteraciones en la transferencia materno-fetal de glucosa. La velocidad de transporte de la glucosa, depende de la densidad de los transportadores en las dos membranas del sincitiotrofoblasto, así como del total de la superficie de estas membranas (47).

2.6.2. Transporte de ácidos grasos

Los AG son esenciales para el desarrollo de tejidos y órganos (42). Durante el último trimestre de gestación, el desarrollo del cerebro tiene un pico de crecimiento y este se acompaña por una considerable acumulación de lípidos que son necesarios para este fenómeno. En este periodo, la provisión materno-fetal de AG de cadena larga (LC-PUFAs) es esencial para el desarrollo del sistema nervioso central (48).

Los AG que son tomados por la placenta y transportados hacia el feto provienen de dos fuentes de la circulación materna: los AG no esterificados (NEFAs) y los AG de los TG que son acarreados por las lipoproteínas. Los TG son la principal fuente de AG ya que la cantidad de NEFAs es muy limitada. El feto puede sintetizar algunos AG saturados y monoinsaturados de la glucosa. Sin embargo, debido a la incapacidad de los humanos para sintetizar AG con dobles enlaces, los AG esenciales, linoleico (LA, 18:2n-6) y α-linoleico (18:3n-3) deben ser suministrados a través de la placenta. Además, la placenta no presenta las enzimas desaturasas Δ5 y Δ6 para convertir los AG esenciales en LC-PUFAs, además de que la actividad de estas enzimas en el feto es muy limitada (48,49).

La transferencia de AG también es dependiente del gradiente de concentración, si la concentración materna de TG es alta el flujo de AG hacía la placenta será mayor (50). Las lipoproteínas no pueden cruzar la placenta, pero ésta presenta receptores para las lipoproteínas maternas circulantes y diferentes lipasas (50). Se han identificado en la MVM dos lipasas: una LPL que hidroliza los TG maternos y una lipasa endotelial que tiene actividad fosfolipasa (lo cual implica que los AG también pueden provenir de los fosfolípidos). La transferencia de AG es compleja ya que involucra diferentes proteínas transportadoras y aún no está totalmente clara (48,49). Los NEFAs pueden cruzar las bicapas lipídicas por difusión simple pero aún no se conoce en qué medida, estos cruzan las membranas plasmáticas del sincitiotrofoblasto y contribuyen a la transferencia de AG (42). Se han identificado diferentes proteínas transportadoras de AG: proteínas transportadoras de AG (FATPs) que son proteínas integrales de membranas y son importantes en el

transporte de AG de cadena larga; proteína específica de membrana de unión a AG (FABPpm) que se expresa en la MVM; proteínas de unión a AG (FABPs) que se encuentran en el citosol que transportan AG para su esterificación, beta-oxidación o transferencia hacia el feto y una translocasa (FATP) (42,48).

2.6.3. Transporte de colesterol

El colesterol es esencial para el desarrollo fetal y tiene un papel importante en etapas muy tempranas del desarrollo antes de la implantación (51,52). Durante las primeras semanas de gestación, cuando la mayoría de los órganos se están formando, el feto depende totalmente del colesterol materno. Después, el feto es capaz de sintetizar su propio colesterol principalmente en el hígado (51). El colesterol es precursor de la síntesis de progesterona y es esencial para el desarrollo fetal temprano ya que ayuda a mantener el embarazo. Una vez que el embrión se implanta en el útero, el colesterol participa en la embriogénesis activando factores de transcripción que activan y reprimen genes responsables del desarrollo de diferentes órganos y sistemas como el tubo neural, el cerebro, el corazón y extremidades (51).

Durante las primeras ocho semanas de desarrollo, cuando la mayoría de órganos se están formando y la circulación uteroplacentaria aún no se ha establecido, el saco vitelino secundario tiene un papel central en el transporte de colesterol. Las moléculas de colesterol materno entran a la cavidad exocelómica y son transportadas a través de receptores de membrana del saco vitelino secundario hacia la circulación fetal (51).

A las ocho semana de gestación, el saco vitelino retrocede y la placenta empieza a cumplir su función nutricional (51). Para que el colesterol entre a la circulación fetal debe ser transportado en forma de lipoproteínas a través de dos tipos transporte: uno dependiente y otro independiente de receptor. Los receptores de lipoproteínas que se encuentran en la membrana apical de la placenta (o trofoblasto o sincitiotrofoblasto) incluyen receptores LDL, VLDL y clase A. Una vez que las lipoproteínas entran a la membrana del sincitiotrofoblasto son transportadas al lisosoma donde una enzima colesterilesterasa hidroliza las lipoproteínas en colesterol libre. Este colesterol libre se une a una proteína acarreadora y es transferido a la membrana basolateral del sincitiotrofoblasto (51,52).

2. 8. REVISIÓN DE LA LITERATURA

A continuación se presenta una síntesis de los resultados de los estudios encontrados en la revisión de la literatura respecto a los temas que abarca esta tesis:

2. 8. 1. Obesidad materna e indicadores de riesgo cardiometabólico materno

2. 8. 1. 1. Índice de Masa Corporal pregestacional (IMCpg), ganancia de peso gestacional (GPG) y concentraciones de lípidos durante el embarazo

2. 8. 1. 2. IMCpg y GPG y tensión arterial durante el embarazo

2. 8. 2. Indicadores de riesgo cardiometabólico materno y crecimiento fetal

2. 8. 2. 1. Concentraciones maternas de lípidos y crecimiento fetal

2. 8. 2. 2. Concentraciones maternas de glucosa y crecimiento fetal

2. 8. 2.3. Tensión arterial materna y crecimiento fetal

2.8.3. Clasificación del riesgo cardiometabólico materno

2.8.1. Obesidad materna e indicadores de riesgo cardiometabólico materno

Como ya se mencionado, durante el embarazo ocurren adaptaciones metabólicas y fisiológicas que se reflejan en las concentraciones lípidos y glucosa, así como en los niveles de TA. La obesidad antes del embarazo, medida como IMCpg y la GPG excesiva durante el mismo se han asociado con consecuencias adversas en el curso del embarazo como diabetes gestacional (53) y preeclampsia (54). Sin embargo, existe poca evidencia que aborde como es que la obesidad materna afecta el metabolismo y la fisiología en mujeres que no desarrollan ninguna patología durante el embarazo.

2.8.1.1. IMCpg y GPG y concentraciones de lípidos durante el embarazo

En un estado de no embarazo, la obesidad se asocia con un fenotipo aterogénico caracterizado por concentraciones elevadas de TG, CT, C-LDL y concentraciones disminuidas de C-HDL (8). Los mecanismos que explican esta asociación ya han sido estudiados y descritos (55). Sin embargo, en el embarazo los mecanismos por los cuales la obesidad materna podría afectar el metabolismo de lípidos aún son desconocidos. De igual modo, pocos estudios epidemiológicos han evaluado la asociación entre el IMCpg y las concentraciones de lípidos durante el embarazo (8–11).

En el **cuadro 1** se presenta la síntesis de los resultados de estudios sobre la asociación de la obesidad materna y concentraciones de lípidos en el embarazo. Para estudiar la naturaleza cambiante del embarazo lo ideal es contar con estudios que tengan un diseño longitudinal de manera que se cuenten con varias mediciones de las variables a estudiar a lo largo de este. De los estudios encontrados (8–11), tres (9–11) consideraron de tres a cinco mediciones de lípidos a lo largo del embarazo y estimaron las trayectorias de estos a través del tiempo; el otro estudio (8) solo consideró los cambios entre el primer y segundo trimestre de las concentraciones de lípidos.

Para evaluar esta naturaleza dinámica de la gestación, existen modelos estadísticos que permiten distinguir los efectos transversales de los efectos longitudinales. Los primeros se refieren a las diferencias entre los grupos en un momento de tiempo dado (ejemplo: al inicio del embarazo o en el punto medio del mismo), mientras que los efectos longitudinales se refieren a los cambios a lo largo del tiempo (ejemplo: cambios mensuales). Los modelos de efectos mixtos (LME) (56) permiten estimar estos efectos, además de que consideran la dependencia que existe entre observaciones. Esta dependencia entre observaciones del mismo binomio mujer-feto impide utilizar los modelos de regresión comunes ya que uno de sus supuestos es la independencia entre observaciones y utilizarlos en un estudio longitudinal es inadecuado. De la literatura revisada, en tres estudios (9–11) utilizaron LME para estimar las trayectorias de lípidos. En estas tres poblaciones (9–11) se encontró que al inicio del embarazo, las mujeres con sobrepeso u obesidad pregestacionales tenían mayores concentraciones de lípidos que mujeres con IMCpg normal (efectos transversales); sin embargo, el incremento de CT a lo largo del embarazo (efectos longitudinales) fue menor en comparación con mujeres con IMCpg normal. Contrario a esto, en mujeres estadounidenses (8) se encontró que aquellas con obesidad tenían mayores incrementos de CT, sin embargo, los autores no consideraron la dependencia entre observaciones y se asumió que los incrementos en el tiempo de CT eran lineales cuando la evidencia que existe (9–11) muestra que el CT tiene un patrón cuadrático en el embarazo. Respecto a los TG, solo en mujeres residentes de Austria (10), se encontraron resultados estadísticamente significativos en cuanto a las interacciones con el tiempo (efectos longitudinales), las mujeres con obesidad pregestacional tuvieron menores incrementos en el tiempo, similar a lo observado con el CT. Una desventaja de estos estudios es que ninguno consideró variables confusoras en sus estimaciones. Las población evaluada con mayor frecuencia en estos estudios fue la caucásica (8,10,11), sólo un estudio evaluó una población de Latinoamérica (9).

En síntesis, las trayectorias de lípidos a través del embarazo parecen ser diferentes de acuerdo al IMCpg principalmente en el caso del CT. Mujeres con obesidad pregestacional inician el embarazo con concentraciones mayores de CT en comparación con mujeres con IMCpg normal pero terminan con

concentraciones menores, es decir, los incrementos en el tiempo de CT son menores en mujeres con obesidad pregestacional.

Cuadro 1. Estudios sobre la asociación entre IMCpg , GPG y concentraciones de lípido

Referencia	Metodología			Resu
	Población	**Mediciones de lípidos**	**Análisis estadístico**	
(8)	Pittsburgh, EUA n=225	2 mediciones 1: <13 SDG 2: 24 - 28 SDG	Se calculó la tasa de cambio entre el 1º y 2º trimestre por semana (cambio/semana). Se asumió que este cambio era lineal. Modelos de regresión lineal múltiple.	Mujeres con SP y OB pregestacionale CT y TG. Mujeres con IMCpg normal tuvieron de CT, por lo que entre las semanas 2 altas (184.1±28.1 vs 176.0±32.1 mg/d La GPG no se asoció con las concentr
(9)	Rio de Janeiro, Brasil. n= 229	3 mediciones: 1: 5–13 SDG (basal) 2: 20–26 SDG 3: 30–36 SDG	LME para estimar la tasa de cambio semanal de los lípidos y con estos se hicieron *scatter plots* (estos modelos no se ajustaron por otras covariables). Se incluyó en los modelos un término cuadrático de la edad gestacional. Se probó una interacción entre el tiempo y el IMCpg. Además, se estimaron LME estratificados por IMCpg para evaluar que otras variables se asociaban con las concentraciones de lípidos.	Mujeres con SP y OB pregestacionale elevadas de CT y TG que mujeres con embarazo. Mujeres con SP y OB tuvieron menor IMCpg normal ($\hat{\beta}$= -0.014; IC95% = IC 95% 0.015 a 0.001; p = 0.066, resp
(10)	Viena, Austria n=223	4 mediciones: 1: ≤ 21 SDG 2: 24-28 SDG	LME Se probó una interacción entre el tiempo y el IMCpg.	Al inicio del embarazo la mujeres niveles más elevados de TG pero los i menores en comparación con las m

Referencia	Metodología			Resu
	Población	**Mediciones de lípidos**	**Análisis estadístico**	
		3: 30-34 SDG 4: > 36 SDG	No se ajustaron los modelos por variables confusoras.	IC95%:− 0.05 a − 0.01, p = 0.002; 0.001). Resultados similares se observaron e 8.31 a − 2.72, p < 0.001; $\hat{\beta}$:− 3.73, IC
(11)	EUA n=142	5 mediciones 1: 6 – 9 SDG 2: 10–14 SDG 3: 16–20 SDG 4: 22–26 SDG 5: 32–36 sdg	LME No se ajustaron los modelos por variables confusoras.	Al inicio del embarazo, las mujeres co concentraciones más elevada de CT q incremento de este durante la gestació al final estas mujeres tuvieron concen

Abreviaturas: CT, colesterol total; GPG, ganancia de peso gestacional; IMCpg, Índice de Masa Corporal pregestacional; LME, Modelo de lineale
SDG, semanas de gestación; SP, sobrepeso; TG, triacilgliceróles.

2.8.1.2. IMCpg y GPG y tensión arterial durante el embarazo

El IMCpg se asocia con mayor riesgo de padecer trastornos hipertensivos del embarazo como hipertensión gestacional y preeclampsia pero el efecto que tiene este sobre los cambios en la TA a lo largo del embarazo ha sido poco evaluado (12). En el **cuadro 2** se muestran los resultados más relevantes de los estudios encontrados en la revisión de literatura respecto a este tema. Todos los estudios (12–16) consultados tuvieron un diseño longitudinal y utilizaron métodos estadísticos que permitieron modelar las trayectorias de TA a lo largo del embarazo, además en los modelos se consideraron variables confusoras. Las poblaciones evaluadas con mayor frecuencia respecto a este tema fueron las caucásicas (13–15) y las asiáticas (12,16), en población latinoamericana no se identificó ningún estudio. En mujeres residentes de Estado Unidos (13), Reino Unido (14) y China (16) se encontró asociación entre la GPG y los niveles de TA durante la gestación, a mayor GPG menores incrementos en la TA. Respecto al IMCpg, este se asoció de manera positiva con los niveles de TAS y TAD a lo largo de embarazo en todos los estudios (12,13,15).

En resumen, hubo consistencia en los resultados respecto a la asociación entre el IMCpg y la TA, mujeres con obesidad pregestacional tuvieron mayores niveles de TA al inicio del embarazo y mayores incrementos a lo largo de este. Por el contrario, mayores ganancias de peso gestacional se asociaron con menores incrementos en los niveles de TA.

Cuadro 2. Estudios sobre la asociación entre IMCpg, GPG y TA durante el embarazo

Referencia	Metodología			Re
	Población	**Mediciones de TA**	**Análisis estadístico**	
(13)	New Haven, Connecticut, EUA n=418	Se incluyeron mujeres con al menos 2 mediciones de TA y hasta 21 durante el embarazo y 12 semanas postparto (promedio=12.3 mediciones) La TA se obtuvo de registros médicos.	Modelos multinivel El cambio de GPG se calculó como el peso medido en cada consulta menos el peso pregestacional. Se evaluó que función tenía el tiempo	Mujeres con SP y OB pregesta TAS, TAD y TAM durante el normal, mientras que mujeres niveles: -TAS: $\hat{\beta}_{SP}$=3.98, p<0.0001; B -TAD: $\hat{\beta}_{SP}$=1.57, p<0.0001; B -TAM: $\hat{\beta}_{SP}$=2.53, p<0.05; B_{OB} La interacción entre el cambio significativa: TAS: EG*GPG: $\hat{\beta}$=0.01, p<0.000 EG^2*GPG: $\hat{\beta}$= −0.0003, p< TAD: EG*GPG: $\hat{\beta}$=0.002, p<0.05 EG^2*GPG: $\hat{\beta}$= −0.05, p<0. TAM: EG*GPG: $\hat{\beta}$=-0.002, p<0.0

Referencia	Metodología			Re
	Población	**Mediciones de TA**	**Análisis estadístico**	
(12)	Jakarta, Indonesia n=2031	No menciona cuántas mediciones se hicieron pero en las gráficas se muestran 10 puntos	La asociación entre el IMCpg y la TA se evaluó mediante LME crudos y ajustados (edad materna, paridad, exposición a tabaco, estado socioeconómico). El IMCpg se consideró de manera continua y en terciles. Se asumió que el cambio en la TA era lineal.	Mujeres con mayor IMCpg tuv y TAD: TAS: $\hat{\beta}$=0.25, p<0.01 TAD: $\hat{\beta}$=0.18, p<0.01
(14)	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), UK n=12522 n=9855 mujeres normotensas	Al menos una medición de TA	Modelos multinivel con *splines* para modelar los cambios en TAS y TAD - Modelo TAS y TAD: 5 parámetros de efectos aleatorios (*random-effect parameters)*, 8 SDG, cambio 8-18 SDG, 18-29 SDG, 29-36 SDG y >29 SDG - Modelo de cambio de peso: 4 parámetros de efectos aleatorios, 0 SDG, 0-18 SDG, 18-29 SDG, <29 SDG Modelos multinivel ajustados para evaluar la asociación entre la TA y el cambio de peso	En cada periodo del embarazo TAS y TAD en ese mismo per 0-18 SDG (TAS: $\hat{\beta}$=0.06; IC9 0.00-0.05) 18-29 SDG (TAS: $\hat{\beta}$=0.09; IC IC95% 0.01-0.06) >29 SDG, (TAS: $\hat{\beta}$=0.11 (IC9 0.04-0.12) El incremento en la GPG duran asoció con incremento el la TA un incremento mayor en la GP en la TAS y TAD en la última
(15)	Omega Study		Se modelaron los cambios en la TA mediante LMS Polinomios fraccionarios multivariables *(Multivariable fractional polynomials)* ajustados para evaluar la asociación de la TA con el IMCpg	Mujeres con mayor IMCpg tuv TA, al final del embarazo este IMCpg

Referencia	Metodología			Re
	Población	**Mediciones de TA**	**Análisis estadístico**	
	Seattle y Tacoma, EUA n=1773			
(16)	China N=112	9 mediciones	Se calculó el delta de cambio para la GPG: Visita1-visita2, visita2-visita3, visita4-visita5, visita5-visita9. Modelos de trayectorias grupales (GBTM) para identificar las trayectorias de TA Modelos mixtos para evaluar la asociación	Asociación positiva entre la tas trimestre y la posibilidad de pe TAD (por cada 200 g/semana 1.13 -1.43).

Abreviaturas: EG, edad gestacional; GPG, ganancia de peso gestacional; IMCpg, Índice de Masa Corporal pregestacional; LME, Modelo de lineale SDG, semanas de gestación; SP, sobrepeso; TA, tensión arterial; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica.

2.8.2. Indicadores de riesgo cardiometabólico materno y crecimiento fetal

Como ya se ha mencionado, la etapa fetal es un periodo crítico de desarrollo durante el cual la exposición a factores adversos puede alterar la trayectoria de crecimiento y desarrollo del feto. La obesidad materna ha sido identificada como un importante factor de riesgo para desarrollar complicaciones durante el embarazo que afectan el crecimiento fetal (6). Sin embargo, el efecto de otras condiciones cardiometabólicas (e.g. dislipidemias o niveles elevados de presión arterial) en el crecimiento fetal ha sido menos estudiado.

2.8.2.1. Asociación de las concentraciones maternas de TG, CT y glucosa con el crecimiento fetal

De acuerdo a la hipótesis de Pedersen (57), la hiperglucemia materna provoca hiperglucemia en el feto, debido a que esta molécula atraviesa la placenta de acuerdo al gradiente de concentración. Como consecuencia de la hiperglucemia fetal, la secreción de insulina en el feto aumenta y, si aunado a esto, se presenta un flujo excesivo de AG provenientes de los TG maternos el feto va a tener mayor crecimiento principalmente debido a la acreción de tejido adiposo.

En el **cuadro 3** se sintetizan los hallazgos más importantes de los estudios encontrados respecto a la asociación de las concentraciones maternas de TG, CT y glucosa con indicadores de crecimiento fetal. Respecto a la asociación entre lípidos y crecimiento fetal, todos los estudios (58–61) revisados utilizaron únicamente el peso al nacer como indicador de crecimiento. Las poblaciones evaluadas fueron asiáticas (58,59) y caucásicas (60,61) y solo obtuvieron máximo tres mediciones de lípidos a lo largo del embarazo. En estos trabajos se evaluó la asociación entre las concentraciones lípidos en un punto determinado del embarazo y el peso al nacer, ninguno modeló las trayectorias de lípidos. Tanto en mujeres residentes de China (58,59) como en mujeres residentes de Estados Unidos (60) e Italia (61) se observó una asociación positiva entre las concentraciones maternas de TG y el peso al nacer o el riesgo de macrosomía. En mujeres asiáticas (58,59) no se encontró asociación entre las concentraciones de CT y el riesgo de macrosomía mientras que en mujeres estadounidenses (60) se observó que concentraciones bajas de CT se asociaron con menor peso al nacer pero solo en mujeres con IMCpg normal.

Referente a la asociación entre concentraciones maternas de glucosa y crecimiento fetal, se identificaron 2 estudios que utilizaron el peso al nacer como indicador de crecimiento fetal (62,63) y dos más usaron el peso al nacer y la estimación de peso fetal (64,65). En estos, solo se tomó una sola medición de glucosa materna. Los trabajos que consideraron el peso fetal (64,65) modelaron trayectorias de esta variable a pesar de que solo contaban con tres estimaciones. Las poblaciones evaluadas en estos trabajos fueron asiáticas

(62,63) y europeas (64,65). En todos los estudios se encontró una asociación positiva entre las concentraciones maternas de glucosa y el peso al nacer, y con incrementos mayores de peso fetal (64,65). En binomios madre-hijo de Holanda (64), a partir de la mitad del embarazo, los fetos de madres con mayores concentraciones de glucosa tenía mayores incrementos en su peso; sin embargo, en los análisis transversales no se encontró asociación entre estas dos variables. Por otro lado, en población residente de Noruega (63), los fetos de madres con el diagnóstico de DMG tendían a ser menos pesados en la semana 24 de embarazo respecto a aquellos de madres sin esta patología, pero a partir de este punto su crecimiento era mayor reflejándose en mayor peso al nacer.

En resumen, la mayoría de estudios revisados han encontrado asociación positiva de las concentraciones maternas de TG y glucosa con el peso al nacer, tanto si este se evalúa de manera continúa como si se categoriza (bajo peso, peso adecuado, macrosomía). Es importante resaltar que ninguno de los estudios encontrados evaluó las trayectorias maternas de TG y glucosa y ninguno de ellos se realizó con población latina. Los resultados de los dos estudios (64,65) que consideraron la estimación de peso fetal como variable dependiente también fueron consistentes.

Cuadro 3. Estudios sobre la asociación entre TG, CT y glucosa con crecimiento fetal

Referencia	Metodología			R
	Población	**Mediciones**	**Análisis estadístico**	
(58)	China n=10366	2 mediciones: 7-13 SDG >37 SDG	Lípidos categorizados en cuartiles. Regresión logística múltiple para evaluar la asociación con bajo peso al nacer (BPN) Ecuaciones estructurales para explorar la contribución de cada lípido sobre el peso al nacer (PN)	Las concentraciones de TG (2º asociaron positivamente con m IC95% 1.08-1.81; 3er cuartil: C también se observó en el tercer IC95% 1.09-1.93; 3er cuartil: C CT no se asoció con el desenla
(59)	China n=1020	3 mediciones: 7-13 SDG 21-24 SDG 33-37 SDG	Regresión logística múltiple para evaluar asociaciones. Curvas ROC para determinar los puntos de corte óptimos de lípidos para predecir resultados adversos	Cada 1 mm/L de TG en el terc riesgo de macrosomía (OR=1. CT no se asoció con mayor rie
(60)	Michigan, EUA n=1207	1 medición (no ayuno) entre la 15 y la 27 SDG	Se categorizó a los lípidos en cuartiles Modelos de regresión múltiple	TG se asociaron con la puntua 0.41). En el análisis estratificado por se asociaron con menor puntua normal ($\hat{\beta}$=-0.25, IC95% -0.47
(61)	Italia n=180	1 medición entre la 24 y 28 SDG	*Stepwise regression analysis*	TG se asociaron con el PN (F=
(62)	China	1 medición	Análisis de correlación parcial	La concentración de glucosa en PN (coeficiente de correlación

Referencia	Metodología			R
	Población	**Mediciones**	**Análisis estadístico**	
	n=2284	10-24 SDG		
(63)	China	1 medición 28 SDG	Regresión logística múltiple	Cada incremento de 1 mmol/L aumentó el riesgo de macroson
(64)	Rotterdam, Holanda n=6116	1 medición de glucosa 13.2 SDG (9.6–17.6) 3 estimaciones de peso fetal 13.2 SDG (9.6–17.6) 20.5 SDG (8.7–23.1) 30.3 SDG (28.5–32.8)	Modelos de regresión para mediciones repetidas no balanceadas no ajustados Modelos de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación entre la glucosa y peso fetal en cada periodo del embarazo Covariables: etnicidad, edad materna, paridad, escolaridad, ingesta energética, tabaquismo, alcohol, suplementación con ácido fólico, IMCpg.	Concentraciones elevadas de g incrementos en el peso fetal a en mayor peso al nacer (p<0.0 gestacional) *Se modeló el pes No se encontró asociación entr los tres periodos evaluados. Asociación positiva entre la co nacer ($\hat{\beta}$=0.07, IC95% 0.04-0.
(65)	Oslo (europeas y asiáticas) n=349	1 medición de glucosa (24 SDG) 3 estimaciones de peso fetal (SDG 24, 32 y 37)	Z scores de peso fetal y PN Modelos de efectos mixtos Covariables: etnicidad, paridad, talla, sexo del bebé	Los fetos de madres con DMG 24 que los de madres sin DMG crecimiento mas rápido hasta e

Abreviaturas: CT, colesterol total; DMG, diabetes mellitus gestacional; GPG, ganancia de peso gestacional; IMCpg, Índice de Masa Corporal
lineales de efectos mixtos; OB, obesidad; PN, peso al nacer; SDG, semanas de gestación; SP, sobrepeso.

2.8.2.2. Asociación entre los niveles TA materna y crecimiento fetal

Los desordenes hipertensivos del embarazo (preeclampsia e hipertensión gestacional) se han asociado con restricción en el crecimiento intrauterino. Esta asociación es compleja y se atribuye, principalmente, a la placentación anormal que, a su vez provoca una inadecuada circulación útero-placentaria que tiene como consecuencia el aporte inadecuado de nutrientes hacia el feto (66,67). Ha sido menos estudiado como las trayectorias de TA en mujeres que no desarrollan estos desordenes podrían afectar el crecimiento fetal (14).

El **cuadro 4** se muestran los resultados de estudios que evaluaron la asociación entre los niveles de TA materna e indicadores de crecimiento fetal. De los trabajos revisados, dos consideraron solo el peso al nacer como indicador de crecimiento fetal (68) y uno considero el peso al nacer y el peso fetal (69). Las poblaciones evaluadas fueron de Inglaterra (68,70) y Holanda (69). Solo un estudió (68) modeló las trayectorias de TA a lo largo del embarazo, los otros dos (69,70) utilizaron modelos de regresión para evaluar las asociaciones transversales. En población residente en Inglaterra (68,70) el incremento elevado de TAD a finales del embarazo se asoció con menor peso al nacer. De igual modo, en población holandesa (69), la TAS y la TAD elevadas en el tercer trimestre, así como un cambio mayor en estas tensiones entre el primero y segundo trimestre se asoció con menor peso al nacer. En este estudio, también se encontró que la TAD elevada en el tercer trimestre se asociaba con menor peso fetal.

En síntesis, la escasa evidencia muestra que el efecto que tiene la TA sobre el peso al nacer es mayor en el tercer trimestre y al parecer es mayor el efecto de la TAD que el de la TAS.

Cuadro 4. Estudios sobre la asociación entre TA materna y crecimiento fetal

Referencia	Metodología			Resultados
	Población	**Mediciones**	**Análisis estadístico**	
(68)	Inglaterra n= 9697	5 mediciones	Modelos multinivel con *splines* Mujeres normotensas (7766) *Sólo se presentan los resultados obtenidos en este grupo	La TAS y la TAD en la semana 8 de gestación no se asocia No se observó asociación entre el cambio en la TAS y la T gestación el PN El incremento elevado de la TAS y la TAD a partir de la se final del mismo se asoció con menor PN (TAS: $\hat{\beta}$= −158.5 B=176.09, IC95% -227.96, -133.01) El cambio en la TAD de la SDG 18 a la 30 también se asoc 276.06, -83.85)
(70)	Inglaterra		Modelo lineal logarítmico	Sólo se evaluó la TAD. No se observó asociación entre la TAD antes de la semana partir de la semana 34, se observó una relación entre el pes invertida.
(69)	Holanda n=862	3 mediciones, una en cada trimestre	Modelos de regresión lineal múltiple	La TAS elevada en el tercer trimestre, se asoció con menor 0.06, 0 por 1-SD de cambio en TAS) pero no con el peso f La TAD elevada en el tercer trimestre se asoció tanto con m g), 95% CI: -0.06, 0) como con menor peso fetal ($\hat{\beta}$=SD, - Un cambio mayor en la TAS y en la TAD entre el primer y BPN (OR= 1.25, 95% CI 1.12-1.40; OR= 1.49, 95% CI: 1.

Abreviaturas: BPN, bajo peso al nacer; CT, colesterol total; DMG, diabetes mellitus gestacional; GPG, ganancia de peso gestacional; IMCpg, Índic LME, Modelo de lineales de efectos mixtos; OB, obesidad; PN, peso al nacer; SDG, semanas de gestación; SP, sobrepeso; TA, tensión arterial; TA tensión arterial diastólica

2.8.3. Clasificación del riesgo cardiometabólico en el embarazo

El riesgo cardiometabólico sólo ha sido evaluado a inicios del embarazo utilizando principalmente, los criterios del síndrome metabólico. Utilizar estos criterios durante la gestación es inadecuado debido a que las adaptaciones metabólicas y fisiológicas que se presentan son similares a las características de este síndrome. Por lo tanto, es difícil reconocer los cambios fisiológicos que se presentan de aquellos que pudieran estar indicando alguna alteración en el metabolismo o fisiología materna.

En el **cuadro 5** se muestra la manera de evaluar el riesgo cardiometabólico de los estudios identificados. De estos, dos evaluaron la presencia de síndrome metabólico antes de la 15 SDG, uno estratificó a las mujeres antes de la 20 SDG de acuerdo a los diversos componentes del síndrome metabólico y posteriormente las mujeres fueron agrupadas de acuerdo al número de factores que tenían alterados. El último estudio (71) se realizó en pacientes que tenían el diagnóstico de DMG y para clasificarlas como alto y bajo riesgo se realizó un análisis por conglomerados (*clusters)* con las variables de IMCpg, TAS, glucosa, insulina, C-HDL y TG. Todos estos estudios que evaluaron el riesgo cardiometabólico de alguna manera en el embarazo relacionaron este riesgo con desenlaces adversos del embarazo (datos no mostrados) y en todos se encontraron asociaciones positivas.

Cuadro 4. Estudios que evalúan el riesgo cardiometabólico materno

Referencia	Metodología		
	Población	**Mediciones**	**Forma de evaluar el riesgo considera**
(72)	Australia, Nueva Zelanda, Inglaterra, Irlanda N=5628	Síndrome metabólico (SDG 15±1): Circunferencia de cintura TG, C-HDL, TA, glucosa	Se evaluó la presencia de Síndrome metabólico ut Diabetes Federation: la circunferencia de cintura p indicadores alterados.
(73)	Arabia Saudita	Síndrome metabólico (< 15 SDG): Circunferencia de cintura TG, C-HDL, TA, glucosa	Se evaluó la presencia de Síndrome metabólico ut Cholesterol Education Program Adult Treatment P de los cinco indicadores se encontraban fuera de l
(74)	China n=5535	Mediciones antes de la 20 SDG: IMCpg, TA, glucosa, TG y C-HDL	Se estratificaron a las mujeres de acuerdo a los inc siguientes criterios: IMCpg- OMS TA – Guías de EUA y Europa Glucosa - IADPSG TG - niveles altos >percentil 75 C-HDL – niveles bajos <percentil 25 Posteriormente se agrupó a las mujeres en las que aquellas que tenían dos o más factores.
(71)	Australia N=122	Mediciones en la 28 SDG : IMCpg, TAS, glucosa, insulina, C-HDL y TG	Este estudio se hizo en mujeres con DMG. Se les mediante un análisis de conglomerados.

2. 9. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Existe poca evidencia sobre cómo una condición tan común como la obesidad podría afectar la fisiología materna modificando el riesgo cardiometabólico durante el embarazo y después de este. Para evaluar la obesidad materna, la mayoría de estudios utilizan las variables de IMCpg y la GPG. Estas dos variables se encuentran muy relacionadas entre sí, de hecho, los rangos recomendados de GPG se basan en el IMCpg. Sin embargo, se ha demostrado que el IMCpg es un predictor independiente de efectos adversos tanto para la madre como para la descendencia (33). Lo anterior podría implicar que estas dos variables tengan efectos diferentes sobre el riesgo cardiometabólico materno a pesar de ser variables que pueden reflejar la adiposidad materna.

Los estudios epidemiológicos (8,10–16) que han evaluado la asociación de la obesidad materna con los indicadores de riesgo cardiometabólico se han realizado principalmente en poblaciones caucásicas y asiáticas. En países de Latinoamérica hace falta evidencia epidemiológica. Es importante que se investigue sobre este tema debido a que en estos países existe una prevalencia elevada de obesidad, que en combinación con la predisposición genética y los determinantes ambientales podrían aumentar el riesgo de complicaciones en el embarazo o después de este (75,76). Se ha observado que individuos de origen hispano tienen mayor riesgo de presentar alteraciones que incrementan el riesgo cardiometabólico. Por ejemplo, mayor porcentaje de grasa corporal (76), hipertrigliceridemia (77), colesterol HDL bajo, obesidad abdominal y síndrome metabólico (78). No se sabe bien cómo es que la obesidad afecta el metabolismo y la fisiología materna en esta población que ya presenta mayor riesgo de tener alteraciones cardiometabólicas, algunas de ellas asociadas en parte a la misma obesidad. Además, también se ha documentado que alteraciones en los indicadores de riesgo cardiometabólico materno pueden provocar efectos adversos en el crecimiento fetal (58–65,68–70) ya que este depende del flujo de nutrimentos maternos que atraviesan la placenta, principalmente glucosa y ácidos grasos (42,45,47). Considerando lo anterior, es importante que se realicen estudios en esta población con alta prevalencia de obesidad y de alteraciones cardiometabólicas y se evalúe cómo la obesidad materna afecta los indicadores de riesgo cardiometabólico y cómo estos afectan el crecimiento fetal.

En mujeres que desarrollan alguna complicación durante el embarazo existe más evidencia epidemiológica (1,5–7,79) sobre cómo la obesidad materna se asocia con el desarrollo de complicaciones del embarazo y cómo estas complicaciones afectan el desarrollo y crecimiento fetal. Sin embargo, es importante que se estudien también los embarazos que transcurren sin complicaciones ya que la obesidad materna afecta de manera diferencial los indicadores de riesgo cardiometabólico con respecto a las mujeres que tienen un IMCpg normal en embarazos sin complicaciones (8,10–14). Además, se ha documentado que valores elevados de algunos indicadores, a pesar de no entrar en el rango de alguna patología, se asocian con eventos

adversos a corto y largo plazo. Por ejemplo, niveles elevados de presión arterial durante el embarazo que no cumplen con los criterios diagnósticos de algún trastorno hipertensivo podrían estar reflejando la presencia de preeclampsia subclínica y por lo tanto afectando el desarrollo fetal (68).

Los indicadores de riesgo cardiometabólico materno reflejan el metabolismo y la fisiología materna durante el embarazo y estos tienen una naturaleza cambiante. Por lo tanto, la mejor manera de evaluar las variables relacionadas con estos cambios es identificando sus trayectorias a lo largo de la gestación. De esta manera se puede estudiar un rango más amplio de posibles alteraciones en el metabolismo y fisiología materna que pueden estar afectando el crecimiento fetal en embarazos aparentemente sanos. Son pocos los estudios (9–16,58) que modelan las trayectorias de estas variables, la mayoría (8,58,60–65,68,70) sólo las evalúan en un uno o varios puntos de la gestación sin identificar sus trayectorias lo cual puede considerarse como una limitación ya que no se consideran los cambios biológicos que ocurren en el tiempo.

A pesar de que se reconoce que alteraciones cardiometabólicas en el embarazo pueden modificar el riesgo cardiometabólico a largo plazo, existen muy pocos estudios (71–74) que estudien o clasifiquen este riesgo considerando el conjunto de indicadores y sus cambios a lo largo de la gestación. Esto es importante porque se sabe que los indicadores de riesgo interactúan entre sí aumentando el riesgo de presentar alteraciones cardiometabólicas (80) y podría pasar algo similar en otros desenlaces adversos maternos y fetales. Es posible que los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a las diferentes alteraciones puedan ser los mismos. Por esto es relevante que se estudie a los indicadores de riesgo cardiometabólico materno tanto de manera individual como de manera conjunta.

Considerando todo lo anterior, se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Existe asociación entre la obesidad durante el embarazo e indicadores de riesgo cardiometabólico materno?

2. ¿Existe asociación entre el perfil cardiometabólico de la madre e indicadores de crecimiento fetal?

2. 10. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación entre la obesidad durante el embarazo con el riesgo cardiometabólico de la madre y el efecto asociado en el crecimiento fetal.

2. 11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar las trayectorias a lo largo de la progresión del embarazo de las concentraciones de lípidos, glucosa, TAS, TAD y TAM en mujeres embarazadas de acuerdo al IMCpg.
2. Evaluar la asociación de IMCpg con las concentraciones de lípidos, glucosa, TAS, TAD y TAM a través del embarazo.
3. Evaluar la asociación de la GPG mensual (GPGM) con las concentraciones de lípidos, glucosa, TAS, TAD y TAM a través del embarazo.
4. Evaluar la asociación de las trayectorias de lípidos, glucosa y tensión arterial durante el embarazo con las trayectorias de peso fetal y el peso al nacer.
5. Establecer una clasificación de riesgo cardiometabólico durante el embarazo, considerando las trayectorias de los indicadores de riesgo.

CAPÍTULO 3. ESTUDIO 1. ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA PREGESTACIONAL Y LA GANANCIA DE PESO GESTACIONAL CON INDICADORES MATERNOS DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO

3. 1. Metodología

3.1.1. Población de estudio

Se analizaron datos de la cohorte prospectiva PRINCESA (Pregnancy Research on Inflammation, Nutrition, & City Environment: Systematic Analyses) que se realizó en el Hospital Materno Infantil Inguarán de la Ciudad de México. La información se recabó de manera retrolectiva de los expedientes de las participantes en la cohorte. El objetivo principal de esta cohorte fue evaluar el efecto de diversas exposiciones ambientales que ocurren durante el embarazo en el desarrollo fetal. Las pacientes fueron reclutadas de 2010 a 2015 y se les dio seguimiento mensual que incluía evaluación médica prenatal, crecimiento y desarrollo fetal, estado de nutrición, diario de actividad física y exposición a contaminantes ambientales. En cada visita al hospital se tomaron muestras biológicas para seguimiento clínico y los objetivos de investigación. La muestra final fue de 721 mujeres que contaban con al menos una medición de lípidos séricos y antropometría. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Medicina Genómica, la Universidad Nacional Autónoma de México y la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (números de registro 102-2009 y 101/010/08/09). Todas las participantes firmaron una carta de consentimiento informado.

3.1.1.1. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: mujeres embarazadas en cualquier mes de embarazo que tuvieran al menos una medición de datos antropométricos y bioquímicos y edad de 18 a 49 años. Se excluyeron a las mujeres que no tenían datos antropométricos o bioquímicos. Así como a aquellas mujeres que desarrollaron diabetes mellitus gestacional o preeclampsia.

Se eliminaron los datos de TG, CT, glucosa, TA y GPG que tenían valores biológicamente implausibles y que en el caso de los lípidos pudieran tener relación con dislipidemias genéticas. Antes de eliminar estos datos, se revisaron los expedientes para verificar que la información que se encontraba en las bases fuera correctos. En el caso de las concentraciones de CT, TG y glucosa se eliminaron los siguientes valores: CT, menores a 67 mg/dL (3 DE abajo de la media) y mayores a 397 mg/dL (3 DE arriba de la media); TG, se eliminaron los valores mayores a 500 mg/dL (4 DE por arriba de la media) y glucosa, los valores debajo de

50 mg/dL y arriba de 122 mg/dL (3 DE arriba de la media). Valores de TAS por arriba de 200 mmHg y por debajo de 80 mmHg fueron eliminados, y valores de TAD por arriba de 110 mmHg y debajo de 50 mmHg también fueron eliminados, de acuerdo a los criterios utilizados en la ENSANUT 2012 (81).

3.1.2. Seguimiento prenatal

Todas las mujeres fueron citadas cada cuatro semanas, para un total de 5 a 7 visitas. Las pacientes fueron evaluadas por un grupo multidisciplinario que incluyó a un médico ginecobstetra, una especialista en medicina fetal, una nutrióloga y una enfermera perinatal, que las siguió por todo el embarazo y hasta la resolución del mismo. En cada visita los especialistas recolectaron la siguiente información:

1. Expediente clínico de acuerdo a la norma institucional.
2. Evaluación clínica de presencia de infecciones cervico-vaginales y urinarias.
3. Evaluación del estado de nutrición por la nutrióloga que incluyó:
    - Antropometría (pliegues, talla, peso, circunferencia de cintura y cadera)
    - Recordatorio de 24 horas de pasos múltiples (R24HPM)
    - Orientación alimentaria
4. Evaluación de crecimiento y desarrollo fetal. Se evaluó en cada consulta la antropometría fetal y otras características mediante ultrasonido de alta resolución.
5. Cuestionario “Actividades diarias”.
6. Exámenes clínicos con toma de muestras:
    - Biometría hemática
    - Examen general de orina
    - Urocultivo
    - Prueba rápida de orina con tira reactiva
    - Química sanguínea con perfil de lípidos, glucosa y ácido úrico.
    - Cultivo de exudado cervicovaginal
7. Pruebas especiales
    - Identificación de gérmenes por pruebas moleculares en exudados cervicovaginales.
    - Tamizaje de diabetes gestacional de acuerdo a la Norma institucional.

3.1.3. IMCpg y ganancia de peso gestacional mensual (GPGM)

El IMCpg se calculó con el peso y la talla medidos en la primera consulta.

Las mediciones de peso y estatura fueron realizadas por personal estandarizado por el método de Habitch utilizando la técnica de Lohman (82,83). La talla se midió con un estadímetro marca Seca con precisión de 0.1 cm. En cada consulta de seguimiento se pesó a las participantes en una báscula marca Tanita con precisión de 0.01 kg, el peso fue ajustado a los 100 gramos más cercanos. La GPGM se consideró como el cambio de peso entre cada mes y fue calculado como la diferencia de peso entre cada mes de embarazo. Se encontraron valores implausibles anómalos de cambio de peso por lo que se revisaron los expedientes de las participantes para verificar los pesos en cada consulta y cambiarlos en la base de datos.

3.1.4. Indicadores de riesgo cardiometabólico

Como indicadores de riesgo cardiometabólico se consideraron las concentraciones séricas de CT, TG, glucosa, así como los niveles de TAS, TAD y TAM.

En cada visita se tomó una muestra de sangre venosa con 8 horas de ayuno. Las muestras se procesaron mediante el sistema automatizado Adaltis y reactivos SpinReact (Spin React, Clinical Diagnostics, Paris, France). El CT fue determinado mediante el método de hidrólisis enzimática y oxidación y las concentraciones de TG fueron medidas después de una hidrólisis en el analizador automático.

La TA se midió con un esfingomanómetro de mercurio de acuerdo a los criterios de la American Heart Association (AHA). La TAM fue calculada con la siguiente fórmula *TAM=(TAD+(TAS-TAD)/3)*.

3.1.5. Covariables

Información sobre la edad, escolaridad, estado civil y la paridad de las participantes se obtuvo del cuestionario que fue aplicado en la primera consulta. Para la escolaridad se tenían 7 categorías: sin estudios, primaria, secundaria, vocacional o técnica, preparatoria, licenciatura y escuela graduada. Debido a que algunos grupos eran muy reducidos se re-categorizó esta covariable para los análisis estadísticos de la siguiente manera: licenciatura y posgrado, sin estudios/primaria, secundaria, preparatoria, vocacional o técnica. En cuanto al estado civil, originalmente se tenían 5 categorías (soltera, casada, divorciada, viuda y unión libre), por la misma razón que la escolaridad esta covariable fue recategorizada en: casada, soltera o divorciada y unión libre. La paridad se categorizó de acuerdo al número de hijos que tenían las mujeres: las que tenían 1 hijo, las que tenían dos hijos y aquellas que tenían tres o más hijos.

Información sobre la ingesta de energía y macronutrimentos se obtuvo del R24HPM. El nivel de actividad física se estimó mediante un cuestionarios de actividades diarias que las participantes llenaron en al menos tres momentos del embarazo.

La edad gestacional en cada visita fue calculada a partir de la última fecha de menstruación. Posteriormente se categorizaron las semanas de gestación en meses de acuerdo a la siguiente clasificación: mes 1, semanas 1 a 4.6; mes 2, semanas 5 a 8.6; mes 3, semanas 9 a 13.6; mes 4, semanas 14 a 17.6; mes 5, semanas 18 a 22.6; mes 6, semanas 23 a 27.6; mes 7, semanas 28 a 31.6; mes 8, semanas 32 a 35.6; mes, semanas 36 a 40.6.

3.1.7. Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos para caracterizar a la población de estudio. Para las variables continuas se calcularon medias y desviaciones estándar. Para las variables categóricas se estimaron frecuencias.

Para evaluar la asociación entre las trayectorias de CT, TG, glucosa, TAS, TAD y TAM con IMCpg y la GPGM se estimaron modelos mixtos con interceptos y pendientes aleatorias. Este tipo de modelo se utiliza cuando las observaciones no cumplen con el supuesto de independencia que suponen los modelos de regresión. Además, la estimación de los parámetros mediante máxima verosimilitud (*máximum likelihood*) permite que se consideren los datos de todas las mujeres a pesar de que tengan observaciones faltantes en algún momento del tiempo (56). Por otro lado, en estos modelos, el supuesto de normalidad no es de importancia por lo que no se recomienda realizar pruebas de normalidad de los residuos (84). Para verificar que efectivamente las observaciones en el tiempo de las pacientes estaban correlacionadas entre sí se calculó la correlación intraclase.

Se calculó la media de CT, TG, glucosa, TAS, TAD y TAM en cada mes de embarazo y se graficaron estos valores con el objetivo de ver si los datos tenían un comportamiento lineal, cuadrático o cúbico. Se graficaron los valores observados contra los predichos por los diferentes tipos de modelos mixtos (lineal, cuadrático y cúbico). Para elegir el mejor modelo para cada variable dependiente se compararon los logaritmos de la verosimilitud de los modelos.

Para evaluar la asociación de los indicadores de riesgo cardiometabólico con el cambio de peso y el IMCpg, se estimaron modelos lineales mixtos crudos y ajustados. Para distinguir los efectos transversales y longitudinales del IMCpg se probó la interacción entre esta variable y la variable del tiempo (mes de embarazo). Teóricamente, la GPGM puede ser una variable mediadora entre la asociación del IMCpg y los indicadores maternos de riesgo cardiometabólico. Para evaluar esto, los modelos de efectos mixtos se estimaron con y sin la variable GPGM para cada uno de los indicadores de riesgo cardiometabólico materno.

Los modelos se ajustaron por las siguientes covariables: edad, escolaridad, estado civil, paridad, talla e ingesta de kilocalorías y macronutrimentos. Al final se decidió no ajustar por energía ni micronutrimentos ya que el tamaño de muestra disminuía y la estimación de los parámetros no cambiaba. En el caso de la actividad física no se encontraron diferencias significativas entre las participantes en incluirla como covariable disminuía considerablemente el tamaño de muestra por lo que tampoco se ajustaron los modelos por esta variable. Para comprender mejor los resultados obtenidos, se graficaron las trayectorias ajustadas de los indicadores de riesgo cardiometabólico por subgrupos de IMCpg. Para las interacciones se consideró un valor significativo cuando $p<0.1$ y para los otros análisis estadísticos se consideró $p<0.05$. Los análisis se realizaron en el programa STATA / SE 15.0.

3. 2. RESULTADOS

3.2.1. Características sociodemográficas

En la **tabla 1** se muestran las características basales de la muestra estudiada. La edad promedio de las participantes fue de 25 años y la talla promedio de 156 cm. Aproximadamente la mitad de las mujeres contaban con la secundaria como nivel máximo de estudios (45.2%). En cuanto al estado civil, la mayoría vivía en unión libre (52.2%). La mitad de las participantes tenían sobrepeso u obesidad (33.2% y 16.6%).

Tabla 1. Características basales de la cohorte PRINCESA de la Ciudad de México, 2008-2015

	Total
	Media (DE)
Edad (años)	25 (6.0)
Talla (cm)	156 (6.0)
Peso pregestacional (kg)	62.5 (13.6)
IMC pregestacional (kg/m^2)	25.6 (5.2)
	% (n)
IMC pregestacional	
Bajo peso	4.4 (32)
Normal	45.8 (330)
Sobrepeso	33.2 (238)
Obesidad	16.6 (120)
Escolaridad	
Primaria / no estudios	11.3 (81)
Secundaria	45.2 (324)

	Total
	Media (DE)
Preparatoria / técnica	35.6 (255)
Licenciatura	7.8 (56)
Estado civil	
Casada	21.5 (154)
Soltera / divorciada	26.3 (189)
Unión libre	52.2 (374)
Paridad	
1	488 (66.7)
2	222 (30.4)

Abreviaciones: IMCpg, Índice de Masa Corporal pre-gestacional; BP, bajo peso; NL, normal; SP, sobrepeso; OB, obesidad

En la **tabla 2** se muestran las medias de CT, TG, glucosa, peso, TAS, TAD y TAM en cada mes de embarazo en la muestra de estudio. Las concentraciones de CT y TG aumentan a medida que avanza el embarazo, mientras que las de glucosa disminuyen hasta el mes 5 de gestación, aumentan en el mes 6 y vuelven a disminuir. La TAS, TAD y TAM presentan una ligera disminución hasta el segundo trimestre y luego un aumento hasta final del embarazo.

Tabla 2. Medias de glucosa, CT, TG, TAS, TAD y TAM a través del embarazo

	Mes de embarazo						
	2	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	
	Media (DE)	**Media (DE)**	**Media (DE)**	**Media (DE)**	**Media (DE)**	**Media (DE)**	
Glucosa (mg/dL)	83.6 (13.2)	83.5 (12)	82.1 (12.6)	81.8 (12)	82.6 (12)	82.6 (12.8)	
n	40	299	621	677	678	644	
CT (mg/dL)	159.6 (39.2)	170.3 (35.4)	184.4 (3 6.5)	199.7 (39.6)	212.9 (39.7)	222.9 (43.1)	2
n	41	299	632	685	682	651	
TG (mg/dL)	124.7 (54.9)	133.3 ± 47.8	156.6 (51.9)	177 (55.7)	196.4 (61.5)	213.9 (62.0)	2
n	41	300	633	686	682	650	
TAS (mmHG)	101.5 (8.9)	99.5 (9.3)	100.0 (9.4)	99.3 (9.0)	98.9 (8.8)	99.3 (9.0)	
n	37	289	616	666	665	643	
TAD (mmHG)	66.2 (7.6)	64.8 (7.0)	64.7 (6.9)	64.1 (6.4)	63.8 (6.6)	64.4 (6.5)	
n	37	287	598	659	668	638	
TAM (mmHG)	78.5 (8.1)	76.6 (6.8)	76.7 (6.8)	75 (7.0)	75.7 (6.5)	76.2 (6.5)	
n	37	279	586	637	646	622	

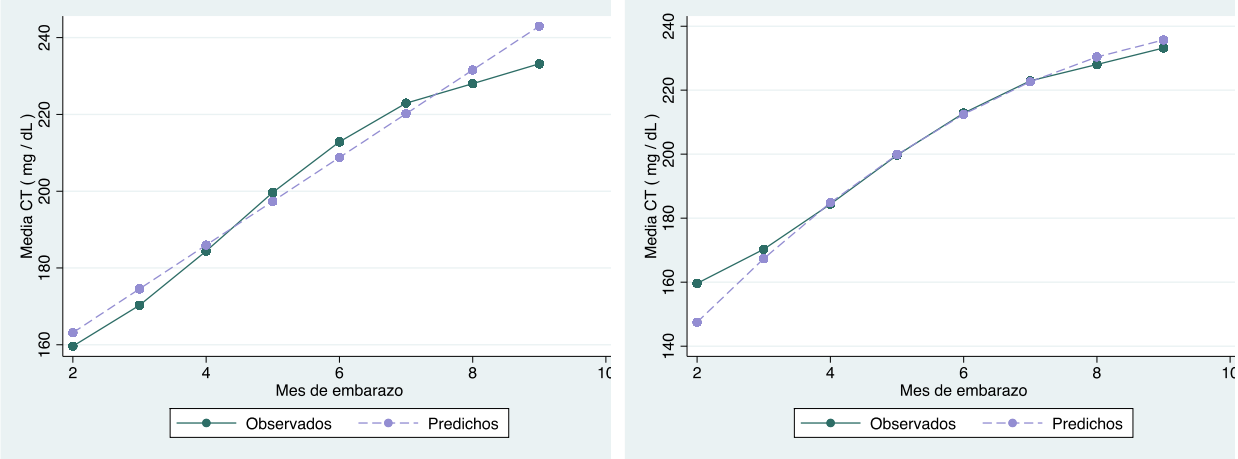
Abreviaciones: CT, colesterol total; TG, triacilgliceróles; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; TAM, tensión arterial m

3.2.2. Asociación entre los indicadores de riesgo cardiometabólico con el cambio de peso y el IMCpg

En la **figura 3** se presentan los valores observados para la media de CT en los diferentes meses de gestación, así como los valores predichos del modelo, utilizando una función lineal (**figura 3.a**) y cuadrática (**figura 3.b**). La bondad de ajuste para el modelo de CT en función de los meses de embarazo fue mejor cuando se utilizó una función cuadrática del tiempo (*Log likelihood* =-19340.379) que cuando se utilizó la función lineal (*Log likelihood* =-19387.248).

Figura 3. Valores observados y predicho de CT durante el embarazo

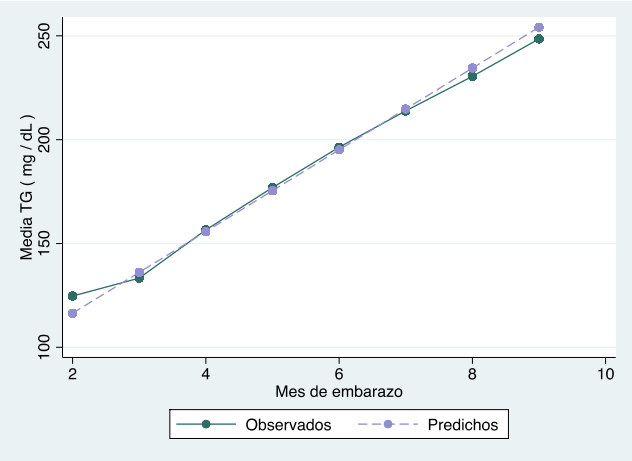
3.a. Función lineal **3.b. Función cuadrática**



Abreviaciones: CT, colesterol total.

En la **figura 4** se presentan los valores observados para la media de TG en los diferentes meses de gestación, así como los valores predichos del modelo. Las concentraciones de TG se ajustaron bien a una función lineal.

Figura 4. Valores observados y predichos de TG durante el embarazo

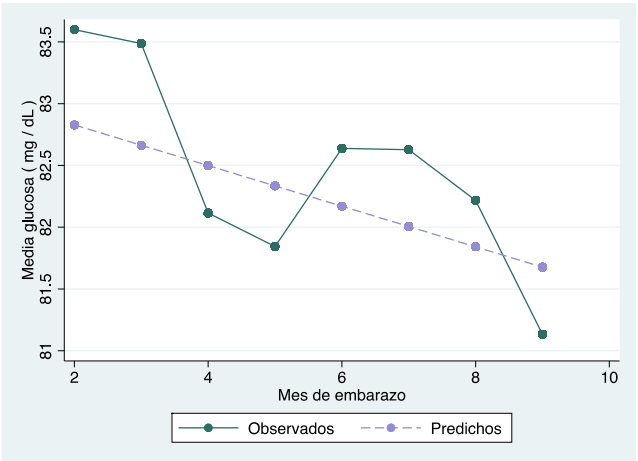


Abreviaciones: TG, triacilgliceróles

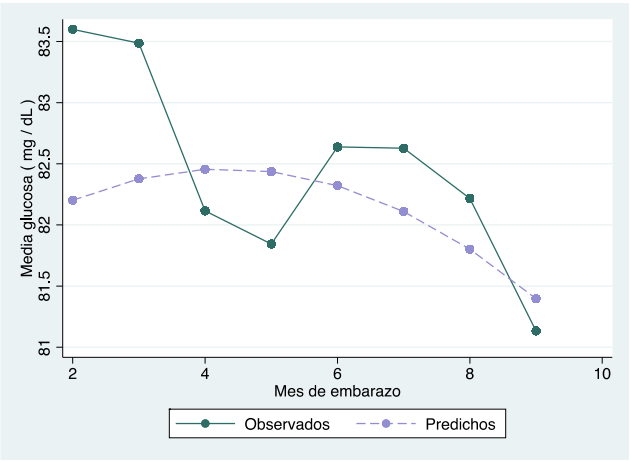
En la **figura 5** se observan los valores observados para la concentración media de glucosa en los diferentes meses de gestación, así como los valores predichos del modelo, utilizando una función lineal, cuadrática y cubica. La bondad de ajuste para el modelo de la glucosa en función de los meses de gestación fue mejor cuando se utilizó una función cúbica (-8488.4814) que cuando se utilizó la función lineal (-15171.711) o una cuadrática (-15171.237).

Figura 5. Valores observados y predichos de glucosa durante el embarazo

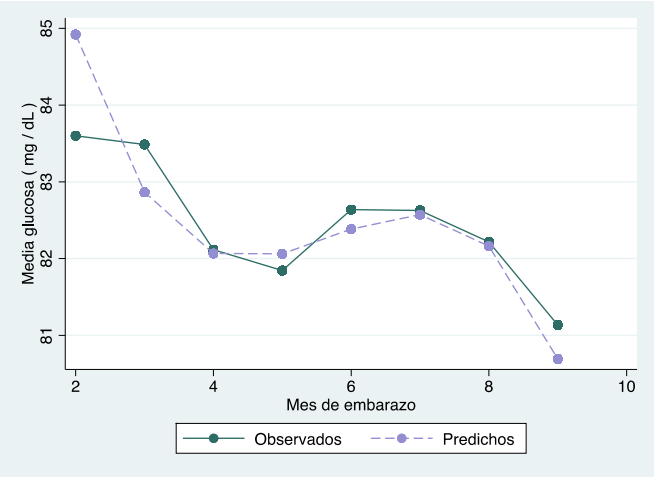
5.a. Función lineal



5.b. Función cuadrática



5.c. Función cúbica

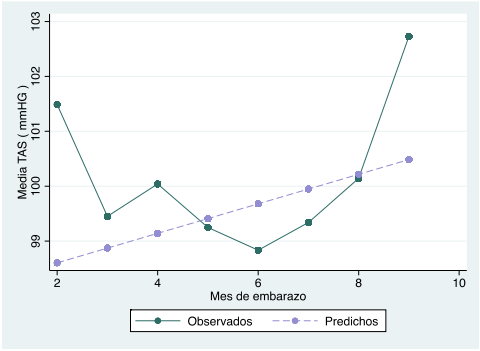


Los cambios en TAS, TAD y TAM por mes de embarazo se ajustaron mejor a una función cúbica (**figura 6a, 6b y 6c)** (TAS: *Log likelihood* = -13915.051, TAD: *Log likelihood* = -12818.246, TAM: *Log likelihood* = -12330.377) que a una lineal (TAS: *Log* likelihood = -13947.492, TAD: *Log* likelihood = -12862.499, TAM: *Log likelihood* = -12381.275) o cuadrática (TAS: *Log likelihood* = -13918.614, TAD: *Log likelihood* = -12820.1, TAM: *Log likelihood* = -12333.459).

Figura 6. Valores observados y predichos de TAS, TAD y TAM durante el embarazo utilizando función lineal, cuadrática y cúbica del tiempo

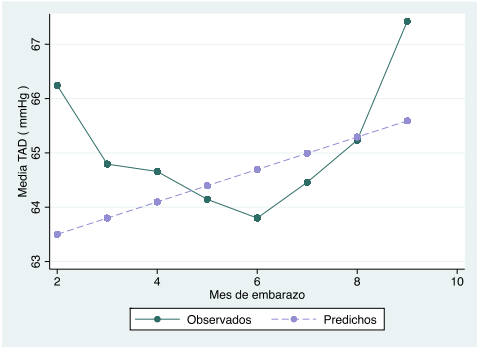
6.a. TAS

Función lineal



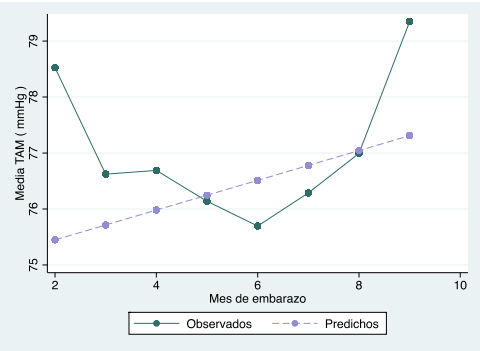
6.b. TAD

Función lineal

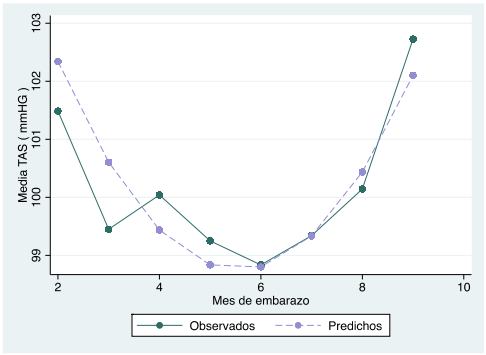


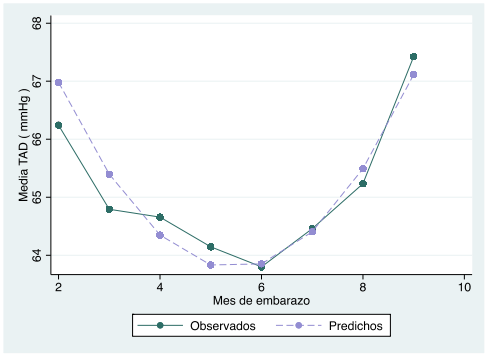
6.c. TAM

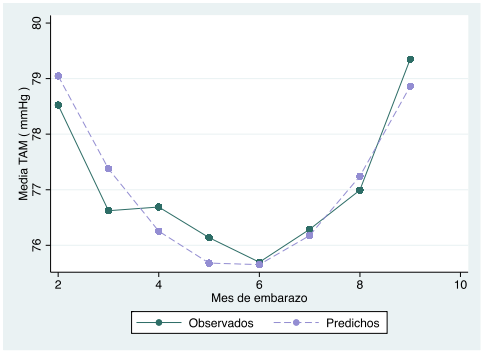
Función lineal



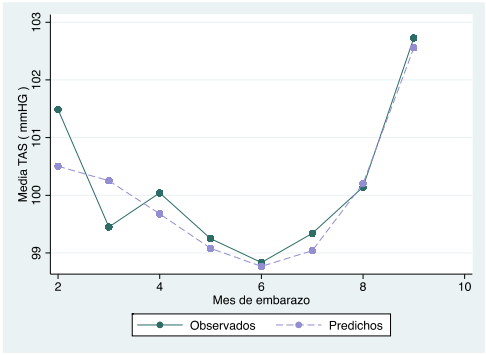
Función cuadrática **Función cuadrática** **Función cuadrática**

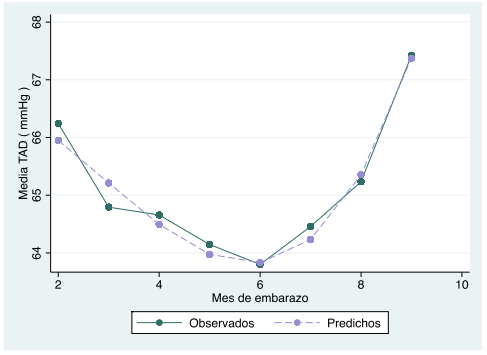


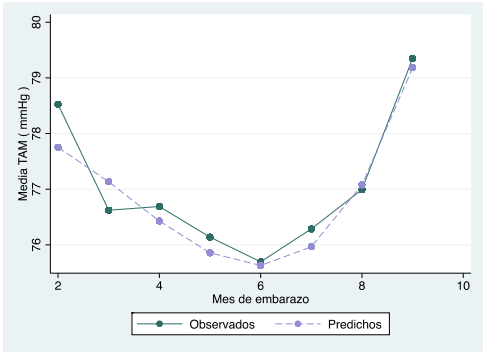




Función cúbica **Función cúbica** **Función cúbica**







Abreviaciones: TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; TAM, tensión arterial media.

La **tabla 3** muestra los resultados encontrados respecto a la asociación entre los indicadores bioquímicos de riesgo cardiometabólico (CT, TG y glucosa) con el IMCpg y la ganancia de peso gestacional mensual. En el caso del CT la interacción entre el IMCpg y el mes de embarazo fue estadísticamente significativa. Las mujeres con sobrepeso y obesidad pregestacional iniciaron el embarazo con concentraciones mas elevadas de CT respecto a las que tuvieron IMCpg normal ($\hat{\beta}$=26.62; $\hat{\beta}$=33.08, coeficientes para sobrepeso y obesidad, respectivamente). Respecto al progreso de la gestación, se encontró que el incremento en el CT en las mujeres con sobrepeso y obesidad pregestacional fue menor en comparación con las mujeres con IMCpg ($\hat{\beta}$= -10.35, $\hat{\beta}$= -14.18 para la interacción con el mes, respectivamente) y conforme el tiempo pasaba las diferencias entre estas eran menores ($\hat{\beta}$= 0.69, $\hat{\beta}$= 0.93 para la interacción con el mes^2, coeficientes para sobrepeso y obesidad pregestacional, respectivamente). De manera que al final de la gestación, las mujeres con obesidad pregestacional tuvieron concentraciones más bajas de CT que las mujeres con IMCpg normal (**Figura 7.a**). Cuando la GPG se incluyó en el modelo, los coeficiente del IMCpg perdieron significancia

estadística (**ver modelos 1 y 2 para CT, Tabla 3**). Por lo tanto, no se incluyó en el modelo que se utilizó para modelar las trayectorias del CT.

Respecto a las concentraciones de TG, estas fueron mayores en mujeres con sobrepeso y obesidad pregestacional al inicio del embarazo ($\hat{\beta}$= 17.00, $\hat{\beta}$= 31.29, respectivamente). Las mujeres con obesidad pregestacional tuvieron menores incrementos a través del embarazo ($\hat{\beta}$= -5.42 para la interacción con el mes). Al terminar la gestación, las concentraciones de TG en mujeres con obesidad pregestacional fueron menores que en las mujeres con IMCpg normal (**Figura 7.b**).

De manera similar a los TG, las concentraciones de glucosa en mujeres con obesidad pregestacional fueron más altas al inicio del embarazo ($\hat{\beta}$= 45.73). Sin embargo, después disminuyeron ($\hat{\beta}$= -19.92 para la interacción con el mes) mientras que en mujeres con IMCpg normal aumentaron. Conformé progresó el embarazo, la diferencia entre estas trayectorias disminuyó y hacia el final de la gestación se observó una ligera disminución en las concentraciones de glucosa de mujeres con obesidad pregestacional ($\hat{\beta}$= 3.03; $\hat{\beta}$= -0.15 para interacciones con el mes^2 y el mes^3, respectivamente). Las mujeres con obesidad terminaron las gestación con concentraciones de glucosa ligeramente más elevadas que mujeres con IMCpg normal (**Figura 7.c**). Después de ajustar por la GPGM, la asociación entre el IMCpg y las concentraciones de glucosa no cambió por lo que se incluyó en el modelo final pero no tuvo un efecto significativo en las concentraciones de TG ($\hat{\beta}$=0.06, 0=0.931) y glucosa ($\hat{\beta}$= 0.16, p=0.352).

Tabla 3. Asociación de las concentraciones CT, TG y glucosa con IMCpg y GPGM en la cohorte PRINCESA de la Ciudad de México

	CT Modelo 1* n=718		**CT Modelo 2* n=714**		**TG N=714**		**Glucosa N=713**	
	$\hat{\beta}$	**Valor p**	$\hat{\beta}$	**Valor p**	$\hat{\beta}$	**Valor p**	$\hat{\beta}$	**Valor p**
Mes de embarazo	31.25	<0.001	26.69	<0.001	21.03	<0.001	-2.57	0.561
Mes de embarazo^2	-1.57	<0.001	-1.27	<0.001			0.55	0.465
Mes de embarazo^3							-0.03	0.427
IMCpg								
Bajo peso	-36.92	0.135	13.08	0.749	-18.77	0.297	-68.37	0.370
Sobrepeso	26.62	0.008	12.83	0.404	17.00	0.024	9.25	0.465
Obesidad	33.08	0.01	4.27	0.836	31.29	0.001	45.73	0.011
Interacción IMCpg*mes								
Bajo peso	8.03	0.336	-7.18	0.638	1.40	0.131	31.70	0.387
Sobrepeso	-10.35	0.002	-5.78	0.232	-1.43	0.033	-4.20	0.532

	CT Modelo 1* n=718		CT Modelo 2* n=714		TG N=714		Glucosa N=713	
	$\widehat{\beta}$	Valor p	$\widehat{\beta}$	Valor p	$\widehat{\beta}$	Valor p	$\widehat{\beta}$	Valor p
Obesidad	-14.18	0.001	-5.50	0.396	-5.42	<0.001	-19.92	0.033
Interacción IMCpg *mes^2								
Bajo peso	-0.24	0.722	0.88	0.442			-4.77	0.428
Sobrepeso	0.69	0.014	0.34	0.362			0.80	0.489
Obesidad	0.93	0.009	0.34	0.498			3.03	0.056
Interacción IMCpg *mes^2								
Bajo peso							0.23	0.428
Sobrepeso							-0.05	0.396
Obesidad							-0.15	0.079
GPGM			0.18	0.683	0.06	0.931	0.16	0.352

Modelos ajustados por: edad materna, escolaridad, estado civil, mes de embarazo, paridad, IMCpg, GPGM.

[2] Función cuadrática del tiempo

[3] Función cúbica del tiempo

*Modelo 1 ajustado por: IMCpg, edad materna, escolaridad, estado civil, mes de embarazo, paridad; Modelo 2 ajustado por: IMCpg, edad materna, escolaridad, estado civil, mes de embarazo, paridad + GPGM

Abreviaciones: GPGM, ganancia de peso gestacional mensual; TG, triacilgliceróles; CT, colesterol total.

Figure 7. Trayectorias ajustadas de CT, TG y glucosa en el embarazo por grupos de IMCpg

Figura 7.a. Trayectorias ajustadas de CT

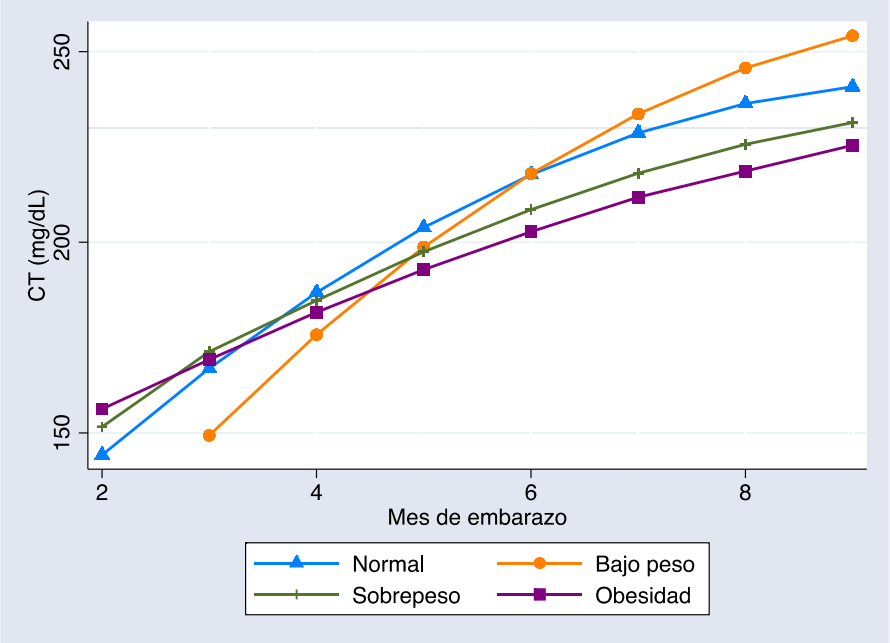


Figura 7.b. Trayectorias ajustadas de TG

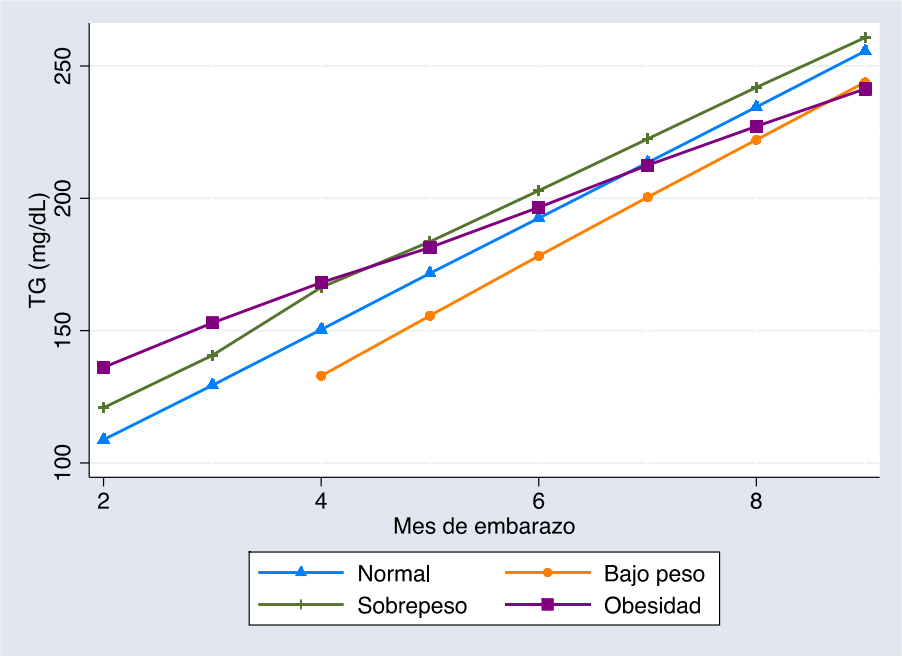
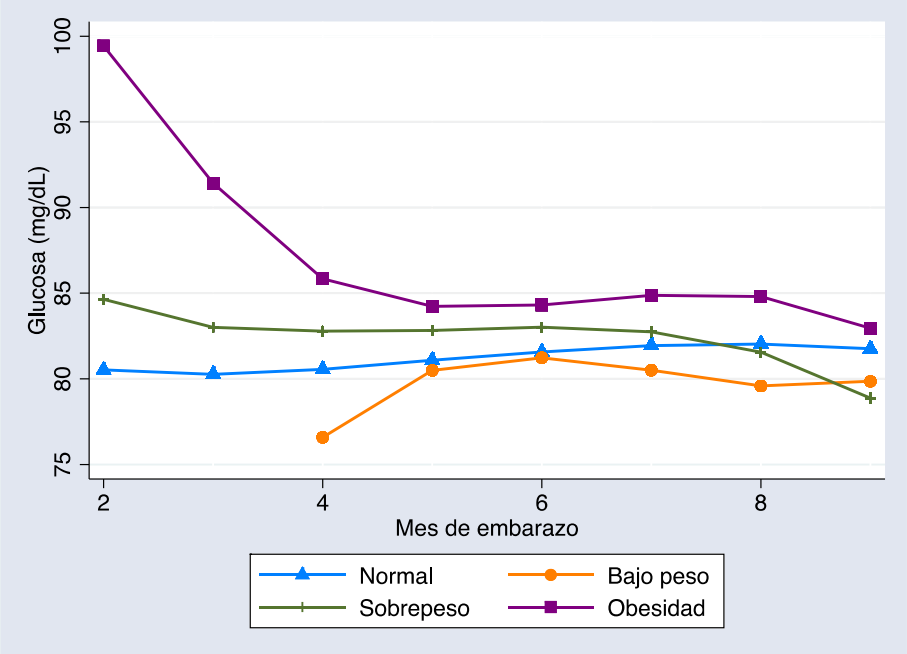


Figura 7.c. Trayectorias ajustadas de glucosa



Abreviaturas: CT, colesterol total; TG, triacilgliceróles.

La **tabla 4** muestra los resultados encontrados respecto a la asociación entre la TAS, TAD y TAM con el IMCpg y la ganancia de peso gestacional mensual. En el modelo de la TAS no se encontró interacción entre el IMCpg y el mes de embarazo ni entre la ganancia de peso mensual y el mes. El IMCpg y la GPGM no se asociaron con la TAS.

La TAD y la TAM presentaron un comportamiento similar: al inicio del embarazo, las mujeres con sobrepeso u obesidad pregestacionales tuvieron mayores niveles (TAD: $\hat{\beta}$ = 22.60, $\hat{\beta}$ = 31.61, respectivamente; TAM: $\hat{\beta}$= 18.19, $\hat{\beta}$= 27.12, respectivamente). La interacción entre el mes de embarazo y el IMCpg fue significativa, mujeres con sobrepeso y obesidad pregestacionales tuvieron menores incrementos en los niveles de TAD y TAM al inicio del embarazo (TAD: $\hat{\beta}$= -10.21, $\hat{\beta}$= -14.69 para la interacción con el mes, coeficiente para sobrepeso y obesidad pregestacionales, respectivamente; TAM: $\hat{\beta}$= -8.10, $\hat{\beta}$= -12.25 para la interacción con el mes, coeficiente para sobrepeso y obesidad pregestacionales, respectivamente). Conforme el embarazo avanzó esta incremento fue mayor (TAD: $\hat{\beta}$= 1.58, $\hat{\beta}$= 2.44 para la interacción con el mes^2, coeficiente para sobrepeso y obesidad pregestacionales, respectivamente; TAM: $\hat{\beta}$=1.25, $\hat{\beta}$=2.06 para la interacción con el mes^2, coeficiente para sobrepeso y obesidad pregestacionales, respectivamente). Al final de la gestación el incremento fue menor de nuevo (TAD: $\hat{\beta}$= -0.08, $\hat{\beta}$= -0.13 para la interacción con el mes^3, coeficiente para sobrepeso y obesidad pregestacionales, respectivamente; TAM: $\hat{\beta}$ = -0.06, $\hat{\beta}$ = -0.11 para la interacción con el mes^3, coeficiente para sobrepeso y obesidad pregestacionales, respectivamente. A pesar de presentar este patrón las mujeres con sobrepeso y obesidad pregestacionales tuvieron niveles mas altos de TA a lo largo de todo el embarazo (**figuras 8.b y 8.c**).

Tabla 4. Asociación de niveles de TAS, TAD y TAM con el IMCpg y la GPGM en la cohorte PRINCESA de la Ciudad de México

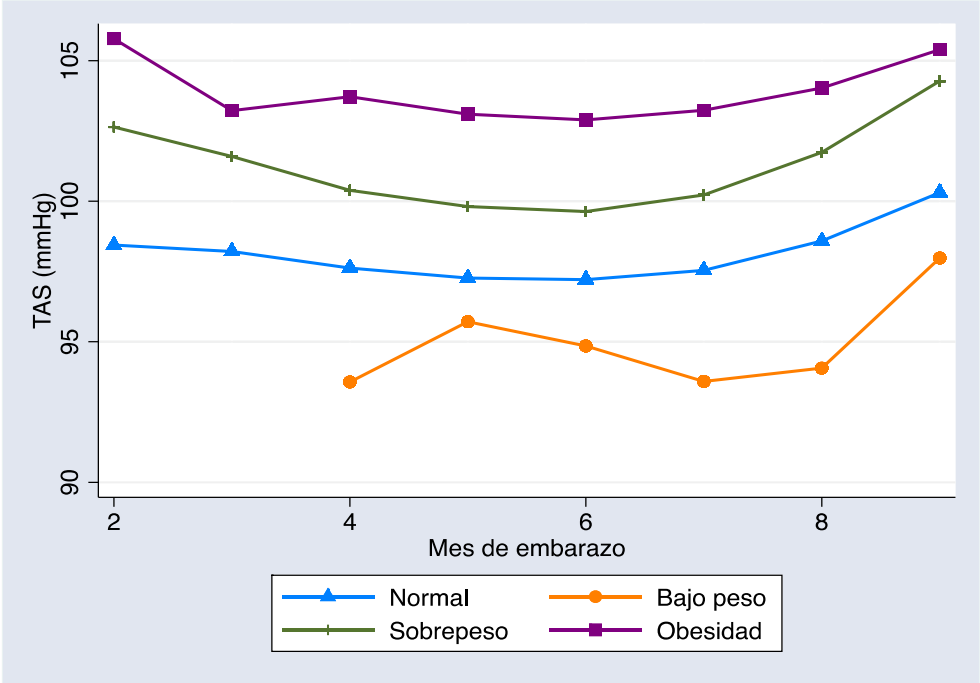
	TAS N=691		**TAD N= 709**		**TAM N=707**	
	$\widehat{\boldsymbol{\beta}}$	**Valor p**	$\widehat{\boldsymbol{\beta}}$	**Valor p**	$\widehat{\boldsymbol{\beta}}$	**Valor p**
Mes de embarazo	0.64	0.851	5.03	0.058	3.83	0.145
Mes de embarazo^2	-0.31	0.588	0.98	0.031	-0.83	0.063
Mes de embarazo^3	0.03	0.346	0.06	0.011	0.06	0.019
IMCpg						
Bajo peso	-72.87	0.032	4.51	0.922	-23.36	0.595
Sobrepeso	7.80	<0.001	22.60	0.003	18.19	0.014
Obesidad	15.26	<0.001	31.61	0.003	27.12	0.008
Interacción IMCpg*mes						
Bajo peso	35.68	0.191	-1.29	0.953	12.10	0.568

	TAS N=691		TAD N= 709		TAM N=707	
	$\widehat{\beta}$	Valor p	$\widehat{\beta}$	Valor p	$\widehat{\beta}$	Valor p
Sobrepeso	-2.19	0.661	-10.21	0.011	-8.10	0.037
Obesidad	-4.60	0.507	-14.69	0.007	-12.25	0.020
Interacción IMCpg*mes^2						
Bajo peso	-5.24	0.181	-0.01	0.997	-2.09	0.529
Sobrepeso	0.24	0.777	1.58	0.021	1.25	0.059
Obesidad	0.70	0.546	2.44	0.008	2.06	0.020
Interacción IMCpg*mes^3						
Bajo peso	0.29	0.179	0.01	0.972	0.11	0.511
Sobrepeso	-0.01	0.900	-0.08	0.037	-0.06	0.093
Obesidad	-0.04	0.586	0.13	0.009	-0.11	0.019
GPGM	0.17	0.168	-0.02	0.805	0.03	0.746

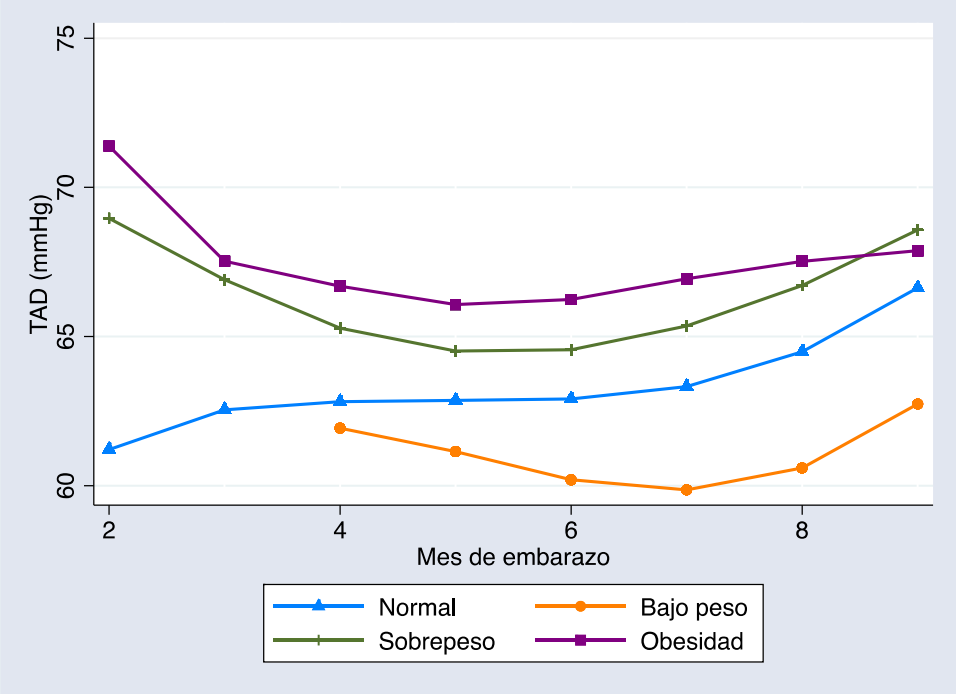
Abreviaturas: GPGM, ganancia de peso gestacional mensual; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; TAM, tensión arterial media; IMCpg, índice de masa corporal pre-gestacional; Modelos ajustados por: edad materna, escolaridad, estado civil, mes de embarazo y paridad.

Figura 8. Trayectorias ajustadas de TAS, TAD y TAM por grupos de IMCpg

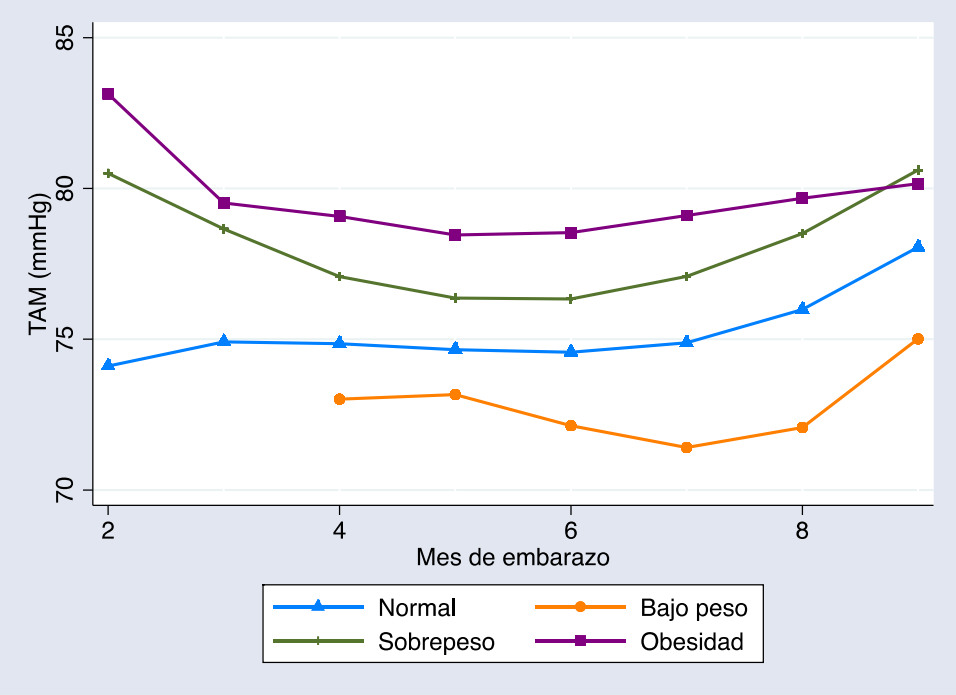
8.a.Trayectoria ajustada de TAS



8.b.Trayectoria ajustada de TAD



8.c.Trayectoria ajustada de TAM



Abreviaturas: TAD, tensión arterial diastólica; TAM, tensión arterial media; TAS, tensión arterial sistólica.

3. 3. DISCUSIÓN

Los principales resultados de este estudio fueron los siguientes: al inicio del embarazo, las mujeres con sobrepeso u obesidad pregestacionales tuvieron niveles más elevados de indicadores de riesgo cardiometabólicos. Durante el curso de la gestación, los niveles de TAS, TAD y TAM, así como de las concentraciones de glucosa, fueron mayores en mujeres con obesidad pregestacional, en comparación con mujeres con IMCpg normal. Mientras que en el caso de los TG y el CT, las trayectorias fueron diferentes de acuerdo al los sub-grupos de IMCpg: mujeres con sobrepeso y obesidad pregestacionales tuvieron menores incrementos que aquellas con IMCpg normal.

La ingesta de hidratos de carbono y lípidos se ha asociado con las concentraciones de glucosa, TG y CT (85,86). Considerando esto, incluimos la ingesta de energía, hidratos de carbón y lípidos como variables confusoras en nuestros modelos. Sin embargo, esto implicó reducir considerablemente el tamaño de nuestra muestra y, por lo tanto, perder poder estadístico. Dado que las estimaciones de los coeficientes no variaron al incluirlos, por lo que decidimos no incluir en nuestros modelos finales estas variables del consumo. Lo mismo sucedió con la variable de actividad física.

En una condición de no embarazo, la obesidad se asocia con hipercolesterolemia (87) e hipertrigliceridemia (55), los mecanismos que explican esta asociación positiva han sido descritos. Los resultados del presente estudio y de otros muestran que esa relación no necesariamente puede extrapolarse al embarazo. En las mujeres mexicanas con sobrepeso u obesidad pregestacionales tuvieron menores incrementos en las concentraciones de CT en el embarazo que aquellas con IMCpg normal; esto es consistente con lo observado en mujeres de Viena (10), Brasil (9) y Estados Unidos (11). En contraste, los resultados en TG no han sido consistentes. Tanto en la muestra de México como en la de Viena (10), el incremento en los TG a lo largo del embarazo fue menor en las mujeres con obesidad pregestacional que en mujeres con IMCpg normal. Sin embargo, en otras poblaciones no se ha encontrado dicha asociación (8,9,11), aunque en estos estudios no se consideró el efecto de potenciales variables confusoras.

La trayectoria lineal de los TG en el tiempo sugiere que el incremento en las concentraciones de estos se mantiene a lo largo del embarazo hasta alcanzar su pico máximo al final del mismo. Mientras que el comportamiento cuadrático en las trayectorias de CT indica que su incremento a lo largo del embarazo no es sostenido y que conforme este progresa es cada vez menor. La función lineal del tiempo en los TG y la función cuadrática en el CT pueden explicarse considerando los cambios metabólicos y hormonales que ocurren en esta etapa. La hipertrigliceridemia se debe a un aumento en la síntesis hepática de TG y, en menor medida, a una disminución en el aclaramiento de lipoproteínas ricas en TG (22). El incremento en la síntesis de TG es consecuencia del aumento de la lipolisis de tejido adiposo que da como resultado la liberación de AG libres. Estos últimos son transportados al hígado y utilizados para la síntesis de TG que son ensamblados

en VLDL y liberados a la circulación. A su vez, la lipólisis es estimulada por el incremento de estrógenos, lactógeno placentario y resistencia a la insulina. Por otro lado, la resistencia a la insulina provoca la disminución de la actividad de la LPL y los altos niveles de estrógenos disminuyen la actividad de la lipasa hepática, lo cual reduce el aclaramiento de TG de LPL ricas en estos. Además, las LDL y HDL se ven enriquecidas por TG debido al aumento en la actividad de la enzima colesteril éster transferasa (CETP) (22,25,26). Todo esto tiene como resultado el incremento lineal de las concentraciones de TG. Por otro lado, el aumento en las concentraciones CT, principalmente a expensas de C-LDL, es provocado por el incremento en los niveles de progesterona y estrógenos. Sin embargo, su aumento no es tan pronunciado como en el caso de los TG (88). El colesterol, además de llegar a la circulación fetal para cubrir las necesidades fetales sobre todo durante los primeros meses de embarazo (51), es el principal sustrato para la síntesis de progesterona en la placenta (89). La progesterona a su vez, estimula la síntesis hepática de colesterol y esta también tiene un patrón cuadrático en el tiempo (90).

Es conocido que la obesidad materna se asocia con el desarrollo de diabetes gestacional (91) pero no se encontraron estudios previos que evaluaran la asociación entre la obesidad materna y las concentraciones de glucosa a lo largo del embarazo. En ese sentido, un aporte novedoso de este estudio fue la evaluación de la asociación entre el IMCpg y las trayectorias de glucosa en el embarazo. Como se esperaba, las mujeres con obesidad pregestacional tuvieron mayores concentraciones de glucosa durante toda la gestación.

El menor incremento de CT y TG y niveles elevados de glucosa en las mujeres con sobrepeso y obesidad parece contradictorio. Esta paradoja podría indicarnos dos cosas: que el tejido adiposo en mujeres con obesidad pregestacional responde mejor a la insulina o que el uso de AG está incrementado en estas mujeres, involucrando el transporte de CT y AG a través de la placenta (50,92). El transporte de nutrimentos a través de la placenta es un fenómeno difícil de estudiar debido a que solo se puede obtener tejido placentario después del parto. Al termino del embarazo la placenta ha alcanzado su pico máximo de desarrollo y ha comenzado a degenerarse (93), por ello, las muestras obtenidas después del parto no refleja el metabolismo que tenía durante el embarazo. Sin dejar de considerar lo anterior, hay evidencia de que en comparación en mujeres con IMCpg normal, aquellas con obesidad pre-gestacional tienen mayor concentración de TG en tejido placentario y de expresión de genes de transportadores de AG en la placenta (94). En un estudio realizado en mujeres sin obesidad (95) se observó con un modelo de perfusión placentaria en el que se administraron AG marcados que solo el 6.2% de los AG que captaba la placenta llegaban a la circulación fetal y que la mayoría provenían del mismo tejido placentario. El mismo grupo de investigación encontró en otro estudio (96) utilizando el mismo modelo de estudio que en mujeres con obesidad pregestacional la transferencia de AG desde la circulación materna hacia la circulación fetal era el doble que en mujeres sin esta condición. Si bien no se ha podido definir la tasa de transferencia de AG de la circulación materna

hacia la circulación fetal, sí hay evidencia que sugiere que en mujeres con obesidad esta es mayor que en mujeres con IMCpg normal. Esto es relevante porque el flujo elevado de AG a través de la placenta puede afectar el desarrollo fetal. Este hecho quizá no explique en su totalidad los menores incrementos de lípidos observados en nuestro estudio, pero si pudiera ser un factor que contribuya a ello. Es necesario contar con mediciones de insulina y estudios metabolómicos que nos ayuden a identificar que ajustes metabólicos ocurren en mujeres con obesidad y si otras vías metabólicas como la gluconeogénesis y la cetosis están activas en mujeres con diferentes IMCpg.

Consistente con nuestros resultados, en mujeres de Estados Unidos (13,15), Indonesia (12), China (16), el IMCpg elevado se asoció con niveles más altos de TAS, TAD y TAM. En nuestro estudio, al igual que en el de Estados Unidos (13) e Indonesia (12), no se encontró interacción entre el IMCpg y la edad gestacional en el modelo de la TAS, por lo que las trayectorias de esta variable fueron casi paralelas en los diferentes grupos de IMCpg. Se postula que los mecanismos fisiológicos detrás de estas asociaciones son los mismo por los cuales el exceso de peso aumenta los niveles de TA en una condición de no embarazo (12). Se sabe que mujeres que desarrollan algún desorden hipertensivo durante el embarazo tienen mayor riesgo cardiovascular a largo plazo (97,98). Además, existe evidencia de que la obesidad materna se asocia con mayores niveles de TA durante el embarazo y con disfunción endotelial microvascular en embarazos normotensos (99).

Una fortaleza de este estudio es su diseño longitudinal, lo que permitió modelar las trayectorias (cambios mensuales) del CT, TG, TAS, TAD y TAM a través del embarazo, algo que no había sido previamente analizado en mujeres de Latinoamérica. La disponibilidad de mediciones mensuales brindó información detallada sobre los cambios de estos indicadores de riesgo cardiometabólico durante el embarazo. Con ello fue posible elegir el mejor modelo para describir los cambios en el tiempo de los indicadores de riesgo cardiometabólico y la asociación de estos con el IMCpg y la GPGM. El uso de modelos multinivel permitió modelar trayectorias no lineales del CT, glucosa, TAS, TAD y TAM y reconocer la dependencia entre las mediciones de cada individuo. Otra ventaja, es que estimamos las trayectorias de acuerdo al IMCpg ajustando por potenciales variables confusoras en los modelos, de esta manera se intentó aislar el efecto del IMCpg y la GPGM sobre los indicadores de riesgo cardiometabólico.

Una limitación del estudio es que no todas las mujeres tuvieron las ocho mediciones que se consideraron en el análisis, es decir, varias mujeres tenían datos incompletos. Sin embargo, el uso de modelos multinivel permitió tomar en cuenta toda la información disponible al considerar todos los datos de las mujeres que tenían al menos una medición. Otra limitación es que los resultados aquí reportados no pueden ser extrapolados a otras poblaciones debido a que no se estudió una muestra probabilística. No obstante, el hospital donde se realizó el estudio pertenece a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México que brinda

atención a la población sin seguridad social, que generalmente es de bajo nivel socioeconómico. Se estima, que el 50% de la población en México no cuenta con seguridad social (100), por lo que se puede inferir que varias de las características de la muestra estudiada (tales como escolaridad o paridad) son similares a las de las mujeres que se atienden en otros hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Nuestros resultados tienen implicaciones importantes en el camino que se debe seguir para entender el metabolismo y la fisiología durante el embarazo en presencia de obesidad materna. Considerando el concepto de histéresis (101), el tener ecuaciones de tercer grado que describen las trayectorias de los indicadores de riesgo cardiometabólico y, más importante aún, la interacción significativa del IMCpg con la variable del tiempo nos indican que el efecto que tiene la obesidad pregestacional en las trayectorias de indicadores de riesgo cardiometabólico, y por lo tanto en el metabolismo y la fisiología materna, es irreversible. Considerando lo anterior, podríamos decir que, a pesar de que los embarazos en los que está presente la obesidad pre-gestacional transcurran sin complicaciones como DMG o preeclampsia, sí hay alteraciones en el metabolismo y fisiología materna y esto puede tener consecuencias a corto, mediano y largo plazo en la salud cardiometabólica de la madre y en el desarrollo y crecimiento fetal.

3. 3. CONCLUSIÓN

Los resultados muestran que el IMCpg parece ser más útil para predecir las modificaciones bioquímicas y fisiológicas durante el embarazo que la GPGM. Además, la obesidad pregestacional puede tener efectos irreversibles en el metabolismo la fisiología materna que podrían incrementar el riesgo cardiometabólico durante el embarazo actual y a mediano y largo plazo, así como alterar la trayectoria de crecimiento y desarrollo fetal. Nuestros resultados apoyan la necesidad de esfuerzos adicionales dirigidos a mejorar la salud y nutrición de mujeres en edad reproductiva que se refleje en un IMCpg adecuado. Además, se sugiere evaluar una nueva estratificación clínica en el embarazo basada en aquellos indicadores de riesgo cardiometabólico que empeoran en mujeres con mayor peso. Se sugiere que se dé un seguimiento a las mujeres embarazadas con el fin de evaluar y prevenir complicaciones cardiometabólicas en un futuro, así como correlacionar las diferentes trayectorias de riesgo con el desarrollo y crecimiento fetal.

CAPÍTULO 4. ESTUDIO 2. RIESGO CARDIOMETABÓLICO MATERNO Y CRECIMIENTO FETAL

En el estudio anterior se evaluó la asociación del IMCpg y la GPGM con las trayectorias de indicadores de riesgo cardiometabólico materno (concentraciones de CT, TG, glucosa y niveles de TA). Estos indicadores de riesgo, además de tener efectos adversos en la salud cardiometabólica materna a corto y largo plazo, también pueden tener repercusiones en el crecimiento fetal. La asociación del IMCpg y la GPGM con desenlaces fetales como el peso al nacer ha sido ampliamente estudiada (102,103). Sin embargo, la asociación entre indicadores de riesgo cardiometabólico y el crecimiento fetal ha merecido menos atención.

Cuando se evalúa el riesgo cardiometabólico materno y su asociación con desenlaces adversos maternos y fetales es importante considerar a los indicadores de riesgo de manera individual y en conjunto ya que dependiendo del desenlace que se estudie estos indicadores pueden tener un efecto importante por si solos o interactuar multiplicativamente para aumentar el riesgo. La clasificación del riesgo cardiometabólico materno durante el embarazo considerando el conjunto de indicadores sería útil para estudiar si estos interactúan entre sí aumentando el riesgo de desenlaces adversos tanto maternos como fetales o si actúan de manera individual.

Tomando en cuenta lo anterior, los objetivos de este segundo estudio fueron: 1) identificar las trayectorias de los indicadores de riesgo cardiometabólico materno a lo largo del embarazo; 2) evaluar la asociación de las trayectorias individuales de cada indicador de riesgo cardiometabólico materno con el crecimiento fetal; 3) clasificar a las mujeres de acuerdo a su riesgo cardiometabólico, considerando las trayectorias de los diferentes indicadores en conjunto y evaluar la asociación entre esta clasificación de riesgo y el crecimiento fetal.

4. 1. METODOLOGÍA

4.1.1. Población de estudio

Se analizaron datos de los binomios madre-hijo de la cohorte PRINCESA ya descrita en el capítulo anterior. La muestra inicial fue de 794 mujeres, después de considerar los criterios de exclusión, la muestra final fue de 608 mujeres

4.1.1.1. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Los criterios de inclusión para este análisis fueron: mujeres con edad de 18 a 49 años y que tuvieran al menos tres mediciones de CT, TG, glucosa, TA y al menos tres estimaciones de peso fetal. Se excluyeron mujeres que tuvieron parto pretérmino o que hubieran presentado DMG o preeclampsia. Se siguieron los mismos criterios que en el estudio 1 para la eliminación de datos no plausibles. Además, valores de peso fetal mayores y menores a tres deviaciones estándar fueron eliminados (mes 3: >162.6 gr y <42.3; mes 4 > 341 gr y <25; mes 5: > 758.2 gr y <31; mes 6: > 1454.4 gr y <149; mes 7: > 2400 gr y <457; mes 8: >3410). Los rangos de peso fetal por mes que se incluyeron en los análisis coinciden con los rango reportados en la literatura (104).

4.1.2. Indicadores de riesgo cardiometabólico

Le metodología empleada para la medición de lípidos, glucosa y TA ya se mencionó en el capítulo previo (ver sección 3.1.4.).

4.1.3. Crecimiento fetal

Como indicadores de crecimiento fetal se consideraron el peso fetal y el PN. El peso fetal fue estimado mediante ultrasonido utilizando el equipo *General Electric Voluson Ultrasound*, el cual utiliza la fórmula de Hadlock (105) para la estimación. El peso al nacer fue obtenido de los registros del hospital y para los análisis se consideró de manera continua (g.) .

4.1.4. Covariables

Información sobre la edad materna, escolaridad, estado civil y paridad fue obtenido del cuestionario que se aplicó a la madre en la primera consulta. Información sobre la dieta se obtuvo del R24HPM. La manera en la que se categorizaron estas variables para su análisis se menciona en el capítulo anterior (ver sección 3.1.5.). El sexo del bebé se obtuvo de los registros del hospital.

4.1.6. Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos para caracterizar a la población de estudio. Para variables continuas se calcularon medias y DE. Para variables categóricas, se estimaron frecuencias relativas y absolutas.

Para el análisis de trayectorias se realizó lo siguiente:

1) Se estimó la trayectoria de peso fetal mediante un modelo de efectos mixtos con el objetivo de identificar si esta tenía un patrón lineal, cuadrático o cúbico en el tiempo.
2) Se identificaron las trayectorias individuales de CT, TG, glucosa y TA mediante modelos de trayectorias grupales (*Group-based trajectory models, GBTM*). Estos modelos identifican grupos de individuos que siguen trayectorias similares (106,107).
3) Para clasificar a las mujeres de acuerdo con su riesgo cardiometabólico considerando el conjunto de indicadores de riesgo y sus trayectorias a lo largo del embarazo se siguieron los siguientes pasos:
    a) Análisis factorial considerando todos los indicadores de riesgo cardiometabólico evaluados (CT, TG, glucosa y TA). Se utilizó la rotación promax porque es oblicua lo que permite la correlación entre factores. Este análisis se realizó para cada mes de gestación con el objetivo de evaluar si los indicadores de riesgo se agrupaban en un solo factor o en varios y si este comportamiento variaba a lo largo del embarazo.
    b) Modelos de multi-trayectorias grupales (*Group-based multi-trajectory modeling*) (108). Este modelo es una extensión del GBTM, identifica grupos latentes de individuos que siguen trayectorias similares de múltiples indicadores de un resultado de interés (108). Considerando los resultados obtenidos en el análisis factorial se incluyeron los indicadores de riesgo cardiometabólico en estos modelos.

Una vez que se identificaron las trayectorias individuales de riesgo cardiometabólico y que se clasificó a las participantes de acuerdo con su riesgo utilizando las clasificación derivada de los modelos de multi-trayectorias grupales se evaluó la asociación entre estos y el crecimiento fetal. Tanto para evaluar la asociación de las trayectorias individuales de riesgo cardiometabólico materno como para evaluar la asociación entre la clasificación de riesgo cardiometabólico materno y el crecimiento fetal se estimaron modelos mixtos con pendiente aleatoria, crudos y ajustados. El mes de embarazo se utilizó como la variable de tiempo y se centró en el mes seis para facilitar la interpretación de los modelos. Para identificar la correlación entre las variables independientes se estimó la correlación de Pearson entre estas. Se probaron interacciones entre las trayectorias de indicadores de riesgo cardiometabólico con el mes de embarazo. Esta interacción permite diferenciar entre los efectos transversales y longitudinales sobre el peso fetal. Los modelos se ajustaron por las siguientes covariables: edad materna, talla materna, peso materno, escolaridad, estado civil, paridad y sexo del bebé.

4. 2. RESULTADOS

4.2.1. Características basales

Las características basales de las mujeres participantes del estudio se muestran en la **Tabla 6**. El promedio de edad fue de 25 años. El 50% de las mujeres tenían sobrepeso u obesidad y más de la mitad de las mujeres vivían en unión libre. Respecto a la paridad, casi el 70% de las mujeres reportaron que se trataba de su primer embarazo.

De los recién nacidos, el 58% fueron niños y la media de el peso al nacer fue 3,116 gramos (**Tabla 7**).

Tabla 6. Características basales de las mujeres participantes en la cohorte PRINCESA de la Ciudad de México

Características	**Media ± DE**
Edad (años)	25.1 ± 5.9
Talla (cm)	156.0 ± 6.0
Peso al nacer (g)	3,115.8 ± 381.5
	% (n)
IMCpg	
Bajo peso	4.0 (25)
Normal	45.5 (279)
Sobrepeso	34.3 (210)
Obesidad	16.2 (99)
Educación	
Primaria/ ninguno	12.0 (73)
Secundaria	44.9 (274)
Preparatoria / técnica	34.9 (213)
Licenciatura	7.8 (50)
Estado civil	
Casada	21.9 (134)
Soltera / divorciada	26.7 (163)
Unión libre	52.4 (314)
Paridad	
1	67.1 (375)
2	30.2 (169)
3 +	2.7 (15)

Tabla 7. Características de los recién nacidos en la cohorte PRINCESA de la Ciudad de México

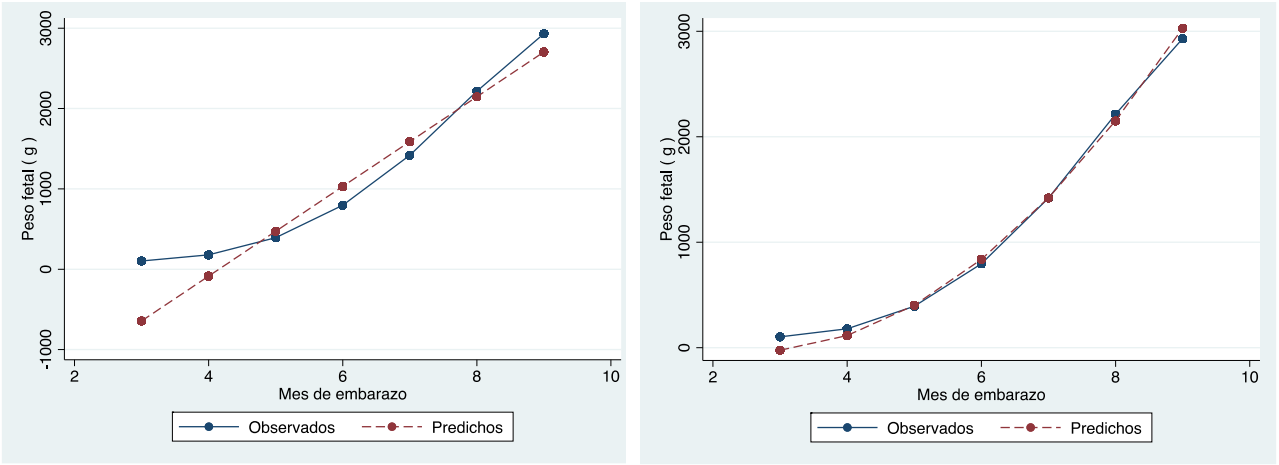
Características	% (n)
Sexo	
Niña	48.1 (294)
Niño	51.9 (317)
	Media ± DE
Peso fetal (g)	
Mes 3	102.6 ± 20.3
Mes 4	178.5 ± 51.8
Mes 5	393.0 ± 115.1
Mes 6	795.7 ± 209.4
Mes 7	1418.5 ± 301.0
Mes 8	2214.0 ± 381.9
Mes 9	2930.0 ± 373.3
Peso al nacer (g)	3,115.8 ± 381.5

4.2.2. Trayectorias de peso fetal e indicadores individuales de riesgo cardiometabólico

Se estimó un modelo de efectos mixtos para identificar que patrón en el tiempo tenía la trayectoria de peso fetal. En la **figura 9** se muestran graficados los valores observados de peso fetal (la media) por mes de embarazo respecto a los valores predichos del modelo efectos mixtos utilizando una función lineal (**Figura 9a**) y una cuadrática (**figura 9b**) del tiempo. Gráficamente, se observa que los cambios en el peso fetal por mes de embarazo se ajustaron mejor a una función cuadrática del tiempo y además, el ajuste del modelo fue mejor utilizando una función cuadrática que lineal (log de la verosimilitud: -20040.859 vs -20946.4 (**Figura 9**).

Figura 9. Valores observado y predicho de peso fetal durante el embarazo

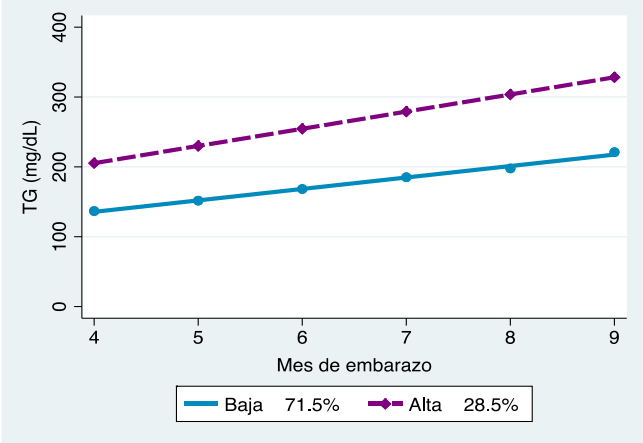
a. Función lineal **b. Función cuadrática**



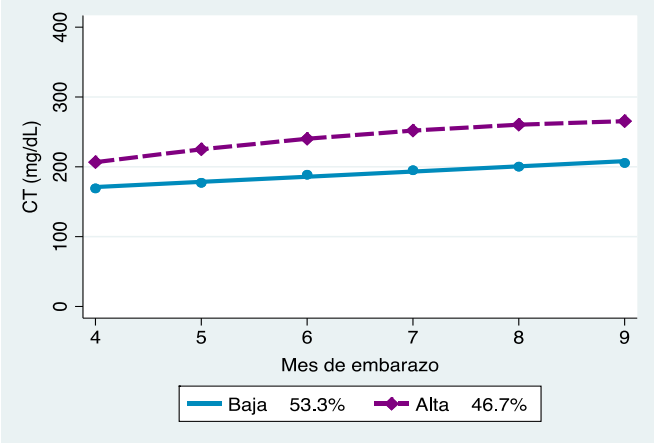
Para identificar las trayectorias de los indicadores de riesgo se realizaron GBTM. En estos modelos, se pueden definir el número de grupos que desee. Se probaron modelos con 2, 3 y 4 grupos. Para elegir el mejor modelo se consideraron dos factores: el BIC (*Bayesian Information Criterion*) (109) que es una medida del ajuste del modelo y entre menor sea este, mejor es el modelo; y el balance de los grupos, es decir, que no hubiera muy pocos individuos en alguno de los grupos.

Se identificaron dos grupos de trayectorias individuales (que se llamaron “Baja” y “Alta) de los indicadores de riesgo cardiometabólico (**Figuras 10.a**, **10.b, 10.c y 10.d**, respectivamente) a lo largo del embarazo. En el caso del CT, glucosa y TAS, aproximadamente la mitad de las mujeres se encontraban en el grupo que tuvo una trayectoria alta. Para los TG y la TAD, más del 70% de las mujeres se encontraron en la trayectoria alta

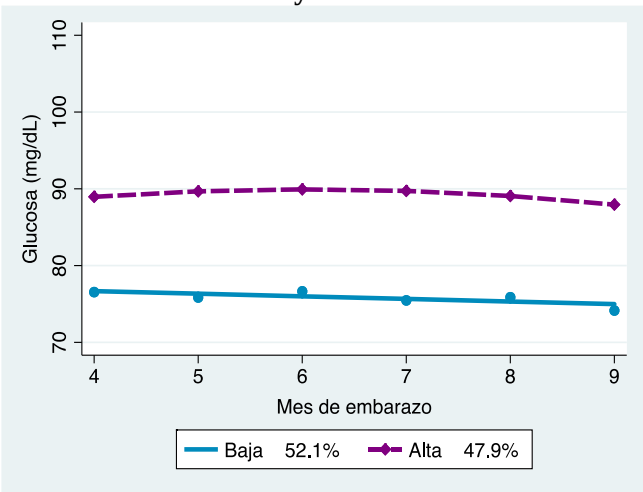
Figura 10. Trayectorias de indicadores de riesgo cardiometabólico durante el embarazo



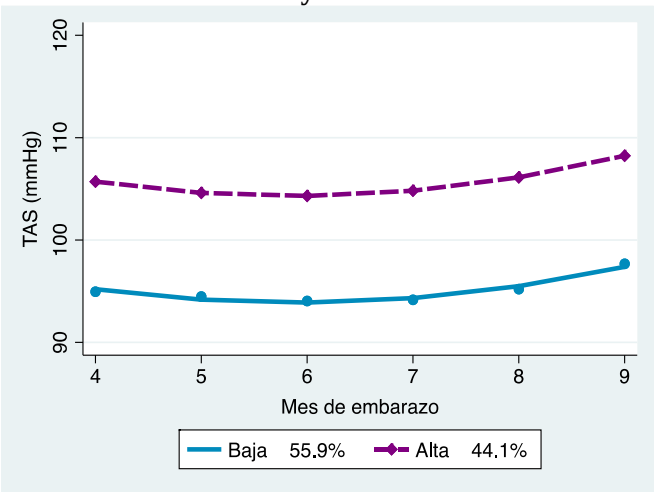
10.a. Trayectorias de TG



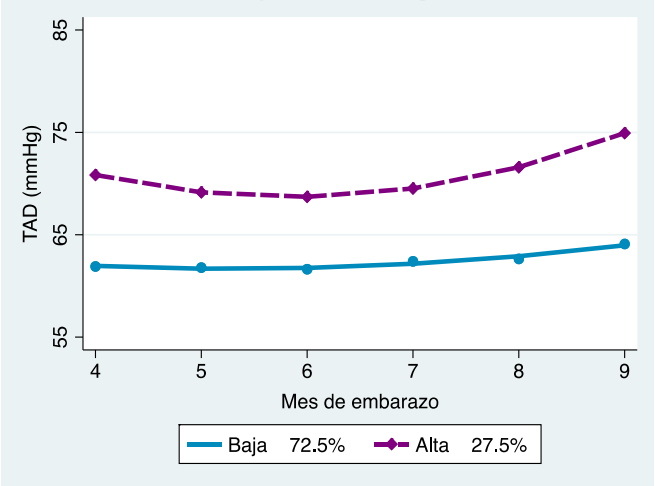
10.b. Trayectorias de CT



10.c. Trayectorias de glucosa



10.d. Trayectorias de TAS



10.f. Trayectorias de TAD

4.2.3. Asociación entre trayectorias individuales de TG, TAS, TAD y peso fetal

La **tabla 8** muestra las correlaciones de Pearson entre las variables independientes en los meses 4 y 9 de embarazo. La correlación entre TAS y TAD fue elevada por lo que se estimaron diferentes modelos para evaluar su asociación con el peso fetal ya que podría existir colinealidad si estas dos variables eran introducidas juntas en un modelo de regresión.

Tabla 8. Correlaciones de Pearson entre las variables independientes del mes 4 y 9 de embarazo

	TAS	**TAD**	**TG**	**Glucosa**	**CT**
Mes 4					
TAS	1	0.63	0.03	0.27	0.008
p		<0.001	0.57	<0.001	0.87
TAD		1	0.06	0.14	0.006
p			0.24	0.006	0.89
TG			1	0.04	0.27
p				0.40	<0.001
Glucosa				1	0.004
p					0.93
CT					1
Mes 9					
TAS	1	0.75	0.04	0.15	0.02
p		<0.001	0.40	0.004	0.59
TAD		1	0.07	0.13	-0.01
p			0.17	0.01	0.80
TG			1	0.03	0.27
p				0.55	<0.001
Glucosa				1	0.006
p					0.91
CT					1

Abreviaturas: TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; TG, triacilgliceróles

Los resultados de los modelos mixtos se muestran en la **tabla 9**. Todos los indicadores de riesgo cardiometabólico materno se asociaron con el peso fetal en los modelos que no incluyeron otros indicadores de riesgo cardiometabólico (Modelo I) por lo tanto se incluyeron en los dos modelos finales (Modelos II).

Los fetos de mujeres en la trayectoria alta de TG fueron más pesados en el mes seis de embarazo ($\hat{\beta}$=48.24 g) y tuvieron mayor incremento de peso durante la gestación ($\hat{\beta}$=24.00 g) en comparación con los fetos de mujeres que se encontraban en la trayectoria baja. La trayectoria alta de CT también se asoció con mayor

peso fetal en el sexto mes de gestación ($\hat{\beta}$= 41.26 g.). Sin embargo, el efecto sobre el incremento en el peso fetal en meses posteriores no fue significativo.

Los fetos de mujeres que se encontraban en el grupo que tenía una trayectoria alta de glucosa ganaron menos peso durante el embarazo ($\hat{\beta}$= -12.33 g para la interacción entre glucosa y el mes).

Respecto a la TA, los fetos de las mujeres que tuvieron trayectorias altas de TAS y TAD tuvieron menor peso en el sexto mes de embarazo ($\hat{\beta}$=-42.4g y $\hat{\beta}$= -50.45 g, respectivamente) pero el efecto sobre la ganancia de peso fetal no fue significativo.

Tabla 9. Asociación entre las trayectorias de indicadores de riesgo cardiometabólico materno y el peso fetal

	Modelos I[a] n=606		**Modelos II[b] n= 606**	
	$\widehat{\boldsymbol{\beta}}$	**Valor p**	$\widehat{\boldsymbol{\beta}}$	**Valor p**
TG				
-Alta	56.60	0.007	48.24	0.021
Interacción TG*Mes				
- Alta	24.19	<0.001	24.00	<0.001
Interacción TG*Mes ^{2}				
- Alta	-0.15	0.962	0.77	0.813
TC				
- Alta	51.32	0.006	41.26	0.029
Interacción CT*Mes				
- Alta	4.47	0.361	0.71	0.886
Interacción TC* Mes ^{2}				
- Alta	-4.85	0.079	-3.87	0.168
Glucosa				
- Alta	-24.28	0.198	-17.42	0.358
Interacción glucosa*Mes				
- Alta	-13.83	0.005	-12.33	0.014
Interacción glucosa*Mes ^{2}				
- Alta	0.28	0.919	-0.002	0.999
TAS				
- Alta	-43.94	0.030	-42.40	0.039
Interacción TAS*Mes				
- Alta	-7.20	0.152	-3.46	0.508
Interacción TAS*Mes ^{2}				
- Alta	2.60	0.359	-3.46	0.331
TAD				
- Alta	-55.95	0.012	-50.35	0.025
Interacción TAD*Mes				

	Modelos I[a] n=606		Modelos II[b] n= 606	
	$\hat{\beta}$	Valor p	$\hat{\beta}$	Valor p
- Alta	-10.89	0.056	-7.90	0.173
Interacción TAD*Mes [2]				
- Alta	2.41	0.445	1.84	0.567

Abreviaturas: TG, triacilgliceróles; CT, colesterol total; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica

[a] Modelo I: cada indicador de riesgo cardiometabólico fue introducido en diferentes modelos.

[b] Modelo II: indicadores maternos de riesgo cardiometabólico maternal con coeficientes estadísticamente significativos en los modelos I se incluyeron en el mismo modelo, un modelo para las TAS y otro para la TAD.

*Todos los modelos se ajustaron por peso materno, edad materna, talla materna, educación, paridad, estado civil y sexo del feto.

En la **tabla 10** se muestra la asociación entre las trayectorias de los indicadores de riesgo cardiometabólico materno y el peso al nacer. Los hijos de las mujeres en la trayectoria elevada de TG tuvieron mayor peso al nacer que los de las que se encontraban en la trayectoria baja ($\hat{\beta}$= 89.08 g). Contrario a esto, los recién nacidos de mujeres en el grupo que tuvo una trayectoria alta de TAD pesaron menos que los de las mujeres en la trayectoria baja ($\hat{\beta}$= -101.48 g). Las trayectorias de glucosa, el CT y la TAS no se asociaron con el peso al nacer.

Tabla 10. Asociación entre las trayectorias de indicadores de riesgo cardiometabólico materno y el peso al nacer

	Modelos I[a] n=551		Modelo II[b] n=551	
Trayectorias grupales	$\hat{\beta}$	Valor p	$\hat{\beta}$	Valor p
Trayectorias de TG				
-Alta	88.61	0.012	89.08	0.011
Trayectorias de CT				
- Alta	6.04	0.850		
Trayectorias de glucosa				
- Alta	6.81	0.830	22.70	0.479
Trayectorias de TAS				
- Alta	-50.55	0.142		
Trayectorias de TAD				
- Alta	-95.96	0.011	-101.48	0.008

Abreviaturas: TG, triacilgliceróles; CT, colesterol total; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica

[a] Modelo I: cada indicador de riesgo cardiometabólico fue introducido en diferentes modelos.

[b] Modelo II: indicadores maternos de riesgo cardiometabólico con coeficientes estadísticamente significativos en los modelos I se incluyeron en este modelo.

*Todos los modelos se ajustaron por peso materno, edad materna, talla materna, educación, paridad, estado civil y sexo del recién nacido.

4.2.4. Clasificación de riesgo cardiometabólico.

4.2.4.1 Análisis factorial

Como primer paso para establecer la clasificación de riesgo cardiometabólico se realizó un análisis factorial para cada mes de embarazo en el que se incluyeron los siguientes indicadores de riesgo cardiometabólico: CT, TG, glucosa, TAD y TAS. Se estableció un peso factorial >0.40 para considerar que una variable formara parte de un factor. En todos los meses se encontraron dos factores. En el factor 1 se agruparon la glucosa y la TA y en el factor 2, los lípidos. En la **tabla 11** se observan los pesos factoriales para cada variable en cada mes de embarazo. El factor 1 se caracterizó por niveles más altos de TA y glucosa y concentraciones bajas de lípidos. Mientras que en el factor 2, las concentraciones de CT y de TG son más elevadas y las de las variables que conforman el factor 1 son más bajas.

Tabla 11. Pesos factoriales para cada variable por mes de embarazo

	Mes 4		**Mes 5**		**Mes 6**		**Mes 7**		**Mes 8**		**Mes 9**	
	Factor 1	**Factor 2**	**Factor 1**	**Factor 2**	**Factor 1**	**Factor 2**	**Factor 1**	**Factor 2**	**Factor 1**	**Factor 2**	**Factor 1**	**Factor 2**
Eigenvalue	1.75	1.25	1.75	1.27	1.69	1.17	1.66	1.27	1.71	1.37	1.77	1.27
Varianza	34.8%	25.5%	34.6%	26.1%	33.8%	23.6%	33.2%	25.3%	34.1%	27.5%	35.3%	25.8%
Glucosa	0.49	0.03	0.49	0.14	0.44	0.21	0.38	0.10	0.36	-0.21	0.32	0.14
CT	-0.05	0.80	-0.04	0.80	-0.11	0.75	-0.009	0.79	-0.04	0.80	-0.05	0.80
TG	0.04	0.79	-0.02	0.80	0.007	0.75	-0.03	0.78	0.12	0.83	0.003	0.79
TAS	0.89	-0.03	0.88	-0.05	0.88	-0.05	0.87	0.05	0.89	0.02	0.91	-0.03
TAD	0.84	0.02	0.84	-0.01	0.85	-0.04	0.86	-0.09	0.88	0.06	0.90	-0.02

Abreviaturas: TG, triacilgliceróles; CT, colesterol total; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica

4.2.4.2. Trayectorias de riesgo cardiometabólico considerando múltiples indicadores (Modelos de multi-trayectorias grupales)

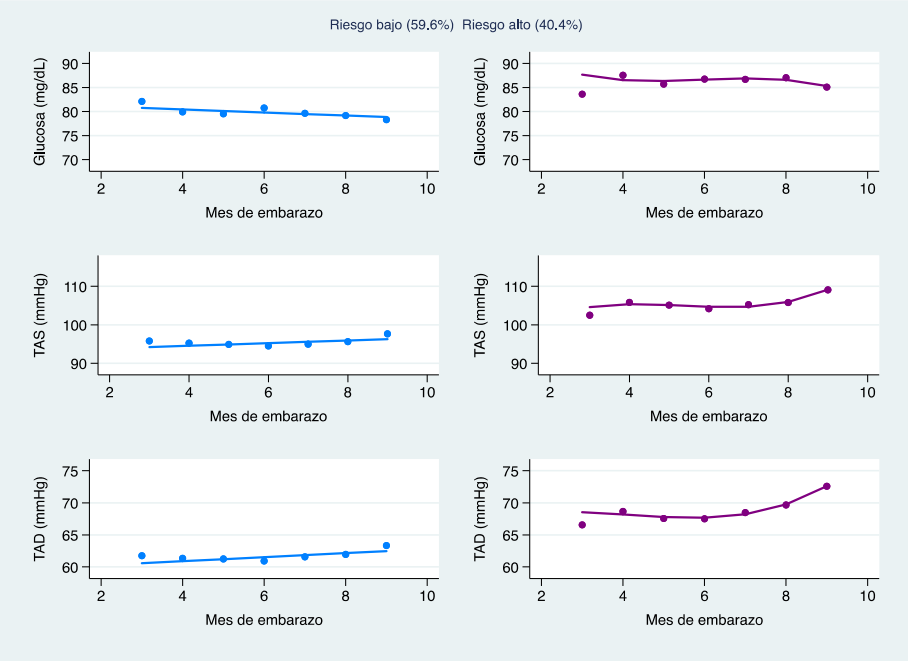
Considerando los resultados obtenidos en los análisis factoriales y tomando en cuenta su sentido biológico se decidió que lo mejor era clasificar el riesgo de acuerdo con los dos factores encontrados. Por lo tanto, se realizaron dos modelos. Uno para las variables del factor 1 y otro para las variables del factor 2. Esto significa que las variables de riesgo cardiometabólico se agruparon en torno a dos compartimientos. La primera que depende de las trayectorias de las concentraciones de glucosa, niveles de TA y del peso materno, la nombramos como "perfil cardiometabólico" ya que incluye variables metabólicas y fisiológicas. La segunda clasificación depende de las trayectorias de las concentraciones de lípidos por lo que fue nombrada como "perfil de lípidos".

En los modelos de multi-trayectorias grupales, el investigador puede poner el número de grupos de individuos que desee. En este caso, probamos con 2, 3 y 4 grupos. Para elegir el mejor modelo se consideraron dos factores: el BIC (*Bayesian Information Criterion*) (109) que es una medida del ajuste del modelo y entre menor sea este, mejor es el modelo; y el balance de los grupos, es decir, que no hubiera muy pocos individuos en alguno de estos. Finalmente, nos quedamos con los modelos que tenían dos grupos de individuos, estos tuvieron el menor BIC y grupos más balanceados. A continuación se describen los resultados gráficos de estos modelos.

Como se puede ver en las **figuras 11 y 12**, tanto en el perfil cardiometabólico como en el perfil de lípidos podemos agrupar a las mujeres en aquellas que tuvieron trayectorias bajas y altas de los indicadores de riesgo que conforman cada perfil. Considerando que nuestro objetivo fue clasificar a las mujeres de acuerdo a su riesgo cardiometabólico estos resultados nos muestran que hay mujeres que tienen riesgo bajo y otras que tienen riesgo alto durante la gestación.

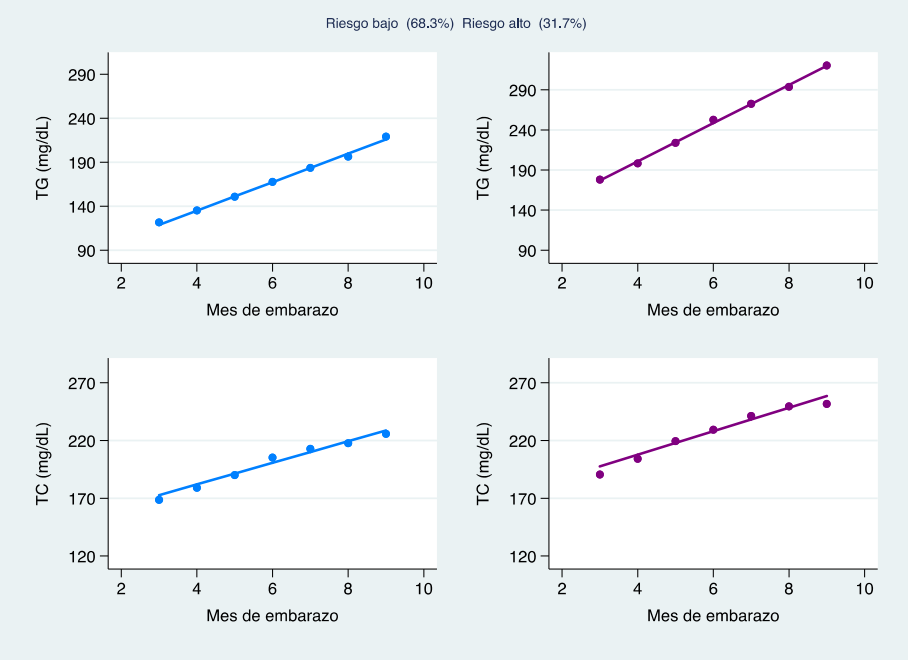
En los dos casos, la mayoría de las mujeres tuvieron riesgo bajo (perfil cardiometabólico: 59.6% vs 40.4%; perfil de lípidos: 68.3% vs 31.7%). Las mujeres con riesgo alto inician el embarazo con niveles más elevados de glucosa, TA y mayor peso (Perfil cardiometabólico) o con mayores concentraciones de lípidos (Perfil de lípidos) y mantienen esta tendencia durante toda la gestación. El hecho de que existan dos clasificaciones quiere decir que mujeres que tienen riesgo alto de acuerdo al Perfil cardiometabólico no necesariamente tienen riesgo alto de acuerdo al Perfil de lípidos.

Figura 11. Clasificación 1. Multi-trayectorias grupales considerando a la glucosa y a la TA como indicadores de riesgo cardiometabólico



Abreviaturas: TG, triacilgliceróles; CT, colesterol total; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica

Figura 12. Clasificación 2. Multi-trayectorias grupales considerando a los TG y al CT como indicadores de riesgo cardiometabólico



Abreviaturas: TG, triacilgliceróles; CT, colesterol total; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica

4.2.2.3. Asociación entre el riesgo cardiometabólico materno y el crecimiento fetal

En la **tabla 12** se muestran los resultados de los modelos de efectos mixtos crudos y ajustados cuando evaluamos la asociación de riesgo utilizando la clasificación de perfil cardiometabólico con el peso fetal. Esta clasificación de riesgo no se asoció con el peso fetal.

Tabla 12. Asociación entre el riesgo cardiometabólico materno (Perfil cardiometabólico) y el peso fetal

		Modelo crudo n=608		Modelo ajustado* n= 608	
		$\hat{\beta}$	Valor p	$\hat{\beta}$	Valor p
	Mes	512.27	<0.001	506.75	<0.001
*	Mes ^{2}	73.17	<0.001	73.22	<0.001
	Riesgo cardiometabólico				
	- Alto	-2.77	0.885	-34.66	0.091
	Interacción Riesgo*Mes				
	- Alto	-8.76	0.084	-8.07	0.11
	Interacción Riesgo*Mes ^{2}				
	- Alto	2.35	0.410	2.86	0.314

Modelo ajustado por, edad materna, talla materna, peso materno, educación, paridad, estado civil y sexo del recién nacido

Al utilizar la clasificación perfil de lípidos, esta se asoció positivamente con el crecimiento fetal (**Tabla 13**). Los fetos de mujeres clasificadas con alto riesgo cardiometabólico fueron más pesados en el sexto mes de embarazo que los de aquellos de mujeres con bajo riesgo ($\hat{\beta}$=75.5 g) y tuvieron mayores incrementos en su peso a lo largo de la gestación ($\hat{\beta}$= 23.9 g para la interacción de el riesgo con el mes).

Tabla 13. Asociación entre el riesgo cardiometabólico materno (Perfil de lípidos) y el peso fetal

	Modelo crudo n=608		Modelo ajustado n= 608	
	$\hat{\beta}$	Valor p	$\hat{\beta}$	Valor p
Mes	490.10	<0.001	496.88	<0.001
Mes ^{2}	85.33	<0.001	74.31	<0.001
Riesgo cardiometabólico alto	65.76	<0.001	75.50	<0.001
Interacción Riesgo*Mes				
- Alto	33.89	<0.001	23.94	<0.001
Interacción Riesgo*Mes ^{2}				
- Alto	2.08	0.381	0.95	0.754

* Modelo ajustado por, edad materna, peso materno, talla materna, educación, paridad, estado civil y sexo del recién nacido

El riesgo cardiometabólico, utilizando la clasificación de perfil cardiometabólico, no se asoció con el peso al nacer (**Tabla 14**). En el caso del perfil de lípidos, los recién nacidos de mujeres en la categoría de riesgo alto fueron mas pesados que aquellos de madres que se encontraban en la categoría de bajo riesgo ($\hat{\beta}$=90.89 g) (**Tabla 14**).

Tabla 14. Asociación entre el riesgo cardiometabólico materno y el peso al nacer

	Perfil Cardiometabólico* n=553		**Perfil de lípidos * n=553**	
	$\widehat{\boldsymbol{\beta}}$	**Valor p**	$\widehat{\boldsymbol{\beta}}$	**Valor p**
Riesgo alto	-22.07	0.545	90.89	0.012

*Modelos ajustados por, edad materna, talla materna, peso materno, educación, paridad, estado civil y sexo del recién nacido

4. 3. DISCUSIÓN

El riesgo cardiometabólico materno durante el embarazo puede estudiarse considerando a los indicadores de riesgo de manera individual o considerando el conjunto de estos indicadores. En este estudio se abordaron estos dos métodos y se evaluó su asociación con el crecimiento fetal. Con relación al crecimiento fetal parece ser mejor estudiar el efecto de cada indicador de riesgo cardiometabólico materno de manera individual ya que al utilizar la clasificación de riesgo propuesta se considera el efecto conjunto de varios indicadores y si estos tienen efectos diversos sobre el crecimiento fetal no se alcanzan a observar en conjunto. Mientras que para evaluar el riesgo cardiometabólico materno a mediano y largo plazo sería de mayor utilidad utilizar una clasificación que considere el conjunto de indicadores de riesgo. A continuación se discuten los hallazgos encontrado respecto a cada uno de los métodos.

4.3.1. Trayectorias individuales de indicadores de riesgo cardiometabólico materno y crecimiento fetal

En todos los indicadores de riesgo cardiometabólico se identificaron 2 grupos de mujeres: un grupo seguía una trayectoria baja y el otro una trayectoria alta a lo largo del embarazo. Trayectorias altas de TG y CT se asociaron con mayor peso fetal en el sexto mes de embarazo. Sin embargo, sólo la trayectoria alta de TG se asoció con mayores ganancias en el peso fetal a lo largo del embarazo lo cual se reflejó en mayor peso al nacer. Trayectorias altas de glucosa se asociaron con menores incrementos en el peso fetal y trayectorias

altas de TAS y TAD con menor peso fetal en el sexto mes de embarazo. Además, el efecto de las trayectorias altas de TAD se reflejó en menor peso al nacer.

En la literatura revisada no se encontró ningún estudio que evaluara la asociación entre las concentraciones maternas de TG y el peso fetal, todos consideraron únicamente el peso al nacer y ninguno modeló las trayectorias de TG. A pesar de estas diferencias metodológicas, nuestros resultados son consistentes con los de estos estudios (58–61): concentraciones elevadas de TG se asocian positivamente con el mayor peso fetal que se refleja en mayor peso al nacer. El flujo de AG provenientes de los TG maternos a través de la placenta es dependiente del gradiente de concentración por lo que si la madre tiene concentraciones elevadas de TG, el flujo de AG hacía el feto es mayor (50). Estos AG son un sustrato esencial para la adipogénesis fetal, principalmente en el segundo y tercer trimestre (110). Existe evidencia de que la programación metabólica *in útero* afecta principalmente el crecimiento de tejido adiposo y no el de la masa magra (111). Tomando en cuenta lo anterior, podemos asumir que el mayor peso fetal y peso al nacer observado en nuestra población podría deberse a tejido adiposo.

Respecto al CT, no está muy claro el mecanismo por el cual este podría afectar el crecimiento fetal y la escasa evidencia epidemiológica (58–60,112) ha encontrado hallazgos contradictorios sobre la asociación entre este y el peso al nacer. Algunos de estos estudios encontraron que menores concentraciones de CT materno medido en diferentes meses del embarazo se asociaban con menor peso al nacer (60) o con mayor riesgo de bebés pequeños para la edad gestacional (112) mientras que en otros no se encontró asociación con el peso al nacer (58,59). Consistente con los últimos estudios mencionados, en nuestra población no se encontró asociación entre las trayectorias maternas de CT y el peso al nacer. Sin embargo, observamos que los fetos de mujeres con trayectoria alta de CT eran más pesados en el sexto mes de embarazo. No está claro el mecanismo biológico, sin embargo, se especula que bajas concentraciones de CT materno afectan el desarrollo y el crecimiento fetal en las primeras semanas de embarazo. En estas semanas ocurre la embriogénesis y se forman la mayoría de los órganos, por lo que bajas concentraciones de CT se asocian con microcefalia y retraso en el crecimiento (51) pero no está documentado cómo concentraciones maternas más altas de CT podrían afectar el crecimiento fetal en etapas posteriores, sobre todo, cuando la mayor parte del colesterol del feto ya es sintetizado por él mismo. La transferencia de CT también es dependiente del gradiente de concentración (50) por lo que es posible que a pesar de que el feto ya sea capaz de sintetizar su propio colesterol exista flujo de CT materno hacia la circulación fetal que se acumulé en los tejidos fetales. Una prueba de esto es que fetos de madres con hipercolesterolemia pueden presentar ateroesclerosis (113). De acuerdo a nuestros resultados, es probable que en la etapa fetal se pueda distinguir el efecto del CT en el crecimiento fetal, sin embargo, este ya no se observa en el peso al nacer.

En nuestra población, se observó que los fetos de mujeres que tenían una trayectoria alta de glucosa tenían menores incrementos de peso en comparación con aquellos de mujeres que tenían trayectorias bajas. Estudios que han evaluado la asociación entre las concentraciones de glucosa y el crecimiento fetal han observado que los fetos de mujeres con DMG tienen menor peso fetal que aquellos de mujeres sin esta patología en la semana 24 de gestación para después tener un crecimiento más acelerado hasta el nacimiento (65). De manera similar, se ha observado en fetos de mujeres sin DMG que altas concentraciones de glucosa se asocian con menor tasa de crecimiento fetal a mitad del embarazo y con un incremento en la misma a final del embarazo (64). En otros estudios (62,63) se ha encontrado una asociación positiva entre las concentraciones de glucosa y el peso al nacer pero nosotros no observamos esta relación. Esta diferencia podría deberse a que las mujeres que participaron en nuestro estudio tenían niveles de glucosa que no son patológicos, por lo que entre estas mujeres esta variable no tiene un efecto significativo en el peso al nacer. Por el contrario, cuando la glucemia es más alta (como ocurre en mujeres con DMG) si puede presentarse ese efecto. Es necesario que en futuros estudios se considere otras variables maternas que podría estar afectando el crecimiento fetal como las concentraciones de leptina (114) e insulina. Esta última no puede atravesar la placenta pero podría estar implicada en el transporte de nutrimentos a través de la placenta (115).

Respecto a la TAS y la TAD, consistente con nuestros hallazgos, diversos estudios (68–70,116) han encontrado una asociación negativa entre estas, medidas en diferentes momentos del embarazo y el peso al nacer. Estos resultados sugieren que niveles elevados de TAS y TAD podrían restringir el crecimiento fetal. El mecanismo fisiológico detrás de esta asociación podría ser una forma subclínica de preeclampsia, es decir, mujeres que no cumplen con los criterios diagnósticos de trastornos hipertensivos del embarazo pero que presentan una placentación anormal que restringe el crecimiento fetal (68).

4.3.2. Clasificación del riesgo cardiometabólico

Además de identificar la trayectoria de cada indicador de riesgo, se proponen dos clasificaciones de riesgo cardiometabólico durante el embarazo que consideran el conjunto de los indicadores: 1) perfil cardiometabólico y 2) perfil de lípidos. El perfil cardiometabólico comprende las trayectorias de glucosa, TAS y TAD, y el perfil de lípidos comprende las trayectorias de TG y CT. En ambos casos, el riesgo cardiometabólico se clasificó en alto y bajo riesgo. El riesgo cardiometabólico, utilizando la clasificación de perfil de lípidos, se asoció positivamente con el peso fetal y el peso al nacer: fetos de mujeres con riesgo alto tuvieron mayores incrementos en su peso durante la gestación y mayor peso al nacer en comparación

con los fetos de mujeres con bajo riesgo. Utilizando la clasificación perfil cardiometabólico, no hubo asociación entre el riesgo y el crecimiento fetal.

En un principio, se pensaba incluir todos los indicadores (lípidos, glucosa y TA) en una sola clasificación. Sin embargo, los resultados del análisis factorial mostraron que estos se agrupaban en dos factores. Por lo que, estadísticamente, no tenía sentido hacer una clasificación que incluyera todos los indicadores debido a que no existía correlación entre todos estos y al incluirlos en los modelos de multi-trayectorias grupales, los grupos solo se diferenciaban por las trayectorias de glucosa y TA.

El factor 1 estuvo conformado por variables asociadas con el sistema cardiovascular (TA) y el metabolismo de la glucosa que biológicamente están relacionadas entre sí. No se sabe aún cuál podría ser el mecanismo biológico detrás de esta asociación que ha sido encontrada en estudios epidemiológicos (117,118). Se sugiere que las concentraciones elevadas de glucosa en conjunto con la resistencia a la insulina y otros trastornos metabólicos podrían provocar alteraciones en la función del sistema nervioso simpático (12) y alterar el sistema renina-angiotensina (117), provocando de esta manera el incremento de la TA. Además, tanto las concentraciones de glucosa como los niveles de TA tienen un factor común que podría explicar la relación entre estas dos variables: la obesidad. No está claro el mecanismo fisiológico detrás de la asociación entre los niveles de TA y la obesidad durante el embarazo pero se postula que son similares a los que ocurren en un estado de no embarazo. La obesidad puede provocar un estado inflamatorio, hiperleptinemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (mayor a la que se presenta de manera fisiológica) lo cual causa alteraciones en la función del sistema nervioso simpático que provocan un aumento en la TA. La hiperleptinemia también puede tener efectos directos en el nivel de inflamación y aumentar la TA (12). Además, como se vio en el estudio 1 de esta tesis, las mujeres con obesidad inician el embarazo con concentraciones mayores de glucosa que mujeres con peso normal.

Al establecer las clasificaciones de riesgo cardiometabólico decidimos llamar al conjunto de variables de este factor 1 perfil cardiometabólico ya que incluye mayor número de indicadores de riesgo que se asocian con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Por otro lado, el factor 2 refleja el metabolismo de lípidos ya que agrupó al CT y a los TG. Debido a esto, esta clasificación fue nombrada como perfil de lípidos. Los componentes de ambas clasificaciones se asocian con enfermedades cardiometabólicas. Sin embargo, de acuerdo a nuestros análisis, estos no se correlacionan entre sí de la misma manera y no actúan como un solo conjunto de indicadores sino que se agrupan en dos factores.

En adultos de distintas poblaciones (119–122) ya se habían planteado el problema de si el conjunto de componentes del síndrome metabólico, que son similares a los indicadores que evaluamos en este estudio, reflejaban una sólo vía fisiopatológica subyacente o múltiples mecanismos. Los resultados han sido discordantes. En población de China (119) se encontraron tres factores: el factor 1 se asociaba con

adiposidad central (circunferencia de cintura), el IMC y metabolismo de la glucosa; el factor 2 agrupaba a la TA y a la obesidad central; y el factor 3 a los lípidos. En otro de los estudios (120) que se realizó en Irán, también se observaron tres factores en mujeres adultas: el factor 1 contenía el IMC y la circunferencia de cintura; el factor 2 la TA y el factor 3 los lípidos y glucosa. En mujeres embarazadas no se identificó ningún estudio que hiciera un análisis factorial con indicadores cardiometabólicos. De acuerdo a nuestros resultados, en mujeres embarazadas los indicadores de riesgo se agrupan en dos factores y a pesar de que estos no concuerdan totalmente con alguno de los estudios mencionados (que no fueron realizados en mujeres embarazadas) sí reflejan vías metabólicas que están biológicamente relacionadas entre si.

En la revisión de literatura no se identificaron estudios en los que se evaluara el riesgo cardiometabólico materno en el embarazo considerando el conjunto de indicadores de riesgo, así como sus trayectorias a lo largo de la gestación. Se encontraron dos estudios (72,73) que evaluaron el riesgo identificando la presencia de síndrome metabólico en la segunda semana de gestación. Los autores justificaron el uso de esta clasificación con el argumento de que en esa etapa del embarazo los cambios en los indicadores evaluados eran mínimos. Utilizar los criterios de síndrome metabólico en etapas más avanzadas del embarazo es inadecuado ya que, como se mencionó en el marco teórico, los cambios fisiológicos y metabólicos que ocurren son similares a los de este síndrome. Otro estudio (71) realizado en madres con DMG utilizó un análisis por conglomerados (*clusters)* para clasificar a las mujeres de acuerdo a su riesgo. Sin embargo, para esta clasificación solo se consideró una medición de los indicadores en el primer trimestre de embarazo lo cual no considera la naturaleza cambiante de estos en el tiempo. Tomando en cuenta lo anterior y la consideración de que una clasificación de riesgo cardiometabólico sería una herramienta útil para monitorear el curso del embarazo y evaluar diversos desenlaces adversos a corto, mediano y largo plazo, se quiso proponer una clasificación de riesgo considerando el conjunto de indicadores de riesgo y sus trayectorias a lo largo de la gestación.

4.3.3. ¿Trayectorias individuales o clasificación de riesgo cardiometabólico?

Si bien es importante considerar los indicadores de riesgo de manera individual, es reconocido que estos factores interactúan multiplicativamente para promover el riesgo (80), por lo que las clasificaciones que consideran el conjunto de indicadores nos brindarían una herramienta útil para monitorear el curso del embarazo respecto al riesgo cardiometabólico a corto y largo plazo, así como evaluar el efecto de este riesgo sobre diversos desenlaces adversos maternos y fetales. En este estudio se evaluó el efecto de las trayectorias individuales de los indicadores de riesgo cardiometabólico y de la clasificación de riesgo cardiometabólico propuesta sobre el crecimiento fetal. Los resultados encontrados utilizando estos dos métodos fueron

diferentes. Por ejemplo, de manera individual, la trayectoria de glucosa alta se asoció con menores incrementos en el peso fetal durante el embarazo, mientras que las trayectorias altas de TAS y TAD se asociaron con menor peso fetal en el sexto mes de gestación y su efecto sobre la ganancia de peso fetal ya no fue significativo; mientras que, el perfil cardiometabólico que está conformado por las trayectorias de glucosa, TAS y TAD no se asoció con el peso fetal a pesar de que de las trayectorias individuales de los indicadores que la conformaron sí se asociaban. Es importante considerar que sí hay una relación biológica entre estos indicadores de riesgo (ver sección 4.3.2.) pero que al evaluar la asociación del perfil cardiometabólico con el crecimiento fetal estamos evaluando el efecto conjunto de las variables que conforman este perfil y es por esto que se obtienen resultados diferentes que al evaluar cada indicador de manera individual. El hecho de que cada indicador tuviera un comportamiento diferente con respecto al peso fetal pudo provocar que al evaluar su efecto conjunto no se observara un efecto significativo. Algo similar sucedió con el peso al nacer, las trayectorias altas de TAS y glucosa no se asociaron de manera individual con el peso al nacer y la TAD se asoció con menor peso al nacer; mientras que el perfil cardiometabólico no se asoció con el peso al nacer.

En el caso del perfil de lípidos, los resultados entre ambas maneras de evaluar el riesgo fueron más similares ya que las trayectorias individuales de TG y CT tuvieron efectos similares sobre el peso fetal y el peso al nacer y, además, el efecto de los TG sobre el crecimiento fetal es muy fuerte. En este caso tanto los TG como el CT se asociaron con mayor peso fetal en el sexto mes de embarazo y los TG con mayores ganancias de peso fetal y mayor peso al nacer. El perfil de lípidos se asoció con mayor peso fetal en el mes seis de embarazo, mayores incrementos de peso fetal en el tiempo y mayor peso al nacer.

Considerando lo anterior, para el caso del crecimiento fetal, es mejor evaluar el efecto de los indicadores de riesgo cardiometabólico de manera individual y no agrupados en una clasificación. Las clasificaciones de riesgo cardiometabólico propuestas podrían ser de utilidad para evaluar el riesgo de desenlaces cardiovasculares y metabólicos maternos a mediano y largo plazo. Por ejemplo, el desarrollo de resistencia a la insulina, dislipidemias, enfermedad cardiovascular, hipertensión y DM. Además, es necesario que se evalué el riesgo cardiometabólico en el embarazo ya que este podría aumentar el riesgo de enfermedades cardiometabólicas en un futuro.

4.3.4. Fortalezas y limitaciones

Una fortaleza de este estudio es su diseño longitudinal que permitió modelar las trayectorias de peso fetal y de indicadores de riesgo cardiometabólico materno mes con mes. Otra fortaleza es que se utilizaron dos indicadores de crecimiento fetal, la estimación de peso fetal y el peso al nacer. Consideramos que es útil

evaluar las trayectorias de peso fetal, además del peso al nacer, e identificar las trayectorias de indicadores de riesgo materno para reconocer la naturaleza cambiante del riesgo cardiometabólico durante el embarazo y del crecimiento fetal. Además, es relevante evaluar el riesgo cardiometabólico y su asociación en el crecimiento fetal en mujeres con embarazos sanos ya que como se observó sí hay efecto de este riesgo sobre el peso fetal y el peso al nacer.

Una limitación es que no todas las mujeres tienen mediciones mensuales completas y que no podemos extrapolar nuestros resultados a otras poblaciones. Sin embargo, podríamos extrapolar nuestros resultados a las mujeres que se atienden en los hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México ya que tienen características sociodemográficas similares a las mujeres que participaron en este estudio; por ejemplo, bajo nivel socioeconómico, falta de seguridad social, bajo nivel educativo, entre otras.

4.4. CONSIDERACIONES FINALES Y CONCLUSIONES

Teóricamente, la asociación de las trayectorias de riesgo cardiometabólico materno con el crecimiento fetal podría ser parte de los efectos de la obesidad materna debido a que, por ejemplo, en estudios epidemiológicos se ha encontrado asociación entre el IMCpg con las concentraciones maternas de lípidos y de TA (8,10,12,13). Sin embargo, la asociación entre las trayectorias de riesgo cardiometabólico materno con el crecimiento fetal parece ser independiente del peso materno. Por esta razón se necesita investigación encaminada a dilucidar los mecanismos biológicos que puedan explicar cómo estas trayectorias afectan directamente el crecimiento fetal.

Nuestros resultados resaltan la importancia de considerar las trayectorias de TG, glucosa y TA y no solo mediciones en periodos específicos del embarazo. El monitoreo y el control de los indicadores de riesgo cardiometabólico materno es necesario en el seguimiento clínico de el embarazo ya que estos pueden tener efectos adversos en el crecimiento fetal, aún en mujeres con embarazos normales y sin complicaciones.

Las clasificaciones de riesgo propuesta no es la mejor herramienta para predecir desenlaces adversos en el crecimiento fetal. Sin embargo, podrían ser útiles para evaluar el riesgo de enfermedades cardiometabólicas en la mujer a mediano y largo plazo.

Establecer una clasificación de riesgo cardiometabólico podría ser una herramienta útil para monitorear el embarazo y el riesgo de desarrollar alteraciones cardiometabólicas a corto, mediano y largo plazo en las mujeres, contribuyendo así en la prevención e intervención temprana de enfermedades cardiometabólicas futuras. Por lo que se sugiere que se realice más investigación sobre este tema.

Capítulo 5. PERSPECTIVAS

El estudio de diversos factores maternos y ambientales en desenlaces materno-fetales ha sido poco estudiado en los embarazos que se llevan a cabo sin complicaciones. Es decir, en los que no se desarrollan patologías como DMG o desordenes hipertensivos. De hecho, ni siquiera existen rangos de normalidad establecidos para algunos de los indicadores de riesgo cardiometabólicos maternos (lípidos). Sólo se cuenta con los criterios diagnósticos de las diversas patologías. ¿Pero qué sucede tanto en la madre como en el feto en relación con el espectro tan amplio de las concentraciones aparentemente normales de estos indicadores? El embarazo es un periodo crítico de desarrollo en el que cualquier estímulo adverso en el ambiente intrauterino puede alterar la trayectoria de crecimiento y desarrollo del feto y esto tener consecuencias a corto, mediano y largo plazo en la salud del individuo. Como se comentó en la sección X, el flujo de nutrientes hacia el feto depende en gran medida de su concentración en la circulación materna por lo que si estas son elevadas, su flujo será mayor aún en condiciones que no cumplen con los criterios diagnósticos de alguna patología y esto podría tener consecuencias adversas en el crecimiento fetal. La misma incógnita se tiene respecto a la TA ¿Hay algún efecto de los niveles elevados de TA materna que no cumplen con los criterios de algún desorden hipertensivo en el crecimiento fetal o en la salud materna?. Se conoce que las madres con DMG o algún trastorno hipertensivo del embarazo tienen mayor riesgo de desarrollar DM, HTA y otras afecciones cardiometabólicas a largo plazo pero ¿qué sucede con aquellas mujeres que tuvieron niveles de TA o de glucosa dentro de los valores adecuados pero en el límite de la normalidad? Existen muy pocos estudios que evalúen estos temas y en nuestro país no hay ningún estudio al respecto por lo que se recomienda que se realice más investigación que aborde estas interrogantes.

La obesidad materna es un problema de salud pública que también ha sido poco abordado en estudios epidemiológicos en nuestro país a pesar de que la prevalencia de esta condición es muy elevada en mujeres en edad reproductiva. La obesidad materna, sin duda, sobrepone una carga a los cambios fisiológicos y metabólicos que ocurren en el embarazo con resultados irreversibles y esto ha sido poco estudiados a nivel mundial. Intentando comprender este ciclo que abarca la adiposidad materna, el metabolismo y la fisiología materna, así como el desarrollo y crecimiento fetal en condiciones de “normalidad”, en esta tesis, se evaluó el efecto de la obesidad materna en las trayectorias de indicadores de riesgo cardiometabólico en mujeres que no desarrollaron DMG o trastornos hipertensivos y el efecto de estos indicadores de riesgo sobre el crecimiento fetal.

En el primer estudio, se evaluó la asociación de la obesidad materna con las trayectorias de indicadores de riesgo cardiometabólico materno durante el embarazo. Se observó que mujeres con obesidad tenían menores incrementos de lípidos durante el embarazo de manera que a final de este tenían menores concentraciones que aquellas con IMCpg normal a pesar de haber iniciado la gestación con mayores

concentraciones. En el segundo estudio, se observó que tanto las trayectorias de CT como de TG se asociaban con mayor peso fetal. Tomando en cuenta los resultados de ambos estudios, es posible que en mujeres con obesidad se observará menor incremento en lípidos porque había un mayor flujo de estos hacia el feto y esto se reflejó en mayor peso fetal. Biológicamente, esto es posible y es una de las posibles explicaciones al porqué en mujeres con obesidad se observan menores incrementos en lípidos (ver sección 3.3.).

El IMCpg se asoció positivamente concentraciones maternas más elevadas de glucosa y niveles elevados de TA y a su vez estos indicadores de riesgo cardiometabólico se asociaron con menores incrementos en el peso fetal. El efecto de los indicadores de riesgo cardiometabólico materno sobre el crecimiento fetal fue independiente del IMCpg pero es importante considerar que generalmente mujeres con obesidad tienen niveles más elevados de lípidos, glucosa y TA al inicio del embarazo.

Considerando nuestros resultados se sugiere lo siguiente:

- Promover el adecuado IMC antes de la concepción
- Promover un estilo de vida saludable en mujeres en edad reproductiva.
- Monitorear los indicadores de riesgo cardiometabólico antes y durante el embarazo.
- Establecer una clasificación de riesgo cardiometabólico materno para monitorear la salud cardiometabólica a corto, mediano y largo plazo en mujeres que tuvieron embarazos aparentemente sanos. La clasificación que se propone en esta tesis podría probarse para evaluar desenlaces adversos maternos a mediano y largo plazo como el desarrollo de resistencia a la insulina, DM, dislipidemia e HTA.
- Realizar más estudios en población mexicana sobre los temas que aborda esta tesis para conocer si los resultados observados se replican en otras poblaciones mexicanas de mujeres y binomios madre-hijo.
- Realizar estudios metabolómicos longitudinales en la mujer embarazada que ayuden a explicar los resultados encontrados respecto al efecto de la obesidad materna en las concentraciones de glucosa y lípidos.
- Realizar estudios metabolómicos longitudinales en binomios madre-hijo con el objetivo de identificar si la obesidad materna y las trayectorias de riesgo cardiometabólico materno se asocian con diferencias en las vías metabólicas durante la infancia temprana.
- Considerar en futuros estudios las medición de insulina en diferentes momentos del embarazo, así como la realización de curvas de tolerancia oral a la glucosa para evaluar la resistencia a la insulina de acuerdo a los grupos de IMCpg.

- Considerar en futuros estudios sobre crecimiento fetal la medición de leptina en insulina materna, así como de lípidos, glucosa, leptina e insulina en sangre del cordón umbilical.
- Considerar el enfoque de la histéresis en estos estudios para explicar los resultados que se observan respecto al metabolismo y la fisiología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(12):1025–36.

2. Shamah-Levy T, Ruiz-Matus C, Rivera-Dommarco J, Kuri-Morales P, Cuevas-Nasu L, Jiménez-Corona ME, Romero-Martínez M, Méndez Gómez-Humarán I, Gaona-Pineda EB, Gómez-Acosta LM, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2017.

3. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Santaella-Castell JA, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020.

4. Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. PLoS ONE [Internet]. 2018 Aug 9 [cited 2019 Jul 3];13(8). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6084991/

5. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. Rev Obstet Gynecol. 2008 Fall;1(4):170–8.

6. Zambrano E, Ibanez C, Martinez-Samayoa PM, Lomas-Soria C, Durand-Carbajal M, Rodriguez-Gonzalez GL. Maternal Obesity: Lifelong Metabolic Outcomes for Offspring from Poor Developmental Trajectories During the Perinatal Period. Arch Med Res. 2016 Jan;47(1):1–12.

7. Poston L, Harthoorn LF, Van Der Beek EM. Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. Pediatr Res. 2011 Feb;69(2):175–80.

8. Scifres CM, Catov JM, Simhan HN. The Impact of Maternal Obesity and Gestational Weight Gain on Early and Mid-Pregnancy Lipid Profiles. Obes Silver Spring Md. 2014 Mar;22(3):932–8.

9. Farias DR, Franco-Sena AB, Vilela A, Lepsch J, Mendes RH, Kac G. Lipid changes throughout pregnancy according to pre-pregnancy BMI: results from a prospective cohort. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2016 Mar;123(4):570–8.

10. Bozkurt L, Göbl CS, Hörmayer A-T, Luger A, Pacini G, Kautzky-Willer A. The impact of preconceptional obesity on trajectories of maternal lipids during gestation. Sci Rep. 2016 20;6:29971.

11. Vahratian A, Misra VK, Trudeau S, Misra DP. Prepregnancy body mass index and gestational age-dependent changes in lipid levels during pregnancy. Obstet Gynecol. 2010 Jul;116(1):107–13.

12. Savitri AI, Zuithoff P, Browne JL, Amelia D, Baharuddin M, Grobbee DE, et al. Does pre-pregnancy BMI determine blood pressure during pregnancy? A prospective cohort study. BMJ Open. 2016 11;6(8):e011626.

13. Magriples U, Boynton MH, Kershaw TS, Duffany KO, Rising SS, Ickovics JR. Blood pressure changes during pregnancy: impact of race, body mass index, and weight gain. Am J Perinatol. 2013 May;30(5):415–24.

14. Macdonald-Wallis C, Tilling K, Fraser A, Nelson SM, Lawlor DA. Gestational weight gain as a risk factor for hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2013 Oct;209(4):327.e1-17.

15. Thompson ML, Williams MA, Miller RS. Modelling the association of blood pressure during pregnancy with gestational age and body mass index. Paediatr Perinat Epidemiol. 2009 May;23(3):254–63.

16. Lei Q, Zhou X, Duan D-M, Lv L-J, Lin X-H, Ji W-J, et al. Trimester-Specific Weight Gain and Midpregnancy Diastolic Blood Pressure Rebound During Normotensive Pregnancy. Hypertens Dallas Tex 1979. 2017;70(4):804–12.

17. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. Am J Clin Nutr. 2000;71(5 Suppl):1256S-61S.

18. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. Eur J Clin Nutr. 2000 Mar;54 Suppl 1:S47-51.

19. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. Am J Clin Nutr. 2000;71(5 Suppl):1218S-25S.

20. Zeng Z, Liu F, Li S. Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. Ann Nutr Metab. 2017;70(1):59–65.

21. Herrera E, Amusquivar E, López-Soldado I, Ortega H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. Horm Res. 2006;65 Suppl 3:59–64.

22. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. Endocrine. 2002 Oct;19(1):43–55.

23. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. Semin Fetal Neonatal Med. 2009 Apr;14(2):66–71.

24. Sorenson RL, Brelje TC. Prolactin receptors are critical to the adaptation of islets to pregnancy. Endocrinology. 2009 Apr;150(4):1566–9.

25. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. Clin Lipidol. 2010 Dec 1;5(6):899–911.

26. Herrera E, Desoye G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016 May 1;26(2):109–27.

27. Wang J, Li Z, Lin L. Maternal lipid profiles in women with and without gestational diabetes mellitus. Medicine (Baltimore). 2019 Apr;98(16):e15320.

28. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care. 2007 Jul;30 Suppl 2:S112-119.

29. Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol Clin North Am. 1996 Mar;23(1):1–10.

30. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. Circulation. 2014 Sep 16;130(12):1003–8.

31. Abbas AE, Lester SJ, Connolly H. Pregnancy and the cardiovascular system. Int J Cardiol. 2005 Feb 15;98(2):179–89.

32. Kristiansson P, Wang JX. Reproductive hormones and blood pressure during pregnancy. Hum Reprod Oxf Engl. 2001 Jan;16(1):13–7.

33. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32813/ doi: 10.17226/12584.

34. Widen E, Gallagher D. Body composition changes in pregnancy: measurement, predictors and outcomes. Eur J Clin Nutr. 2014 Jun;68(6):643–52.

35. Gilmore LA, Redman LM. Weight gain in pregnancy and application of the 2009 IOM guidelines: toward a uniform approach. Obes Silver Spring Md. 2015 Mar;23(3):507–11.

36. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? BMJ. 2002 Jul 20;325(7356):157–60.

37. Goh LGH, Welborn TA, Dhaliwal SS. Independent external validation of cardiovascular disease mortality in women utilising Framingham and SCORE risk models: a mortality follow-up study. BMC Womens Health [Internet]. 2014 Sep 26 [cited 2020 Nov 5];14. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181599/

38. Rich-Edwards JW, Fraser A, Lawlor DA, Catov JM. Pregnancy Characteristics and Women's Future Cardiovascular Health: An Underused Opportunity to Improve Women's Health? Epidemiol Rev. 2014;36(1):57–70.

39. Tenenbaum-Gavish K, Hod M. Impact of maternal obesity on fetal health. Fetal Diagn Ther. 2013;34(1):1–7.

40. Berveiller P. Fisiología del crecimiento fetal. EMC - Ginecol-Obstet. 2015 Jun 1;51(2):1–9.

41. Bhattacharya N., Stubblefield P.G. (2016) Fetal Growth. In: Bhattacharya N., Stubblefield P. (eds) Human Fetal Growth and Development. Springer, Cham. In.

42. Lager S, Powell TL. Regulation of Nutrient Transport across the Placenta. J Pregnancy [Internet]. 2012 [cited 2019 Nov 5];2012. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3523549/

43. Gaccioli F, Lager S. Placental Nutrient Transport and Intrauterine Growth Restriction. Front Physiol [Internet]. 2016 Feb 16 [cited 2019 Nov 5];7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754577/

44. Baumann MU, Deborde S, Illsley NP. Placental glucose transfer and fetal growth. Endocrine. 2002 Oct;19(1):13–22.

45. Scholl TO, Sowers M, Chen X, Lenders C. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. Am J Epidemiol. 2001 Sep 15;154(6):514–20.

46. Illsley NP, Baumann MU. Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Dec 26;

47. Baumann MU, Deborde S, Illsley NP. Placental glucose transfer and fetal growth. Endocrine. 2002 Oct;19(1):13–22.

48. Larqué E, Demmelmair H, Gil-Sánchez A, Prieto-Sánchez MT, Blanco JE, Pagán A, et al. Placental transfer of fatty acids and fetal implications. Am J Clin Nutr. 2011 Dec;94(6 Suppl):1908S-1913S.

49. Gil-Sánchez A, Koletzko B, Larqué E. Current understanding of placental fatty acid transport. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012 May;15(3):265–72.

50. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. Curr Pharm Biotechnol. 2014;15(1):24–31.

51. Baardman ME, Kerstjens-Frederikse WS, Berger RMF, Bakker MK, Hofstra RMW, Plösch T. The role of maternal-fetal cholesterol transport in early fetal life: current insights. Biol Reprod. 2013 Jan;88(1):24.

52. Woollett LA. Maternal cholesterol in fetal development: transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulation. Am J Clin Nutr. 2005 Dec;82(6):1155–61.

53. Yong HY, Mohd Shariff Z, Mohd Yusof BN, Rejali Z, Tee YYS, Bindels J, et al. Independent and combined effects of age, body mass index and gestational weight gain on the risk of gestational diabetes mellitus. Sci Rep. 2020 22;10(1):8486.

54. Shao Y, Qiu J, Huang H, Mao B, Dai W, He X, et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: a birth cohort study in Lanzhou, China. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Oct 21];17. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5709979/

55. Klop B, Elte JWF, Castro Cabezas M. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. Nutrients. 2013 Apr 12;5(4):1218–40.

56. S. Rabe-Hesketh, A. Skrondal Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata. Volume I: Continuous Responses (3rd ed.), Stata Press, College Station, TX (2012).

57. CATALANO PM, HAUGUEL-DE MOUZON S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic ? Am J Obstet Gynecol. 2011 Jun;204(6):479–87.

58. Zheng W, Huang W, Zhang L, Tian Z, Wang T, Zhang T, et al. Changes in Serum Lipid Levels During Pregnancy and Association With Neonatal Outcomes: A Large Cohort Study. Reprod Sci Thousand Oaks Calif. 2018;25(9):1406–12.

59. Jin W-Y, Lin S-L, Hou R-L, Chen X-Y, Han T, Jin Y, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. BMC Pregnancy Childbirth. 2016 Mar 21;16:60.

60. Mudd LM, Holzman CB, Evans RW. Maternal mid-pregnancy lipids and birthweight. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Aug;94(8):852–60.

61. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Ghio A, Giovannitti MG, et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2005 Jan;22(1):21–5.

62. Liu B, Chen H, Xu Y, An C, Zhong L, Wang X, et al. Fetal growth is associated with maternal fasting plasma glucose at first prenatal visit. PloS One. 2014;9(12):e116352.

63. Huang Y, Yin B, Liang X, Mei H, Lu H, Xie S, et al. Effect of maternal glycemia and weight status on offspring birth measures and BMI-z among Chinese population in the first year. Sci Rep. 2017 22;7(1):16030.

64. Geurtsen ML, van Soest EEL, Voerman E, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Gaillard R. High maternal early-pregnancy blood glucose levels are associated with altered fetal growth and increased risk of adverse birth outcomes. Diabetologia. 2019;62(10):1880–90.

65. Sletner L, Jenum AK, Yajnik CS, Mørkrid K, Nakstad B, Rognerud-Jensen OH, et al. Fetal growth trajectories in pregnancies of European and South Asian mothers with and without gestational diabetes, a population-based cohort study. PloS One. 2017;12(3):e0172946.

66. Mateus J, Newman RB, Zhang C, Pugh SJ, Grewal J, Kim S, et al. Fetal growth patterns in pregnancy-associated hypertensive disorders: NICHD Fetal Growth Studies. Am J Obstet Gynecol. 2019 Dec;221(6):635.e1-635.e16.

67. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2S):S745–61.

68. Macdonald-Wallis C, Tilling K, Fraser A, Nelson SM, Lawlor DA. Associations of blood pressure change in pregnancy with fetal growth and gestational age at delivery: findings from a prospective cohort. Hypertens Dallas Tex 1979. 2014 Jul;64(1):36–44.

69. Bakker R, Steegers EAP, Hofman A, Jaddoe VWV. Blood pressure in different gestational trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes: the generation R study. Am J Epidemiol. 2011 Oct 1;174(7):797–806.

70. Steer PJ, Little MP, Kold-Jensen T, Chapple J, Elliott P. Maternal blood pressure in pregnancy, birth weight, and perinatal mortality in first births: prospective study. BMJ. 2004 Dec 4;329(7478):1312.

71. Barden A, Singh R, Walters B, Phillips M, Beilin LJ. A simple scoring method using cardiometabolic risk measurements in pregnancy to determine 10-year risk of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. Nutr Diabetes. 2013 Jun;3(6):e72.

72. Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, Leemaqz SY, Poston L, McCowan LM, et al. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. PLoS Med. 2018;15(12):e1002710.

73. Wani K, Sabico S, Alnaami AM, Al-Musharaf S, Fouda MA, Turkestani IZ, et al. Early-Pregnancy Metabolic Syndrome and Subsequent Incidence in Gestational Diabetes Mellitus in Arab Women. Front Endocrinol. 2020;11:98.

74. Lei Q, Niu J, Lv L, Duan D, Wen J, Lin X, et al. Clustering of metabolic risk factors and adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(8):835–42.

75. Carpenter CL, Yan E, Chen S, Hong K, Arechiga A, Kim WS, et al. Body Fat and Body-Mass Index among a Multiethnic Sample of College-Age Men and Women. J Obes [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 30];2013. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3649342/

76. Ellis KJ, Abrams SA, Wong WW. Body composition of a young, multiethnic female population. Am J Clin Nutr. 1997 Mar;65(3):724–31.

77. Aguilar-Salinas CA, Tusie-Luna T, Pajukanta P. Genetic and environmental determinants of the susceptibility of Amerindian derived populations for having hypertriglyceridemia. Metabolism. 2014 Jul;63(7):887–94.

78. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. Natl Health Stat Rep. 2009 May 5;(13):1–7.

79. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes. 2001 Aug;25(8):1175–82.

80. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008 Feb 12;117(6):743–53.

81. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.

82. Lohoman T, Roche A, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, Il.: Human Kinetics Publisher; 1988.

83. Habicht J. Standardization of anthropometric methods in the field. PAHO Bull. 1974;76:375-384.

84. Gelman, A., & Hill, J. (2006). Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models (Analytical Methods for Social Research). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511790942.

85. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS. Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. Am J Clin Nutr. 2004 Mar 1;79(3):479–86.

86. Ley SH, Hanley AJ, Retnakaran R, Sermer M, Zinman B, O'Connor DL. Effect of macronutrient intake during the second trimester on glucose metabolism later in pregnancy. Am J Clin Nutr. 2011 Nov;94(5):1232–40.

87. Gostynski M, Gutzwiller F, Kuulasmaa K, Döring A, Ferrario M, Grafnetter D, et al. Analysis of the relationship between total cholesterol, age, body mass index among males and females in the WHO MONICA Project. Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes. 2004 Aug;28(8):1082–90.

88. Bartels Ä, O'Donoghue K. Cholesterol in pregnancy: a review of knowns and unknowns. Obstet Med. 2011 Dec;4(4):147–51.

89. Pecks U, Rath W, Kleine-Eggebrecht N, Maass N, Voigt F, Goecke TW, et al. Maternal Serum Lipid, Estradiol, and Progesterone Levels in Pregnancy, and the Impact of Placental and Hepatic Pathologies. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016 Jul;76(7):799–808.

90. Lim MK, Ku CW, Tan TC, Lee YHJ, Allen JC, Tan NS. Characterisation of serum progesterone and progesterone-induced blocking factor (PIBF) levels across trimesters in healthy pregnant women. Sci Rep. 2020 Mar 2;10(1):3840.

91. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007 Aug;30(8):2070–6.

92. Burke KT, Colvin PL, Myatt L, Graf GA, Schroeder F, Woollett LA. Transport of maternal cholesterol to the fetus is affected by maternal plasma cholesterol concentrations in the Golden Syrian hamster. J Lipid Res. 2009 Jun;50(6):1146–55.

93. Grigsby PL. Animal Models to Study Placental Development and Function throughout Normal and Dysfunctional Human Pregnancy. Semin Reprod Med. 2016 Jan;34(1):11–6.

94. Hirschmugl B, Desoye G, Catalano P, Klymiuk I, Scharnagl H, Payr S, et al. Maternal obesity modulates intracellular lipid turnover in the human term placenta. Int J Obes 2005. 2017 Feb;41(2):317–23.

95. Perazzolo S, Hirschmugl B, Wadsack C, Desoye G, Lewis RM, Sengers BG. The influence of placental metabolism on fatty acid transfer to the fetus. J Lipid Res. 2017 Feb;58(2):443–54.

96. Hirschmugl B, Perazzolo S, Sengers BG, Lewis RM, Gruber M, Desoye G, et al. Placental mobilization of free fatty acids contributes to altered materno-fetal transfer in obesity. Int J Obes 2005. 2021 May;45(5):1114–23.

97. Bergen NE, Schalekamp-Timmermans S, Roos-Hesselink J, Roeters van Lennep JE, Jaddoe VVW, Steegers EAP. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent maternal cardiovascular health. Eur J Epidemiol. 2018 Aug;33(8):763–71.

98. Groenhof TKJ, Zoet GA, Franx A, Gansevoort RT, Bots ML, Groen H, et al. Trajectory of Cardiovascular Risk Factors After Hypertensive Disorders of Pregnancy. Hypertens Dallas Tex 1979. 2019;73(1):171–8.

99. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Sep;87(9):4231–7.

100. Censos Económicos 2014. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Version current July 2019. Internet: http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/ce/2014/ (accessed 10 July 2019).

101. Kopfová J. Hysteresis in biological models. J Phys Conf Ser. 2006 Dec;55:130–4.

102. Tanaka K, Matsushima M, Izawa T, Furukawa S, Kobayashi Y, Iwashita M. Influence of maternal obesity on fetal growth at different periods of pregnancies with normal glucose tolerance. J Obstet Gynaecol Res. 2018 Apr;44(4):691–6.

103. Gaillard R, Santos S, Duijts L, Felix JF. Childhood Health Consequences of Maternal Obesity during Pregnancy: A Narrative Review. Ann Nutr Metab. 2016;69(3–4):171–80.

104. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. PLoS Med. 2017 Jan;14(1):e1002220.

105. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—A prospective study. Am J Obstet Gynecol. 1985 Feb 1;151(3):333–7.

106. Jones BL, Nagin DS. A Note on a Stata Plugin for Estimating Group-based Trajectory Models. Sociol Methods Res. 2013 Nov 1;42(4):608–13.

107. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. Annu Rev Clin Psychol. 2010;6:109–38.

108. Nagin DS, Jones BL, Passos VL, Tremblay RE. Group-based multi-trajectory modeling. Stat Methods Med Res. 2018;27(7):2015–23.

109. Vrieze SI. Model selection and psychological theory: A discussion of the differences between the Akaike Information Criterion (AIC) and the Bayesian Information Criterion (BIC). Psychol Methods. 2012 Jun;17(2):228–43.

110. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal Lipids and Fetal Overgrowth: Making Fat from Fat. Clin Ther. 2018 Oct;40(10):1638–47.

111. Catalano PM, Kirwan JP. Maternal factors that determine neonatal size and body fat. Curr Diab Rep. 2001 Aug;1(1):71–7.

112. Chen Q, Chen H, Xi F, Sagnelli M, Zhao B, Chen Y, et al. Association between maternal blood lipids levels during pregnancy and risk of small-for-gestational-age infants. Sci Rep. 2020 Nov 16;10(1):19865.

113. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2002 Sep;16(11):1348–60.

114. Obeidat RA, Abdo N, Sakee B, Alghazo S, Jbarah OF, Hazaimeh EA, et al. Maternal and fetal serum leptin levels and their association with maternal and fetal variables and labor: A cross-sectional study. Ann Med Surg 2012. 2021 Dec;72:103050.

115. Ruiz-Palacios M, Ruiz-Alcaraz AJ, Sanchez-Campillo M, Larqué E. Role of Insulin in Placental Transport of Nutrients in Gestational Diabetes Mellitus. Ann Nutr Metab. 2017;70(1):16–25.

116. Iwama N, Metoki H, Ohkubo T, Ishikuro M, Obara T, Kikuya M, et al. Maternal clinic and home blood pressure measurements during pregnancy and infant birth weight: the BOSHI study. Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens. 2016 Mar;39(3):151–7.

117. Lv Y, Yao Y, Ye J, Guo X, Dou J, Shen L, et al. Association of Blood Pressure with Fasting Blood Glucose Levels in Northeast China: A Cross-Sectional Study. Sci Rep. 2018 May 21;8(1):7917.

118. Kuwabara M, Hisatome I. The Relationship Between Fasting Blood Glucose and Hypertension. Am J Hypertens. 2019 Nov 15;32(12):1143–5.

119. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes. 2001 Dec;25(12):1782–8.

120. Hajian-Tilaki K. Factor Analysis of Metabolic Syndrome Components in an Iranian Non-Diabetic Adult Population: A Population-Based Study from the North of Iran. Int J Endocrinol Metab [Internet]. 2018 Apr 17 [cited 2021 Jan 22];16(2). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035354/

121. Novak S, Stapleton LM, Litaker JR, Lawson KA. A confirmatory factor analysis evaluation of the coronary heart disease risk factors of metabolic syndrome with emphasis on the insulin resistance factor. Diabetes Obes Metab. 2003 Nov;5(6):388–96.

122. Shen B-J, Todaro JF, Niaura R, McCaffery JM, Zhang J, Spiro A, et al. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. Am J Epidemiol. 2003 Apr 15;157(8):701–11.