

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina y Cirugía



TESIS DOCTORAL

Título

Estudio ecográfico del timo fetal. Relevancia clínica de la hipoplasia y-o involución tímica fetal en gestantes diabéticas con tratamiento insulínico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María del Pilar Pintado Recarte

Director

Juan Antonio León Luis

Madrid, 2013

FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



“Estudio Ecográfico del Timo Fetal. Relevancia clínica de la hipoplasia y/o involución tímica fetal en gestantes diabéticas con tratamiento insulínico”

Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por

MARÍA DEL PILAR PINTADO RECARTE

Madrid, 2013.

**ESTUDIO ECOGRÁFICO DEL TIMO FETAL. RELEVANCIA CLÍNICA
DE LA HIPOPLASIA Y/O INVOLUCIÓN TÍMICA FETAL EN GESTANTES
DIABÉTICAS CON TRATAMIENTO INSULÍNICO**

Tesis presentada para optar al grado de

DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense por

María del Pilar Pintado Recarte

Dirigida por los Dres. :

D. Juan Antonio León Luis

D. Luis Ortíz Quintana

Madrid 2.013

EL DR. D. JUAN ANTONIO LEÓN LUIS, DOCTOR EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID.



CERTIFICA: Que la memoria titulada ““Estudio Ecográfico del Timo Fetal. Relevancia clínica de la hipoplasia y/o involución tímica fetal en gestantes diabéticas con tratamiento insulínico”, presentada por Dña. María del Pilar Pintado Recarte, ha sido realizada bajo mi Dirección.

Examinado dicho trabajo, doy mi conformidad para su presentación y defensa
como Tesis doctoral.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, firmo el presente certificado
en Madrid a

VºBº El Director

EL DR. D. LUIS ORTIZ QUINTANA, PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.



CERTIFICA: Que la memoria titulada ““Estudio Ecográfico del Timo Fetal. Relevancia clínica de la hipoplasia y/o involución tímica fetal en gestantes diabéticas con tratamiento insulínico”, presentada por Dña. María del Pilar Pintado Recarte, ha sido realizada bajo mi co-dirección.

Examinado dicho trabajo, doy mi conformidad para su presentación y defensa
como Tesis doctoral.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, firmo el presente certificado
en Madrid a

VºBº El Director

El trabajo presentado en esta Tesis Doctoral ha sido realizado en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Con el apoyo económico del Proyecto (PI081712) del Fondo de Investigaciones Sanitarias. Madrid. España.

Agradecimientos

*A cuantos habéis ayudado al “alumbramiento” de esta tesis.
Muchas Gracias.*

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN Y ABSTRACT	K
2. INTRODUCCIÓN	1
2.1. JUSTIFICACIÓN Y FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO	2
2.2. HISTORIA DEL CONOCIMIENTO MEDICO ACERCA DEL TIMO	4
2.2.1. <i>Importancia clínica histórica del timo: Papel en el asma tímica, muerte tímica y estado timo linfático.</i>	7
2.3. TIMO	13
2.3.1. <i>Anatomía</i>	13
2.3.2. <i>Desarrollo tímico embrionario y timopoyesis</i>	14
2.3.3. <i>Histología</i>	15
2.3.3.1. <i>Corteza</i>	17
2.3.3.2. <i>Médula</i>	17
2.3.4. <i>Función del timo fetal</i>	18
2.3.5. <i>Estudio del timo por técnicas de imagen.</i>	22
2.3.6. <i>Estudio del crecimiento fetal mediante ecografía.</i>	23
2.4. INVOLUCIÓN TÍMICA	27
2.5. DIABETES Y GESTACION	30
2.5.1. <i>Manejo interdisciplinar en el control de la paciente diabética</i>	32
2.5.1.1. <i>Control Preconcepcional</i>	32
2.5.1.2. <i>Control del embarazo</i>	34
2.5.2. <i>Embrio-fetopatía en hijos de madre diabética</i>	36
2.5.3. <i>Fisiopatología de las anomalías congénitas en los casos de diabetes y gestación</i>	38
2.5.3.1. <i>Metabolismo oxidativo en el hijo de madre diabética: Repercusión sobre el timo fetal.</i>	41
3. PLANTEAMIENTO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	43
3.1. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	44
3.2. HIPÓTESIS	46
3.2.1. <i>Hipótesis conceptual</i>	46
3.2.2. <i>Hipótesis operativas</i>	46
3.3. OBJETIVOS	47
4. SUJETOS DE ESTUDIO Y MÉTODOS	48
4.1. DISEÑO	49
4.1.1. <i>Ámbito y lugar de estudio</i>	50
4.2. SUJETOS DE ESTUDIO	52
4.2.1. <i>Poblaciones de estudio</i>	52
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN EN LAS POBLACIONES DE ESTUDIO	53
4.3.1. <i>Gestantes sanas (subconjunto Grupo Control)</i>	53
4.3.2. <i>Gestantes atendidas en la Consulta de Patología Diabética y Gestación (subconjunto Grupo Caso)</i>	54
4.4. TRABAJO DE CAMPO	55
4.4.1. <i>Plan de trabajo</i>	55
4.4.1.1. <i>Recogida de datos: Formularios y consentimiento informado para participar en el estudio</i>	55
4.4.1.2. <i>Protocolo de control y seguimiento</i>	55
4.4.1.3. <i>Estudio ecográfico en el segundo y tercer trimestre de gestación</i>	56
4.4.1.4. <i>Medición ecográfica del tamaño tímico fetal</i>	56
4.4.1.5. <i>Valores de referencia del de peso del recién nacido por edad gestacional al parto en gestaciones únicas y gemelares en el HGUGM</i>	58
4.4.2. <i>Fases del estudio</i>	60
4.4.3. <i>Pauta de análisis</i>	61
4.4.4. <i>Variables de estudio</i>	62
4.4.4.1. <i>Variables predictoras (X)</i>	62
4.4.4.2. <i>Variables resultado</i>	62
4.5. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES	65

4.5.1.	<i>Procesamiento de los datos</i>	65
4.5.2.	<i>Análisis de distribución de las variables</i>	65
4.5.2.1.	Comparación de las variables categóricas	65
4.5.2.2.	Comparación de las variables cuantitativas	66
4.5.2.3.	Correlación entre las variables predictoras-resultado	66
4.5.2.4.	Cálculo del tamaño muestral	66
4.6.	ASPECTOS TÉCNICOS, ÉTICOS Y LEGALES	67
4.6.1.	<i>Aspectos técnicos</i>	67
4.6.1.1.	Ecógrafos y material de archivo	67
4.6.1.2.	Estudio ecográfico	67
4.6.1.3.	Seguridad del estudio fetal mediante ultrasonidos	67
4.6.2.	<i>Aspectos éticos-legales</i>	68
4.7.	REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	70
4.8.	VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO TÍMICO FETAL POR ECOGRAFÍA DURANTE EL SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO	71
4.8.1.	<i>Análisis de reproducibilidad</i>	71
4.8.1.1.	Estudio de la variabilidad intraobservador	72
4.8.1.2.	Estudio de la variabilidad interobservador	72
4.8.2.	<i>Curvas de normalidad. Valores de referencia p5-p95 de los parámetros biométricos tímicos fetales</i>	73
4.8.3.	<i>Análisis de correlación entre las medidas tímicas y el resto de variables biométricas fetales</i>	74
4.8.4.	<i>Análisis de correlación entre las medidas tímicas y la edad gestacional en función del sexo fetal</i>	74
4.8.5.	<i>Análisis de correlación entre las medidas tímicas y la edad gestacional en función del tipo de gestación</i>	74
4.9.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES MATERNO-PERINATALES DE LAS GESTANTES ATENDIDAS EN LA CONSULTA DE PATOLOGÍA DIABÉTICA Y GESTACIÓN	75
4.10.	ESTUDIO DE HIPOPLASIA Y/O INVOLUCIÓN TÍMICA FETAL EN GESTANTES DIABÉTICAS INSULINO DEPENDIENTES. ESTUDIO CASO-CONTROL	77
5.	RESULTADOS	78
5.1.	REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	79
5.2.	VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO TÍMICO FETAL POR ECOGRAFÍA DURANTE EL SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO	80
5.2.1.	<i>Análisis de reproducibilidad</i>	80
5.2.1.1.	Estudio de la variabilidad intraobservador	80
5.2.1.2.	Estudio de la variabilidad interobservador	82
5.2.2.	<i>Curvas de normalidad. Valores de referencia p5-p95 de los parámetros biométricos tímicos fetales</i>	84
5.2.2.1.	Descripción de la población de estudio	84
5.2.2.2.	Estimación de los intervalos de normalidad para los parámetros del timo fetal durante el segundo y tercer trimestre del embarazo	85
5.2.2.2.1.	Diámetro transversal del timo	85
5.2.2.2.2.	Perímetro tímico	88
5.2.2.3.	Relación de las medidas tímicas y otros parámetros biométricos fetales	91
5.2.2.3.1.	Diámetro transversal del timo	91
5.2.2.3.2.	Perímetro tímico	92
5.2.2.4.	Relación medidas tímicas y la edad gestacional en función del sexo fetal	93
5.2.2.5.	Relación entre las medidas tímicas y la edad gestacional en función del tipo de gestación	95
5.2.2.6.	Relación entre las medidas tímicas y la edad gestacional en gestaciones gemelares dependiente del orden del gemelo	96
5.2.2.1.	Relación entre las medidas tímicas y la edad gestacional en gestaciones gemelares dependiente de la corionicidad	97
5.3.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES MATERNO-PERINATALES DE LAS PACIENTES ATENDIDAS EN LA CONSULTA DE PATOLOGÍA DIABÉTICA Y GESTACIÓN	99
5.3.1.	<i>Análisis descriptivo de las malformaciones en la cohorte de pacientes atendidas en la Consulta de Patología Diabética</i>	104

5.4.	ESTUDIO DE HIPOPLASIA Y/O INVOLUCIÓN TÍMICA FETAL EN GESTANTES DIABÉTICAS INSULINO DEPENDIENTES. ESTUDIO CASO-CONTROL	105
5.4.1.	<i>Análisis comparativo de los casos y el normograma de estudio</i>	108
6.	DISCUSIÓN	111
6.1.	PROPUESTAS CLÍNICAS PARA EL USO DE LAS MEDIDAS ECOGRÁFICAS DEL TIMO FETAL	132
6.2.	DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	134
7.	CONCLUSIONES	137
8.	ANEXOS	140
8.1.	ANEXO 1. PROTOCOLOS DE ESTUDIO	141
8.1.1.	<i>Información materno-fetal a la inclusión en la cohorte</i>	141
8.1.2.	<i>Información perinatal al finalizar el seguimiento</i>	142
8.2.	ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO ECOGRÁFICO DEL TIMO FETAL DENTRO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN FIS 2008	143
9.	PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA	147
9.1.	PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN FINANCIADOS	149
9.2.	PUBLICACIONES, COMUNICACIONES O PONENCIAS	149
9.2.1.	<i>Publicaciones internacionales</i>	149
9.2.2.	<i>Comunicaciones a Congresos Internacionales</i>	150
9.2.3.	<i>Comunicaciones a Congresos Nacionales</i>	152
9.2.4.	<i>Ponencias</i>	154
9.3.	PREMIOS	154
10.	BIBLIOGRAFÍA	155

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación gráfica de la planta del tomillo (<i>thimus vulgaris</i>).....	4
Figura 2. Retrato de Rufo de Éfeso (98-117 DC)	4
Figura 3. Galeno de Pérgamo (130-200 DC).....	4
Figura 4. Andrés Vesalio (1514-1564). Representación de la cavidad torácica en la que se observa el timo a en un plano superior al corazón	4
Figura 5. Félix Platter (1536-1614)	6
Figura 6. William Hewson (1739-1774).....	6
Figura 7. Sir Astley Cooper (1768–1841).	6
Figura 8. Sir John Simón (1818–1897).....	6
Figura 9. Arthur Hill Hassall (1817-1894.....	6
Figura 10. Rudolf Wirchow (1821-1902).....	6
Figura 11. Asma tímico. Ilustración sagital de estrechamiento traqueal (flechas), debida al timo. En este caso, el estrechamiento traqueal es exagerado con la extensión del cuello. Th = thymus. Crotti A. The thymus gland. In: Crotti A, eds. Thyroid and thymus. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger, 1922; 607-693.....	8
Figura 12. Fotografía que ilustra la técnica de irradiación del timo, ya sea para el estado tímico-linfático o el asma del timo. En esta fotografía, la cubierta de plomo laminado con ventana en el timo, no estaba presente para demostrar la relación del cono con el pecho.	8
Figura 13. Ilustración de la autopsia de un recién nacido fallecido por “muerte tímica”. The thymus gland. In: Crotti A, eds. Thyroid and thymus. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger, 1922; 607-693	8
Figura 14. Estudio radiológico del timo neonatal antes y después de la irradiación tímica.....	11
Figura 15. Localización tímica habitual, relaciones anatómicas y vascularización,	13
Figura 16. Relación del tamaño tímico fetal y del adulto. Puede observarse ambos lóbulos tímicos localizados en el plano anterior a la salida de los grandes vasos supracardíacos.....	13
Figura 17. Embriogénesis tímica a partir del 3º arco faríngeo desde la 5ª semana del desarrollo embrionario.	15
Figura 18. Proceso de migración del tejido tímico hasta alcanzar su localización habitual a nivel mediastínico.....	15
Figura 19. Aspecto macroscópico del timo. Feto de 60 días. Corte longitudinal. Timo con apariencia cavitaria. Vasos sanguíneos y trabéculas formando pseu-dolobulillos. HE 100x.	16
Figura 20. Corte histológico del timo. Se distinguen la corteza y la medula así como la localización habitual de los vasos sanguíneos. Nótese la zona cortical más densa y la zona medular menos poblada de linfocitos.....	16
Figura 21. Estructura celular del timo. Proceso de adquisición de competencia tímica en base a la localización.	16
Figura 22. Descripción histológica, citológica y funcional del timo. Proceso de capacitación tímica de los linfocitos T	17
Figura 23. Sistema inmunológico humano.....	18
Figura 24. Localización del timo en el neonato. Imagen radiológica de un recién nacido donde se destaca el límite derecho de este órgano.....	22

Figura 25. Ecografía y Resonancia Magnética Nuclear del timo fetal	23
Figura 26. Atrofia de los lóbulos del timo en gallinas, 5 días después de la inoculación con E. coli. Compárese con el control no inoculado a la izquierda.	29
Figura 27. Fisiopatología de la DM materna en la involución tímica fetal.....	42
Figura 28. Diseño del estudio.	49
Figura 29 Área Sanitaria 1	50
Figura 30. Poblaciones de estudio.....	52
Figura 31. Exploración del timo fetal a nivel del V corte de Yaguel, plano transversal, en el que se identifican las arterias pulmonar y aorta, y la vena cava superior. Se visualiza el diámetro transversal (A), el perímetro tímico (B) y el perímetro torácico (C)	57
Figura 32. Percentiles de peso de los recién nacidos de gestaciones únicas en función de las semanas de gestación.....	58
Figura 33. Percentiles de peso de los recién nacidos de gestaciones gemelares en función de las semanas de gestación.....	59
Figura 34 Diagramas de Bland-Altman para el diámetro transversal (izquierda) y el perímetro tímico (decha). La línea azul punteada describe la media de las diferencias y las rojas los intervalos de confianza (5%-95%)	81
Figura 35 Diagramas de Bland-Altman para el diámetro transversal (izquierda) y el perímetro tímico (derecha). La línea azul punteada describe la media de las diferencias y las rojas los intervalos de confianza (5%-95%)	83
Figura 36 Cambios en el diámetro transversal del timo durante la segunda mitad del embarazo. Las líneas describen la media ajustada para cada uno de los modelos seleccionados.....	85
Figura 37 Cambios en el diámetro transversal del timo durante la segunda mitad del embarazo. Las líneas describen la media y así como los intervalos de confianza (5%-95%).	86
Figura 38 Cambios en el perímetro tímico durante la segunda mitad del embarazo. Las líneas describen la media ajustada para cada uno de los modelos seleccionados.	88
Figura 39 Cambios en el perímetro tímico durante la segunda mitad del embarazo. Las líneas describen la media y así como los intervalos de confianza (5%-95%).	89
Figura 40 Variables que influyen en la predicción del diámetro transversal del timo fetal tras un análisis de regresión lineal múltiple	91
Figura 41 Variables que influyen en la predicción del perímetro tímico fetal tras un análisis de regresión lineal múltiple	92
Figura 42 Cambios en el diámetro transversal del timo con la edad gestacional durante la segunda mitad del embarazo, en función del sexo fetal. Se trazan las líneas de regresión que identifican las medias pronosticadas en función de la edad gestacional por cada grupo.	93
Figura 43 Cambios en el perímetro tímico con la edad gestacional durante la segunda mitad del embarazo, en función del sexo fetal. Se trazan las líneas de regresión que identifican las medias pronosticadas en función de la edad gestacional por cada grupo.	94
Figura 44 Cambios en el diámetro transversal (A) y el perímetro tímico (B) en gestaciones únicas y gemelares con la edad gestacional durante la segunda mitad del embarazo.	95

Figura 45 Cambios en el diámetro transverso (A) y del perímetro del timo (B) en gestaciones gemelares con la edad gestacional durante la segunda mitad del embarazo, en función de la corionicidad.	98
Figura 46 Evolución del número de pacientes/año atendidas en la Consulta de Diabetes y Gestación entre mayo de 2005 y junio de 2012	99
Figura 47 Evolución del porcentaje de pacientes/año/tipo de paciente atendidas en la Consulta de Diabetes y Gestación entre mayo de 2005 y junio de 2012.....	100
Figura 48 Diagrama de flujo de los pacientes hasta alcanzar la población muestral	101
Figura 49 Diferencias entre las ratios del diámetro con la circunferencia abdominal (CA) entre casos (gestantes DM) y controles (gestantes sanas).	106
Figura 50 Diferencias entre las ratios del perímetro tímico con la circunferencia abdominal (CA) entre casos (gestantes DM) y controles (gestantes sanas).	106
Figura 51 Cambios en el diámetro transverso del timo con la edad gestacional durante la segunda mitad del embarazo, en función del grupo de pacientes, representado sobre el total de pacientes del nomograma de estudio del timo fetal. Se trazan las líneas de regresión que identifican las medias pronosticadas en función de la edad gestacional por cada grupo.	108
Figura 52 Cambios en el perímetro tímico con la edad gestacional durante la segunda mitad del embarazo, en función del grupo de pacientes, representado sobre el total de pacientes del nomograma de estudio del timo fetal. Se trazan las líneas de regresión que identifican las medias pronosticadas en función de la edad gestacional por cada grupo.....	109

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Las complicaciones materno-fetales.....	37
Tabla 2. Malformaciones asociadas con DM pregestacional.....	39
Tabla 3. Pauta de análisis.....	61
Tabla 4. Preguntas a contestar en la revisión sistemática de la literatura.....	70
Tabla 5. Descriptiva de los criterios de búsqueda y resultados.....	79
Tabla 6. Trabajos publicados hasta junio 2007 en los que se estudian las curvas de tamaño tímico con la edad gestacional.....	79
Tabla 7. Variables perinatales en el estudio de variabilidad intraobservador...	80
Tabla 8. Resultados del análisis de reproducibilidad intraobservador.....	80
Tabla 9. Descriptiva de las diferencias encontradas en el estudio intraobservador.....	81
Tabla 10. Variables perinatales en el estudio interobservador.....	82
Tabla 11. Resultados del análisis de reproducibilidad interobservador.....	82
Tabla 12. Descriptiva de las diferencias encontradas en el estudio interobservador.....	83
Tabla 13. Mediciones fetales realizadas por ecografía y parámetros perinatales en gestaciones únicas vs gemelares.....	84
Tabla 14. Estimación de los modelos de regresión.....	85
Tabla 15. Valor predictivo de la media y los percentiles 5 y 95 del diámetro transversal del timo en función de la edad gestacional en semanas cumplidas para gestaciones únicas.....	87
Tabla 16. Estimación de los modelos de regresión.....	88
Tabla 17. Valor predictivo de la media y los percentiles 5 y 95 del perímetro tímico en función de la edad gestacional en semanas cumplidas para gestaciones únicas.....	90
Tabla 18. Cambios en el diámetro transversal del timo fetal (mm) en gestaciones únicas en función de la edad gestacional y del resto de parámetros biométricos medidos durante la exploración ecográfica, obtenidos por regresión lineal simple.....	91
Tabla 19. Cambios en el perímetro tímico fetal (mm) en gestaciones únicas en función de la edad gestacional y del resto de parámetros biométricos medidos durante la exploración ecográfica, obtenidos por regresión lineal simple.....	92
Tabla 20. Estimación del efecto del sexo y la edad gestacional en el diámetro del timo fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.....	93
Tabla 21. Estimación del efecto del sexo y la edad gestacional en el perímetro tímico fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.....	94
Tabla 22. Estimación del efecto del tipo de gestación y la edad gestacional en el diámetro transversal del timo fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.....	95
Tabla 23. Estimación del efecto del tipo de gestación y la edad gestacional en el perímetro tímico fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.....	95
Tabla 24. Mediciones fetales realizadas por ecografía y parámetros perinatales en relación al orden de los gemelos.....	96
Tabla 25. Estimación del efecto del orden del gemelo y la edad gestacional en el diámetro transversal del timo fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.....	96

Tabla 26. Estimación del efecto del orden del gemelo y la edad gestacional en el perímetro tímico fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.	96
Tabla 27. Mediciones fetales realizadas por ecografía y parámetros perinatales en relación a la corionicidad.	97
Tabla 28. Estimación del efecto de la corionicidad y la edad gestacional en el diámetro transversal del tórax fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.	97
Tabla 29. Estimación del efecto de la corionicidad y la edad gestacional en el perímetro tímico fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple. ..	98
Tabla 30. Variables maternas por grupos de estudio	102
Tabla 31. Variables obstétricas por grupos de estudio	102
Tabla 32. Variables perinatales por grupos de estudio.....	103
Tabla 33. Descripción de las variables materno-perinatales en el conjunto de fetos con malformaciones fetales	104
Tabla 34. Mediciones fetales realizadas por ecografía entre casos vs controles	105
Tabla 35. Resultados perinatales entre casos vs controles.....	107
Tabla 36. Descriptiva de los criterios de búsqueda y resultados.....	114
Tabla 37. Trabajos publicados hasta junio diciembre 2012 en los que se analizan curvas de tamaño tímico con la edad gestacional.	114

GLOSARIO DE ABREVIATURAS (por orden alfabético)

AC	Antes de Cristo
ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology
ADA	Asociación Americana de Diabetes
AIUM	American Institute of Ultrasound in Medicine
Ao	Aorta
BMUS	British Medical Ultrasound Society
CA	Circunferencia Abdominal
CCI	Coeficiente de Correlación Interclase
CIA	Comunicación interauricular
CIR	Crecimiento Intrauterino Retardado
CIV	Comunicación intervertricular
CMV	Citomegalovirus
DA	Ductus Arterioso
DBP	Diametro Biparietal
DC	Después de Cristo
DE	Desviación Estandar
DG	Diabetes Gestacional
DM	Diabetes Mellitus
DM 1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM 2	Diabetes Mellitus tipo 2
DM 3	Diabetes otras causas
DT	Desviación Típica
DTT	DTT: Diámetro Trasverso Tímico
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
EG	Edad Gestacional
EGME	Edad Gestacional en Momento de realización de la Ecografía
EGP	Edad Gestacional al Parto
EPEG	Elevado Peso para Edad Gestacional
FDA	Food and Drug Administration
FO	Foramen oval
GEDE	Grupo Español de Diabetes y Embarazo
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HC	Hidratos de Carbono
HE	Hematosilina-Eosina
HGUGM	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
HPA	Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal
HUSC	Hospital Universitario Santa Cristina
IC	Intervalo de Confianza

IEC	International Electrotechnical Commission
ILE	Interrupción Legal del Embarazo
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IMC	Índice de Masa Corporal
LF	Longitud Fémur
LT	Linfocitos T
MI	Índice Mecánico
NDDG	National Diabetes Data Group
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAEG	Peso Adecuado para Edad Gestacional
PFC	Peso Fetal Calculado
PFE	Peso fetal estimado
PT	Perímetro Tímico
PTT	Perímetro Torácico
SAR:	Residuos Absolutos Escalados
Sd	Síndrome
SDE	Score de Desviación Estándar
SED	Sociedad Española de Diabetes
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SESEGO	Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología
SNC	Sistema Nervioso Central
SVC	Vena Cava Superior
Tc	Linfocitos T citotóxicos
Th o T helper	Linfocitos T supresores
Th	Thymus
TI	Índice Térmico
TTR	Ratio Timo-Torácico
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

1. RESUMEN Y ABSTRACT

RESUMEN

La hiperglucemia materna lleva a una situación de hiperglucemia e hiperinsulinismo fetal. Ambas situaciones crónicas tienen consecuencias en la vida fetal y en la vida adulta de estos niños. Está demostrado que estos niños presentan una hipertrofia de todos los órganos excepto en sistema nervioso central y el timo. En los últimos años ha habido un incremento en el estudio de la medición del timo por ecografía como posible marcador de patología en estas situaciones de compromiso materno fetal.

PALABRAS CLAVE

Timo fetal y ecografía; patología diabética durante el embarazo.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es estudiar la hipoplasia y/o involución tímica fetal en gestantes diabéticas insulino dependientes. Para cumplir este objetivo, será necesario tener en cuenta de forma secuencial, unos objetivos secundarios: revisión de la literatura sobre la metodología y los resultados publicados en la medición del timo fetal por ecografía; determinar el mejor patrón de crecimiento en el segundo y tercer trimestre, estableciendo los nomogramas entre las semanas 19 y 38 de gestación y sus posibles relaciones con otras medidas biométricas, sexo, o gemelaridad; describir los resultados materno perinatales de la consulta especializada en diabetes y gestación; evaluar el tamaño tímico fetal en pacientes diabéticas insulino dependientes mediante un estudio caso-control.

MATERIAL Y MÉTODO

Para establecer las curvas de normalidad realizamos un estudio con diseño observacional de corte transversal desarrollado en dos fases (descriptivo e inferencial), reclutando a las gestantes normales que acudieron para ecografía en el segundo trimestre a la unidad de diagnóstico prenatal del HGUGM entre las semanas 19 y 38 de gestación. Son 734 mujeres y 790 fetos [678 (85.8%) fetos de embarazos únicos y 112 (14.2%) fetos de gestaciones gemelares]. De

este grupo se extrajo posteriormente el subconjunto de pacientes que va a formar parte del grupo caso-control.

Para estudiar la hipótesis de trabajo conceptual y operativo, se realizó un estudio observacional, transversal, describiendo los resultados perinatales de pacientes tratados en la consulta monográfica de patología diabética y gestación. Se realizó un estudio de casos y controles para comparar el tamaño tímico fetal en gestantes diabéticas con insulina. Se reclutaron un total de 61 casos (mujeres con diabetes insulínica) y 122 controles (sanas).

RESULTADOS

Hemos asumido como mejor modelo de regresión el lineal, por ser pequeñas las diferencias entre ellos y ser el más intuitivo tanto para el diámetro trasverso como para el perímetro tímico. Como era de esperar, el modelo de crecimiento exponencial explica con mayor precisión el patrón de desarrollo de un órgano durante la vida intrauterina (0,78 vs 0,75%).

No se encontraron diferencias en las medidas del timo en toda la gestación en los embarazos únicos comparados con los gemelares, ni diferencias por sexo, corionicidad u orden de gemelo.

Si encontramos diferencias significativas en las medidas de timo del grupo de gestantes diabéticas insulinizadas, siendo menores que en el grupo control. También en este subgrupo se encontramos resultados maternos y perinatales peores que en la población general.

CONCLUSIONES

El estudio del timo ultrasonido fetal está aumentando en los últimos años y con nuestro trabajo hemos contribuido a ello. Es un órgano mensurable en casi todos los embarazos, tanto únicos como gemelares, realizando la medición a nivel del V corte de Yaguel.

Es un órgano que aumenta linealmente durante el embarazo entre 19 y 38 semanas.

Su medición pudiera ser un marcador de riesgo de situaciones patológicas en la gestación tanto en casos de patología fetal como materna.

ABSTRACT

Maternal hyperglycemia may result in fetal hyperglycemia and hyperinsulinism. If those situations persist during pregnancy they will have consequences in both fetal and adult life of these children. It has been shown that these children develop hypertrophy of all their organs, except for the central nervous system and the thymus. Recently, thymus has been started to be measure by ultrasonography as a new marker for adverse fetal outcome in these situations.

KEY WORDS

Fetal thymus, ultrasound and maternal diabetes complications

OBJECTIVE

The aim of this research was to study fetal thymus hypoplasia and/or involution in insulin-dependent diabetic pregnant women. To do this, a review of the previous literature regarding fetal thymus sonographic measure methodology and its results in general population was performed. Thymus growth patterns in second and third trimester of pregnancy were determined and represented via nomograms between weeks 19 and 38 of gestation in healthy pregnant women. A possible association of thymus size with other parameters, such as fetal biometry, sex or twinning state was explored. In parallel, fetal and maternal perinatal outcomes in insulin-dependent pregnant women attending to our specialized Diabetes and Pregnancy Unit were observed. Finally, a case-control study was conducted to compare fetal thymus size in insulin-dependent mothers to non-diabetic mothers.

MATERIALS AND METHODS

First, to establish normality curves, an observational study was performed, carried out in two stages: one descriptive (cross-sectional study design) and one inferential (prospective longitudinal cohort design) using a group of non-diabetic mothers who underwent an ultrasound exam in the Prenatal Diagnosis Unit of HGUGM between their 19 and 38 weeks of gestation. They were a total of 734 pregnant women and 790 fetuses [678 (85.8%) fetuses from singleton pregnancies and 112 (14.2%) fetuses from twin pregnancies]. From this group of patients we selected a subset as the control group for our subsequent case-control study.

Afterwards, to establish the conceptual and operational work hypothesis, we performed an observational, cross-sectional study design, describing perinatal outcomes of patients treated in our Diabetes and Pregnancy Unit.

Finally, a case-control study was performed to compare fetal thymus size in the insulin-dependent diabetic mothers and the non-diabetic controls. A total of 61 women with insulin-dependent diabetes and 122 controls were recruited. Informed consent was obtained from all patients. Thymus size was measured at three time points of the pregnancy, during the second and third trimesters.

Statistical analysis was performed using SPSS 20.0 software. Differences in thymus size were analyzed using a linear regression model, assuming that differences in size would be small between cases and controls. We considered results to be statistically significant if p-value was under 0.05.

RESULTS

As it was expected, thymus growth was exponential according to gestational age in general pregnant population, as it is in any other organ during intrauterine development (0,78 Vs 0,75%).

Thymus size was found to be statistically significantly smaller in the insulin-dependent mothers' group, compared to the control group. Similarly, fetal and maternal perinatal outcomes were worse than in the general population.

Significant differences in thymus size were not found between singleton and twin pregnancies, neither according to fetal sex and multiplicity or chorionicity in multiple pregnancies.

CONCLUSIONS

Measurement of fetal thymus size during ultrasound examination is recently becoming more popular. This study contributes to describe utility of fetal thymus measurement, which can be obtained in both single and multiple pregnancies at the fifth short-axis Yagel view of the fetal heart. Fetal thymus size increases exponentially between weeks 19 and 38 of pregnancy. Its measurement could be used as a marker of adverse fetal and maternal perinatal outcome.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. JUSTIFICACIÓN Y FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO

El timo es un órgano linfoide primario presente en prácticamente todos los vertebrados cuya función primordial es la de dar capacitación inmunológica a los linfocitos T, que son los máximos responsable de la respuesta inmune celular. A pesar de que se conoce el timo desde Egipto y Grecia antigua, este órgano sigue siendo uno de los más desconocidos en la medicina actual.

Los trastornos en el desarrollo tímico durante el periodo embrionario se asocian a muerte, anomalías congénitas cardíacas, defectos de la línea media cráneo-facial e inmunodeficiencia combinada severa. Sin embargo, son pocos los estudios que centran su interés en el papel del timo durante el periodo fetal más allá de la segunda mitad de la gestación.

Actualmente, con el desarrollo de los ultrasonidos, es posible diferenciar cada una de las estructuras fetales, por lo que en los últimos años se han desarrollado nomogramas aplicables en la práctica clínica habitual, para evaluar los patrones de crecimiento de cada una de las estructuras y órganos fetales. En este punto, la posibilidad de medir el timo fetal por ecografía y de conocer como se desarrolla durante la vida intrauterina nos permiten para diagnosticar aquellos casos de trastornos de crecimiento de éste órgano como la agenesia/hipoplasia congénita^{1, 2}, la hiperplasia o crecimiento tumoral asociado a algunas patologías autoinmunes, como la Miastenia Gravis³ o evaluar la "involución tímica" debida a una apoptosis de los timocitos corticales por activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) en respuesta a situaciones de estrés perinatal, como ocurre en los fetos de gestantes diabéticas insulino dependiente. Es sabido, que en estas pacientes sus recién nacidos presentan con frecuencia un peso elevado para su edad gestacional asociado a inmadurez multiorgánica: pulmonar, renal, intestinal, cerebral e incluso a

nivel de sistema inmunitario. Desde el punto de vista fisiopatológico la hiperglucemia materna induce hiperglucemia e hiperinsulinemia fetal. El incremento en la glucosa fetal se acompaña de un aumento en la síntesis de glucógenos, lípidos y proteínas. Todo ello se enmarca dentro de un estado anabólico exagerado que conduce a una hipertrofia e hiperplasia de la mayoría de los órganos fetales exceptuando, el cerebro y característicamente el timo.

Finalmente, el propósito de nuestro estudio se centra en comprobar si los fetos de gestantes en tratamiento insulínico presentan un desarrollo tímico por debajo del esperado para su edad gestacional como consecuencia de la “involución tímica”. Para la consecución de este objetivo se realiza en primer lugar una revisión de la literatura que recoja los trabajos y la metodología para medir el timo fetal por ecografía. Tomando en consideración los parámetros del tamaño tímico más utilizados, se realiza un estudio de reproducibilidad y se establecen los nomogramas de dichos parámetros en el segundo y tercer trimestre de gestación en embarazos únicos y múltiples y se estudian los factores fetales relacionados con el crecimiento tímico fetal. Para llevar a cabo este objetivo, se ha seguido una cohorte de gestantes durante el año 2007-2008, a las que se ha realizado una ecografía en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

Por otra parte, se describen los resultados materno-perinatales de las gestantes diabéticas atendidas en una consulta monográfica de diabetes y gestación desde su creación en 2005 y por último, se realiza un estudio de casos y controles en el que se compara el tamaño tímico de los fetos de las gestantes diabéticas insulínica y los fetos de gestantes sanas, pareados por edad gestacional.

2.2. HISTORIA DEL CONOCIMIENTO MEDICO ACERCA DEL TIMO

El timo es un órgano linfático mediastínico conocido desde el siglo I a. C. Existen dos teorías en relación al origen del término “*timo*” derivadas de Egipto y Grecia. Por una parte, en Egipto, la derivación *thimus* que significa "excrecencia verrugosa", se debe a su parecido con las flores de la planta de tomillo (apreciada por sus propiedades terapéuticas) con una mínima semejanza de lo que se visualiza macroscópicamente en su parénquima (Figura 1). Por la otra parte, en Grecia, *θύμος* (*thumos*) es “humo, espíritu”, por lo que se le vinculaba al alma. En efecto, en aquella época los médicos griegos creían que el timo era el asiento del alma y dada su proximidad al corazón y el halo de misterio que lo rodeaba, también creían que era el órgano del valor y del coraje ⁴.

La primera referencia conocida acerca del timo se atribuye a **Rufo de Éfeso** (98-117 d. C)⁵. Este anatomista griego (Figura 2) atribuye el descubrimiento del timo a los egipcios. Fue un estudioso de la anatomía interna de cada órgano y escribió hasta doce tratados de los cuales sólo algunos fragmentos han llegado hasta nosotros a través de otros autores griegos y árabes. En particular Rufo de Éfeso se dedicó al estudio del corazón, el páncreas y el timo y a él se atribuyen muchas de las nomenclaturas aún vigentes en el lenguaje médico actual.

Más adelante, el médico más famoso de la antigüedad, **Galeno de Pérgamo** (130-200 d. C) (Figura 3), atribuyó al timo un papel primario en la purificación del sistema nervioso. Este autor fue el primero en señalar que el tamaño del órgano cambiaba a lo largo de la vida de una persona⁶. Sin embargo el timo seguía siendo conocido como un “órgano de misterio”, apodo que se mantuvo durante casi dos milenios ^{5, 7}.

Figura 1. Representación gráfica de la planta del tomillo (*thimus vulgaris*)



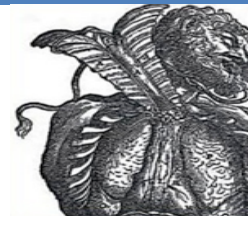
Figura 2. Retrato de Rufo de Éfeso (98-117 DC)



Figura 3. Galeno de Pérgamo (130-200 DC)



Figura 4. Andrés Vesalio (1514-1564). Representación de la cavidad torácica en la que se observa el timo a en un plano superior al corazón



Como en gran parte de las ciencias, incluida la medicina, las ideas con respecto a la anatomía y la fisiología del timo languidecieron desde la caída del Imperio Romano hasta el siglo XVIII. **Andrés Vesalio** (1514-1564) (Figura 4) escribió que el timo era simplemente un cojín de protección torácica durante la respiración ⁴.

Alrededor del 1700 la teoría predominante era que el timo de alguna forma regulaba la función pulmonar feto-neonatal y entonces era conocido como el "órgano de la respiración indirecta". De manera simplista el timo llenaba el espacio que posteriormente ocuparían los pulmones del neonato en crecimiento.

El anatomista y fisiólogo suizo **Félix Platter** (1536-1614) (Figura 5) fue el primero en acuñar una función clínica-patológica al timo como el responsable de la "*muerte súbita del neonato*" por compresión de dicho órgano sobre la tráquea.

Durante muchos años el avance en el conocimiento en cuanto a la anatomía y función tímica fue limitado. Tras la aparición del microscopio óptico especialistas entre los que destaca **William Hewson** (1739-1774) (Figura 6), padre de la hematología, publicó el primer tratado científico sobre el timo. En sus investigaciones en perros y terneros describió la evolución del tamaño del timo en la vida fetal e infantil, verificando las observaciones de Galeno. Este autor llega a la conclusión de que el timo formaba parte del sistema linfático, describiendo un entramado de túbulos que lo interconecta con otros tejidos linfáticos y las células presentes en el parénquima tímico.

En 1832 **Sir Astley Cooper** (Figura 7) publicó "*La anatomía de la glándula timo*" ⁸ y describió una gran variabilidad en el tamaño y morfología del timo a lo largo de la infancia reafirmando los conceptos de Hewson y a Galeno. Sin embargo, Cooper en desacuerdo con las opiniones previas en cuanto a la función del timo, declaró: "*That an important function must be performed by an organ . . . so large . . . and secreting abundantly, no one who duly considers the subject can for a moment hesitate to acknowledge; . . . I cannot subscribe to the opinion . . . [that] this Gland is designed merely to fill a space which the lungs . . . may be destined to occupy*" ⁴

Cabe destacar que de las 48 páginas del texto de Cooper, sólo tres estaban dedicadas a las enfermedades del timo.

Doce años, más tarde, **Sir John Simón** (1818–1897) (Figura 8) publicó el que iba a ser considerado como el mejor ensayo histórico sobre la estructura y la función del

timo, aunque en realidad no ofrecía nuevas observaciones y se apoyaban con mucho en el trabajo de Cooper. El autor concluye con el comentario ambiguo de que el timo es "*the sinking fund in the service of respiration*" y sin embargo, este tratado se convirtió en el trabajo de referencia en esa época en cuanto al estudio del timo. Más tarde, las crecientes mejoras introducidas en las lentes ópticas, permiten a **Hassall** (1817-1894) (Figura 9) y **Vanarsdale**, demostrar las diferencias histológicas entre el timo y el resto de órganos linfáticos. En 1849 a nivel de la médula tímica, estos autores describen las inclusiones formadas por capas concéntricas de células epiteliales conocidos como los corpúsculos de Hassall⁹.

Durante todo el siglo XIX los progresos en cuanto al conocimiento de la anatomía y función del timo, siguieron siendo limitados. De hecho, llegó a ser ampliamente aceptado que el timo no cumplía ningún propósito útil y que la hipertrofia o hiperplasia del mismo se asociaba con multitud de enfermedades pediátricas. **Rudolf Virchow** (1821-1902) (Figura 10) introduce el término "*asma tímica*", que décadas más tarde se transforma en "*muerte tímica*" recuperando el concepto de Plater en el que el timo era responsable de la muerte súbita del lactante, pero también se veía implicado en la asfixia paroxística, los cuadros sincopales y las depresiones respiratorias postquirúrgicas.

Otro concepto clínico-patológicos en el que se suscribe el papel del timo desde el punto de vista clínico, fue el "*status thymolymphaticus*", introducido por **Arnold Paltauf** (1860-1893). Esta condición describe aquellas situaciones en las que se observaba una hipertrofia de diversos tejidos linfáticos incluyendo el timo en las autopsias de los casos de muerte súbita.

Figura 5. Félix Platter (1536-1614)



Figura 6. William Hewson (1739-1774)



Figura 7. Sir Astley Cooper (1768-1841).



Figura 8. Sir John Simón (1818-1897)

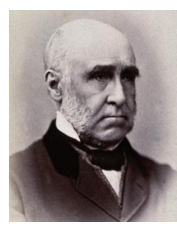


Figura 9. Arthur Hill Hassall (1817-1894)



Figura 10. Rudolf Virchow (1821-1902)



2.2.1. Importancia clínica histórica del timo: Papel en el asma tímica, muerte tímica y estado timo linfático.

Tal y como describimos anteriormente, hasta finales del siglo XIX, la mayoría de las publicaciones se centraron en tres condiciones clínicas en cuyo epicentro figuraba el timo: *el asma del timo, la muerte tímica y estado tímico-linfático* (Figura 11-13). Cabe destacar además, que diversas cuestiones sociales nutrieron el desarrollo de estas enfermedades de etiología incierta que se explicarán con más detalle posteriormente. Por una parte, crecía el interés de la salud pública por estudiar los problemas de morbilidad infantil, en el que se daba al timo un papel protagonista. Por otra, las tendencias médico-legales, el incremento de la natalidad y el desarrollo de la anestesiología y radiología tuvieron un papel esencial en el estudio tímico ^{10, 11}.

En la última mitad del XIX creció el conocimiento sobre la salud y las enfermedades en los niños. En particular, había una preocupación creciente por conocer todo lo relacionado con la muerte súbita del lactante, en cuya etiología, según el conocimiento hasta ese momento, figuraban los trastornos (anatómicos o constitucionales) del timo. Con un interés más práctico que científico, estos trastornos tímicos se siguieron utilizando como causantes de la "asfixia" en la muerte súbita del lactante y proporcionaron una conveniente y "social" absolución a situaciones de negligencia para madres y cuidadoras o en caso de asesinato cuando la muerte infantil era inexplicada (más tarde se acuñaría el término "*muerte de cuna*" y en el momento actual, síndrome de muerte súbita del lactante).

Figura 11. Asma tímico. Ilustración sagital de estrechamiento traqueal (flechas), debida al timo. En este caso, el estrechamiento traqueal es exagerado con la extensión del cuello. Th = thymus. Crotti A. The thymus gland. In: Crotti A, eds. Thyroid and thymus. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger, 1922; 607-693

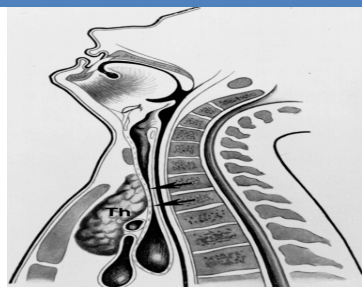
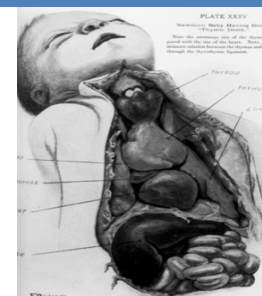


Figura 12. Fotografía que ilustra la técnica de irradiación del timo, ya sea para el estado tímico-linfático o el asma del timo. En esta fotografía, la cubierta de plomo laminado con ventana en el timo, no estaba presente para demostrar la relación del cono con el pecho.



Figura 13. Ilustración de la autopsia de un recién nacido fallecido por "muerte tímica". The thymus gland. In: Crotti A, eds. Thyroid and thymus. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger, 1922; 607-693



En esas cuestiones médico-legales, la percepción etiológica del timo ocupó un lugar destacado, apareciendo obligatoriamente en los documentos públicos como una de las causa específicas de muerte (en oposición a la previamente aceptada “*visita de Dios*”, término etiológico acuñado por la ideología religiosa reinante en la época) ¹⁰, ¹¹. En aquel momento estas ideas “*no científicas*” perpetuaron la creencia etiológica del papel del timo en las dos enfermedades pediátricas, *el asma del timo y estado tímico-linfático*, a pesar de la falta de pruebas y de existir evidencias contradictorias. La primera descripción conocida del asma del timo (también conocido como asma thymicum, asma de Kopp, laringitis estridulosa, y laringitis) se atribuyó a Kopp en 1830 ¹¹. La aceptación de la enfermedad fue rápida y ampliamente reconocida. Se atribuyó la muerte súbita en los niños a la oclusión de las vías respiratorias por el timo. Una de las primeras descripciones es especialmente sorprendente: “... *the child was sitting on the floor amusing itself. . . . They saw the little thing stoop forward suddenly, as though to play. . . . As it remained in that position, however, they went to it, took it up, and found it dead. It had perished suddenly, no doubt in on the paroxysms of laryngismus*” ¹²

Cabe decir que no era difícil identificar el timo en un neonato sano, con muerte súbita comparado con los que fallecen por enfermedades prolongadas y esta idea de que la compresión del timo era una causa de muerte, persistió durante al menos un siglo.

En la edición de 1924 de *Gestión del niño enfermo*¹³ (en el capítulo llamado "secreciones internas"), los autores afirmaron que el cuadro clínico de asma del timo era "*tan característico que una vez visto, era poco probable equivocarse*".

Esta clínica que se describe en el mismo texto, hacía referencia a que los paroxismos de estridor inspiratorio y espiratorio, cursaba con cianosis e incluso la muerte. Como se ha descrito, este punto de vista persistió a pesar de pruebas contradictorias, algunas citadas en ese mismo libro de texto. Los investigadores señalaban que muchos niños que murieron por otras causas tenían un timo aumentado y que sin embargo, en muchas muertes atribuidas al asma del timo, este en realidad no era muy grande¹⁴.

Aunque se insistió en la creencia de que el timo podría comprimir la vía aérea y producir muerte súbita, se fueron acumulando gradualmente pruebas en su contra. Entre otros varios investigadores, midiendo la glándula encontraban niños sanos que tenía un timo grande, a pesar de la falta de medición de la glándula supuestamente "*letal*" en la series anteriores^{14, 15}.

La culminación de esta tendencia la resumió Friedleben en 1858, que acertadamente declaró: "*No hay asma tímico.*"¹⁶

A pesar de estas investigaciones, la actitud predominante continuó siendo que el timo debía ser culpable de la muerte súbita, hasta el punto de que la edición de 1985 de *Dorland's Medical Dictionary* todavía contenía un listado para el asma de Kopp, que de forma concisa definía como "asma del timo"¹⁷.

Como se ha ido describiendo en el siglo XIX, se pensaba que muchas enfermedades tenían un origen "*constitucional*", como un regreso a los "*humores*" de la antigüedad. Así, se pasó de la creencia en el asma del timo a la entidad constitucional del estado tímico-linfático. De esta forma Paltauf, médico austríaco, en 1889 atribuyendo aún más el papel del timo como causante de la muerte infantil de etiología desconocida, aportó además de su papel compresivo, otra idea de la glándula más difícilmente refutable. Este autor describe con énfasis el estado tímico-linfático (también conocido como constitución linfática, constitución linfático-cloróticas, diátesis linfática, discrasia linfática, habito linfático, linfatismo, estado linfático, estado tímico y Timo-linfático)¹⁸. Este estado parecía deberse a un proceso subyacente productor del crecimiento del tejido linfoide, tanto a nivel tímico como sistémico, en cuyo seno

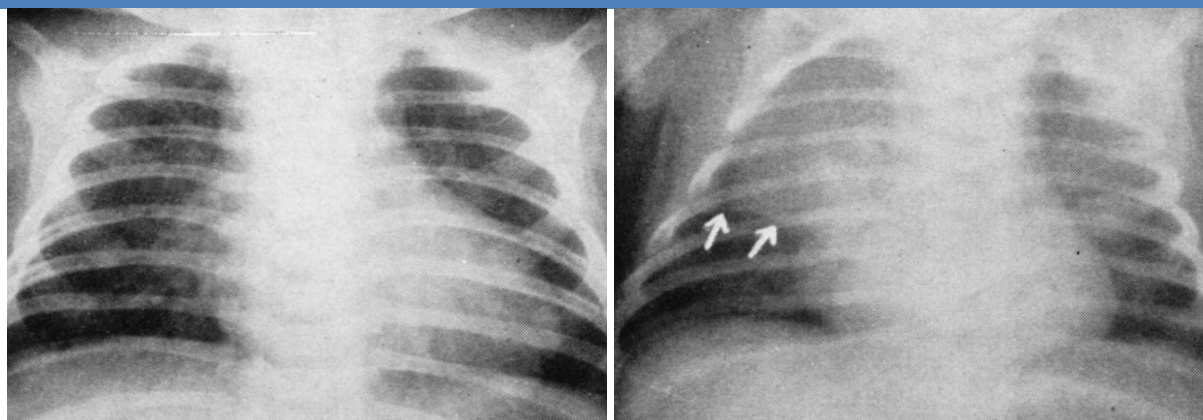
el signo más importante era la presencia de un timo aumentado de tamaño (pero en ningún momento se proporcionaron las mediciones reales). Este concepto difirió del asma del timo, porque la compresión de la vía aérea directa (concepto anatómico), no era una característica esencial y debían excluirse otras enfermedades potencialmente mortales o anomalías en la autopsia.

Esta noción de una predisposición a la muerte súbita, con el timo de nuevo como culpable fue rápidamente aprovechada por la profesión médica. Los afectados casi siempre eran bebés o niños pequeños que solían ser "*... Bien alimentados, pálidos, flácidos y más bien inertes y afeminados, con timo y las amígdalas grandes*"¹⁰, por lo contrario saludables. La muerte era repentina y en ocasiones inducida por el estrés leve. Este trastorno fue el principal foco de atención hasta la década de 1930. El estado tímico-linfático proporcionó una explicación a la muerte de los lactantes y niños que fallecieron durante la anestesia. Esta necesidad de tal explicación se debió al desarrollo de conceptos jurídicos en los cuales los médicos podían ser responsables de las muertes pediátricas.

Además, la radiología desempeñó un papel importante en el diagnóstico del asma del timo y estado tímico-linfático. El timo era descrito por radiología de tórax convencional como "*la presencia de una sombra triangular aumentada, por encima del corazón, con la base de triángulo coincidente con el borde superior del esternón*"¹³.

Esta técnica de imagen constituyó la principal herramienta para el diagnóstico del asma del timo y estado tímico-linfático. Incluso tras el diagnóstico radiográfico se defendió a menudo la timectomía, con una mortalidad próxima al 33%. Debido al papel del timo en la muerte intraoperatoria por depresión respiratoria refractaria al tratamiento convencional, otra de las recomendaciones menos extrema tras el diagnóstico radiográfico, fue evitar de por vida la anestesia general. Pero en términos generales la solución al asma del timo y el estado tímico-linfático era quirúrgica hasta la aparición de la radioterapia. Dado que el tejido tímico es sensible a la radiación, la radioterapia se convirtió en el método elegido de tratamiento de los trastornos de los niños.

Figura 14. Estudio radiológico del timo neonatal antes y después de la irradiación tímica.



Se objetiva en la figura de la izquierda, la desaparición de la timo después de la irradiación de un niño de 8 semanas de edad con los síntomas secundarios a la "ampliación" del timo, de acuerdo con el título original. En la figura de la derecha, las flechas en el punto inicial de la radiografía frontal marcan la atelectasia del pulmón derecho y el aumento del timo, un aspecto que hoy se sabe que es normal. Volvemos a destacar en la figura de la izquierda que tras cinco semanas después de la dosis de irradiación del timo, se observa que el timo es notablemente menor y que debido a ésto, tal y como explica el artículo el niño gozaba de una perfecta salud.

En 1907 Friedlander informó sobre el primer caso tratado con éxito y a partir de este momento, miles de niños fueron radiados de manera profiláctica y varios profesionales abogaron por la irradiación profiláctica a todos los recién nacidos.

Sin embargo con el desarrollo de la especialidad, los radiólogos pediátricos fueron los primeros en afirmar que un timo normal podría crear una gran sombra en la radiografía de tórax sin mayor implicación clínica y además comienza a aparecer una incidencia elevada de cáncer de tiroides y leucemia en los pacientes previamente radiados de forma profiláctica (Figura 26).¹⁹

De hecho en 1974, John Caffey afirmó que *"destruir el mito del timo"*, fue una de las contribuciones más importantes en el campo de la medicina. Continuó diciendo *"... la mayoría de los errores que he visto, no son porque no se conozca la enfermedad, sino porque no sabía que estaba mirando a la normalidad"*. Este sentimiento resume brevemente los casi tres cuartos de siglo en los que se presuponía un estado tímico-linfático. En la primera edición de su libro de texto en 1945, Caffey proclamó *"... una relación causal entre la hiperplasia de timo y la muerte súbita inexplicada han sido completamente refutadas . . . La irradiación del timo... es un procedimiento irracional en todas las edades "*²⁰.

A pesar de estas opiniones tan contundentes, continuaban apareciendo datos controvertidos en cuanto a la funcionalidad de este órgano. Después de la desaparición del estado tímico-linfático, era evidente que dada su localización el timo se encontraba "en medio del camino" a la visualización de las estructuras cardiovasculares. Bajo esta premisa, ya desde la década de 1940, se administraron esteroides a los niños para reducir el tamaño del timo y tener una mejor visualización del corazón y grandes vasos, aunque esta práctica clínica no fue defendida por toda la comunidad científica ²¹.

Una cuestión más controvertida era la asociación de un timo cervical con estrechamiento de las vías respiratorias, como se demostró con imágenes de resonancia magnética ^{22, 23} y que recuerdan el cuadro clínico de "asma del timo".

A pesar de lo anterior, no todos los hallazgos en el estudio del timo centraban su interés en implicarle como protagonista en cuadros clínicos. La importancia de este órgano y su papel fundamental en el sistema inmune fue descubierto en 1961 por Jacques Miller, mediante la extirpación quirúrgica del timo a ratones de 3 días de vida y la observación de la consiguiente deficiencia en la población de linfocitos, conocidos después como células T²⁴. Como es sabido, los avances en esta materia han permitido conocer la función del timo en la maduración de las células T.

Múltiples hechos avalan la participación de este órgano en los llamados síndromes de inmunodeficiencias, ya sean congénitas como en el Síndrome de Di George o adquiridas, como tras la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Queda además por conocer cuál es el papel que juega este órgano en el desarrollo de los procesos linfoproliferativos durante la infancia.

2.3. TIMO

2.3.1. Anatomía

Es un órgano linfoide primario impar, situado a nivel mediastínico que se extiende craneal hacia el borde inferior del tiroides y caudal hasta el cuarto cartílago costal. El timo está situado por detrás del esternón y por delante de los grandes vasos y el pericardio (Figura 15). Está compuesto fundamentalmente por dos lóbulos que se diferencian en tamaño y en muchos individuos el lóbulo derecho se superpone al lóbulo izquierdo. Los lóbulos a su vez, se componen de numerosos lobulillos, que están separados por tejido conectivo. Cada lóbulo está compuesto por una corteza celular densa y una capa interna, la médula. Al nacimiento alcanza hasta 5 cm de largo, 4 cm de ancho y 6 mm de espesor y un peso de 12 a 14 g. El peso absoluto del timo alcanza su pico máximo en la pubertad (media 34 ± 15 g entre los 10 y 15 años) (Figura 16). Posteriormente, comienza a involucionar y en la edad adulta puede aparecer como pequeñas islas de tejido tímico cubiertos de grasa y rodeado por la cápsula amarillenta.

Figura 15. Localización tímica habitual, relaciones anatómicas y vascularización.

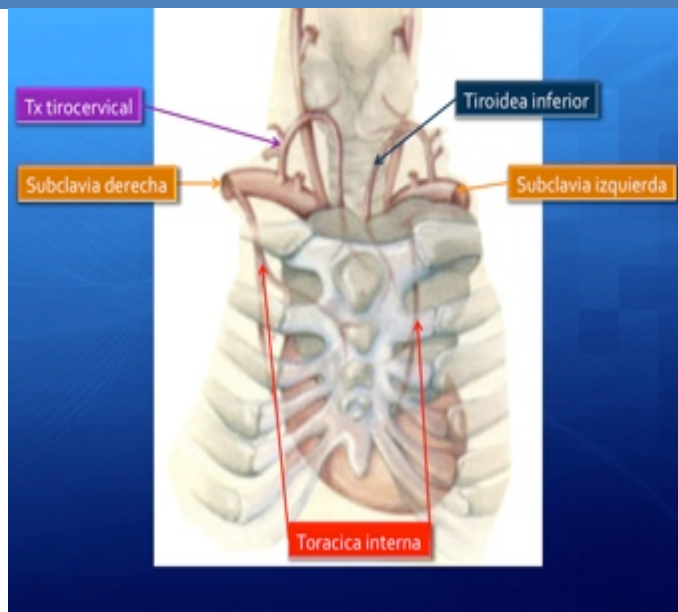
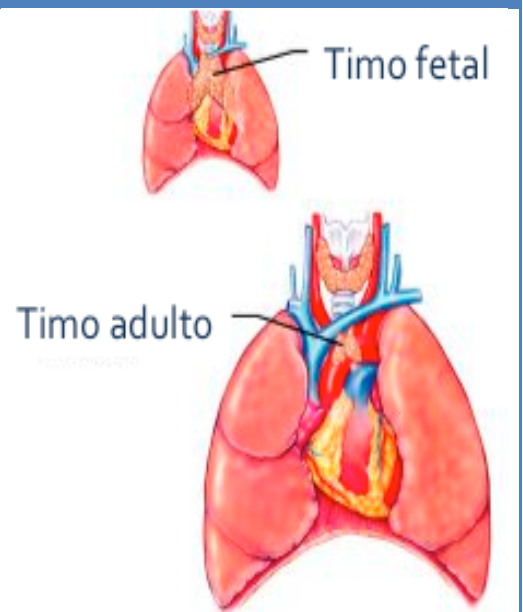


Figura 16. Relación del tamaño tímico fetal y del adulto. Pueden observarse ambos lóbulos tímicos localizados en el plano anterior a la salida de los grandes vasos supracardíacos.



2.3.2. Desarrollo tímico embrionario y timopoyesis

A partir de la 5ª semana del desarrollo embrionario, comienzan a aparecer invaginaciones endodérmicas a nivel del 3º arco faríngeo hacia la porción anterior y caudal del mediastino, por encima de los grandes vasos que salen del corazón, dentro de un mesénquima en desarrollo originado de la cresta neural (Figura 17). Desde un primer momento, las células procedentes del epitelio endodérmico, pasan a conformar la porción medular tímica, mientras que las células procedentes del mesénquima forman la parte cortical. Ambas partes están separadas por una porción cortico medular a modo de interfase, donde más adelante aparecen vasos sanguíneos para perfundir dicho órgano. Previo a ésta vascularización, desde la 6ª semana del desarrollo embrionario, las invaginaciones procedentes de los arcos faríngeos migran hacia un plano caudal y anterior, donde se fusionan ambos lóbulos alrededor de la 9ª semana (Figura 18).

En adelante, células linfoides procedentes de centros linfopoyéticos primarios (hígado y médula ósea), colonizan dichos lóbulos y comienzan a diferenciarse hasta la 16ª semana conformando los folículos linfoides. A partir de este momento, confluyen a nivel tímico los dos componentes celulares más importantes: las células epiteliales procedentes de las invaginaciones endodérmicas y las células linfoides de estirpe T (timocitos). En el seno del timo, los linfocitos T (timocitos) maduran y adquieren plena competencia inmunológica (timopoyesis).

El proceso de timopoyesis implica la migración de los timocitos inmaduros desde la corteza (que constituye un 85% del timo) a la zona medular. Por tanto en la médula encontramos los linfocitos T con competencia inmunológica, tras sufrir durante la migración complejos procesos celulares que implican desarrollo, selección y diferenciación, orquestados por las células epiteliales que actúan como células nodrizas²⁴⁻²⁶. Este proceso de capacitación inmunológica de los linfocitos T continúa ocurriendo prácticamente hasta la edad adulta. Sin embargo ya en la pubertad el crecimiento tímico alcanza su máximo desarrollo y a partir de este periodo comienza a involucionar.

Figura 17. Embriogénesis tímica a partir del 3º arco faríngeo desde la 5ª semana del desarrollo embrionario.

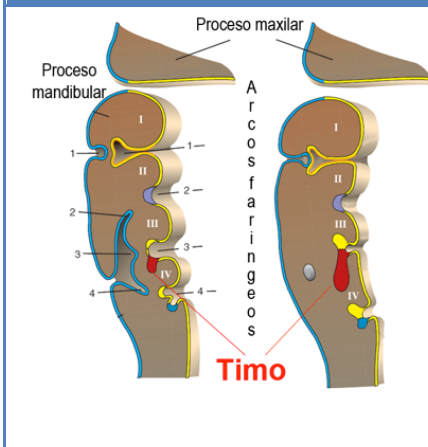
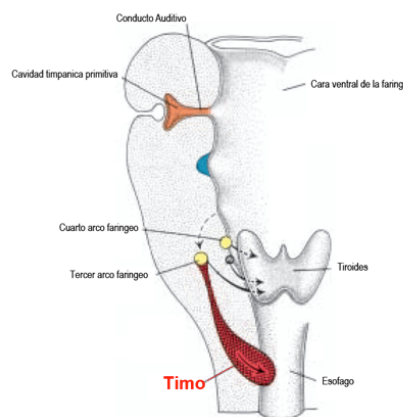


Figura 18. Proceso de migración del tejido tímico hasta alcanzar su localización habitual a nivel mediastínico.



2.3.3. Histología

Tal y como se ha descrito, el timo consta de dos lóbulos (Figura 16). Una capa de tejido conectivo envuelve y mantiene unidos los dos lóbulos tímicos, mientras que una cápsula de tejido conectivo delimita por separado cada lóbulo; de ella surgen tabiques (trabéculas) hacia el interior y los dividen en lobulillos. Cada lobulillo consta de una corteza (superficial) y médula (profunda) (Figuras 19 y 20). La corteza está compuesta de células epiteliales denominadas epiteliales reticulares que rodean a grupos de linfocitos y macrófagos. La médula contiene ante todo células epiteliales reticulares, además de linfocitos muy dispersos. En la médula pueden observarse los característicos corpúsculos del timo (o de Hassall), que son capas concéntricas de células epiteliales reticulares aplanadas y llenas de gránulos de queratohialina y queratina.

Hasta la 6ª semana, el timo es principalmente de origen epitelial. Como se ha descrito, más adelante éste órgano se convierte en una red de comunicaciones entre epitelio-mesenquima y las células linfoides están en constante crecimiento y diferenciación (los linfocitos de la corteza se consideran inmaduros mientras que los de la médula son los que finalmente dejarán el timo para poblar los órganos linfoides secundarios).

La arquitectura compleja del estroma tímico depende de la comunicación intercelular. En fases precoces del desarrollo, las células fibroblásticas controlan la diferenciación de las células mesenquimales para conformar un compartimento epitelial regular y estructurado. En función de las interacciones de timocitos en desarrollo con las células del estroma, se crean microambientes distintos que permiten que se produzcan todos los pasos en la timopoyesis (Figura 21). Interesa destacar que la falta de señales de inducción de células T en desarrollo, impide la formación de los microambientes distintos cortical y medular. Por consiguiente, la falta de un compartimento normal del estroma impide la ordenada maduración de los timocitos y el establecimiento de la tolerancia a lo propio²⁷⁻²⁹. Por el contrario, diversos modelos experimentales de autoinmunidad, como la enfermedad de Chagas, esclerodermia, lupus eritematoso y la diabetes insulino-dependiente, se han correlacionado con una evidente desorganización de la arquitectura del estroma del timo³⁰.

El timo adquiere su capacidad de funcionamiento sólo cuando la corteza y la médula se han diferenciado entre la 12 y 16 semanas de gestación. A partir de aquí, las células del timo son de tres tipos principales: timocitos morfológicamente similares a los linfocitos de sangre, células fagocíticas del retículo y células epiteliales reticulares.

Figura 19. Aspecto macroscópico del timo. Feto de 60 días. Corte longitudinal. Timo con apariencia cavitaria. Vasos sanguíneos y trabéculas formando pseudolobulillos. HE 100x.

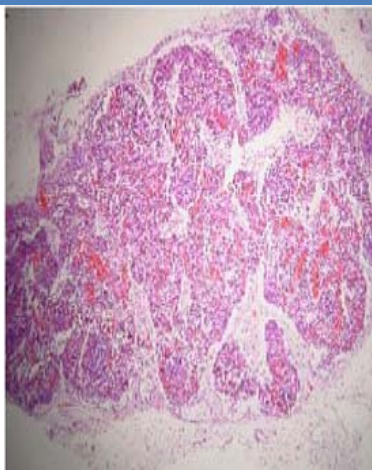


Figura 20. Corte histológico del timo. Se distinguen la corteza y la médula así como la localización habitual de los vasos sanguíneos. Nótese la zona cortical más densa y la zona medular menos poblada de linfocitos.

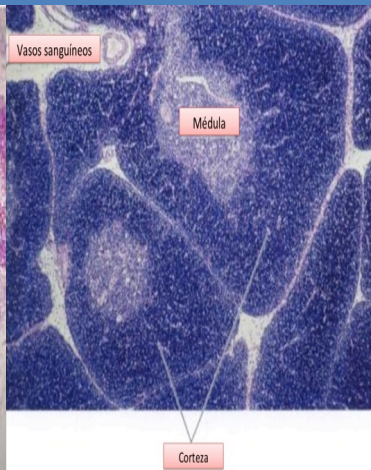
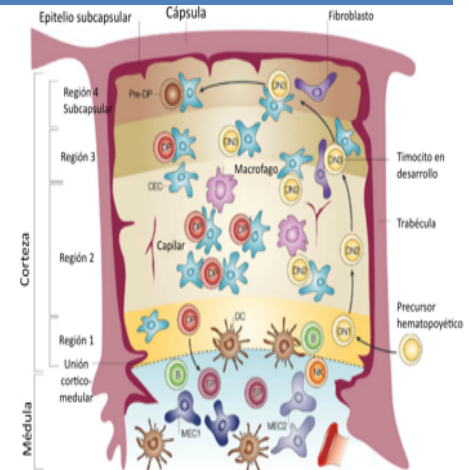


Figura 21. Estructura celular del timo. Proceso de adquisición de competencia tímica en base a la localización.



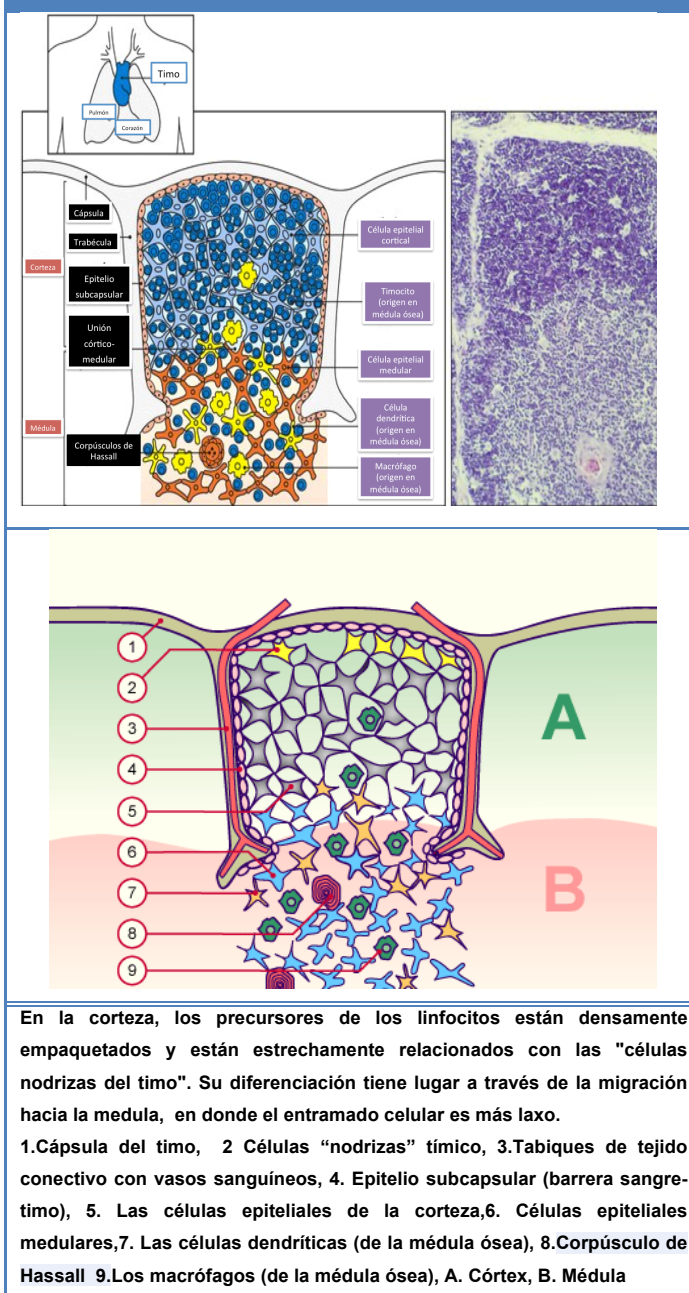
2.3.3.1. Corteza

Como se ha descrito, la porción cortical se compone principalmente de células linfoides, embebidas en un entramado de finas ramificaciones formadas por las células epiteliales reticulares, que se continúa hasta la porción medular. A este nivel se localizan los primeros eventos en el desarrollo de los timocitos, en donde se lleva a cabo la reordenación y selección positiva del gen receptor de células T, por el que los linfocitos son capaces de reconocer antígenos extraños (Figuras 19-21).

2.3.3.2. Médula

En la parte medular, la porción reticular es mucho más gruesa y las células linfoides son relativamente menores en número. A este nivel se encuentran los corpúsculos de Hassall que se componen de una masa central, con una o más células granulares y una cápsula formada por células epiteliales. Cada folículo está rodeado por un plexo vascular, cuyos vasos pasan al interior y se irradian desde la periferia hacia el centro, formando una segunda zona sólo dentro del margen de la parte medular. En el centro de la porción medular hay pocos vasos y son de tamaño minúsculo. En

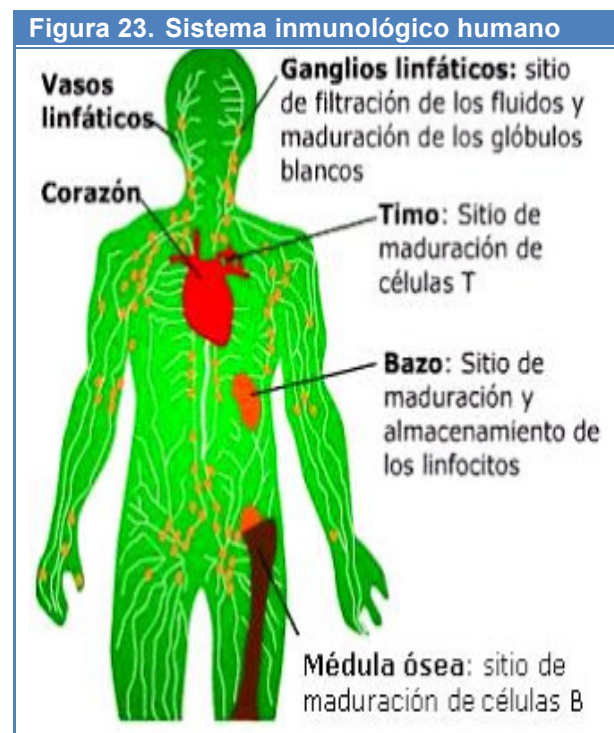
Figura 22. Descripción histológica, citológica y funcional del timo. Proceso de capacitación tímica de los linfocitos T



la médula se producen los últimos acontecimientos en el desarrollo y capacitación inmunológica de los timocitos. Cabe destacar que los linfocitos T que llegan a la médula ya han superado con éxito el reordenamiento del gen del receptor T en la selección positiva y han sido expuestos a antígenos propios por el que tras la selección negativa, las células reticulares eliminan los timocitos capaces de disparar la respuesta inmunológica por activación de antígenos propios. La médula está especializada para permitir a los timocitos someterse a nuevas rondas de selección negativa y eliminar las células T-reactivas incluso tras el nacimiento (Figura 22).

2.3.4. Función del timo fetal

Es un órgano linfoepitelial de origen ectoendodérmico, el primero en aparecer entre todos los órganos linfoides y responsable de la capacitación inmunológica de los linfocitos T. Los linfocitos T constituyen el 60-70% de los linfocitos circulantes y el 55% de los linfocitos del bazo. La localización en el bazo ocurre específicamente en las zonas periarteriolas, en la pulpa roja y en los sinusoides, pero en todos los órganos linfoides podemos encontrar linfocitos T coordinadores indirectos o actores directos de la defensa celular del organismo (Figura 23).



Clásicamente la función del timo ha estado relacionada con el rechazo de trasplantes, las reacciones de hipersensibilidad y la reacción de injerto contra huésped. Esta última consiste en la capacidad de los linfocitos T maduros, transfundidos de un individuo sano a otro inmunosuprimido para rechazar al nuevo huésped. También es función del timo coadyuvar en la respuesta humoral contra algunos antígenos. Estas funciones así descritas son un buen resumen de la

respuesta inmune celular, pero hoy sabemos mucho más sobre los mecanismos celulares y moleculares responsables de estas funciones. La falta de timo en una edad temprana como en el síndrome de Di George³¹ o tras la extirpación quirúrgica, provocan una severa inmunodeficiencia y una elevada susceptibilidad a la infección³².

También el timo puede considerarse como un órgano del sistema endocrino y por tanto una glándula endocrina, ya que secreta hormonas y otros factores solubles que además de controlar la producción y maduración de los linfocitos T en el timo, regulan la actividad y las interacciones de las células T en los tejidos periféricos. Se conocen tres polipéptidos con características hormonales, secretados de este órgano, que son la timolina, la timopoyetina y el timosín a1.

El "stock" de los linfocitos T se construye en la vida temprana, por lo que la función del timo en el adulto se reduce. Por ello la glándula es apenas identificable en los adultos, aunque sigue funcionando como una glándula endocrina importante para la estimulación del sistema inmunológico.

Desde antes del nacimiento se pueden demostrar linfocitos capaces de efectuar una reacción de injerto contra huésped. Se ha comprobado en animales de experimentación, que el trasplante intrauterino (allogénico o xenogénico) de células, en un periodo previo a la 16ª semana (periodo pre inmune), alcanza un mayor porcentaje de injertos de forma inversamente proporcional a la edad gestacional. Más allá de éste periodo, debido a la adquisición de inmunocompetencia tras la diferenciación tímica, se asocia con mayor posibilidad de rechazo inmunológico, menor porcentaje de injerto y en definitiva, fracaso del trasplante³³⁻³⁵.

Todo esto atribuye al timo su papel primordial en la capacidad del feto para tolerar o rechazar antígenos presentes en el medio intrauterino. En estudios humanos se ha demostrado que al nacimiento los linfocitos T tienen capacidad de rechazar injertos y de responder contra mitógenos de linfocitos T como la fitohemaglutinina y la concanavalina A. Por el contrario la timectomía en animales de experimentación conduce a no rechazo, no reacción de injerto contra huésped, no reacción de hipersensibilidad retardada y a defecto parcial en la producción de anticuerpos.

La reacción de hipersensibilidad retardada en animales de experimentación se puede demostrar con tuberculina, con toxina diftérica, con dinitrofenol y con

gammaglobulina humana. La fitohemaglutinina inoculada en forma intradérmica, da lugar a una infiltración de basófilos similar a la llamada hipersensibilidad basofílica cutánea descrita por algunos autores en mamíferos.

La enfermedad de injerto contra huésped tiene un excelente modelo en las aves: si inoculamos a un embrión en forma intravenosa o en la cavidad alantoidea, linfocitos T alogénicos (de otro individuo de la misma especie) podemos esperar que se presente esplenomegalia y focos de infiltrado linfoide en la membrana corioalantoidea y muerte del embrión en 5 a 6 días. Se trata de un ataque del injerto inoculado, contra las células hematopoyéticas del receptor.

La inmunidad celular también es susceptible de estudio con el cultivo mixto de linfocitos in vitro; se trata ni más ni menos que de un modelo de la reacción de rechazo o de injerto contra huésped. Los linfocitos de un individuo mezclados en el mismo tubo de ensayo con linfocitos de otro individuo alogénico, reaccionan con proliferación acelerada al reconocer los antígenos de histocompatibilidad extraños.

Los linfocitos T citotóxicos o Tc los encargados de la detección y la destrucción de células infectadas por virus o células tumorales, están restringidos genéticamente lo que equivale a decir que sólo reconocen y destruyen células modificadas del mismo huésped o de otro muy parecido desde el punto de vista de la histocompatibilidad. Obviamente, para un correcto equilibrio el sistema inmune tiene que reconocer tanto lo extraño como lo propio.

Finalmente, otra función de los linfocitos T tiene que ver con la activación de los macrófagos. Los monocitos y macrófagos pueden fagocitar y destruir agentes invasores en forma inespecífica, pero esa función es mucho más eficiente cuando los macrófagos, bajo la influencia de linfoquinas producidas por los linfocitos T (que son el producto de la respuesta inmune celular, como los anticuerpos producidos por los linfocitos B, son el producto de la respuesta inmune humoral), logran un estado de activación que conlleva un aumento de tamaño, de actividad metabólica y de capacidad destructora. Con la intención de poder alcanzar un equilibrio en la respuesta celular, los linfocitos T supresores (Th o T helper), son los encargados de activar y/o desactivar todas y cada una de las respuestas dependientes del sistema inmune celular e incluso de modular la respuesta llevada a cabo de los linfocitos B en su función humoral.

Adicionalmente a la función inmune, al timo se le ha demostrado una función hematopoyética con base en la presencia de precursores eritroides muy tempranos, al igual que el bazo, el hígado y el saco vitelino.

Tal y como venimos diciendo, la principal función del timo es la de producir linfocitos T. En el timo tiene lugar un proceso de aprendizaje de los linfocitos para que reconozcan las células del organismo y sean a su vez capaces de reaccionar con antígenos extraños (Figura 22). Los linfocitos que no cumplen ambas funciones, son eliminados por los macrófagos. Una vez que adquieren esta competencia inmunológica, los linfocitos T son liberados al torrente sanguíneo llegando finalmente a los ganglios linfáticos, al bazo, a las amígdalas y a las placas de Peyer.

En conjunto este órgano es responsable de:

- Desarrollo de Linfocitos T inmunocompetentes: Th y Tc.
- Proliferación de clones LT maduros vírgenes.
- Auto tolerancia inmunológica.
- Función endocrina.
- Hematopoyesis fetal.

2.3.5. Estudio del timo por técnicas de imagen.

Tras el nacimiento por sus dimensiones y situación, el timo no se puede palpar y habitualmente no es un órgano visible en las radiografías cervicotorácicas ³⁶ (Figura 24). Por el contrario sus tumores benignos o malignos se manifiestan en las radiografías en forma de opacidades de volumen variable, a veces medias pero por lo general lateralizadas. Como el órgano mismo, estas opacidades son altas, medianas o bajas, algunas descienden hasta el nivel de las raíces pulmonares, pero vistas de perfil, son siempre anteriores.

Por cateterismo venoso braquial se ha podido llegar a las venas tímicas que terminan en la vena braquiocefálica izquierda (Figura 15) y a este nivel se puede retirar sangre para la numeración e identificación de los linfocitos o bien para opacificar las venas en este punto.

El timo se puede observar directamente por mediastinoscopia y de forma simultánea se puede extraer material para biopsia. Pero los avances en otras técnicas diagnósticas como la ecografía, la tomografía y la resonancia magnética nuclear también hacen posible su visualización (Figura 25) ³⁷.

El desarrollo en el estudio ecográfico prenatal ha permitido identificar múltiples órganos fetales a lo largo de la gestación. Como veremos más adelante, Felker et al fue el primero en describirlo y a partir de los hallazgos descritos por este autor, se ha observado un creciente interés por el estudio tímico puesto de manifiesto en numerosos trabajos publicados en los últimos años ^{2, 37-44}.

Figura 24. Localización del timo en el neonato. Imagen radiológica de un recién nacido donde se destaca el límite derecho de este órgano.



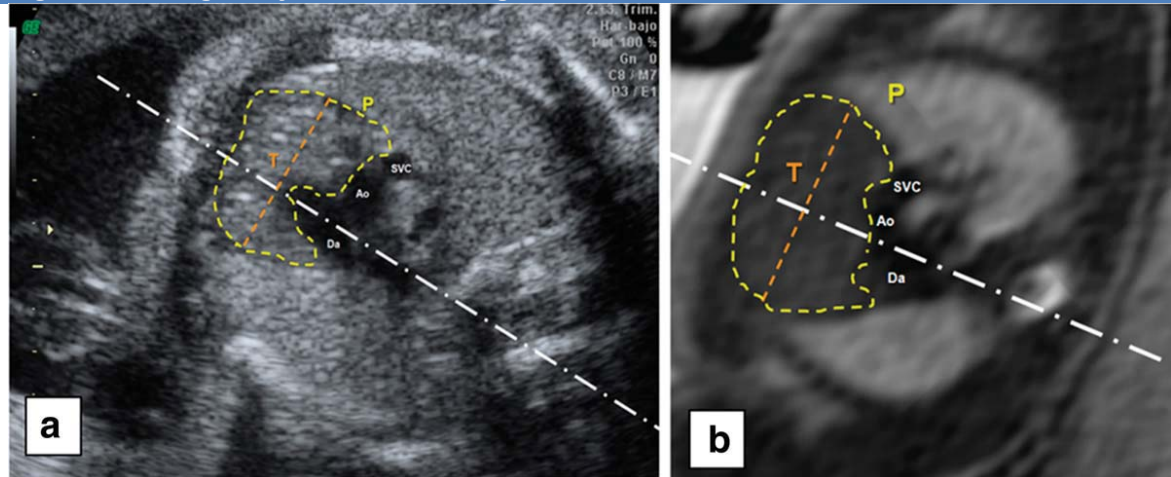
Figura 25. Ecografía y Resonancia Magnética Nuclear del timo fetal.

Imagen ecográfica (a) y de resonancia magnética nuclear (b) del timo feta. Para estandarizar las medidas tímicas con ambas técnicas, en primer lugar se obtiene un corte axial a nivel del tórax fetal que muestra claramente el esternón, la columna vértebra, aorta (Ao), conducto arterioso (DA) y vena cava superior (SVC). Se traza una línea que vaya desde la columna hasta el esternón y utilizando una medida perpendicular se obtiene el diámetro tímico transversal (T). A este mismo nivel se bordea todo el contorno tímico diferenciándolo del parenquima pulmonar para obtener el perímetro tímico (P)³⁷.

2.3.6. Estudio del crecimiento fetal mediante ecografía.

El crecimiento fetal entendido como signo indicador de bienestar fetal, ha sido preocupación y fundamental motivo de interés del obstetra y del pediatra desde hace décadas. El crecimiento fetal es un proceso complejo en virtud del cual, a partir de una única célula, se forma un ser pluricelular con órganos y tejidos bien diferenciados. Dicho crecimiento, como determinante del bienestar fetal, está condicionado básicamente por dos fenómenos: la provisión materna de substratos y la transferencia placentaria de los mismos, gobernados por la capacidad intrínseca del propio feto a través de su genoma, su capacidad de maduración a lo largo de la gestación y su interacción con el medio ambiente.

La gestación humana normal dura aproximadamente 40 semanas y el recién nacido alcanza un peso promedio de 3.500 gr y una longitud de 50 cm^{45, 46}. El crecimiento celular se ha dividido en tres fases. La fase inicial de hiperplasia se produce durante las primeras 16 semanas y está caracterizada por un incremento rápido en el número de células. Durante la segunda fase, que se extiende hasta la semana 32, existe tanto una hiperplasia como una hipertrofia celular, esta última caracterizada por un aumento del tamaño celular. Pasado este periodo, el crecimiento fetal se realiza mediante una hipertrofia celular y es durante esta fase cuando se produce un

mayor almacenamiento y depósito de glucógeno. El peso fetal se incrementa progresivamente durante las tres fases: 5gr/día hasta la semana 15, entre 15-20 gr/día hasta la 24 y entre 30-35gr/día hasta la semana 34.

Son muchos los factores implicados en el proceso del crecimiento fetal y de todos y cada uno de sus órganos, si bien los mecanismos celulares y moleculares precisos para este desarrollo no se conocen con exactitud o son pobremente entendidos. En las fases precoces de la vida fetal, el determinante mayor del crecimiento es el genoma fetal y su capacidad para dividirse, pero según va avanzando la gestación adquieren una mayor importancia para el crecimiento celular factores ambientales, nutricionales y hormonales que se constituyen todos ellos en los pilares del bienestar fetal.

Los valores antropométricos elaborados en 1963 por Lubchenco, en Denver ⁴⁷, ajustados en relación a las variables sexo, talla y etnia, constituyen la base del estudio del crecimiento fetal a cada semana de la vida intrauterina. La distribución y elaboración de percentiles de peso por edad gestacional, ha hecho posible el estudio y seguimiento normalizado del desarrollo fetal. Posteriormente han sido elaboradas y publicadas muchas otras tablas antropométricas; para el presente trabajo y dada la elevada casuística del HGUGM se han utilizado, como referencia tablas antropométricas específicas elaboradas en base a la población atendida en el HGUGM ^{48, 49}

Para estudiar el crecimiento desde el primer trimestre, la introducción de la ecografía transvaginal ha facilitado la visualización de los cambios anatómicos acaecidos durante el periodo menstrual y el primer trimestre de gestación, de tal manera que puede diagnosticarse y seguirse el lugar donde ocurre la implantación, determinar la corionicidad, así como el número de embriones, su morfología y datar de una forma más exacta el período gestacional durante el primer trimestre ^{46,50}. El saco gestacional puede ser detectado entre los días 15 y 21 post fecundación como una imagen econegativa esférica de 2-3 mm de diámetro, dentro del espesor endometrial. El saco vitelino es la primera estructura inequívocamente embrionaria que puede ser visualizada por ecografía, flotando en el espacio extracelómico dentro del saco gestacional a partir de la semana 3 post fecundación ⁵¹. Por el contrario, el saco amniótico no se visualiza claramente por ecografía hasta la semana 6 post

fecundación. Aparece como una membrana que se expande alrededor del embrión y termina por obliterar la cavidad extracelómica al final del primer trimestre ⁵². Para poder acumular líquido, el saco amniótico tiene que ser prácticamente impermeable. El amnios crece al mismo tiempo que el embrión, expandiéndose hasta que lo envuelve por completo, excepto en la región umbilical, donde emerge el pedículo de fijación del saco vitelino. Este crecimiento del amnios origina un tubo constituido por membranas amnióticas que rodean a dichas estructuras que dará lugar al futuro cordón umbilical. A medida que se alarga el cordón umbilical se estrecha el conducto vitelino, persistiendo un pequeño remanente pisiforme del saco vitelino en la vaina umbilical.

El cálculo de la edad gestacional es fundamental para una correcta valoración del crecimiento fetal. La medida de la longitud cráneo-nalga durante el primer trimestre de gestación es el parámetro habitualmente más utilizado para datar el embarazo ⁵³. En el segundo y tercer trimestre, el diámetro biparietal, la longitud del fémur y la circunferencia abdominal son los parámetros más extendidos en la práctica clínica habitual para valorar el crecimiento del feto ^{54, 55}. Como medidas que permiten datar la gestación durante el segundo trimestre la precisión de éstos parámetros oscila en torno a 1,2 semanas y si bien durante el tercer trimestre estas medidas son válidas, hemos de tener en cuenta que su precisión es menor, en torno a las 3 semanas.

La aparición y desarrollo de la ecografía ha supuesto, en las tres últimas décadas, una herramienta fundamental en el estudio y control del crecimiento y/o bienestar fetal. Sin embargo, hemos de diferenciar y no es fácil en muchas ocasiones, aquellos fetos con un crecimiento fetal correcto pero “elevado peso para edad gestacional” de aquellos “fetos macrosómicos”, al igual que los fetos con un crecimiento correcto pero “*pequeño para su edad gestacional*”, de aquellos otros que realmente tienen un “*crecimiento fetal restringido*”, denominado clásicamente crecimiento intrauterino retardado (CIR)⁴⁵. Estas cuatro situaciones extremas, las dos primeras por ser fetos grandes y las otras dos por ser fetos pequeños, son entidades clínicas distintas con implicaciones muy diferentes. Aunque no vayan a ser condiciones a tomar en cuenta en esta Memoria, es importante tomar en consideración que dentro de la patología diabética gestacional, el crecimiento fetal elevado, es decir, encontrarnos con fetos con percentiles de peso para su edad

gestacional por encima del percentil 95 suele ser lo más habitual, sobretodo en pacientes con DM 1 sin un buen control glucémico. De igual forma, la posibilidad de encontrar un crecimiento intrauterino restringido suele estar aumentado también en estas pacientes por encima del riesgo poblacional, debido a su asociación con insuficiencia placentaria, vasculopatía materna y/o preeclampsia.

Existen múltiples fórmulas aplicables para el cálculo del peso fetal estimado por ecografía, debiendo tenerse en cuenta que la predicción del peso será más fiable cuanto más cercana esté la ecografía a la fecha de parto; una medida importante de esta fiabilidad es el intervalo de confianza del 95% (IC95) ⁵⁴. La exactitud de las fórmulas utilizadas aumenta a medida que lo hace el número de partes corporales medidas, hasta tres. Basándonos en estas medidas, la predicción del peso con ecografía tiene un IC95 de al menos $\pm 15\%$. La fórmula empleada de forma habitual en nuestro medio es la fórmula de Hadlock, que se aplica cuando se conocen las tres mediciones y se calcula en base al algoritmo:

$$\text{Log}_{10}(\text{PFC}) = 1,4787 - 0,003343 \text{ CA} \times \text{LF} + 0,001837 \text{ DBP}^2 + 0,0458 \text{ CA} + 0,158 \text{ LF}$$

siendo PFC el peso fetal calculado en gramos; DBP el diámetro biparietal en cm.; CA la circunferencia abdominal en cm.; y LF la longitud del fémur en cm ⁵³⁻⁵⁵.

La identificación prenatal de un feto macrosoma o de un crecimiento fetal restringido ayuda a prevenir y minimizar su morbimortalidad. Sobre todo en los casos de crecimiento fetal restringido, la metodología Doppler aplicada al estudio de los vasos umbilicales permite una valoración del bienestar fetal que puede ayudar al obstetra a identificar a los fetos pequeños en situación de riesgo, ya que permite diferenciar los verdaderos casos de crecimiento fetal restringido de los fetos pequeños para su edad gestacional, pero sanos ⁵⁶.

2.4. INVOLUCIÓN TÍMICA

La involución del timo es un evento característico del envejecimiento en humanos y animales. Sin embargo, dicha involución puede producirse en cualquier etapa de la vida y se ha relacionado con la pérdida en la regulación de la función inmune y como consecuencia directa con una mayor susceptibilidad a la infección, al cáncer y a un estatus proinflamatorio^{26, 36, 57}.

Tal y como se ha descrito, los estudios anatómicos señalan que el timo alcanza su máximo peso en la madurez sexual. Después de la pubertad hay una involución del tamaño tímico. A la edad de 40 o 50 años, la masa tímica representa el 5 a 10% de la masa original. El máximo peso del timo en ratón (aproximadamente 70 mg) ocurre a las seis semanas de edad, coincidiendo con el tiempo de su maduración sexual. A los seis meses, cuando el ratón ha completado solo un cuarto o menos de su vida, el peso del timo ha disminuido a sólo 5 mg⁵⁸⁻⁶⁰.

Se han descrito dos tipos de involución tímica, una *involución aguda* en respuesta al estrés y una *involución crónica* asociada al envejecimiento, aunque esta división resulta meramente simplista pues existen estados de estrés crónico que se traducen en involución no asociada a la senectud. Por una parte, en la involución aguda, es sabido que este órgano es muy sensible al estrés externo, como infecciones agudas, malnutrición, cirugía, antibióticos u otros fármacos y al estrés fisiológico, como el embarazo, lactancia, muda en las aves y metamorfosis en los anfibios^{59, 61}. Con frecuencia, la recuperación ocurre tras cesar el estrés de forma inmediata. Sin embargo, se desconoce el efecto de un estrés continuado en los fetos.

Este efecto involutivo es principalmente mediado por las hormonas esteroides secundario a la activación del eje hipotálamo hipofisario adrenal y tiene como resultado la muerte celular apoptótica (muerte celular programada genéticamente) de timocitos corticales. Por otra parte, la involución relacionada con la edad es caracterizada por una progresiva reducción del tamaño y peso del timo, principalmente debido a pérdida tanto de linfocitos, como de células estromales (epitelio, células dendríticas y macrófagos)⁶². En el hombre, el porcentaje de involución es más rápido durante los primeros 10 años de vida después de los cuales ésta disminución continúa progresivamente. El volumen total del espacio perivascular y del tejido conectivo se incrementa durante los primeros 20 a 30 años,

después de los cuales éste tejido es reemplazado por tejido adiposo que con el tiempo reemplaza la mayor parte del órgano. Sin embargo, se ha observado en sujetos con edad muy avanzada (80-100 años) pequeñas islas remanentes de tejido tímico que contienen todas las formaciones celulares linfoides observadas en el timo de los jóvenes.

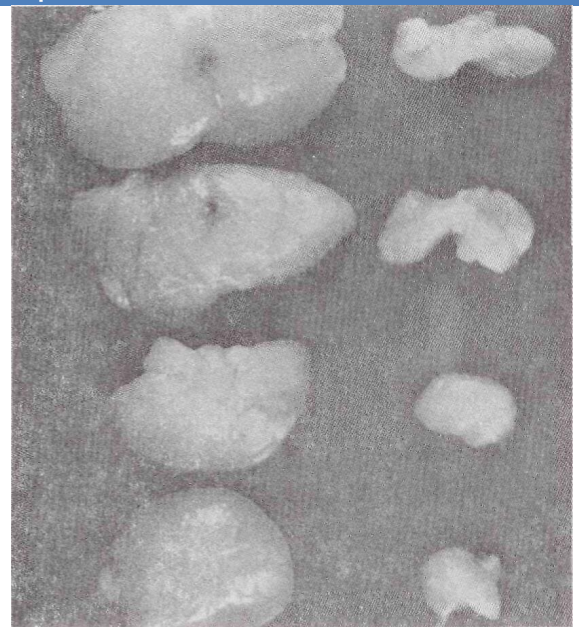
El propósito de la involución tímica es desconocido. Sin embargo, es posible especular que durante una infección aguda los antígenos circulantes derivados del agente infectante sean lo suficientemente altos, como para alcanzar el timo y filtrarse dentro, por lo que la involución aguda sería un mecanismo protector contra el desarrollo de tolerancia al patógeno⁵⁸. En contraste, la involución crónica asociada al envejecimiento puede parcialmente representar una reducción en el requerimiento de células T periféricas (una vez que se ha establecido la recirculación del total de éstas) y parcialmente esta reducción estaría asociada con la edad, con la finalidad de evitar las mutaciones que podrían incrementar el riesgo de aparición de enfermedades autoinmunes en los ancianos^{26, 63}

En murinos, se ha observado que ésta disminución está relacionada con la apoptosis de timocitos doble positivos CD4+/ CD8+ y que es principalmente regulada por el zinc y la dexametasona⁶⁴. Se ha observado involución tímica en ratones con enanismo hipopituitario de la cepa Snell- Bagg y Ames observando recuperación tímica después de la administración de prolactina^{62, 65}. Además, se ha reportado que el tratamiento de ratones neonatos con antisuero anti-prolactina o con bromocriptina, un agonista de la dopamina que inhibe la liberación de prolactina de la pituitaria anterior, afecta el desarrollo de las células T en el timo y el bazo⁶⁵.

Es también conocido que la involución tímica está estrechamente relacionada con la pubertad, implicando así un papel etiológico principal de los esteroides sexuales. En consecuencia la castración quirúrgica o química permite el bloqueo de los receptores de los esteroides sexuales que tiene como consecuencia el rejuvenecimiento del sistema inmune y del patrón celular a nivel del timo⁵⁹. A pesar de todo, muchos de los mecanismos fisiopatológicos que explican la disminución progresiva del tamaño tímico en relación con la edad y el sexo son multifactoriales, donde el componente genético y su interacción con el medio parecen tener un papel crucial.

Durante el periodo neonatal, se ha comprobado que los recién nacidos con un tamaño tímico por debajo del esperado (para su peso y/o talla) asocian mayor riesgo de muerte y morbilidad, sobre todo de causa infecciosa en las que se especula un sustrato de involución tímica-inmunodeficiencia ^{66, 67}. Sin embargo, tiempo después del nacimiento (unos pocos días en ratones y unos pocos meses en el humanos), el timo puede ser extraído con escasa morbilidad para el organismo ⁶⁷. Esto estaría en consonancia con que, tanto en humanos como en animales de experimentación (Figura 26), la involución tímica aguda estaría mediada por esteroides en respuesta a malnutrición, trauma, infección u otro estrés agudo/crónico, pero se desconoce, en algunos casos la etiología y la fisiopatología de este proceso ^{3, 68-70}.

Figura 26. Atrofia de los lóbulos del timo en gallinas, 5 días después de la inoculación con *E. coli*. Compárese con el control no inoculado a la izquierda.



A nivel fetal, diversos autores han observado un fenómeno similar de involución tímica debida a una apoptosis de los timocitos corticales ⁷¹ por activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) en situaciones con riesgo perinatal adverso, como la corioamnionitis, el CIR o gestantes con preeclampsia ⁷²⁻⁷⁷.

2.5. DIABETES Y GESTACION

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica cuya prevalencia está aumentado en los últimos años a nivel mundial. Presenta un alto coste social y un relevante impacto sanitario determinado por sus complicaciones, que disminuyen la calidad y esperanza de vida de estos pacientes. Junto con la obesidad, la hipercolesterolemia y la hipertensión se ha convertido en una epidemia en la mayoría de los países. Según la OMS en el mundo hay más de 346 millones de personas con esta enfermedad, con una elevada mortalidad en los países de bajos o medios ingresos. Se estima que esta mortalidad podría duplicarse entre los años 2005-2030⁷⁸.

La DM es una enfermedad metabólica caracterizada por la hiperglucemia resultante del defecto en la secreción o acción de la insulina. Este estado de hiperglucemia crónica se asocia con daño, disfunción e insuficiencia a largo plazo de diversos órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Varios procesos patogénicos están implicados en el desarrollo de la diabetes. Estos van desde la destrucción autoinmune de las células B del páncreas con la consiguiente deficiencia en la producción de insulina (DM tipo 1) hasta las anomalías que resultan en la resistencia periférica a la acción de la misma (DM tipo 2 y DG)⁷⁸. Se producen alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Tanto el déficit de producción como la resistencia periférica y falta de acción de la insulina, conllevan una situación mantenida de hiperglucemia, que es en última instancia la responsable de la lesión tisular.

La diabetes supone la patología médica que con mayor frecuencia coincide con el embarazo afectando al pronóstico de la madre y al de su futuro hijo. Consiste en un trastorno del metabolismo de los carbohidratos que exige cambios inmediatos en el estilo de vida. Aproximadamente un 1% de todas las mujeres embarazadas presenta DM antes de la gestación (DM pregestacional) y hasta un 12%, presentará DM en el transcurso del embarazo (DM gestacional) dependiendo de la estrategia diagnóstica empleada⁷⁹. De tal forma que aproximadamente el 87,5% de los embarazos complicados por diabetes, son debidos a la diabetes gestacional, con 7,5% debido a diabetes tipo 1 y el 5% restante a la diabetes tipo 2⁷⁸. Sin embargo en nuestro

medio, la prevalencia de la diabetes tipo 1 y tipo 2 está aumentando, sobre todo esta última en algunos grupos étnicos minoritarios con un elevado porcentaje de obesidad (africanas, el Caribe negro, del sur de Asia, Oriente Medio y el origen familiar chino)⁷⁹. La epidemia de la obesidad en las mujeres en edad fértil y el consiguiente aumento de la DM 2 en el embarazo, hace que sea esencial que comprendamos mejor los riesgos para las madres y sus fetos expuestos a la hiperglucemia y cómo varían estos problemas entre los subtipos de la diabetes. Hay escasa información sobre los resultados obstétricos entre los subtipos de DM comparados con la población de referencia⁸⁰.

Existen una serie de factores de riesgo a tener en cuenta para el desarrollo de la diabetes gestacional. Estos incluyen: historia familiar en familiares de primer grado; antecedente personal de glucosuria o intolerancia a los HC; edad mayor de 30-35 años; obesidad (IMC > 25-30); macrosomía propia de la gestante al nacimiento; antecedentes obstétricos desfavorables.⁸¹

La DM se clasifica en:

1. DM 1 (destrucción de células B, que por lo general conduce a una deficiencia absoluta de insulina).
2. DM 2 (defecto progresivo en la secreción de insulina en el fondo de una resistencia a la misma)*
3. Diabetes por otras causas : defectos genéticos en la función de células B; en la acción de la insulina; las enfermedades del páncreas exocrino, como la fibrosis quística); endocrinopatías (Sd. Cushing, feocromocitoma); inducida por drogas o fármacos (como en el tratamiento de HIV / SIDA o postrasplante de órganos); infecciones (rubeola congénita, CMV); formas poco frecuentes de DM mediada por inmunidad (Sd. "Stiff-man", anticuerpos anti receptor de insulina); Sd. genéticos asociados a DM (Sd. Down, Turner, Klinefelter)
4. Diabetes gestacional (DG) (diagnosticada durante el embarazo)⁸².

*Algunos pacientes no se pueden clasificar claramente como diabetes tipo 1 o tipo 2. La presentación clínica y la progresión de la enfermedad varían considerablemente en ambos tipos de diabetes. En ocasiones, los pacientes con DM tipo 2 pueden debutar con cetoacidosis al igual que pacientes con DM tipo 1 pueden tener un inicio tardío y lento. Estas dificultades en el diagnóstico pueden ocurrir en cualquier edad y el verdadero diagnóstico puede ser más evidente con el tiempo.

2.5.1. Manejo interdisciplinar en el control de la paciente diabética

Dada la complejidad de la repercusión de la DM sobre el embarazo y las posibles complicaciones de la enfermedad por el mismo, se debe hacer un seguimiento multidisciplinar, a poder ser preconcepcional por parte de endocrinólogo y ginecólogo. Se debe informar a la paciente de los posibles riesgos y complicaciones, así como desaconsejar el embarazo si la situación de la enfermedad no es la adecuada.

El control de estas pacientes está referenciado en el Protocolo-Guía de asistencia a la paciente diabética realizado por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE)((Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Asociación Española de Pediatría (Sección de Neonatología)) en 2006 y revisado en 2008. En cuanto a los criterios diagnósticos, se han tomado en consideración los establecidos por la NDDG (National Diabetes Data Group)⁸³ y el 3rd Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, tras desestimar en nuestra población, la conveniencia de cambiar a los criterios de Carpenter y Coustan propuestos por el 4th Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus⁸⁴ y la ADA (Asociación Americana de Diabetes). Este diagnóstico se establece con una sobrecarga oral de glucosa de 100 gramos, con cifras basal < 105 y a la 1-2-3 horas cifras < 190, 160, 145 respectivamente.⁸⁵

2.5.1.1. Control Preconcepcional

1. Se debe caracterizar el tipo de DM: Historia clínica completa, estudio de la reserva pancreática y determinación de auto anticuerpos.
2. Se valoraran las complicaciones y patologías asociadas (tiroidopatía, obesidad, HTA o dislipemia).
 - a. Exploración física completa, somatometría (peso y talla y recomendable medir el perímetro abdominal) y toma de tensión arterial. Además, se investigará la existencia de complicaciones de la DM y enfermedades asociadas mediante las exploraciones correspondientes:
 - i. Retinopatía diabética: exploración de fondo de ojo.

- ii. Nefropatía diabética: microalbuminuria/proteinuria, aclaramiento creatinina.
 - iii. Neuropatía: especial interés sobre la presencia de neuropatía autonómica en mujeres con DM de larga duración (> 20 años).
 - iv. Macroangiopatía: despistaje de cardiopatía isquémica en mujeres con factores de riesgo cardiovascular (DM de larga duración, nefropatía establecida, dislipemia, hipertensión arterial, hábito tabáquico).
- b. En el control metabólico de la DM debemos tener presentes los siguientes objetivos:
- i. Corregir desviaciones del peso para obtener una adecuada situación ponderal.
 - ii. Alcanzar previamente a la concepción una cifra de HbA1C lo más cercana posible a la normalidad (\leq media + 2 DE), intentando no sobrepasar nunca la media + 4 DE.
 - iii. Para ello debemos:
 1. Tener una adecuada instrucción diabetológica, que deberá adaptarse a los conocimientos de base de la mujer sobre la enfermedad.
 2. Intensificar el autocontrol glucémico, siendo imprescindible el empleo de lectura instrumental (glucómetro), recomendándose la utilización de programas informáticos para la valoración de resultados.
 3. Instauración de tratamiento nutricional y ejercicio físico adaptado al tipo de DM y situación ponderal.
 4. En las mujeres con DM tratadas con insulina se instaurarán programas de tratamiento insulínico que permitan conseguir un adecuado control metabólico. Se recomienda la utilización preferente de dosis múltiples de insulina o sistemas de infusión subcutánea de insulina.
 5. En todos los casos se debe ajustar el tratamiento dietético y farmacológico de acuerdo con los objetivos

establecidos de control metabólico, teniendo en cuenta que la normalización glucémica deberá realizarse de forma paulatina para evitar un potencial empeoramiento de la retinopatía diabética.

- c. Control de las complicaciones de la diabetes: fotocoagulación retiniana, control de la HTA y de la dislipemia (adecuación de tratamientos farmacológicos para las mismas en el embarazo).
- d. Suplementos nutricionales de ácido fólico y yodo.

2.5.1.2. Control del embarazo

En los casos en los que las gestantes no hayan sido estudiadas y/o controladas preconcepcionalmente, se debe realizar un abordaje de la patología diabética en la gestación en consonancia con lo expresado durante la etapa preconcepcional.

1. En el control metabólico, se tiene como objetivo el mantenimiento de normoglucemia durante el embarazo, intentando obtener cifras de glucemia capilar, semejantes a los de la gestante no diabética.
 - a. Glucemia basal: 70-95 mg/dl. (3,9-5,3 mmol/l).
 - b. Glucemia postprandial (a la hora): 90-140 mg/dl (5,0-7,8 mmol/l).
 - c. HbA1C: media \pm 2 DE.
 - d. Ausencia de cetonuria e hipoglucemia.
2. Se debe realizar un control oftalmológico (fondo de ojo) por trimestre (fundamentalmente en las DM 1).
3. En el control nefrológico realizar una determinación de microalbuminuria por trimestre.
4. Dentro del Control Obstétrico
 - a. En la Primera visita debemos:
 - i. Confirmar y datar la edad gestacional.
 - ii. Valorar la viabilidad embrio-fetal y descartar patología obstétrico-ginecológica.
Para ello precisamos:
 1. Historia clínica y obstétrica completa, así como una revisión ginecológica.

2. Estudio ecográfico para establecer la cronología de la gestación, constatar la vitalidad y normalidad del embrión (o en su caso del feto) y la valoración anexial.
- b. En los controles sucesivos valoraremos tanto el crecimiento como el bienestar fetal- materno y la presencia de posibles complicaciones.
 - i. Control obstétrico habitual: valoración de la frecuencia cardíaca fetal, circunferencia abdominal, altura uterina y movimientos fetales. Control de peso y tensión arterial. Analíticas pertinentes del control habitual, incluyendo el estudio de función tiroidea.
 - ii. Estudio de anomalías congénitas: están sometidas a mayor riesgo de malformaciones y por tanto deben ser objeto de especial atención. Se realizarán estudios ecográficos seriados (12, 20, 28, 32, 36 semanas) y ecocardiográficos ya que la malformación asociada más frecuentemente es la cardíaca.
 - iii. Valoración del bienestar fetal: en cada visita a partir del tercer trimestre, mediante estudio cardiotocográfico. Se realizarán estudios Doppler o perfil biofísico si fuera necesario⁷⁹.

2.5.2. Embrio-fetopatía en hijos de madre diabética

La hiperglucemia materna a nivel del torrente sanguíneo placentario pone a disposición fetal, un exceso de glucosa (*hiperglucemia fetal*) que conlleva un estado de *hiperinsulinismo fetal* ⁸⁶. Ambas situaciones de forma crónica tienen consecuencias en el desarrollo intrauterino y en la inducción de un metabolismo que se mantiene incluso hasta la vida adulta y que aumenta la morbimortalidad en los hijos de madre diabética. Las repercusiones sobre la gestante, sobre el feto y el neonato pueden resumirse de la siguiente manera, considerando en algunos casos que dicha repercusión varía dependiendo del tipo de diabetes.

a) Repercusión de la DM sobre la gestación: existe un riesgo aumentado de infecciones urinarias, candidiasis vaginal, polihidramnios, estados hipertensivos del embarazo y prematuridad.

b) Repercusión de la DM sobre el feto y el neonato:

En diabetes pregestacional, son más frecuentes las malformaciones y/o abortos (periodo de organogénesis) y crecimiento intrauterino retardado (CIR) en situaciones de vasculopatía materna secundaria a diabetes, generalmente de larga evolución.

En ambos tipos de DM, secundarias a hiperinsulinismo fetal podemos encontrar un riesgo aumentado de:

- Macrosomía (con sus complicaciones asociadas: distocias, traumatismo obstétrico y aumento de la tasa de cesáreas).
- Riesgo de pérdida de bienestar fetal ante o intraparto, lo que incrementa el riesgo de mortalidad perinatal.
- Miocardiopatía hipertrófica.
- Inmadurez fetal para su edad gestacional que puede manifestarse como síndrome de distrés respiratorio o alteraciones metabólicas.

c) Repercusión de la gestación sobre la diabetes materna

En la DM pregestacional, los cambios hormonales fisiológicos del embarazo son los responsables de un incremento de las necesidades insulínicas condicionando un posible deterioro temporal del control metabólico. En este contexto, con frecuencia

pueden aparecer complicaciones agudas como la hipoglucemia o la cetoacidosis diabética. Asimismo el embarazo puede favorecer el inicio y/o progresión de determinadas complicaciones vasculares específicas como la retinopatía, la nefropatía, accidentes cerebrales o cardiovasculares agudos.

Por otra parte, en los casos de DG los cambios hormonales fisiológicos del embarazo constituyen el factor desencadenante de la intolerancia glucémica responsable de la aparición de la DM.

d) Pronóstico materno: Es sabido que la aparición de DG constituye un marcador de estado prediabético por el que se demuestra un incremento en la frecuencia de desarrollo posterior de DM 2 y síndrome metabólico (dislipemia, obesidad e HTA asociadas). Ocasionalmente la DG pone de manifiesto una disminución de la reserva pancreática de insulina secundaria a destrucción autoinmune de la célula β (DM 1 latente) dando lugar posteriormente a DM 1.

e) Pronóstico de la descendencia: Se ha demostrado que en los niños gestados intraútero en un ambiente metabólico hiperglucémico, existe a largo plazo una mayor tendencia al desarrollo de obesidad, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado e incluso síndrome metabólico del adulto.

La Tabla 1 describe el conjunto de complicaciones que se producen en la madre, feto, neonato y adulto tras una gestación asociada a patología diabética⁸¹.

Tabla 1. Las complicaciones materno-fetales

Madre	Feto	Recién Nacido	Niño/Adulto
Trauma obstétrico	Hiperinsulinemia	Distress Respiratorio	Obesidad
Incremento de la tasa de cesárea	Miocardopatía	Hipoglucemia	DM 2
Preeclampsia/ HTA gestacional	Mortalidad perinatal	Hipocalcemia Hipomagnesemia	Síndrome metabólico
DM 2 (si previamente era DG)	EPEG/Macrosomía	Miocardopatía	
Síndrome metabólico	Trauma obstétrico	Hiperviscosidad policitemia Hiperbilirrubinemia	

2.5.3. Fisiopatología de las anomalías congénitas en los casos de diabetes y gestación

En general aunque la mayoría de las anomalías congénitas tienen causas desconocidas, aproximadamente el 10% puede atribuirse a factores ambientales tales como enfermedad médica materna. Una de las enfermedades maternas metabólicas mejor estudiada y asociada a la malformación fetal es la DM.

Se conoce como embriopatía diabética, a un espectro de malformaciones congénitas o trastornos que se consideran causados por la diabetes mellitus materna y es un diagnóstico de exclusión.

La patogenia de las malformaciones fetales asociada con la diabetes pregestacional es poco conocida pero se estima que puede ser multifactorial y relacionada con las deficiencias de nutrientes o metabolitos tóxicos. La hiperglucemia, la hipoxia, la cetosis, así como las anomalías de los aminoácidos y la glicosilación de proteínas han sido descritos como teratógenos potenciales que pueden alterar las vías de funcionamiento molecular y afectar negativamente a la embriogénesis. La información sobre la teratogenicidad de la diabetes se ha obtenido a partir de modelos animales y estudios en humanos. *La hipoglucemia*, en estudios con animales ha demostrado que interfiere con la cardiogénesis normal y altera la morfología, la función, el metabolismo y la expresión de ciertas proteínas en el corazón en desarrollo. *La hiperglucemia*, beta-hidroxibutirato (la cetona principal producida en la cetoacidosis) y los inhibidores de somatomedina se han asociados con defectos del tubo neural. La hiperglucemia también puede precipitar la liberación de radicales libres causantes de la interrupción en la transducción de señal. La insulina, ácidos grasos libres y aminoácidos de cadena ramificada, que también se acumulan en el suero de los diabéticos, no son tóxicos para los embriones en cultivo⁸⁰. Diferentes estudios experimentales sugieren que la hiperglucemia es el teratógeno más importante en las gestantes diabéticas, pero hay otros factores relacionados con la diabetes que también puede afectar a los resultados fetales. Es necesaria mayor investigación con modelos animales para aclarar los factores teratogénicos asociados con la DM.

El riesgo de malformaciones mayores aumenta notablemente en hijos de madres diabéticas (4%-10%) y es 2-3 veces mayor que en la población general, con riesgos aún mayores (tanto absolutos como relativos) de alguna patología en particular como los defectos del tubo neural (1%).

Las anomalías más comunes asociadas con la diabetes preexistente afectan al sistema cardiovascular, sistema nervioso central, cara y extremidades (Tabla 2). Las anomalías específicas relacionadas con los la DM son: cardiovasculares (transposición de los grandes vasos, defecto septal, situs inversus, ventrículo único y ventrículo izquierdo hipoplásico); sistema nervioso central (anencefalia, encefalocele, mielomeningocele, espina bífida y holoprosencefalia), musculoesqueléticas (regresión caudal); genitourinario (agenesia renal y displasia multiquística) y gastrointestinal (atresia ano-rectal, colon izquierdo pequeño). En la descendencia de las mujeres con diabetes pregestacional, la incidencia de anomalías cardiovasculares varía de 2-34 por 1000 nacimientos, las anomalías del SNC del 1-5 por 1000 nacimientos, alteraciones musculo-esqueléticas de 2-20 por cada 1000 nacimientos, anomalías genitourinarias 2-32 por cada 1000 nacimientos, y anomalías del tracto gastrointestinal 1-5 por cada 1000 nacimientos ^{87 88}.

Tabla 2. Malformaciones asociadas con DM pregestacional

SNC	Defectos abiertos tubo neural, holoprosencefalia, agenesia cuerpo calloso, Arnold-Chiari, esquizefalia, microcefalia, macrocefalia, agenesia de vías olfativas, hidrocefalia
Sistema Cardiovascular	Transposición de los grandes vasos, defectos del septo atrio-ventricular, tetralogía de Fallot, coartación aorta, arteria umbilical única, ventrículo izquierdo hipoplásico, cardiomegalia
Sistema Gastrointestinal	Estenosis pilórica, atresia duodenal, microcolon, atresia anorrectal quiste, onfalomesentéricos, fístulas, hernias
Sistema Urogenital	Agenesia renal, quistes renales, hidronefrosis, duplicación del uréter, ureterocele, agenesia uterina, vagina hipoplásica, micropene, hipospadias, criptorquidia, hipoplasia de los testículos, genitales ambiguos
Sistema Musculoesquelético	Disgenesia Caudal, craneosinostosis, anomalías costovertebrales, la reducción de las extremidades, pie zambo, contracturas, polisindactilia
Otras	Paladar hendido

En relación al riesgo de malformaciones congénitas, es sabido que la optimización de los controles glucémicos antes y durante la organogénesis, sigue siendo la mejor herramienta preventiva frente a las anomalías inducidas por la diabetes.

Tal y como se ha explicado, el ambiente metabólico anormal que se crea por la hiperglucemia tiene un impacto significativo sobre el embarazo y el feto. Numerosos estudios han vinculado las mayores tasas de abortos y las anomalías fetales si existe un mal control glucémico. Las pacientes con valores de HbA1C > 8% presentan un riesgo relativo de malformación de 3-6 veces superior que si la cifra de hemoglobina glicada fuese inferior a dicho valor.

Se deben establecer objetivos individualizados preconceptionales en estas pacientes y si es factible tratar de mantener su nivel de HbA1C por debajo del 6,1% disminuyendo el riesgo de malformaciones congénitas⁷⁸.

De manera específica, se ha estudiado el riesgo de malformación de los diferentes subtipos de DM. En algunos de ellos, como en la DM 2 se han encontrado peores resultados comparado con la DM 1^{89, 90}. Como conclusión en ambos estudios, la demora en la atención prenatal, el control glucémico subóptimo preconceptional, la insuficiente suplementación con ácido fólico y la obesidad materna fueron los factores de riesgo asociados a pérdida de bienestar fetal en mujeres con DM 2. El riesgo de anomalías congénitas se ve incrementado en los hijos de mujeres obesas con diabetes. Una dieta saludable y el ejercicio regular pueden ayudar a optimizar el peso antes del embarazo y reducir el riesgo de anomalías congénitas.

En cuanto a las cromosopatías, los estudios que abordan el riesgo de aneuploidía en pacientes diabéticas no encuentran ninguna asociación con la enfermedad. Sin embargo, aunque el riesgo de anomalía cromosómica no se considera aumentado en las mujeres diabéticas, los niveles medios de alfa-fetoproteína y estriol no conjugado son generalmente más bajos en estas pacientes y los programas de detección en suero materno deben ajustar los niveles de los marcadores para tener en cuenta esta diferencia.

2.5.3.1. Metabolismo oxidativo en el hijo de madre diabética: Repercusión sobre el timo fetal.

Como ya se ha mencionado, los hijos de madre diabética, nacidos frecuentemente con un elevado peso para su edad gestacional, son inmaduros incluso en cuanto a su sistema inmunitario. Como hemos descrito, la diabetes materna durante el embarazo se asocia con efectos adversos tanto para la madre como para la propia gestación.

De forma directa desde el punto de vista fisiopatológico, la hiperglucemia materna induce hiperglucemia e hiperinsulinemia fetal. El incremento en la glucosa fetal se acompaña de un aumento en la síntesis de glucógenos, lípidos y proteínas. Todo ello se enmarca dentro de un estado anabólico exagerado, que conduce a una hipertrófica e hiperplasia de la mayoría de los órganos fetales exceptuando, el cerebro y característicamente el timo. En este último, se sugiere que la “*involución tímica*” es debida a un incremento de la apoptosis de los timocitos, secundaria a un estrés oxidativo e inflamatorio que conduce a la activación del eje HPA.

Son varios los mecanismos de autorregulación que confieren un cierto grado de autonomía al sistema inmune, en coordinación con los sistemas nervioso y endocrino. El desarrollo normal del timo es el resultado de estas interacciones donde hormonas, citoquinas y neurotransmisores, juegan un papel fundamental para preservar este equilibrio ³. Como se ha descrito, la “*involución tímica*” ocurre frecuentemente de forma no específica, mediada por los esteroides en respuesta a un trauma, una infección u otro estrés agudo/crónico, pero se desconoce en algunos casos, la etiología y la fisiopatología de este proceso ^{3, 69}. La DM materna se asocia a hiperglicemia fetal que conduce a un estrés oxidativo e inflamatorio debido al aumento de corticoides e insulina en sangre fetal ⁹¹. En los modelos animales, a las 48 horas de inducir un estado diabético, la tasa de corticoides es 3 veces mayor y se observa que el timo sufre una involución por apoptosis celular ⁷². Para apoyar este hecho se ha comprobado, en dichos animales que la administración del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 indometacina o cerebrocars, un nuevo agente antidiabético, interfiere con la apoptosis de los timocitos in vivo ^{92, 93}. Además debe de tomarse en consideración que la hiperglicemia por sí misma causa “*involución tímica*” por

3. **PLANTEAMIENTO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

3.1. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

Son muchos los factores asociados al desarrollo tímico fetal, sin embargo los mecanismos celulares y moleculares precisos no se conocen o son escasamente entendidos.

Durante el primer trimestre de la gestación, el desarrollo tímico se centra en la embriogénesis y morfogénesis determinadas por la carga genética y trastornos en este período se asocian a muerte, anomalías congénitas cardíacas, defectos de la línea media cráneo-facial e inmunodeficiencia combinada severa^{95, 96}. Este es el caso de los sujetos que presentan una delección del brazo corto en el cromosoma 22q.

Según va avanzando el embarazo, adquieren mayor importancia factores ambientales, nutricionales y hormonales, condicionados por el binomio materno-fetal, en el que confluyen tanto factores clínicos de la madre y del feto como bioquímicos de cada uno de los compartimentos que integran dicho binomio. A pesar de que tiempo después del nacimiento (unos pocos días en ratones y unos pocos meses en el humano), el timo puede ser extraído con escasa morbilidad para el organismo⁶⁷. Se ha comprobado que recién nacidos con un tamaño tímico por debajo del esperado (para su peso y/o talla) asocian mayor riesgo de muerte y morbilidad, sobretodo de causa infecciosa en las que se especula un sustrato de inmunodeficiencia^{66, 67}. Esto último nos hace plantearnos la importancia que tiene un desarrollo tímico adecuado durante la vida intrauterina y que papel podría jugar la DM materna sobre dicho crecimiento.

En la actualidad, gracias al creciente desarrollo de los ultrasonidos, es posible diferenciar cada una de las estructuras fetales y describir su patrón de crecimiento a lo largo de la gestación. En este punto, en *primer lugar*, queremos conocer hasta el momento actual cuales son los estudios que se han centrado en analizar el crecimiento del timo fetal por ecografía a lo largo de la gestación. Estamos seguros de que una vez establecida la posibilidad de medir el timo fetal y de conocer su desarrollo intrauterino, sus valores de referencia resultarían útiles para diagnosticar aquellos casos de agenesia o hipoplasia congénita^{97, 98}, hiperplasia o crecimiento tumoral asociado a algunas patologías autoinmunes, como la Miastenia Gravis³, o evaluar la “*involución tímica*” debida a una apoptosis de los timocitos corticales por activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) en respuesta a situaciones de

estrés como: sepsis, traumas, Síndrome Agudo de Distress Respiratorio, malnutrición, etc⁷²⁻⁷⁷.

Evaluar el tamaño del timo, sería una forma de conocer su funcionalidad ya que de forma directa un timo pequeño, asocia un menor porcentaje de células T periféricas diferenciadas^{69, 99-101} y/o inmaduras⁹¹. Por tanto, en *segundo lugar* nuestro interés se centra en establecer los valores de referencia del timo fetal a lo largo del segundo y tercer trimestre del embarazo. Dentro de este apartado, queremos analizar la influencia de algunas variables fetales que puedan influir en dicho crecimiento.

Finalmente queremos conocer el papel que tiene la DM materna sobre el desarrollo tímico fetal. Los hijos de madre diabética nacidos frecuentemente con un peso elevado para su edad gestacional, son inmaduros incluso en cuanto a su sistema inmunitario. Como es sabido, la Diabetes Mellitus (DM) materna durante el embarazo se asocia con efectos adversos tanto para la madre (mayor incidencia de complicaciones obstétricas y metabólicas) como para la propia gestación (mayor incidencia de abortos, malformaciones congénitas severas, prematuridad, macrosomía, lesiones intraparto y morbimortalidad perinatal).

La hipótesis que sustenta esta Memoria de Tesis Doctoral, se basa en el punto de vista fisiopatológico en el que la hiperglucemia materna induce hiperglucemia e hiperinsulinemia fetal. El incremento en la glucosa fetal se acompaña de un aumento en la síntesis de glucógenos, lípidos y proteínas. Todo ello se enmarca dentro de un estado anabólico exagerado, que conduce a una hipertrófia e hiperplasia de la mayoría de los órganos fetales exceptuando, el cerebro y característicamente el timo. En este último, se sugiere que la "*involución tímica*" es debida a un incremento de la apoptosis de los timocitos, secundaria a un estrés oxidativo e inflamatorio que conduce a la activación del eje HPA.

En resumen, el propósito de esta Memoria se centra en: 1) Describir los principales estudios publicados que describen el tamaño del timo fetal por ecografía. 2) Una vez conocido esto y con la intención de reproducir las medidas tímicas en nuestra población queremos determinar los valores de referencia de tamaño tímico fetal a lo largo de la gestación y por último y 3) comprobar si los fetos de madres diabéticas, presentan un desarrollo tímico por debajo del esperado para su edad gestacional.

3.2. HIPÓTESIS

3.2.1. Hipótesis conceptual

El tamaño tímico fetal medido por ecografía durante el segundo y tercer trimestre de embarazo está disminuido (hipoplásico y/o involucionado) en los fetos de gestantes diabéticas insulino dependientes.

3.2.2. Hipótesis operativas

1. Al igual que el resto de órganos fetales, el timo se desarrolla a lo largo de la gestación ya sea mediante un patrón de crecimiento (lineal, logarítmico, cúbico o exponencial-crecimiento) en relación a la edad gestacional a partir del segundo trimestre de embarazo.
2. Dicho patrón de crecimiento nos permitiría establecer las curvas de normalidad y los valores de referencia de los parámetros del tamaño tímico fetal (diámetro transversal y perímetro tímico) durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Este patrón podría estar relacionado con otras variables biométricas fetales utilizadas en la práctica clínica habitual.
3. Durante el desarrollo tímico el ambiente hormonal del medio puede jugar un papel relevante en cuanto a establecer un patrón de crecimiento diferencial entre fetos masculinos o femeninos. Otras variables como el tipo de gestación, el orden del gemelo, así como la corionicidad podrían asociarse de igual forma a un patrón de crecimiento diferencial del timo.
4. Los fetos de gestantes diabéticas insulino dependientes presentan con más frecuencias un tamaño tímico disminuido para su edad gestacional.

3.3. OBJETIVOS

El objeto principal de este trabajo de investigación es el de estudiar la “*hipoplasia y/o involución*” del timo en fetos de gestantes diabéticas insulino dependientes.

Para cumplimentar dicho objetivo principal, se habrán de considerar secuencialmente los siguientes objetivos secundarios:

1. Describir los aspectos más relevantes en cuanto a metodología y resultado de todos los trabajos publicados hasta junio de 2007 que hayan estudiado el crecimiento del timo fetal por ecografía a lo largo de la gestación.
2. Determinar el patrón de crecimiento tímico fetal durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (lineal, logarítmico, cúbico o exponencial) que mejor se ajusta a nuestros resultados.
3. Determinar los valores de referencia del tamaño tímico fetal (diámetro transversal y perímetro tímico) en gestaciones de curso normal entre la 19ª y 38ª semanas de embarazo.
 - a. Determinar si otros parámetros biométricos fetales utilizados en la práctica clínica habitual (diámetro biparental, longitud femoral y circunferencia abdominal) se relacionan con el tamaño tímico e influyen en el crecimiento del mismo a lo largo del segundo y tercer trimestre.
 - b. Determinar si el sexo influye en el crecimiento tímico fetal.
 - c. Determinar si el tipo de gestación (única vs gemelar) influye en el crecimiento tímico fetal.
 - d. Determinar si dentro del conjunto de gestaciones gemelares, el orden del gemelo o el tipo de corionicidad (monocorial vs bicorial) influyen en el crecimiento tímico fetal.
4. Describir los resultados materno-perinatales obtenidos en la consulta monográfica de patología diabética en la gestación del HGUGM.
 - a. Describir los resultados materno-perinatales en el subconjunto de malformaciones congénitas.
5. Evaluar los cambios en el tamaño tímico fetal en el grupo de pacientes diabéticas insulino dependientes mediante un estudio Caso-Control.

4. SUJETOS DE ESTUDIO Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO

Tal y como se ha venido explicando para contestar nuestra hipótesis inicial se realizan diversos estudios.

En primer lugar, tras una *revisión sistemática de la literatura* se describen los distintos trabajos publicados hasta junio de 2007 que analizan los parámetros biométricos tímicos fetales por ecografía.

En segundo lugar, se estudia el crecimiento tímico fetal durante el segundo y tercer trimestre de embarazo mediante un estudio con diseño observacional de corte transversal desarrollado en diferentes fases:

Fase descriptiva: estimación de la reproducibilidad y cálculo de los intervalos de normalidad por edad gestacional.

Fase inferencial: estimación de los diversos factores fetales (sexo, biometrías) y gestacionales (tipo embarazo, corionicidad) en posible relación con el crecimiento tímico fetal a lo largo del embarazo.

Finalmente, se estudia la hipoplasia y/o involución tímica fetal en gestantes diabéticas insulino-dependientes mediante dos estudios: un estudio con diseño observacional de corte transversal que describe los resultados materno-perinatales de las pacientes atendidas en una consulta monográfica de patología

diabética y gestación; y otro estudio de Caso-Control para estimar el tamaño tímico fetal en las gestantes con diabetes insulino-dependiente (casos) y gestantes sanas (controles) pareadas por edad gestacional con una ratio 1:2 (Figura 28).¹

Figura 28. Diseño del estudio.

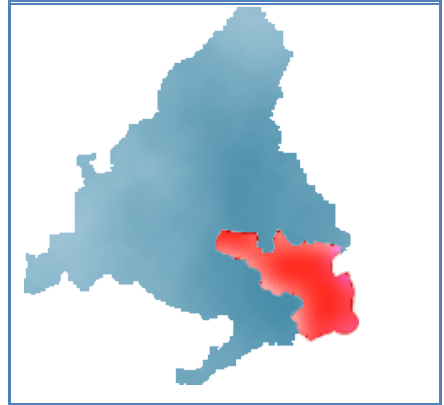


¹ El esquema de la derecha va a servir de guía durante toda la exposición de la memoria en cada uno de sus apartados.

4.1.1. Ámbito y lugar de estudio

A pesar de los cambios poblacionales de los últimos años, podemos decir que durante el periodo de estudio, nuestra población de referencia procedían de las Áreas Sanitarias 1 y 2 de la Comunidad Autónoma de Madrid. Ambas zonas corresponden a las de referencia del HGUGM (Área 1) y Hospital Universitario Santa Cristina (Área 2) abarcando así el sureste de la provincia de Madrid. La estimación de habitantes en este periodo es de 750.000 habitantes en el Área 1 y 500.000 en el Área 2, con las características geográficas y temporales que se detallan a continuación.

fFigura 29 Área Sanitaria 1



El Área 1 (ver Figura 29) tiene adscritas 29 zonas básicas de salud agrupadas en 4 distritos: Arganda, Moratalaz, Retiro y Vallecas y ocupa una extensión de 1.142 kilómetros cuadrados, lo que supone el 14% del total de la Comunidad de Madrid. Se estima que en dicha área vive el 12,68% de la población regional y el 1,62% de la nacional.

Se articula sobre la autovía Nacional III (Madrid-Valencia), presentando una forma triangular con un vértice occidental integrado en el casco urbano de Madrid. En ella se distinguen dos partes claramente diferenciadas: una totalmente urbana, que incluye los distritos municipales de Retiro, Moratalaz, Puente de Vallecas, Villa de Vallecas y Vicálvaro; y otra, de características rurales situada en el límite suroriental de la región.

Existen en ella varios Centros de Especialidades situados de forma estratégica: Arganda, Vallecas, Federica Montseny, Vicente Soldevilla, Moratalaz y Hermanos Sangro donde son controladas las gestantes que se consideran de bajo riesgo obstétrico y desde donde, en caso de ser necesario, son remitidas al HGUGM para la realización de pruebas especiales o incluso su seguimiento en consultas monográficas hospitalarias (Diabetes y Gestación, Alto Riesgo Obstétrico, Fisiopatología Fetal, Obstetricia y Reproducción Asistida). Más concretamente todas las gestantes que presentaban patología diabética pregestacional o diabetes

gestacional que requerían tratamiento insulínico fueron derivadas a la consulta de patología Diabética y Gestación.

En cuanto al Área 2, es una zona de nueva adjudicación al HGUGM desde la reforma y posterior traslado del Hospital Universitario Santa Cristina (HUSC) en 2004-2005. Tiene adscritas 15 zonas básicas de salud (todas urbanas a excepción de Mejorada del Campo) agrupada en 3 distritos sanitarios: Coslada, Salamanca y Chamartín. Ocupa una extensión de 98 km². Incluye dos centros de atención especializada, uno en Coslada, Jaime Vera y otro céntrico en el área próxima a su antiguo hospital de referencia llamado Hermanos García Noblejas. Dichos centros de especializada, igual que los del Área 1 derivan a las consultas hospitalarias cuando se precisa un control gestacional no ambulatorio.

4.2. SUJETOS DE ESTUDIO

4.2.1. Poblaciones de estudio

En primer lugar vamos a diferenciar dos grupos de pacientes que han sido estudiadas en esta Memoria de Tesis Doctoral (Figura 30).

Por una parte, el grupo de gestantes sanas a las que se les realizó una ecografía a partir del segundo trimestre de gestación en la Unidad de Diagnóstico Prenatal del HGUGM, ya fueran remitidas desde las Áreas Sanitarias o bien desde las consultas del propio hospital, entre las 19 y 38 semanas de gestación. De este grupo de estudio se obtienen posteriormente el subconjunto de pacientes que van formar parte como controles del estudio Caso-Control.

Por otra parte, contamos con el grupo de paciente atendidas en la consulta de Patología Diabética y Gestación. De este grupo de estudio se obtienen posteriormente

el subconjunto de pacientes diabéticas insulino dependientes que van a formar parte como casos del estudio Caso-control.

Figura 30. Poblaciones de estudio



4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN EN LAS POBLACIONES DE ESTUDIO

4.3.1. Gestantes sanas (subconjunto Grupo Control)

a) Criterios de inclusión

1. Embarazadas sanas, con gestaciones únicas o gemelares de curso normal, que acuden a control ecográfico entre la semana 19 y 38 de gestación.
2. Edad gestacional conocida, confirmada por ecografía a partir de la longitud cráneo caudal durante el primer trimestre ⁵³ y del diámetro biparietal a partir de la semana 14 ⁵⁵.
3. Peso fetal estimado (PFE) entre el percentil 10 (P10) y el 90 (P90) para su edad gestacional (EG), definidos como peso adecuado para edad gestacional (PAEG). Hemos realizado la clasificación ponderal utilizando las tablas del Hospital Gregorio Marañón, publicadas por Roldán en el año 2005 para gestaciones únicas ⁴⁸ y elaboradas por Pintado en el año 2006 para gestaciones gemelares ⁴⁹. Para su realización se incluyeron los recién nacidos vivos atendidos en este centro, de edad gestacional conocida y pesados al nacimiento. Se estudiaron un total de 22.486 neonatos durante el periodo 1998-2003.
4. Variables biométricas fetales evaluables.

b) Criterios de exclusión

1. Negativa a participar en el estudio.
2. Gestante con enfermedad conocida previa al embarazo o diagnosticada a lo largo de la gestación.
3. Feto con alteración congénita conocida: malformación, cromosomopatía, infección, etc.
4. Imposibilidad de seguimiento perinatal.
5. Diagnóstico de anomalía congénita al nacimiento.
6. Muerte perinatal de causa desconocida.

GRUPO CONTROL

Estos pacientes nos permiten establecer las curvas de normalidad de los parámetros del tamaño tímico fetal

4.3.2. Gestantes atendidas en la Consulta de Patología Diabética y Gestación (subconjunto Grupo Caso)

Se describe la población de pacientes controladas en la consulta de Patología Diabética y Gestación.

Tal y como se ha explicado, en base a unos criterios de derivación, en esta consulta se tratan fundamentalmente las pacientes con patología diabética que requieren el control multidisciplinario para alcanzar un adecuado perfil glucémico, por lo que en su mayoría serán pacientes con insulino-dependencia. Del total de estas pacientes se hará una descripción de los resultados materno-perinatales.

Para configurar el subconjunto de pacientes que van a formar el grupo caso en el estudio de casos-control se exponen los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

a) Criterios de inclusión

1. Gestación única controlada en nuestro centro con tratamiento insulínico por diagnóstico de diabetes pregestacional o gestacional con mal control glucémico con dieta o ejercicio.
2. Edad gestacional conocida, confirmada por ecografía a partir de la longitud cráneo-caudal a las semanas 11-12¹⁰² y del diámetro biparietal a partir de las 13-14 semanas de gestación⁵³.
3. Estudio anatómico ecográfico fetal dentro de la normalidad.

B) Criterios de exclusión

1. Rotura prematura de membrana y/o oligoamnios en el momento de realizar la ecografía.
2. Diagnóstico postnatal de cromosomopatía o anomalía congénita fetal.
3. Seguimiento perinatal incompleto.
4. Negativa de la paciente a participar en cualquier fase del estudio.

GRUPO CASO	Estos pacientes nos permiten estudiar las hipótesis conceptuales y operativas del estudio
-------------------	---

4.4. TRABAJO DE CAMPO

4.4.1. Plan de trabajo

4.4.1.1. Recogida de datos: Formularios y consentimiento informado para participar en el estudio

Se utilizó un formulario para la recogida de la información de este estudio, donde se recogían los datos maternos, fetales o ecográficos, al reclutamiento de la paciente y los datos perinatales tras el parto, en las dos poblaciones de estudio (ver Anexo 1).

Todas las pacientes reclutadas en la Unidad de Diagnóstico Prenatal del HGUGM para realizar un estudio ecográfico procedente de ambas poblaciones firmaron el consentimiento informado de participar en este trabajo (ver Anexo 2).

Los datos procedentes de la Consulta de Diabetes y Gestación fueron obtenidos por la doctoranda, por ser la responsable del control obstétrico en esta consulta, junto a un especialista en endocrinología y nutrición y una enfermera educadora en DM.

Los datos perinatales fueron obtenidos por tres obstetras que desconocían los resultados de las mediciones tónicas por ecografía. Cuando el parto fue atendido en otro hospital la información se recogió mediante entrevista telefónica con la paciente.

4.4.1.2. Protocolo de control y seguimiento

Todas las gestantes incluidas en el estudio siguieron su control obstétrico en Área Sanitaria y/o en nuestro centro hospitalario. En todos los casos seguidos se aplicó el protocolo obstétrico asistencial existente en el HGUGM, siendo éste concordante con los protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) sin tener en cuenta los resultados biométricos del timo fetal.

La periodicidad de las visitas sucesivas, tras la recogida del primer tiempo muestral, vino determinada por las necesidades individuales de cada gestación teniendo en cuenta los factores de riesgo asociados. Un embarazo normal requiere controles mensuales hasta la semana 36, momento a partir del cual dicha periodicidad se acorta. Una gestante con problemas médicos u obstétricos, necesita una vigilancia más estrecha y el intervalo de las visitas viene determinado por la naturaleza y la gravedad del problema.

4.4.1.3. Estudio ecográfico en el segundo y tercer trimestre de gestación

Teniendo en cuenta la edad gestacional determinada por la ecografía de primer trimestre se obtiene el peso fetal a partir del diámetro biparietal, el perímetro cefálico, el perímetro abdominal y la longitud del fémur⁵⁴. Ello nos permite distinguir tres grupos; el grupo que incluye los fetos con PFE < al percentil 10; el grupo de fetos con PEF > percentil 90 y el grupo de fetos con PFE > percentil 10 - < percentil 90.

A continuación se completa el estudio anatómico incluida ecocardiografía con el fin de descartar la presencia de malformaciones. Una vez confirmados los criterios de inclusión y previo consentimiento informado oral, se ha procedido a realizar el estudio de los parámetros biométricos de tino fetal.

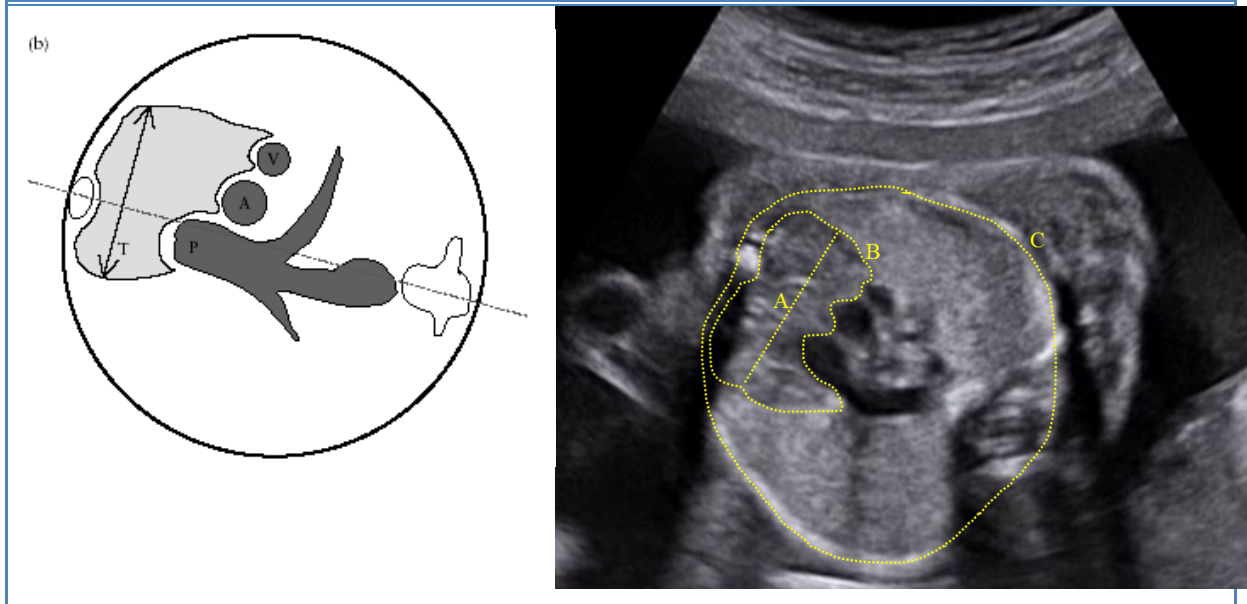
4.4.1.4. Medición ecográfica del tamaño tímico fetal

Previamente a la realización de la ecografía se entregó a cada paciente, para su lectura y firma, el documento de consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del HGUGM (Anexo 2). Para la participación en el estudio se informó verbalmente y de forma individualizada de los objetivos del mismo, así como de la ausencia de riesgos añadidos, dado que no se realiza ninguna técnica extraordinaria a la propia ecografía.

Todas las ecografías se realizaron con los equipos Applio XG de Toshiba Medical Systems y Voluson Expert de General Electric, Zipf, Austria, usando la sonda transabdominal 4-8 MHz.

El tino se midió después de identificar la interfase entre el parénquima del tino y del pulmón a nivel del V corte de Yaguel¹⁰³ en un plano transversal en el que se identifican las arterias pulmonar y aorta y la vena cava superior en el tórax durante la evaluación cardíaca fetal tal y como aparece en la Figura 31. Se realizaron todas las medidas biométricas convencionales además del perímetro torácico. Las medidas tímicas se obtuvieron en dos ocasiones por el mismo observador con un intervalo de cinco minutos.

Figura 31. Exploración del timo fetal a nivel del V corte de Yaguel, plano transversal, en el que se identifican las arterias pulmonar, aorta y la vena cava superior. Se visualiza el diámetro transverso (A), el perímetro tímico (B) y el perímetro torácico (C)



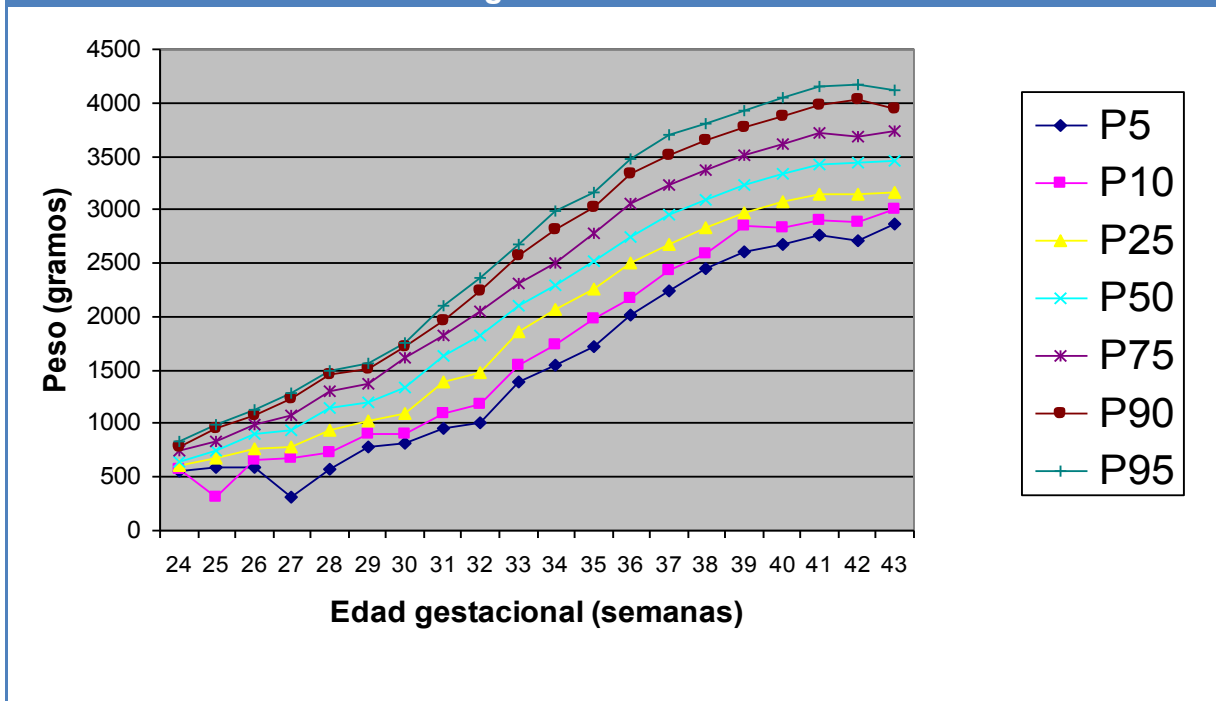
A dicho nivel se pueden identificar el diámetro transverso ¹⁰⁴ y tanto el perímetro ⁹⁸ tímico como el perímetro torácico.

Las indicaciones para la realización de la ecografía, en el HGUGM, recogidas en el cuestionario de variables (Anexo 1), son todas aquellas patologías maternas u obstétricas que precisan un control ecográfico hospitalario, al igual que pacientes sanas que son controladas en la consulta por ser en su mayoría personal del hospital.

4.4.1.5. Valores de referencia del de peso del recién nacido por edad gestacional al parto en gestaciones únicas y gemelares en el HGUGM

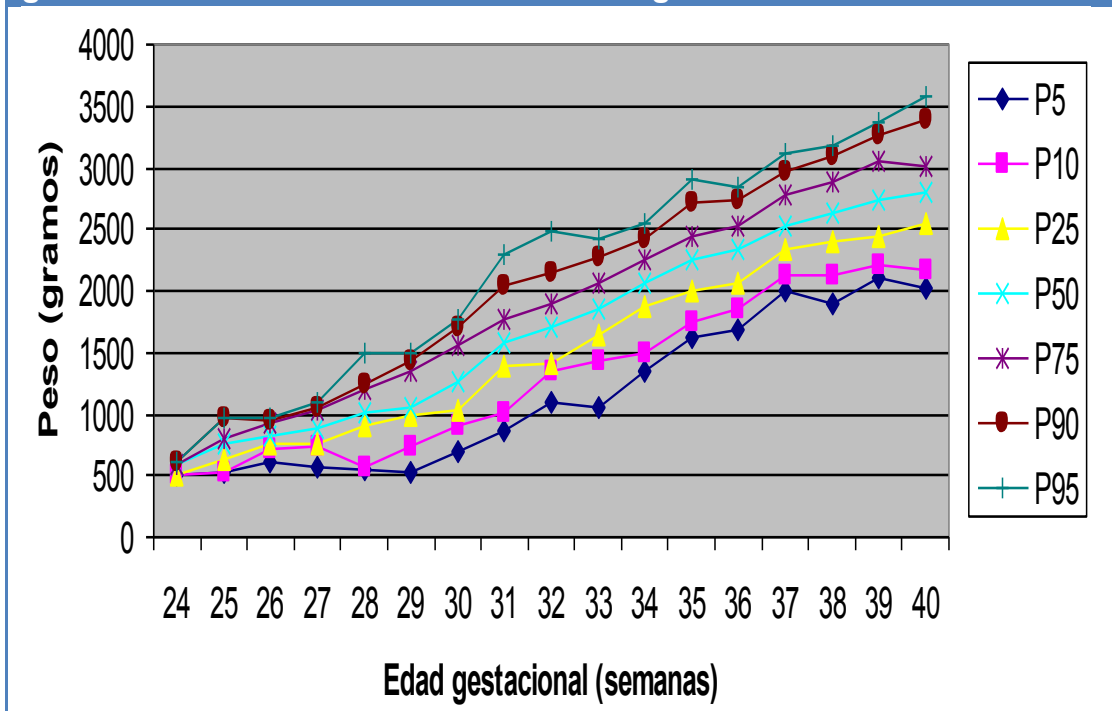
Para realizar la clasificación ponderal de los recién nacidos de gestaciones únicas de las poblaciones de estudio, se utilizaron las tablas y curvas de peso por edad gestacional de la población de recién nacidos en el HGUGM durante el periodo 1998-2003. Estas tablas fueron publicadas por Roldán y col. en el año 2005 ⁴⁸ y son consideradas como valores de referencia en la población del Área 1 de la Comunidad de Madrid. Para su elaboración se incluyeron todos los recién nacidos vivos, de embarazos únicos, con edad gestacional conocida de al menos, 24 semanas cumplidas de amenorrea y que fueron pesados en el paritorio en los minutos siguientes al nacimiento. En dicho estudio se incluyeron un total de 22.486 recién nacidos y se describieron los percentiles de peso en función de la edad gestacional entre las semanas de gestación 24 a la 43 cumplidas. Como valores de referencia en la herramienta de clasificación se utilizaron los percentiles de peso 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 (Figura 32).

Figura 32. Percentiles de peso de los recién nacidos de gestaciones únicas en función de las semanas de gestación.



De la misma forma, para realizar la clasificación ponderal de los recién nacidos de gestaciones gemelares de las poblaciones de estudio, se utilizaron las tablas y curvas de peso por edad gestacional de la población de recién nacidos en el HGUGM durante el periodo 1998-2003. Estas tablas fueron diseñadas por Pintado y col. en el año 2006⁴⁹ y son consideradas como valores de referencia en la población del Área 1 de la Comunidad de Madrid. Para su elaboración se incluyeron todos los recién nacidos vivos, de embarazos gemelares, con edad gestacional conocida de al menos 24 semanas cumplidas de amenorrea y que fueron pesados en el paritorio en los minutos siguientes al nacimiento. En dicho estudio se incluyeron un total de 1.634 recién nacidos y se describieron los percentiles de peso en función de la edad gestacional entre las semanas cumplidas de gestación 24 a la 40. Como valores de referencia en la herramienta de clasificación se utilizaron los percentiles de peso 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 (Figura 33).

Figura 33. Percentiles de peso de los recién nacidos de gestaciones gemelares en función de las semanas de gestación.




4.4.2. Fases del estudio

En una fase inicial (fase 0) se realiza: Revisión sistemática de la literatura atendiendo a los trabajos publicados en los que el timo fetal fue medido por ecografía. Tras este estudio se establecieron los aspectos metodológicos para continuar con un estudio de reproducibilidad (intra e interobservador) de los parámetros biométricos del timo fetal: diámetro transverso y perímetro.

El primer tiempo (Fase I) queda definido por el reclutamiento de las gestantes, en el que se recogen los datos de filiación y participación de éstas en el estudio tras controlar los criterios de inclusión/exclusión en ambas poblaciones.

El segundo tiempo (Fase II) coincide con el seguimiento de los resultados perinatales. Este momento ha podido cumplirse tras el parto y ha sido controlado a través de la historia clínica por una persona que desconocía los datos ecográficos obtenidos. Se han excluido los casos en los que no se pudo completar el seguimiento perinatal o presentaron algún otro criterio de exclusión. En la totalidad del grupo de casos se ha podido realizar un seguimiento perinatal y neonatal a través de la historia clínica ya que todos los partos fueron asistidos en nuestro centro.

Se definen entonces tres tiempos de estudio, el primero con la intención de desarrollar la metodología adecuada para medir el timo fetal por ecografía, el segundo es cuando se inicia el



Revisión sistemática de la literatura de los trabajos en los que se mide el tamaño tímico fetal por ecografía

Valoración del crecimiento tímico fetal durante el segundo y tercer trimestre de embarazo

Análisis descriptivo de las variables materno-perinatales de las pacientes atendidas en la Consulta de Patología Diabética y Gestación

Valoración de la hipoplasia y/o involución tímica fetal en gestantes diabéticas insulino-dependientes
Estudio Caso-Control

reclutamiento de los pacientes en ambas poblaciones de estudio, pero en concreto se detalla el crecimiento tórico fetal por ecografía a partir del segundo trimestre. El último tiempo se cumple cuando se recogen los resultados perinatales de ambas poblaciones de estudio, pero fundamentalmente se describen los resultados relativos al estudio Caso Control.

4.4.3. Pauta de análisis

De forma secuencial, cada fase comprendía de una serie de análisis tal y como se resume en la siguiente tabla.

Fase 0	Revisión sistemática de la literatura.
	Estudio de reproducibilidad de la medidas tóricas fetales obtenidas por ecografía. Análisis de la variabilidad intra e interobservador para las medidas: <ul style="list-style-type: none"> • Diámetro tórico. • Perímetro tórico.
Fase I	Determinar el patrón de crecimiento tórico fetal durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (lineal, logarítmico, cúbico o exponencial) que mejor se ajusta a nuestros resultados.
	Estimación de los intervalos de normalidad para los parámetros biométricos del timo fetal durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.
	Relación medidas tóricas y otros parámetros biométricos.
	Relación medidas tóricas y la edad gestacional en función del sexo fetal.
	Relación medidas tóricas y la edad gestacional en función del tipo de embarazo. Relación entre las medidas tóricas y la edad gestacional en gestaciones gemelares dependiente del orden del gemelo. Relación entre las medidas tóricas y la edad gestacional en gestaciones gemelares dependiente de la corionicidad.
Fase II	Análisis descriptivo de las variables materno-perinatales de las gestantes atendidas en la Consulta de Patología Diabética y Gestación.
	Estudio de hipoplasia y/o involución tórica fetal en gestantes diabéticas insulino dependientes. Estudio Caso-Control.

4.4.4. Variables de estudio

El estudio incluye diferentes variables que se agrupan para facilitar la lectura en función del momento de la recogida.

4.4.4.1. Variables predictoras (X)

Variables de filiación.

- Código asignado a la paciente.
- Edad materna.
- Teléfono de contacto.
- Fecha de la última regla.
- Fecha de realización del estudio.
- Edad gestacional en momento de realización de la ecografía (EGME) (expresado en semanas completas).
- Tipo de gestación (única, gemelar).

Variables en relación con la paciente gestante.

- Paciente sana (sin enfermedades referidas en la historia clínica).
- Hábitos tóxicos maternos (tabaco, alcohol, otras drogas).
- Paciente con enfermedad conocida relacionada con insuficiencia vascular placentaria: hipertensión arterial, preeclampsia, diabetes y tipo de diabetes.

Variables en relación con el estudio ecográfico.

- Biometrías fetales: diámetro biparietal, circunferencia abdominal, longitud femoral, peso fetal estimado, perímetro torácico.
- Sexo fetal.

4.4.4.2. Variables resultado

Variables en relación con la gestante que acude a la Consulta de Patología Diabética.

- Edad materna.
- Motivo de derivación y fecha de derivación.

- Tipo de embarazo.
- Evolución en el primer trimestre.
- Malformación y/o cromosomopatía.
- Tipo de diabetes.
- Años de evolución de la enfermedad.
- Tipo de tratamiento insulínico.
- Hemoglobina glicada pregestacional.
- Control glucémico gestacional: descrito por el control de la hemoglobina glicada en 1º, 2º y 3º trimestre.
- Índice de masa corporal.
- Paridad.

Variables en relación con el estudio ecográfico del timo fetal.

- Diámetro transverso y perímetro tímico.

Variables en relación con los resultados perinatales.

A partir de las variables principales, un obstetra que desconocía los resultados obtenidos en el estudio ecográfico confeccionó como variables secundarias, los percentiles de peso para la edad gestacional en relación a las curvas de peso para edad gestacional obtenidas en nuestro hospital, tanto en gestaciones únicas como gemelares.

- Fecha del parto.
- Edad gestacional al parto (expresado en semanas completas).
- Ingreso por amenaza de parto prematuro, preeclampsia.
- Aparición de macrosomía fetal.
- Tipo de parto: tasa de cesárea.
- Peso del recién nacido (para confirmar el bajo peso para la edad gestacional).
- Valor del Test de Apgar (dicotómica tomando el score de 7 a los 5 minutos como punto de corte conforme a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría. Se establecen dos grupos: los que tienen Apgar < 7 ó \geq de 7 a los 5 minutos¹⁰⁵).

- pH del cordón umbilical. Estudiado como variable dicotómica en función del punto de corte 7,10 conforme a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría. Se establecen 2 grupos: los que tienen $\text{pH} < 7,10$ ó \geq de 7,10. ¹⁰⁵.
- Muerte perinatal (entre la semana 22 de gestación y 28 días postparto; se subdivide en muerte intraútero, desde 22 semanas de gestación y hasta el inicio del parto y muerte neonatal, desde el momento del parto y hasta 28 días postparto de vida).
- En los casos supervivientes se valorará la morbilidad neonatal significativa conforme a los criterios establecidos por el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Patología respiratoria, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipertrofia septal ¹⁰⁶.
- Se computarán los días de ingreso en la UCI Neonatal, considerando como criterio de gravedad la estancia superior a 14 días siguiendo las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría ¹⁰⁷.

4.5. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES

4.5.1. Procesamiento de los datos

Tras el reclutamiento de las pacientes y una vez recogida la información en los formularios de estudio se introdujeron todas las variables en una base de datos relacional y se procedió al control de la calidad de la grabación, verificando aleatoriamente un 10% del total de los registros, tras lo cual se procesaron los datos para su estudio estadístico mediante el paquete estadístico SPSS versión 20. Se ha considerado significativo un valor de $p < 0.05$, teniendo siempre presentes los intervalos de confianza.

4.5.2. Análisis de distribución de las variables

Inicialmente se comprobó si los datos a analizar seguían una distribución normal dentro de cada grupo y si las varianzas eran homogéneas, en cuyo caso se aplicó un método paramétrico. En los casos en los que las variables no cumplían los requisitos de normalidad y homogeneidad de varianzas o el tamaño muestral era muy pequeño, se utilizaron métodos no paramétricos.

Para comprobar la bondad de ajuste a la normalidad de cada una de las variables analizadas en este estudio se usó el *test de Kolmogorov-Smirnov* para una muestra. Esta prueba compara la función de distribución acumulada observada para una variable con una distribución teórica normal. La Z de *Kolmogorov-Smirnov* se calcula a partir de la diferencia mayor (en valor absoluto) entre las funciones de distribución acumulada teórica y observada. Para comprobar que las varianzas de los grupos a comparar son homogéneas, se realiza el *test de Levene* cuya hipótesis nula es que las varianzas son iguales. Para todos los contrastes se seleccionó un riesgo alfa del 5% (nivel de significación estadística $p < 0,05$).

4.5.2.1. Comparación de las variables categóricas

Para grupos independientes se han analizado tablas 2x2 y se ha utilizado el test de χ^2 y la prueba exacta de Fisher cuando alguna de las frecuencias esperadas fue inferior a 5. Para todos los contrastes se seleccionó un riesgo alfa del 5%.

4.5.2.2. Comparación de las variables cuantitativas

Para comparar las medias de las variables numéricas entre los grupos de estudio se ha utilizado la prueba de t-student para datos independientes cuando se comparaban dos categorías con una distribución normal entre dos grupos y el test U-Mann-Whitney en las distribuciones que no cumplían el supuesto de distribución normal. Se ha utilizado el test one-way Análisis de la Varianza (ANOVA) para comparaciones entre 3 o más grupos. Las comparaciones “*post-hoc*” se han realizado mediante el método de Bonferroni cuando se cumplía el criterio de normalidad y el test de Kruskal-Wallis cuando éste no se cumplía. Para todos los contrastes se seleccionó un riesgo alfa del 5% .

4.5.2.3. Correlación entre las variables predictoras-resultado

El análisis de la correlación entre las variables se ha realizado mediante los test de correlación parcial de Pearson o Spearman según la distribución de dichas variables o mediante regresión lineal o logística. Estas últimas fueron utilizadas en los casos de forma multivariable cuando el número de variables predictoras fueran dos o más. Para todos los contrastes se seleccionó un riesgo alfa del 5%.

4.5.2.4. Cálculo del tamaño muestral

Elaboración de nomogramas.

Para la estimación de los percentiles 5 y 95, límites del intervalo de referencia y utilizando el diámetro tímico como indicador primario en la valoración del timo fetal, esperando encontrar una variabilidad (desviación típica) por estudios previos de 5 mm⁴⁴ y deseando obtener una precisión que no supere 1/4 parte de la variabilidad esperada, sería necesario reclutar un mínimo de 238 pacientes.

4.6. ASPECTOS TÉCNICOS, ÉTICOS Y LEGALES

4.6.1. Aspectos técnicos

4.6.1.1. Ecógrafos y material de archivo

Los ecógrafos utilizados fueron Applio XG de Toshiba Medical Systems y Voluson Expert de General Electric.

Estos aparatos están dotados de sonda abdominal convexa multifrecuencia de 3,5 y 5 MHz. La sonda incorpora en el mismo transductor ultrasonidos en tiempo real y sistema Doppler color y pulsado, permitiendo ángulos de insonación y profundidad variables. Todas las exploraciones se registraron mediante videoimpresora en papel térmico siendo archivadas para su posterior valoración (Video Graphic Printer de Sony). Los casos de mayor interés fueron también grabados en formato digital para su posible presentación en eventos científicos.

4.6.1.2. Estudio ecográfico

Todos los estudios ecográficos han sido realizados por dos ecografistas expertos en Diagnóstico Prenatal. Ambos poseen el Nivel IV de Capacitación en Ecografía Obstétrica y Ginecológica de la SESEGO (Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología), máxima acreditación en este campo concedida en España y son miembros de la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG).

Para el estudio ecográfico del timo fetal se ha seguido la metodología propuesta por los trabajos analizados tras una revisión sistemática de la literatura hasta junio 2007. Los parámetros biométricos han sido calculados utilizando el cáliper de los ecógrafos con una precisión de 0,01 mm de forma automática por los ecógrafos.

4.6.1.3. Seguridad del estudio fetal mediante ultrasonidos

Los ultrasonidos son una fuente de energía mecánica que viaja a través de los tejidos, produciendo unos efectos físicos categorizados fundamentalmente en efectos térmicos y de cavitación. Se han publicado varias normativas para garantizar

la seguridad de los estudios ecográficos y que han sido tomadas en consideración para la realización de este estudio.

Existen Comités de seguridad específicos en varias Sociedades Científicas como la Food and Drug Administration (FDA), International Electrotechnical Commission, American Institute of Ultrasound in Medicine, British Medical Ultrasound Society, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, etc. Entre las recomendaciones vigentes para asegurar su inocuidad se contempla el cumplimiento de dos índices, el mecánico y el térmico. El Índice Mecánico estima la máxima presión que puede alcanzar cada tejido con el fin de evitar los efectos mecánicos adversos de los ultrasonidos. La FDA permite trabajar con Índice Mecánico de 1.9 excepto en los estudios oftálmicos (máximo 0,23). El Índice Térmico es la relación entre la potencia usada y la requerida para lograr un incremento de temperatura de 1°C. Ambos parámetros han sido controlados automáticamente por los equipos utilizados en este trabajo, asegurando la inocuidad de las exploraciones a nuestras pacientes.

Todos los estudios fetales han sido realizados siguiendo el principio ALARA, (As Low as Reasonably Achievable), es decir, procurando obtener la información con la mínima exposición fetal a los ultrasonidos.

4.6.2. Aspectos éticos-legales

La investigación se llevó a cabo de acuerdo a las normas de buena práctica clínica con plena aceptación de las normas éticas vigentes y respetando todos los aspectos establecidos en la legislación vigente en materia de investigación clínica.

Declaración de Helsinki (revisión de Edimburgo 2000).

Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina.

Ley Orgánica 15/99 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El protocolo de este estudio fue revisado, aprobado y tutelado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HGUGM.

Se han contemplado todos los mecanismos necesarios para asegurar la inocuidad del estudio tanto para la madre como para el feto.

Se pidió a todas las pacientes el consentimiento informado por escrito (ver Anexo 2), para participar en este proyecto, informándolas del objetivo del estudio, los procedimientos, los riesgos y beneficios potenciales, las garantías de que su participación es voluntaria, la protección de la confidencialidad, acorde a la legislación vigente y ofreciendo la posibilidad de hacer preguntas sobre el estudio.

Todas las exploraciones ecográficas se han realizado en el curso de pruebas ya indicadas en el control habitual de la gestación, por lo que no han supuesto una sobrecarga de exploraciones para las pacientes.

4.7. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Se realiza una búsqueda estratégica y sistematizada con el fin de identificar todos los artículos en los que se mide el timo fetal por ecografía a lo largo de la gestación. La búsqueda se realizó en la base de datos Pubmed entre los trabajos publicados hasta junio de 2007, limitados a estudios en humanos y sin otros criterios limitantes.

En la estrategia de búsqueda, las palabras clave utilizadas fueron:

“Fetal thymus and ultrasound”

“Fetal thymus and sonography”

“Fetal thymus and measurements ”

Aprovechando la herramienta que facilita la base de datos PubMed, para fusionar todos los criterios de búsqueda y analizar los trabajos que cumplen dichos criterios, se seleccionaran todos los trabajos para una primera lectura (abstract/texto completo). Se podrán limitar en base a que cumplan con el objetivo final de este estudio, que es conocer la metodología de estudio ecográfico del timo fetal y describir el crecimiento tímico a lo largo de la gestación. Finalmente, una vez cribados dichos trabajos se procederá a contestar las siguientes preguntas, tras una lectura exhaustiva de los mismos:

Tabla 4. Preguntas a contestar en la revisión sistemática de la literatura.

Autores y año de estudio
Técnica de medida utilizada
Número de gestantes incluidas en el estudio
Rango de edad gestacional en el que se obtienen las medidas (semanas)
Capacidad de medida (%)
Características del estudio



4.8. VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO TÍMICO FETAL POR ECOGRAFÍA DURANTE EL SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO

4.8.1. Análisis de reproducibilidad

Cuando el ecografista pudo obtener dos mediciones de los parámetros biométricos del timo fetal durante la exploración, se calculó el grado de reproducibilidad del análisis cuantitativo de los parámetros tímicos fetales utilizando los siguientes tests:

- El *coeficiente de correlación interclase de acuerdo absoluto* (CCI) y su intervalo de confianza (IC) del 95% que valora la variabilidad causada directamente por los observadores o por la técnica utilizada para la observación. Un CCI de 0 informa de que la reproducibilidad es igual a la que se obtendría debida al azar y un CCI de 1 indica que la reproducibilidad entre observadores u observaciones es perfecta. Se consideró un CCI > 0.75 como una reproducibilidad muy buena y un CCI entre 0.4-0.75 como aceptable y clínicamente aplicable. Un CCI < 0.45 se consideró no aplicable en la clínica.

En los casos de concordancias bajas se exploró la posible presencia de errores sistemáticos proporcionales y/o constantes. La detección de errores sistemáticos se llevó a cabo mediante métodos gráficos (diagramas de Bland Altman) y analíticos (regresión no paramétrica de Passing y Bablok). Se consideró la presencia de un error sistemático constante cuando la ordenada en el origen era distinta del valor nulo (cero) y la de un error sistemático proporcional si la pendiente difería significativamente de la unidad.

- El *test de Bland-Altman* o límites de acuerdo calcula el intervalo en que comprende el 95% de las diferencias entre 2 observaciones. Se calcula

Revisión sistemática de la literatura de los trabajos en los que se mide el tamaño tímico fetal por ecografía

Valoración del crecimiento tímico fetal durante el segundo y tercer trimestre de embarazo

Análisis descriptivo de las variables materno-perinatales de las pacientes atendidas en la Consulta de Patología Diabética y Gestación

Valoración de la hipoplasia y/o involución tímica fetal en gestantes diabéticas insulino-dependientes
Estudio Caso-Control

mediante la fórmula siguiente: diferencia de las medias $\pm t_{n-DT}$; t_{n-1} representa el valor de la distribución t student para los grados de libertad de la muestra ($n-1$) y DT el error aleatorio de las diferencias ¹⁰⁸

- La *regresión de Passing–Bablok* analiza la hipótesis nula de la existencia de diferencias sistemáticas ($\alpha = 0$) y proporcionales ($\beta = 0$) entre dos métodos de medición. El cálculo de los parámetros de la regresión se realiza de manera no paramétrica. El cálculo del tamaño de la muestra para cada uno de los análisis de reproducibilidad se hizo para un CCI considerando un valor $\alpha = 0.05$ y $\beta = 0.2$.

4.8.1.1. Estudio de la variabilidad intraobservador

En 34 gestantes del grupo control un observador ha realizado la determinación de los parámetros tímicos fetales al inicio y al final de la exploración ecográfica. La reproducibilidad se ha valorado para cada variable mediante los tests de reproducibilidad descritos anteriormente. Se ha asumido que los fetos en los que se realizan las medidas son una muestra al azar de la población de casos (modelo de efectos mixtos).

4.8.1.2. Estudio de la variabilidad interobservador

En 46 gestantes de curso normal se ha realizado la determinación de los parámetros tímicos fetales por 2 observadores. Para cada variable se ha valorado la reproducibilidad mediante los tests de reproducibilidad descritos anteriormente. Se ha asumido que tanto los casos como los observadores son una muestra al azar de su población (modelo de efectos al azar).

4.8.2. Curvas de normalidad. Valores de referencia p5-p95 de los parámetros biométricos tímicos fetales

Las curvas de normalidad se han realizado sobre la totalidad de las gestantes sanas (Grupo Control). Se excluyeron aquellos casos de muerte fetal en los que no se pudo descartar la presencia de malformaciones congénitas, los casos de malformación congénita diagnosticada postnatalmente y aquellos casos en los que no se pudo realizar un seguimiento postnatal. Hemos seguido las recomendaciones consensuadas por la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) para este tipo de curvas, aplicando la metodología desarrollada por Royston y Wright en relación a las semanas de gestación¹⁰⁹.

Cada gestante ha contribuido en una sola determinación. Se incluyeron las medidas realizadas tanto en gestaciones únicas como gemelares. Los pasos seguidos fueron:

1. Selección del polinomio de menor grado (se exploró hasta un tercer grado) que se adaptaba a los datos (método de mínimos cuadrados). Para cada variable se realizó un análisis de regresión lineal, logarítmica, cúbica y exponencial-crecimiento para la describir la asociación con la edad gestacional (semanas).
2. Exploración de los residuos en busca de alteraciones de los supuestos de la normalidad y homocedasticidad. Esta última se comprobó con la estimación previa de los residuos absolutos escalados (SAR) y la regresión de los mismos sobre las semanas de gestación. Se modeló la desviación típica (DT) en función de la edad gestacional: los residuales de la regresión de la media de cada variable expresados en valores absolutos fueron a su vez sometidos a una regresión para estimar la DT para cada edad gestacional. Para cada observación se ha calculado el "score" de desviación típica $DT = (\text{valor observado} - \text{media}) / \text{desviación típica}$ y mediante el test de Kolmogorov Smirnov y el de Shapiro-Wilkins, se ha comprobado la normalidad de su distribución.
3. En caso de residuos de varianza no homogénea se optó por modelizar los SAR que fueron incorporados a los intervalos de normalidad.
4. Se estimaron los intervalos de normalidad del 95% para cada semana de gestación. Para calcular la media, el 5 y el 95 percentil para cada edad gestacional se han utilizado las ecuaciones de las curvas de regresión: percentiles = media estimada \pm DT*1.645. Finalmente se realizaron a partir de los datos las gráficas

correspondientes. El grado de significación estadística de la correlación con la edad gestacional se ha estudiado mediante correlación lineal de Pearson.

5. Finalmente se han realizado las gráficas que representan la media y los percentiles 5 y 95 de los parámetros en relación a la edad gestacional ajustados por el resto de variables biométricas, sexo, tipo de gestación, orden de gemelo y corionicidad.

4.8.3. Análisis de correlación entre las medidas tímicas y el resto de variables biométricas fetales

De forma intuitiva podremos decir que dado que el timo fetal es un órgano localizado a nivel torácico, esperamos analizar la posible correlación entre el crecimiento esperado de este órgano con dicha medida y con el resto de variables biométricas, como el DBP, CA, FL, etc.

En primer lugar este análisis valorará de forma univariada el ajuste de cada variables sobre la relación de los parámetros tímicos y la edad gestacional. Posteriormente, se realiza un análisis de regresión lineal múltiple para describir el grado de efecto y su significación de cada variable ajustada por el resto.

4.8.4. Análisis de correlación entre las medidas tímicas y la edad gestacional en función del sexo fetal

Tras analizar el porcentaje de distribución de los sexos en la muestra y de la misma forma que en el apartado anterior, este análisis se llevará a cabo mediante un estudio de regresión lineal múltiple.

4.8.5. Análisis de correlación entre las medidas tímicas y la edad gestacional en función del tipo de gestación

En base al global de pacientes reclutadas en esta población y pudiendo reclutar gestaciones gemelares, se desea realizar este análisis mediante regresión lineal múltiple y dentro del grupo de gemelares el posible efecto del orden del gemelo y de la corionicidad.

4.9. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES MATERNO-PERINATALES DE LAS GESTANTES ATENDIDAS EN LA CONSULTA DE PATOLOGÍA DIABÉTICA Y GESTACIÓN

En nuestro Departamento, debido a la importancia de la DM como patología medica que más se asocia al embarazo y por su repercusión en el mismo, se decidió crear una consulta monográfica sobre patología diabética y gestación, a pasar de forma simultánea y en la misma visita con un endocrino y una educadora en diabetes. Esta consulta empezó a funcionar de forma integral en mayo de 2005.

En un primer momento las pacientes fueron derivadas de consulta de Alto Riesgo Obstétrico de nuestro Departamento. Desde el inicio se establece el control de las pacientes de forma multidisciplinaria en mismo acto (obstetra y endocrinólogo) para así favorecer un control más estricto y cómodo para las mismas. Contamos además con la colaboración de una enfermera educadora en diabetes que nos supone un apoyo tanto teórico como práctico en el control de las pacientes. La consulta tiene un carácter semanal (miércoles) y la educadora tiene talleres individuales y grupales también semanalmente.

Los criterios claros de derivación fueron: gestantes con DM pregestacional o gestantes con diabetes gestacional que no han conseguido los objetivos de control glucémico correctos a pesar de la dieta y del ejercicio.

El control y seguimiento de estas pacientes se establece siguiendo las guías de atención a la paciente diabéticas publicadas por de la SEGO y en concreto por GEDE ⁷⁹.

Al igual que el resto de consultas hospitalarias de nuestro centro, contamos además con el apoyo de la Sección de Diagnóstico Prenatal que atiende a estas pacientes según las guías de recomendación de la SESEGO así como de la Sección de Cardiología Pediátrica que realiza el estudio ecocardiográfico en las semana 20 y 32



de manera rutinaria, salvo que precisen algún control más por presentar patología fetal.

En la consulta de Patología Diabética y Gestación, se realiza el control del embarazo con visitas cada 2-4 semanas en función de la edad gestacional y del control glucémico de la enfermedad.

Para el control puerperal, esta consulta realiza una visita postnatal para adecuar el tratamiento a las necesidades del postparto y derivar a las pacientes a sus endocrinos o especialistas de atención primaria. También en esta visita se realiza la sobrecarga con 75 gramos de glucosa para recalificar a las pacientes diabéticas gestacionales a las 6-8 semanas del postparto.

4.10. ESTUDIO DE HIPOPLASIA Y/O INVOLUCIÓN TÍMICA FETAL EN GESTANTES DIABÉTICAS INSULINO DEPENDIENTES. ESTUDIO CASO-CONTROL

Tras cumplir los criterios de selección para formar parte del subgrupo Caso, el reclutamiento de estas pacientes se realizó en la Unidad de Diagnóstico Prenatal del HGUGM. Por cada caso se asignaron dos controles (1:2) a los que se les realizó un estudio ecográfico en los días sucesivos y ajustados por EGME (± 5 días) y que cumplían igualmente los criterios de selección para el subgrupo Control.

En este estudio de Caso-Control se realizaron los siguientes análisis:

1. Análisis comparativo del porcentaje de visualización-medición de los parámetros biométricos tímicos entre ambos grupos.
2. Análisis comparativo de las variables fetales y ecográficas más relevantes, entre las que se incluyen las medidas biométricas del timo. En este apartado se crearon variables secundarias para excluir la posible influencia del tamaño fetal en la dimensión del timo. Se calcularon las ratios entre el diámetro y el perímetro del timo con la circunferencia abdominal (CA) como (DTT/CA y PT/CA) y el perímetro torácico (PTT) como (DTT/PTT y PT/PTT) respectivamente. Se pudieron elegir otros parámetros biométricos para hacer estas ratios, pero la CA es ampliamente utilizada en el control del crecimiento fetal en casos de DM y el PTT sería un excelente parámetro de control del nivel en el que se realizan las medidas del timo.
3. Análisis comparativo de las variable perinatales entre ambos grupos.
4. Análisis comparativo de los parámetros tímicos del grupo de casos y el grupo completo utilizado para el nomograma de estudio.

Para todos los contrastes se seleccionó un riesgo alfa del 5% (nivel de significación estadística $p < 0,05$).



5. RESULTADOS

5.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Tras aplicar los criterios de búsqueda con las palabras claves utilizadas obtuvimos un total de 72 artículos.

Tabla 5. Descriptiva de los criterios de búsqueda y resultados

Palabras clave	Número de artículos
Fetal thymus and ultrasound	32
Fetal thymus and sonography	29
Fetal thymus and measurements	11

Tras la combinación de la búsqueda de Pubmed se obtuvieron 5 artículos, por lo que no se consideró necesario limitar la búsqueda por ningún otro parámetro. Sin embargo, tras la lectura de uno de los artículos¹¹⁰, éste fue descartado al comprobar que repetían las mediciones realizadas en un artículo anterior⁴⁴.

La Tabla 6 describe las distintas técnicas empleadas para la medición del timo fetal y las características más relevantes de cada uno de los trabajos publicados.

Tabla 6. Trabajos publicados hasta junio 2007 en los que se estudian las curvas de tamaño tímico con la edad gestacional.

Autores	Técnica	N	Rango de EG (semanas)	Capacidad de medida (%)	Características
Felker et al. 1989 ¹¹¹	Diámetro anteroposterior	251 fetos normales	14-40	74	<ul style="list-style-type: none"> Primera vez que se describe patrón ecográfico del timo normal Primer nomograma Problema de sesgo por desplazamiento anterior de tres vasos.
Zalel et al. 2002 ⁴⁴	Perímetro	406 fetos normales	14-38	99	<ul style="list-style-type: none"> Más potencia que diámetro AP Requiere más tiempo Dificultad de delimitación completa
Cho et al. 2007 ³⁸	Diámetro transversal	352 fetos normales	19-38	94	<ul style="list-style-type: none"> Requiere menos tiempo que el perímetro Menor dificultad que perímetro pero interfase pulmón timo varía según EG



5.2. VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO TÍMICO FETAL POR ECOGRAFÍA DURANTE EL SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO

5.2.1. Análisis de reproducibilidad

5.2.1.1. Estudio de la variabilidad intraobservador

Del total de 34 gestaciones evaluadas, las medidas pudieron realizarse en 29 fetos (85,3%) para ambos parámetros.

A continuación se describen las variables perinatales más relevantes de este conjunto de pacientes.

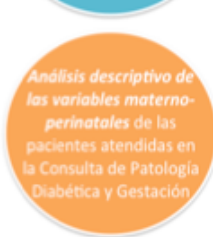
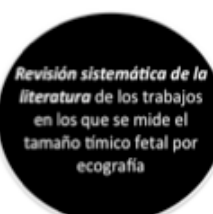
Tabla 7. Variables perinatales en el estudio de variabilidad intraobservador

	Edad Gestacional al reclutamiento (semanas)	EG parto	Peso del recién nacido (gramos)
N	34	34	34
Media	29,3	38	3093
Desv. típ.	5,3	2	268
Mínimo	20,0	36	2570
Máximo	38,0	41	4500

La Tabla 8 describe la concordancia obtenida entre las mediciones realizadas y tomando en consideración los criterios de acuerdo de Fleiss et al ¹¹², observamos que la concordancia fue muy buena en ambos parámetros. De forma particular encontramos que el CCI del diámetro transversal fue ligeramente superior al del perímetro.

Tabla 8. Resultados del análisis de reproducibilidad intraobservador

	CCI	Límite inferior	Límite superior
Diámetro transversal	0,98	0,96	0,99
Perímetro	0,96	0,921	0,98

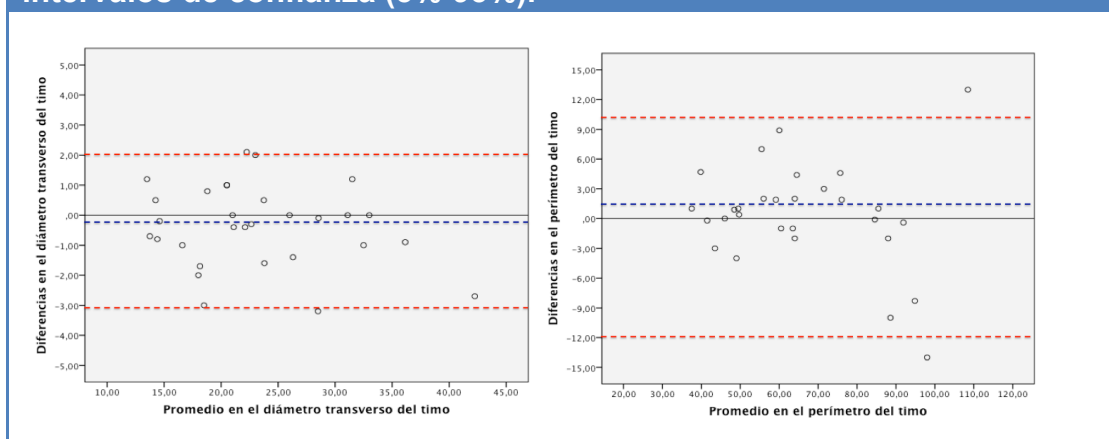


Así mismo hemos valorado la reproducibilidad entre las dos medidas con el gráfico de Bland-Altman describiendo en cada uno de ellos la media de las diferencias así como los percentiles 5 y 95 de las mismas (Tabla 9 y Figura 34).

Tabla 9. Descriptiva de las diferencias encontradas en el estudio intraobservador

	Diferencias en el diámetro transversal del timo (mm)	Diferencias en el perímetro del timo (mm)
N	29	29
Media	-0,29	0,40
Desv. típ.	1,29	5,29
P5	-3,1	-12
p95	2,05	10,95

Figura 34. Diagramas de Bland-Altman para el diámetro transversal (izquierda) y el perímetro tímico (decha). La línea azul punteada describe la media de las diferencias y las rojas los intervalos de confianza (5%-95%).



5.2.1.2. Estudio de la variabilidad interobservador

Del total de 46 gestaciones evaluadas, las medidas pudieron realizarse en 30 fetos (65,3%) para ambos parámetros y por ambos exploradores. A continuación se describen las variables perinatales más relevantes.

Tabla 10. Variables perinatales en el estudio interobservador

	Edad Gestacional al reclutamiento (semanas)	EG parto	Peso del recién nacido (gramos)
N	46	44	44
Perdidos	0	2	2
Media	27,0	39	2992
Desv. típ.	6,5	3	627
Mínimo	20,0	28	1100
Máximo	39,0	41	3700

La Tabla 11 describe la concordancia obtenida entre las mediciones realizadas por ambos exploradores y tomando en consideración los criterios de acuerdo de Fleiss et al ¹¹², observamos que la concordancia fue muy buena en ambos parámetros. De forma particular encontramos que el CCI del diámetro transversal fue ligeramente superior al del perímetro.

Tabla 11. Resultados del análisis de reproducibilidad interobservador

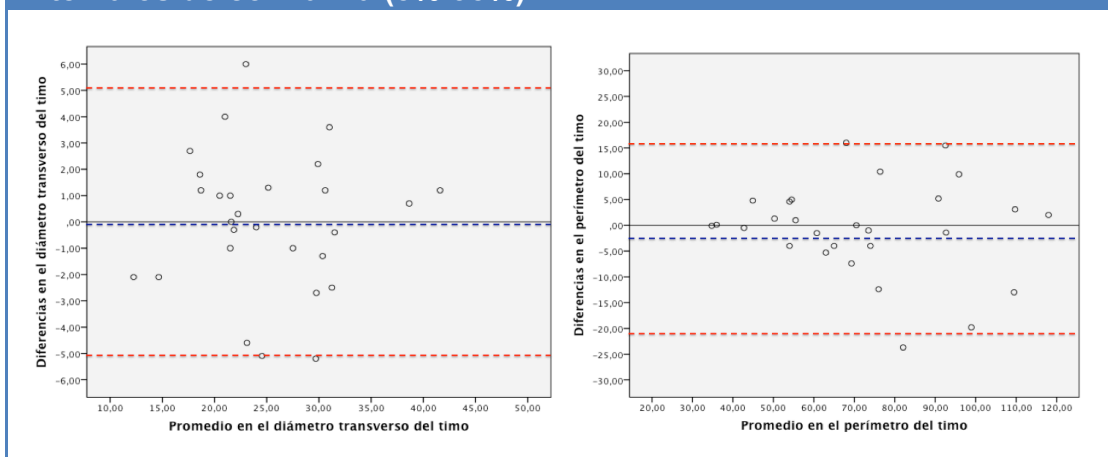
	CCI	Límite inferior	Límite superior
Diámetro transversal	0,92	0,86	0,96
Perímetro	0,79	0,65	0,88

De igual forma, hemos valorado la reproducibilidad entre las dos medidas con el gráfico de Bland-Altman describiendo en cada uno de ellos la media de las diferencias así como los percentiles 5 y 95 de las mismas (Tabla 12 y Figura 35).

Tabla 12. Descriptiva de las diferencias encontradas en el estudio interobservador

	Diferencias en el diámetro transverso del tino (mm)	Diferencias en el perímetro del tino (mm)
N	30	30
Media	-0,011	-0,686
Desv. típ.	7,017	82,023
P5	-5,155	-21,945
p95	5,100	15,775

Figura 35. Diagramas de Bland-Altman para el diámetro transverso (izquierda) y el perímetro tímico (derecha). La línea azul punteada describe la media de las diferencias y las rojas los intervalos de confianza (5%-95%).



5.2.2. Curvas de normalidad. Valores de referencia p5-p95 de los parámetros biométricos tímicos fetales

5.2.2.1. Descripción de la población de estudio

Se reclutaron un total de 734 gestantes y 790 fetos [678 (85.8%) fetos de gestaciones únicas y 112 (14.2%) de gestaciones gemelares]. El DTT, PT y el PTT fueron medidos con éxito en 659 (97%) fetos de gestaciones únicas y en 98 (87.5%) fetos de gestaciones gemelares ($p < 0,001$). No pudo medirse en 5 ocasiones el primer gemelo y en 9 el segundo.

Las medidas tímicas estuvieron normalmente distribuidas para cada edad gestacional (K-S $p > 0,05$). La Tabla 13 resume los resultados de las variables ecográficas y clínicas entre las gestaciones únicas y gemelares. Entre ambos grupos las diferencias en cuanto a la media de BPD, CA, FL, edad gestacional al parto (EGP) y las medidas biométricas neonatales fueron estadísticamente significativas (ver Tabla 13).

Tabla 13. Mediciones fetales realizadas por ecografía y parámetros perinatales en gestaciones únicas vs gemelares.

	Gestaciones únicas	Gestaciones gemelares	
	Media (D.T.)	Media (D.T.)	Valor p
EGME (semanas)	28,1 (5,6)	27,5 (5)	0,2
DBP (mm)	71,1 (14,7)	68,5 (13,3)	0,03
CA (mm)	230,6 (57,3)	223 (48,8)	0,03
LF (mm)	51,6 (12,5)	49,7 (11,4)	0,04
DTT (mm)	24,22 (6,7)	23,9 (6,3)	0,2
PT (mm)	67,9 (19,9)	66,3 (20)	0,3
PTT (mm)	161,3 (35,3)	153,7 (34,9)	0,09
EGP (semanas)	39,1 (1,4)	36,2 (1,4)	<0,001
Peso del recién nacido (gramos)	3238 (312)	2351 (252)	<0,001
Talla del recién nacido (cm)	49,3 (1,7)	46,2 (2)	<0,001

Edad gestacional en el momento de la ecografía (EGME), diámetro biparietal (DBP), circunferencia abdominal (CA), longitud femoral (LF), diámetro transverso tímico (DTT), perímetro tímico (PT), perímetro torácico (PTT), edad gestacional al parto (EGP) y desviación típica (D.T.).



5.2.2.2. Estimación de los intervalos de normalidad para los parámetros del timo fetal durante el segundo y tercer trimestre del embarazo

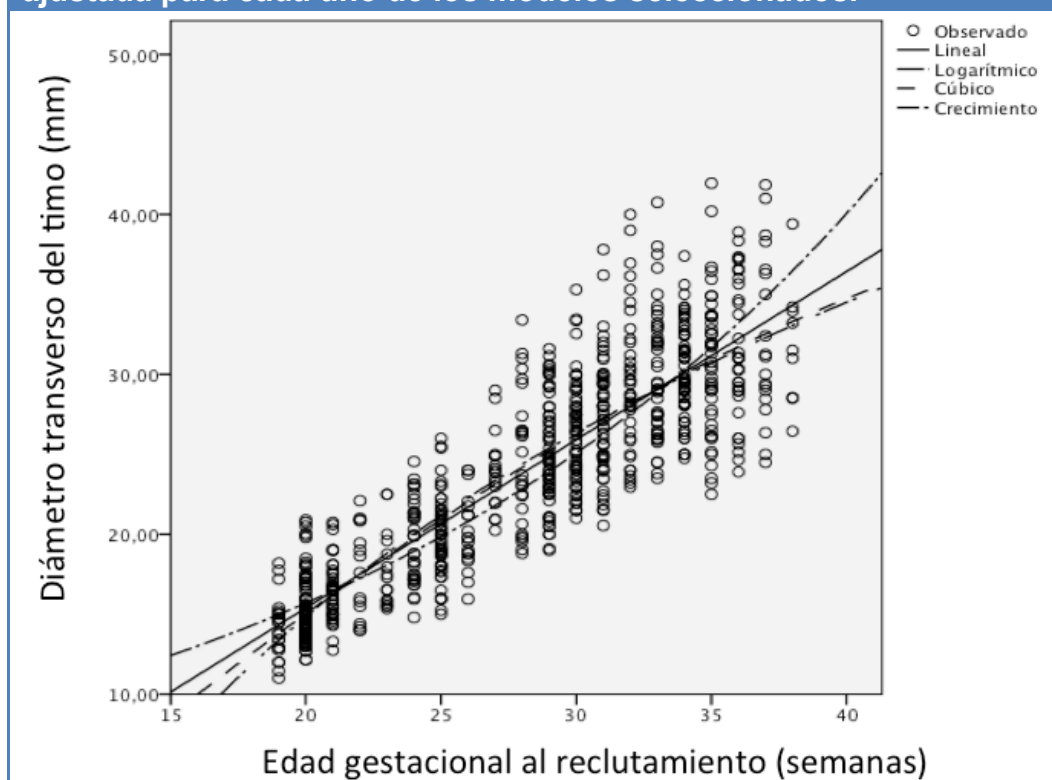
5.2.2.2.1 Diámetro transverso del timo

La Tabla 14 y la Figura 36 resumen los resultados de la bondad de ajuste y de estimación de los parámetros en los distintos modelos que describen la relación entre el diámetro transverso del timo y la edad gestacional.

Tabla 14. Estimación de los modelos de regresión

Ecuación	Resumen del modelo	Estimaciones de los parámetros	
	R cuadrado	Constante	b1
Lineal	0,75	-5,64	1,05
Logarítmica	0,75	-70,12	28,36
Cúbico	0,75	-11,90	1,41
Crecimiento	0,78	1,82	0,05

Figura 36. Cambios en el diámetro transverso del timo durante la segunda mitad del embarazo. Las líneas describen la media ajustada para cada uno de los modelos seleccionados.



Analizando las pequeñas diferencias entre R^2 de los modelos y dado que clínicamente resulta más intuitivo interpretar las variables de forma lineal, asumimos como modelo más óptimo el modelo lineal frente al resto, a pesar de que tal y como era de esperar un modelo de crecimiento-exponencial explica de forma más precisa el patrón de desarrollo de un órgano durante la vida intrauterina (0,78 vs 0,75%).

El nomograma obtenido se muestra en la Figura 37. Los valores predichos para cada semana de gestación junto con sus intervalos de confianza se muestran en la Tabla 15.

Figura 37. Cambios en el diámetro transverso del timo durante la segunda mitad del embarazo. Las líneas describen la media y así como los intervalos de confianza (5%-95%).

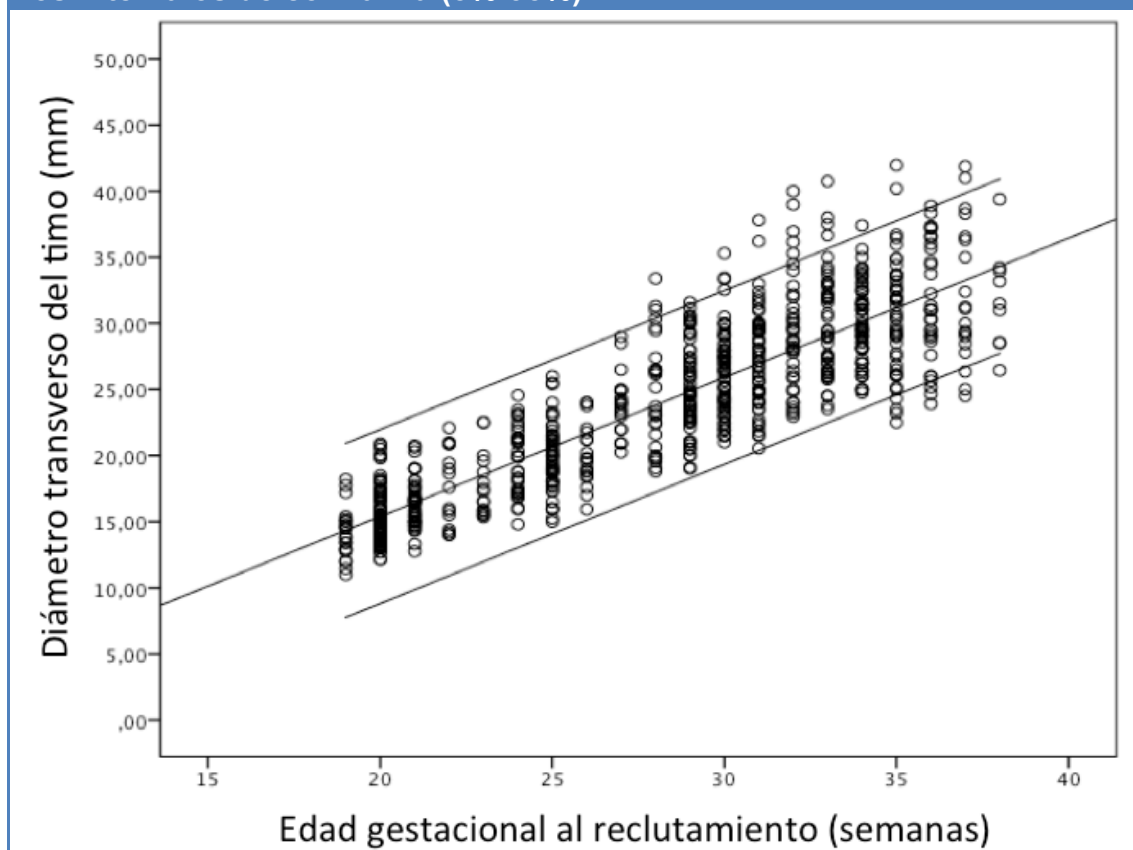


Tabla 15. Valor predictivo de la media y los percentiles 5 y 95 del diámetro transversal del tino en función de la edad gestacional en semanas cumplidas para gestaciones únicas.

		Diámetro transversal del tino (mm)		
EGME (semanas)	N	p5	Media	p95
19	23	7,75	14,34	20,93
20	40	8,81	15,39	21,98
21	38	9,86	16,45	23,03
22	26	10,92	17,50	24,08
23	27	11,97	18,55	25,13
24	35	13,02	19,60	26,18
25	36	14,08	20,65	27,23
26	23	15,13	21,70	28,28
27	22	16,18	22,76	29,33
28	30	17,23	23,81	30,38
29	44	18,28	24,86	31,44
30	44	19,33	25,91	32,49
31	47	20,39	26,96	33,54
32	41	21,44	28,01	34,59
33	35	22,49	29,07	35,65
34	37	23,54	30,12	36,70
35	38	24,59	31,17	37,75
36	29	25,64	32,22	38,81
37	21	26,69	33,27	39,86
38	23	27,74	34,32	40,91

Edad gestacional en el momento de la ecografía (EGME), percentil 5 (p5) y percentil 95 (p95). La desviación típica estimada y utilizada como constante fue de 4,01.

La Tabla 15 muestra la media y los percentiles 5 y 95 del diámetro transversal del tino fetal pronosticados según la ecuación de regresión lineal, para cada edad gestacional. Para configurar dicha tabla, la desviación típica obtenida de la ecuación de regresión se utilizó como constante, pese a que se observó un ligero incremento de la misma con la edad gestacional.

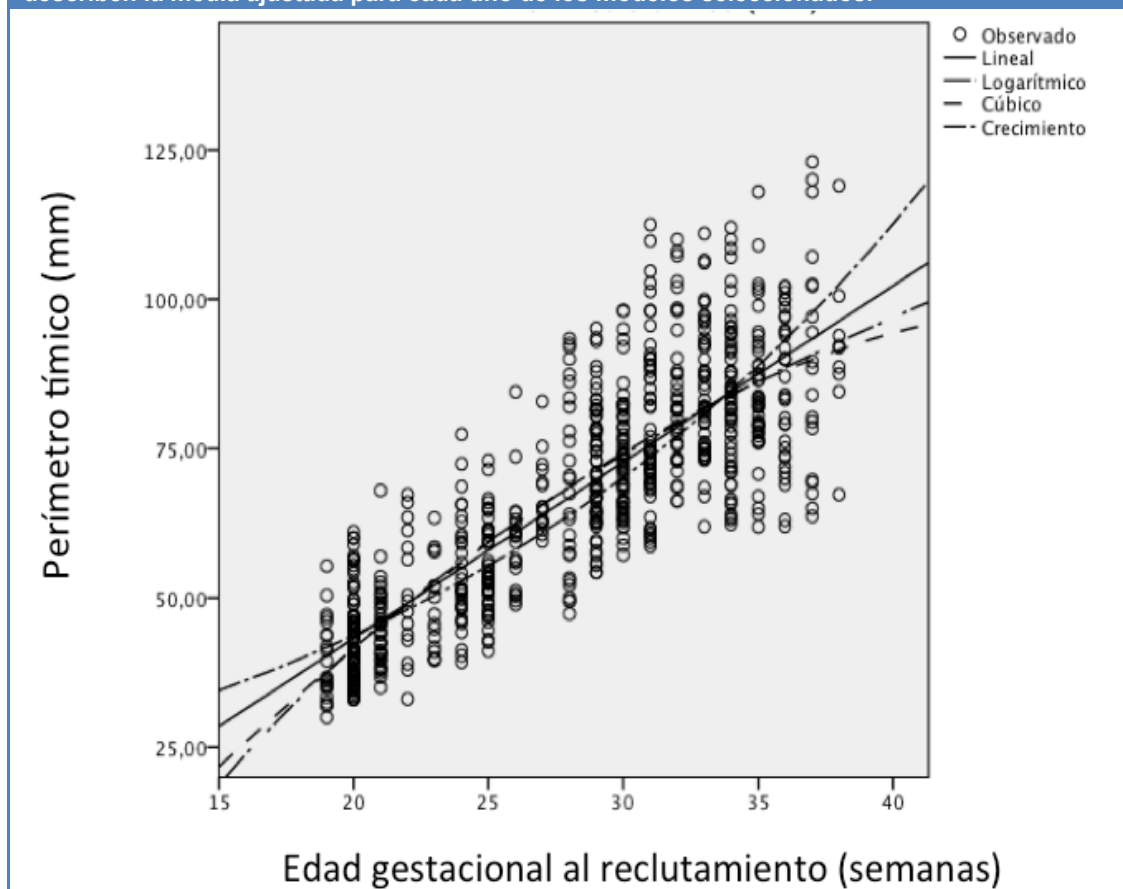
5.2.2.2 Perímetro tímico

La Tabla 16 y la Figura 38 resumen los resultados la bondad de ajuste y de estimación de los parámetros de los distintos modelos que describen la relación entre el perímetro tímico y la edad gestacional.

Tabla 16. Estimación de los modelos de regresión

Ecuación	Resumen del modelo	Estimaciones de los parámetros	
	R cuadrado	Constante	b1
Lineal	0,69	-15,78	2,95
Logarítmica	0,69	-197,42	79,80
Cúbico	0,70	-44,99	4,61
Crecimiento	0,71	2,83	0,05

Figura 38. Cambios en el perímetro tímico durante la segunda mitad del embarazo. Las líneas describen la media ajustada para cada uno de los modelos seleccionados.



Al igual que en el caso de diámetro transverso del timo, asumimos como modelo más óptimo el lineal.

El nomograma obtenido se muestra en la Figura 39. Los valores predichos para cada semana de gestación junto con sus intervalos de confianza se muestran en la Tabla 17.

Figura 39. Cambios en el perímetro tímico durante la segunda mitad del embarazo. Las líneas describen la media así como los intervalos de confianza (5%-95%).

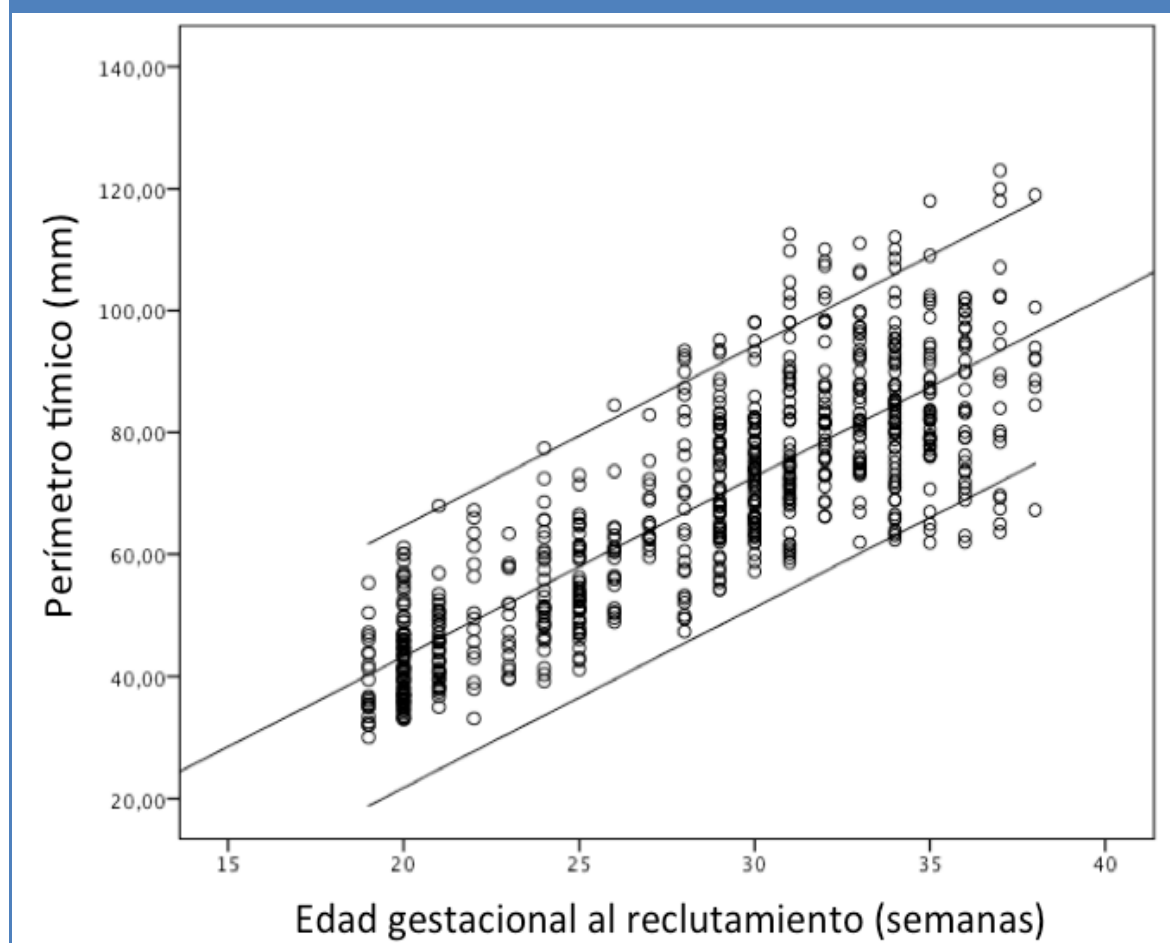


Tabla 17. Valor predictivo de la media y los percentiles 5 y 95 del perímetro tímico en función de la edad gestacional en semanas cumplidas para gestaciones únicas.

EGME (semanas)	N	Perímetro del timo (mm)		
		p5	Media	p95
19	23	18,81	40,28	61,75
20	40	21,77	43,23	64,69
21	38	24,73	46,18	67,64
22	26	27,69	49,13	70,58
23	27	30,64	52,08	73,53
24	35	33,60	55,03	76,47
25	36	36,55	57,98	79,42
26	23	39,50	60,93	82,37
27	22	42,46	63,88	85,31
28	30	45,41	66,84	88,26
29	44	48,36	69,79	91,21
30	44	51,31	72,74	94,17
31	47	54,25	75,69	97,12
32	41	57,20	78,64	100,07
33	35	60,15	81,59	103,03
34	37	63,09	84,54	105,98
35	38	66,04	87,49	108,94
36	29	68,98	90,44	111,90
37	21	71,92	93,39	114,85
38	23	74,87	96,34	117,81

Edad gestacional en el momento de la ecografía (EGME), percentil 5 (p5) y percentil 95 (p95). La desviación típica estimada y utilizada como constante fue de 13,05.

La Tabla 17 muestra la media y los percentiles 5 y 95 pronosticados del perímetro tímico fetal según la ecuación de regresión lineal, para cada edad gestacional. Para configurar dicha tabla la desviación típica obtenida de la ecuación de regresión se utilizó como constante, pese que a se observó un ligero incremento de la misma con la edad gestacional.

5.2.2.3. Relación de las medidas tímicas y otros parámetros biométricos fetales

5.2.2.3.1 Diámetro transverso del timo

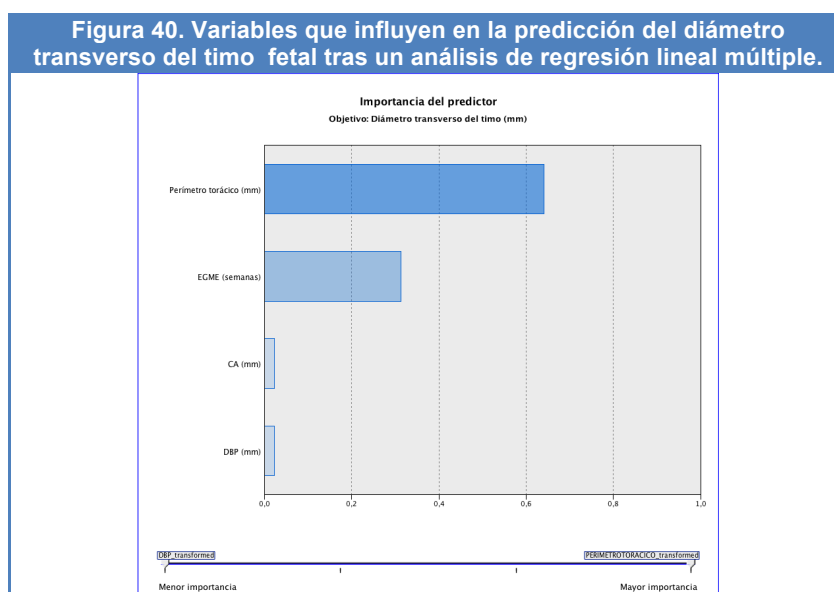
La Tabla 18 describe por separado la relación entre el diámetro transverso del timo y el resto de variables biométricas analizadas.

Tabla 18. Cambios en el diámetro transverso del timo fetal (mm) en gestaciones únicas en función de la edad gestacional y del resto de parámetros biométricos medidos durante la exploración ecográfica, obtenidos por regresión lineal simple.

Variable	Ecuación de regresión	D.T.	R ²	Valor p
EGME	-5,36 x 1,05 EGME (semanas)	4,01	0,89	<0,001
BPD	-3,62 x 0,39 DBP (mm)	4,13	0,79	<0,001
CA	-0,02 x 0,10 CA (mm)	4,10	0,90	<0,001
LF	-0,56 x 0,45 LF (mm)	4,18	0,78	<0,001
PT	-2,52 x 0,31 PT (mm)	2,88	0,93	<0,001
PTT	-1,85 x 0,16 PTT (mm)	4,16	0,83	<0,001

Edad gestacional en el momento de la ecografía (EGME), diámetro biparietal (DBP), circunferencia abdominal (CA), longitud femoral (LF), perímetro tímico (PT), perímetro torácico (PTT) y desviación típica (D.T.).

La Figura 40 describe las variables y el efecto en predecir el diámetro transverso del timo y las medidas biométricas tras un análisis de regresión lineal múltiple del conjunto de variables analizadas de forma significativa, habiendo excluido el perímetro tímico, por ser esta la medida que mayor correlación presenta y para observar la importancia del resto de predictores ($p < 0,001$).



5.2.2.3.2 Perímetro tímico

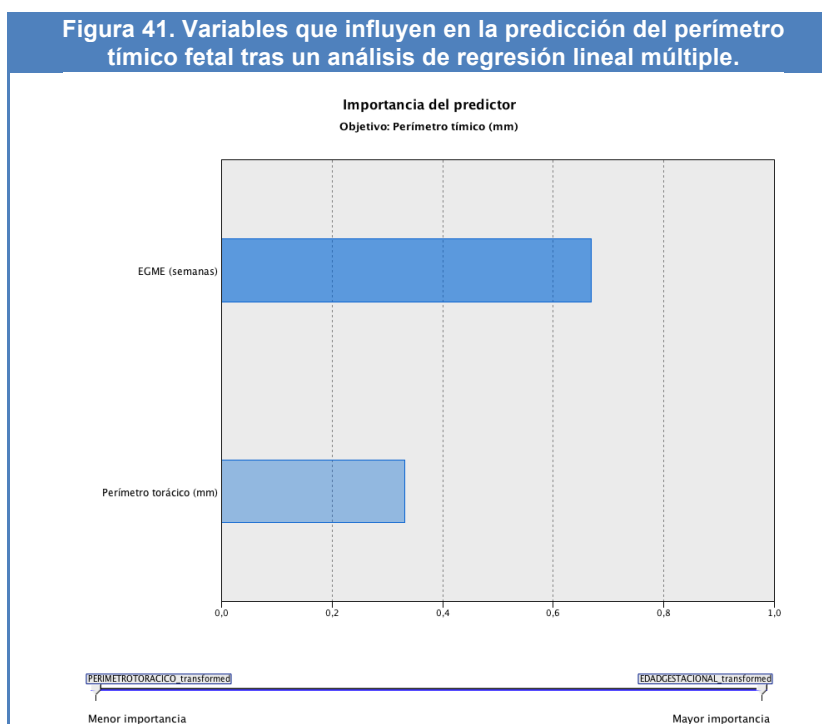
La Tabla 19 describe por separado la relación entre el perímetro tímico y el resto de variables biométricas analizadas.

Tabla 19. Cambios en el perímetro tímico fetal (mm) en gestaciones únicas en función de la edad gestacional y del resto de parámetros biométricos medidos durante la exploración ecográfica, obtenidos por regresión lineal simple.

Variable	Ecuación de regresión	D.T.	R ²	Valor p
EGME	-15,78 x 2,95 EGME (semanas)	13,05	0,85	<0,001
DBP	-9,71 x 1,09 DBP (mm)	13,42	0,76	<0,001
CA	0,20 x 0,28 CA (mm)	13,23	0,71	<0,001
LF	1,68 x 1,27 LF (mm)	13,43	0,78	<0,001
DT	1,95 x 2,73 DT (mm)	8,43	0,92	<0,001
PTT	-6,88 x 0,46 PTT (mm)	12,34	0,78	<0,001

Edad gestacional en el momento de la ecografía (EGME), diámetro biparietal (DBP), circunferencia abdominal (CA), longitud femoral (LF), diámetro transverso tímico (DTT), perímetro torácico (PTT) y desviación típica (D.T.).

La Figura 41 describe las variables y el efecto en predecir el perímetro tímico y las medidas biométricas tras un análisis de regresión lineal múltiple del conjunto de variables analizadas de forma significativa, habiendo excluido el perímetro tímico, por ser esta la medida que mayor correlación presenta y para observar la importancia del resto de predictores ($p < 0,001$).



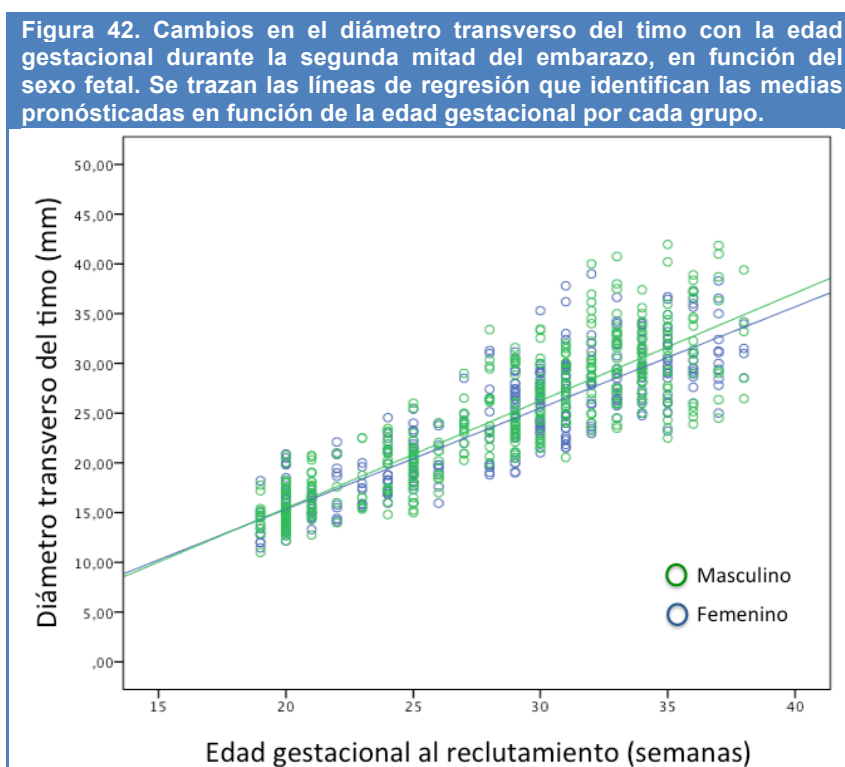
5.2.2.4. Relación medidas tímicas y la edad gestacional en función del sexo fetal

La Tabla 20 describe mediante un análisis de regresión lineal múltiple el efecto del sexo sobre la relación entre el diámetro transverso del timo y la edad gestacional. Se objetiva que la significación que acompaña al coeficiente de correlación de la variable sexo es de 0,08.

Tabla 20. Estimación del efecto del sexo y la edad gestacional en el diámetro del timo fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	-5,97	0,66		-9,11	0,00
EGME (semanas)	1,05	0,02	0,87	47,26	0,00
Sexo RN	0,64	0,25	0,05	2,60	0,08

En la Figura 42 pueden observarse las diferencias encontradas en las rectas de regresión para cada distribución de medias del diámetro transverso del timo para cada edad gestacional por sexo (p 0,08).



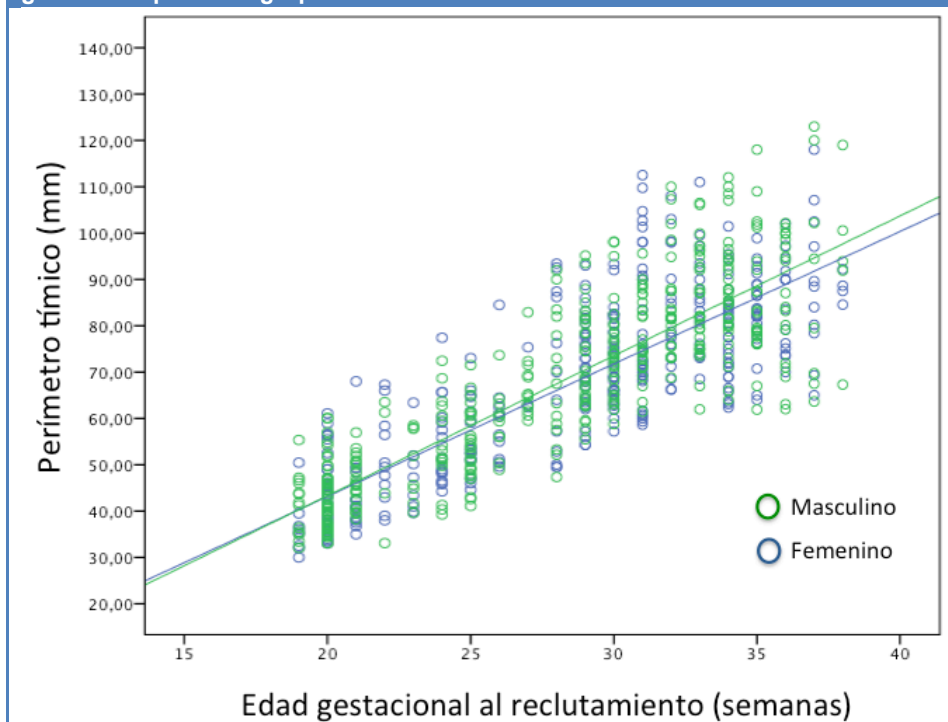
De forma análoga al diámetro transverso, observamos que el sexo no influye de forma significativa en la relación del perímetro tímico y la edad gestacional (Tabla 21).

Tabla 21. Estimación del efecto del sexo y la edad gestacional en el perímetro tímico fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.

	Coefficientes no estandarizados		Coefficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	-16,45	2,14		-7,70	0,00
EGME (semanas)	2,95	0,07	0,83	40,59	0,00
Sexo RN	1,48	0,80	0,04	1,85	0,07

En la Figura 43 pueden observarse igualmente las diferencias encontradas en las rectas de regresión para cada distribución de medias del perímetro tímico para cada edad gestacional por sexo (p 0,07).

Figura 43. Cambios en el perímetro tímico con la edad gestacional durante la segunda mitad del embarazo, en función del sexo fetal. Se trazan las líneas de regresión que identifican las medias pronosticadas en función de la edad gestaciona por cada grupo.



5.2.2.5. Relación entre las medidas tímicas y la edad gestacional en función del tipo de gestación

La Tabla 22 describe mediante un análisis de regresión lineal múltiple el efecto del tipo de gestación sobre la relación entre el diámetro transversal del timo y la edad gestacional. Se objetiva que la significación que acompaña al coeficiente de correlación de la variable tipo de gestación es de 0,14.

Tabla 22. Estimación del efecto del tipo de gestación y la edad gestacional en el diámetro transversal del timo fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.

	Coefficientes no estandarizados	Error típ.	Coefficientes tipificados	t	Sig.
	B		Beta		
(Constante)	-6,32	0,79		-8,02	0,00
EGME (semanas)	1,05	0,02	0,87	47,21	0,00
Tipo de gestación	0,53	0,36	0,03	1,49	0,14

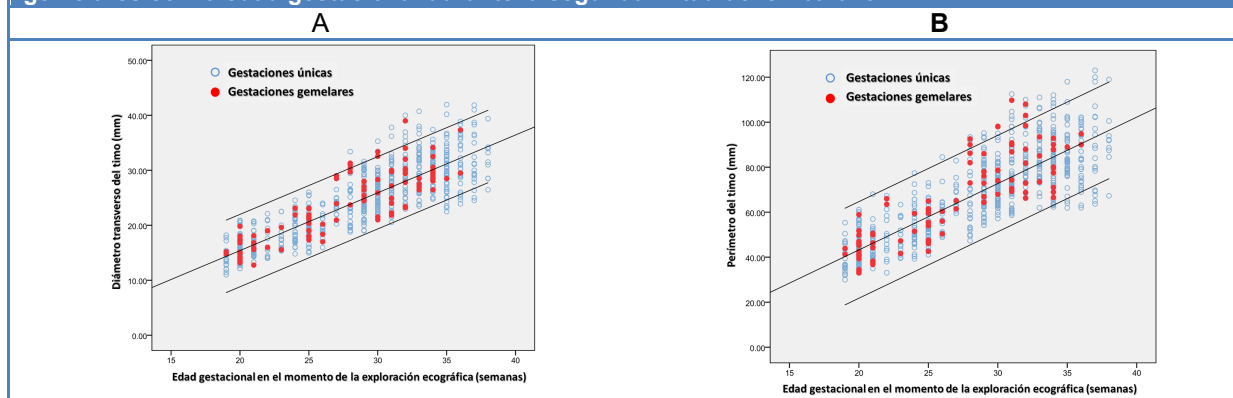
La Tabla 23 describe los resultados para el perímetro tímico (p 0,08).

Tabla 23. Estimación del efecto del tipo de gestación y la edad gestacional en el perímetro tímico fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.

	Coefficientes no estandarizados	Error típ.	Coefficientes tipificados	t	Sig.
	B		Beta		
(Constante)	-18,41	2,57		-7,16	0,00
EGME (semanas)	2,96	0,07	0,83	40,69	0,00
Tipo de gestación	2,08	1,18	0,04	1,76	0,08

En la Figura 44 puede observarse que no existen diferencias en las rectas de regresión para cada distribución de medias del diámetro transversal (A) y el perímetro tímico (B) para cada edad gestacional por tipo de gestación.

Figura 44. Cambios en el diámetro transversal (A) y el perímetro tímico (B) en gestaciones únicas y gemelares con la edad gestacional durante la segunda mitad del embarazo.



5.2.2.6. Relación entre las medidas tímicas y la edad gestacional en gestaciones gemelares dependiente del orden del gemelo

La Tabla 24 describe los hallazgos en cuanto a los parámetros biométricos ecográficos y clínicos en función del orden del gemelo.

Tabla 24. Mediciones fetales realizadas por ecografía y parámetros perinatales en relación al orden de los gemelos.

	Primer Gemelo	Segundo gemelo	
	Media (D.T.)	Media (D.T.)	Valor p
DBP (mm)	69,5 (13,4)	67,5 (13,5)	0,7
CA (mm)	223,1 (48,1)	221,8 (49,1)	0,8
LF (mm)	49,6 (11,3)	49,3 (11,5)	0,7
DTT (mm)	23,6 (6,3)	23,2 (6,4)	0,9
PT (mm)	66,8 (19,5)	65,6 (20,3)	0,9
PTT (mm)	155,9 (33,1)	148,6 (34,9)	0,6
Peso del recién nacido (gr)	2349 (291)	2351 (231)	0,4
Talla del recién nacido (cm)	46,9 (1,8)	46,3 (1,4)	0,1

Diámetro biparietal (DBP), circunferencia abdominal (CA), longitud femoral (LF), diámetro transversal tórico (DTT), perímetro tórico (PT), perímetro torácico (PTT) y desviación típica (D.T.).

Las Tablas 25 y 26 describen mediante un análisis de regresión lineal múltiple el efecto del orden del gemelo sobre la relación entre el diámetro transversal y el perímetro tórico y la edad gestacional respectivamente. Se objetiva que la significación que acompaña al coeficiente de correlación de la variable orden de gemelo no alcanza el grado de significación.

Tabla 25. Estimación del efecto del orden del gemelo y la edad gestacional en el diámetro transversal del feto mediante un análisis de regresión lineal múltiple.

	Coefficientes no estandarizados		Coefficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	-6,40	2,05		-3,11	0,00
EGME (semanas)	1,08	0,06	0,87	16,90	0,00
Orden gemelo	0,36	0,65	0,03	0,56	0,58

Tabla 26. Estimación del efecto del orden del gemelo y la edad gestacional en el perímetro tórico fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.

	Coefficientes no estandarizados		Coefficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	-24,04	6,95		-3,46	0,00
EGME (semanas)	3,26	0,22	0,84	15,13	0,00
Orden gemelo	1,20	2,20	0,03	0,55	0,59

5.2.2.1. Relación entre las medidas tímicas y la edad gestacional en gestaciones gemelares dependiente de la corionicidad

La Tabla 27 describe los hallazgos en cuanto a los parámetros biométricos ecográficos y clínicos en función de la corionicidad.

Tabla 27. Mediciones fetales realizadas por ecografía y parámetros perinatales en relación a la corionicidad.

	Monocoriales n=28	Bicoriales n=84	
	Media (D.T.)	Media (D.T.)	Valor p
DBP (mm)	71 (12,7)	67,7 (13,5)	0,3
CA (mm)	229,1 (45,9)	219,1 (49,1)	0,2
LF (mm)	52,2 (10,8)	49,6 (11,5)	0,2
DTT (mm)	24 (5,6)	23,2 (6,5)	0,6
PT (mm)	68,7 (16,9)	65,5 (20,7)	0,5
PTT (mm)	160,4 (34,3)	150,3 (33,7)	0,3
Peso del recién nacido (gramos)	2339 (181)	2353 (254)	0,1
Talla del recién nacido (cm)	45,3 (1,7)	46,1 (1,9)	0,1

Diámetro biparietal (DBP), circunferencia abdominal (CA), longitud femoral (LF), diámetro transversal tórico (DTT), perímetro tórico (PT), perímetro torácico (PTT) y desviación típica (D.T.).

Las Tablas 28 y 29 describen mediante un análisis de regresión lineal múltiple el efecto de la corionicidad sobre la relación entre el diámetro transversal y el perímetro tórico y la edad gestacional, respectivamente. Se objetiva que la significación que acompaña al coeficiente de correlación de la variable corionicidad no alcanza el grado de significación.

Tabla 28. Estimación del efecto de la corionicidad y la edad gestacional en el diámetro transversal del timo fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.

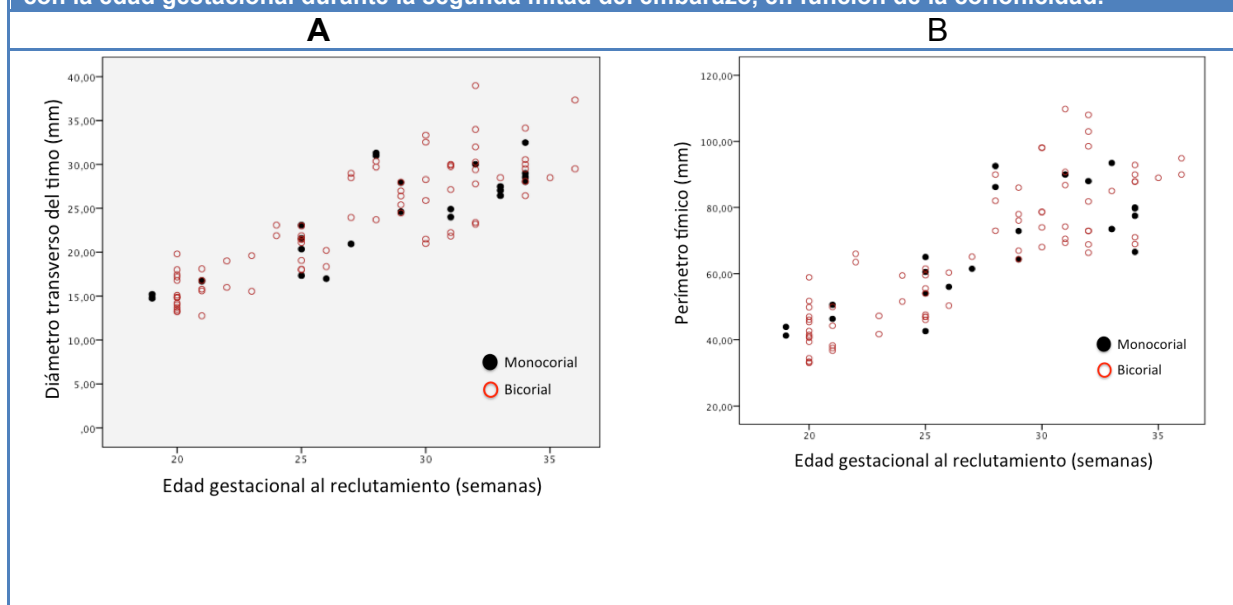
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	-6,97	2,32		-3,00	0,00
EGME (semanas)	1,08	0,06	0,87	16,91	0,00
Corionicidad	0,58	0,76	0,04	0,77	0,45

Tabla 29. Estimación del efecto de la corionicidad y la edad gestacional en el perímetro tímico fetal mediante un análisis de regresión lineal múltiple.

	Coefficientes no estandarizados		Coefficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	-23,82	7,86		-3,03	0,00
EGME (semanas)	3,26	0,22	0,84	15,07	0,00
Corionicidad	0,88	2,56	0,02	0,34	0,73

En la Figura 45 puede observarse que no existen diferencias entre las rectas de regresión para cada distribución de medias del diámetro transversal (A) y el perímetro tímico (B) para cada edad gestacional en función de la corionicidad.

Figura 45. Cambios en el diámetro transversal (A) y del perímetro del timo (B) en gestaciones gemelares con la edad gestacional durante la segunda mitad del embarazo, en función de la corionicidad.



5.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES MATERNO-PERINATALES DE LAS PACIENTES ATENDIDAS EN LA CONSULTA DE PATOLOGÍA DIABÉTICA Y GESTACIÓN

Desde sus inicios en mayo de 2005 hasta el cierre del estudio en junio 2012, se han atendido en la Consulta de Patología Diabética y Gestación un total de 475 pacientes. Se ha seleccionado una población experimental de 421 gestantes tras haber excluido 54 de éstas por haber sido remitidas a la consulta por patología no diabética (tiroidea, suprarrenal, síndromes poliglandulares, etc.) y pacientes que aunque siendo remitidas del área sanitaria, no cumplían los criterios de control hospitalario. De estas 421 gestantes hemos seguido 438 fetos (17 (4,04%) gestaciones gemelares).

La Figura 46 representa la distribución de gestantes/fetos que fueron atendidas por año en esta consulta durante el periodo de estudio.

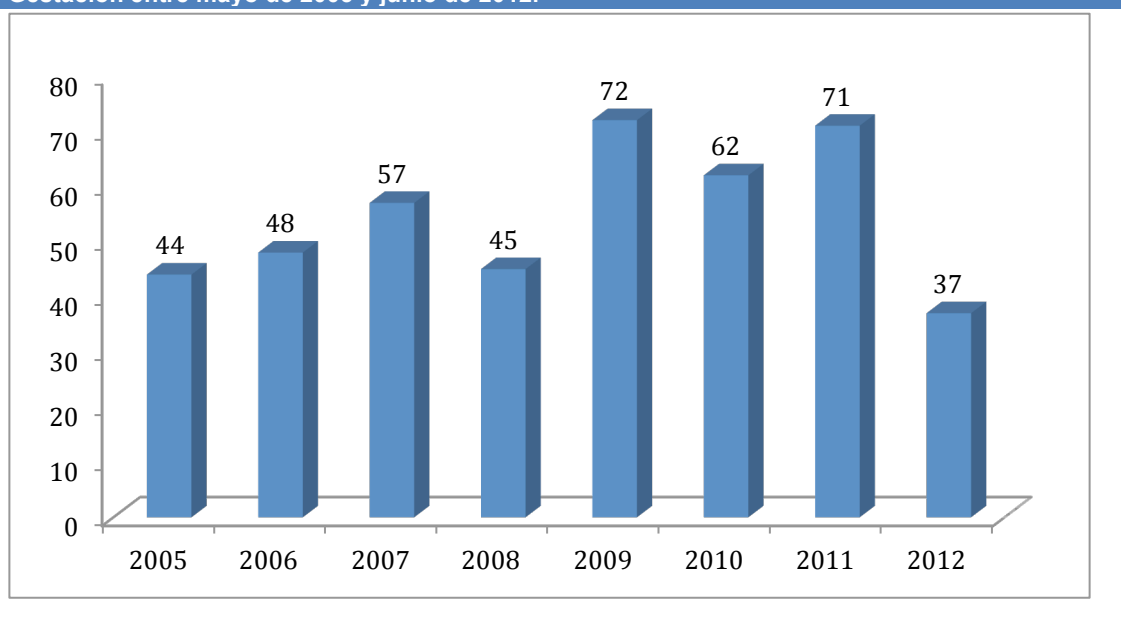
Revisión sistemática de la literatura de los trabajos en los que se mide el tamaño tímico fetal por ecografía

Valoración del crecimiento tímico fetal durante el segundo y tercer trimestre de embarazo

✓
Análisis descriptivo de las variables materno-perinatales de las pacientes atendidas en la Consulta de Patología Diabética y Gestación

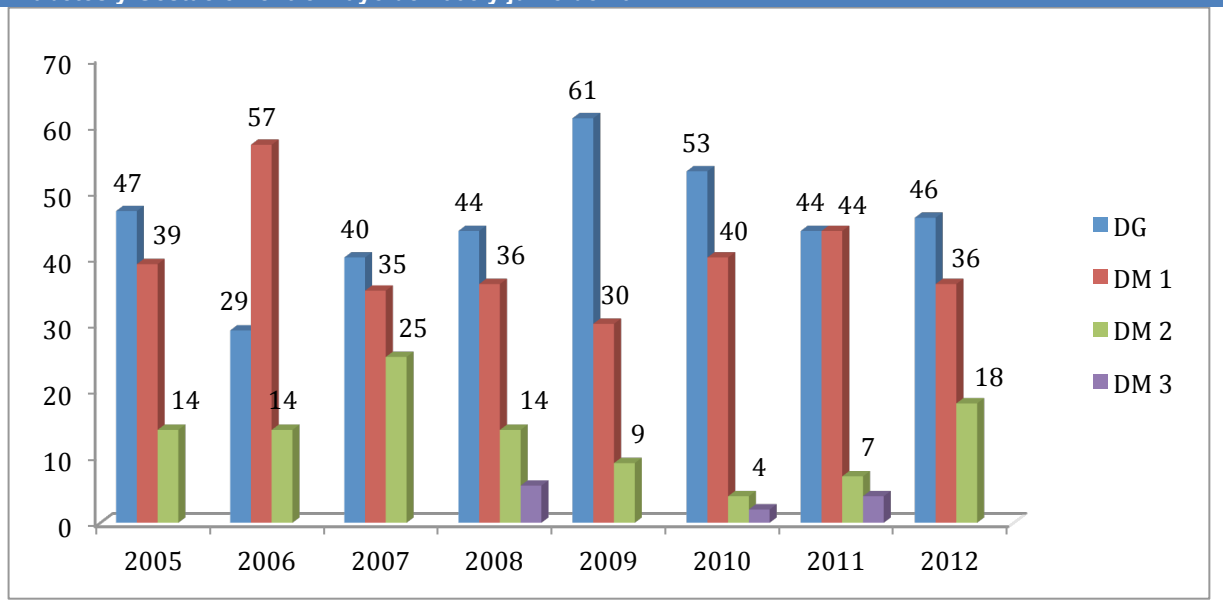
Valoración de la hipoplasia y/o involución tímica fetal en gestantes diabéticas insulino-dependientes
Estudio Caso-Control

Figura 46. Evolución del número de pacientes/año atendidas en la Consulta de Diabetes y Gestación entre mayo de 2005 y junio de 2012.



Con intención de diferenciar el conjunto de pacientes atendidas según el tipo de diabetes, la Figura 47 representa la distribución del porcentaje de pacientes atendidas por año y por tipo de diabetes en esta consulta.

Figura 47. Evolución del porcentaje de pacientes/año/tipo de paciente atendidas en la Consulta de Diabetes y Gestación entre mayo de 2005 y junio de 2012 .



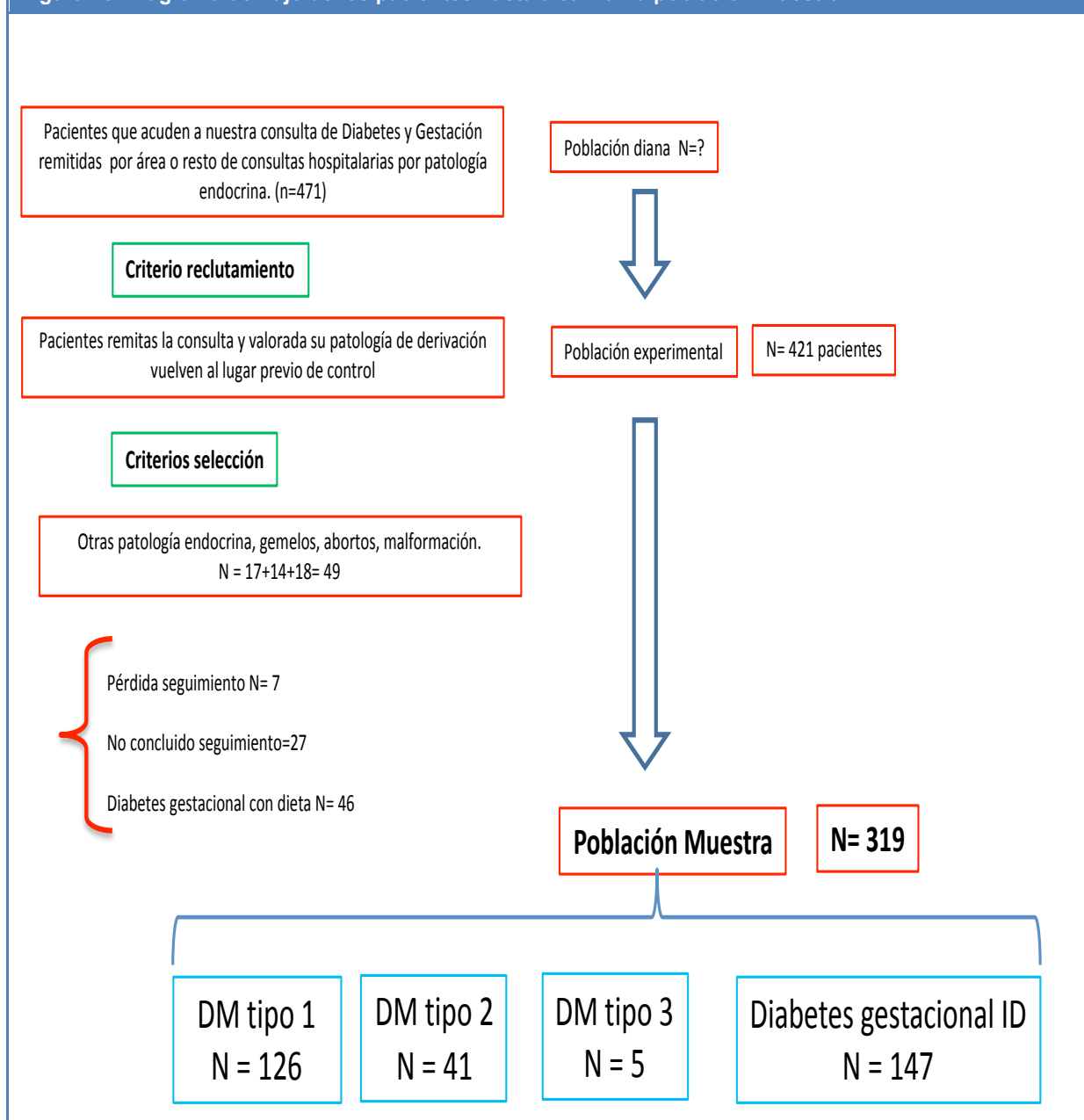
En el total de 421 gestantes hemos excluido (Figura 48): 14 (3,32%) abortos en el primer trimestre, 7 (1,61%) pérdidas de seguimiento y 46 diabéticas gestacionales que no precisaron insulina debido a un control más estricto de forma multidisciplinaria. También se han excluido 17 (4,04%) gestaciones gemelares y finalmente 18 (4,28%) malformaciones-cromosomopatías a las que dedicaremos posteriormente un análisis específico de dichos resultados.

Así nuestro grupo muestral se configura con 319 pacientes de gestaciones únicas, sin pérdidas de seguimiento, ni abortos, ni malformaciones y en tratamiento con insulina. Dado que al terminar el estudio 27 pacientes no han finalizado el embarazo, estas van a estar incluidas en el análisis de los datos maternos-gestacionales, pero no han contabilizado en el análisis de los datos perinatales.

Finalmente tenemos 126 (39,5%) pacientes con DM tipo 1, 41 (12,9%) pacientes con DM tipo 2, 147 (46,1%) pacientes con diabetes gestacional que precisaron insulina y 5 pacientes con DM 3 (1,6%).

La Figura 48 describe el diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

Figura 48. Diagrama de flujo de los pacientes hasta alcanzar la población muestral.



En la Tabla 30 se describen las características maternas de los tres grupos principales. En el grupo de DM 3 no hemos realizado el análisis debido a que es un grupo muy pequeño.

Tabla 30. Variables maternas por grupos de estudio

Variables Maternas	DM 1	DM 2	D GESTACIONAL
Edad materna (años)	32(20-43) (p75 35) DT 4,5*	34(23-42) (p75 37) DT 4	35(20-47) (p75 38) DT 4,9
IMC	24 (18-41) DT 4,15*	31 (21-44) DT 6,5*	29 (18-53) DT 7,6
Primiparidad	63%*	41%	48%
I.PONDERAL	14 (2-32) DT 5*	9 (0-26) DT 5,6	7,5 (18-53) DT 7
< 10 Años de evolución	39%*	82,5%	
Tratamientos	Clásicos 25,4% Nuevos 74,6 %*	Clásicos 61% Nuevos 39%*	Clásicos 40,1% Nuevos 59,9%*
Hb A1c pregestacional	6,9 (4-12) DT 1,3*	7,5 (5-13) DT 2	
Hb A1c 1º trimestre	6,7 (4-10) DT 1,2	6,6 (5-11) DT 1,4	
Hb A1c 2º trimestre	6,2 (4-9) DT 0,9	5,8 (4-8) DT 1*	
Hb A1c 3º trimestre	6,2 (4-9) DT 0,8	6,1 (4-10) DT 1,2	5 (4-6) DT 0,5*

En la Tabla 31 se describen las principales complicaciones obstétricas asociadas a la patología diabética y su frecuencia por subgrupos de pacientes.

Tabla 31. Variables obstétricas por grupos de estudio

Variables Obstétricas	DM 1	DM 2	D GESTACIONAL
Amenaza de Parto Pretérmino	7%*	11%*	2,1%
Preeclampsia	7%*	11%*	1,4%
Macrosomía Ecográfica	32%	31%	15%*
Parto Pretérmino	24%*	33%*	7,1%*
Cesárea	54%	53%	27%*
Indicación cesárea por RPBF	28%*	22%*	19%
Mortalidad Perinatal	0%	5,6%*	0%

A continuación describimos los resultados perinatales de los recién nacidos en función del subgrupo (Tabla 32).

Tabla 32. Variables perinatales por grupos de estudio

Variables Recién Nacido	DM 1	DM 2	D GESTACIONAL
Edad Gestacional al parto (semanas)	37(27-40) DT 1,8	37(28-40) DT 2,1	38(31-41) DT 1,5*
Peso del recién nacido (gramos)	3480 (850-4960) DT 580	3370 (800-4550) DT 810	3270 (1630-4670) DT 530*
Talla del recién nacido(cm)	50 (40-56) DT 2,6*	49 (45-55) DT 2,1	49 (44-54) DT 2,1
Test Apgar 5º minuto > = 7	99%	100%	99%
pH A. Umbilical	7,24(7,05-7,39) DT 0,01	7,24 (7,05-7,44) DT 0,08	7,26 (6,80-7,47) DT 0,09
pH A. Umbilical <= 7.10	5,5%	8,8%*	4,5%
Ingreso en Neonatología	32%	33%	12%*
Días de Ingreso	9(1-68) DT 14	7(1-22) DT 7,2	10(1-78) DT 19
> 14 días ingreso UCIN	17%	20%	13%*
Complicaciones neonatales	36%	35%	14%*
Hipoglucemia	28%	20%	5%
Hiperbilirrubinemia	24%	16%	6%
Patología Respiratoria	18%	28%	4%
Hipertrofia Septal	11%	8%	3%
Defectos del Tabique	14%	8%	5%

Para las Tablas 30-33 * p<0,05.

5.3.1. Análisis descriptivo de las malformaciones en la cohorte de pacientes atendidas en la Consulta de Patología Diabética

Del total de las pacientes de la consulta en el grupo experimental que son 421, hemos encontrado un total de 18 casos de malformaciones cuyas principales variables se describen en la siguiente Tabla 33 .

Tabla 33. Descripción de las variables materno-perinatales en el conjunto de fetos con malformaciones fetales

	Media o Porcentaje
Edad materna (años)	33 (DT 4,5)
IMC	26,5 (DT 6,2)
Tipo de Diabetes	DG 27,8% (5/18) DM 1 38,9 % (7/18) DM 2, 33,3% (6/18)
Tasa global de malformaciones	4,1% (18/392)
ILE	33,3% (6/18 casos)
Tipo de Malformación	Mayores 77,8% (14/18) <ul style="list-style-type: none"> • Cardíacas 31,25% (5/14) • SNC 18,75% (3/14) • Otros órganos 37,5% (6/14) Menores 22,2% (4/18)
Momento del Diagnóstico	50 % semana 16-20 27,8% 3º trimestre 22,2% 1º trimestre o postparto
Estudio Genético	50% (6 normales, trisomía 21 y trisomía 18)

Índice de masa corporal (IMC), diabetes gestacional (DG), diabetes tipo 1 (DM 1), diabetes tipo 2 (DM 2), interrupción legal del embarazo (ILE), sistema nervioso central (SNC) y desviación típica (D.T.).

5.4. ESTUDIO DE HIPOPLASIA Y/O INVOLUCIÓN TÍMICA FETAL EN GESTANTES DIABÉTICAS INSULINO DEPENDIENTES. ESTUDIO CASO-CONTROL

Se reclutaron un total de 61 mujeres con DM insulino dependiente y 122 controles. Los parámetros tímicos y biométricos fueron medidos con éxito en todas las pacientes. La mayoría de los casos presentaban un buen perfil glucémico con una media (\pm D.T) del porcentaje de HbA1C de 6,5 (\pm 0,8), hasta un máximo de dos semanas previas a la ecografía.

En la Tabla 34 se muestra un resumen de los datos biométricos obtenidos por ecografía, así como de las ratios calculadas en cada uno de los grupos.

Tabla 34. Mediciones fetales realizadas por ecografía entre casos vs controles

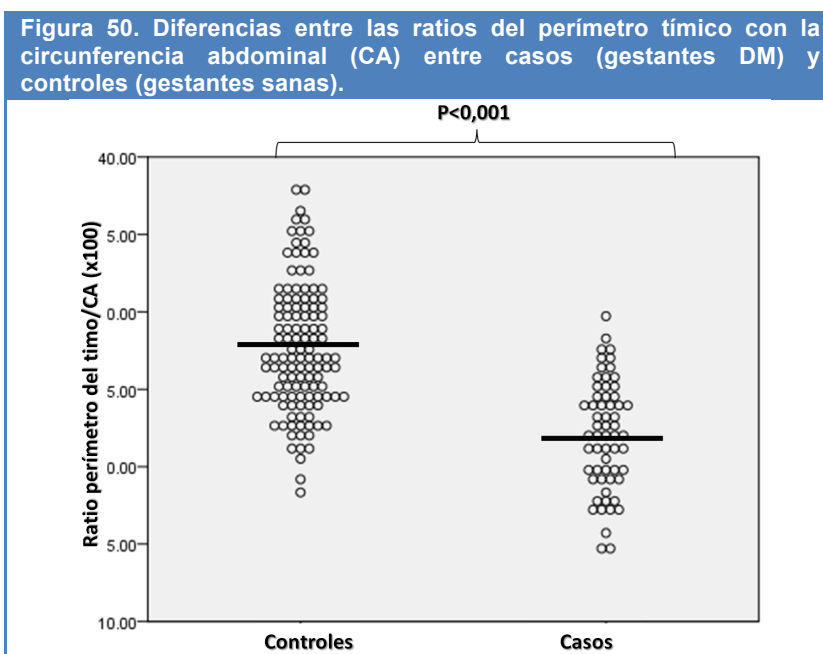
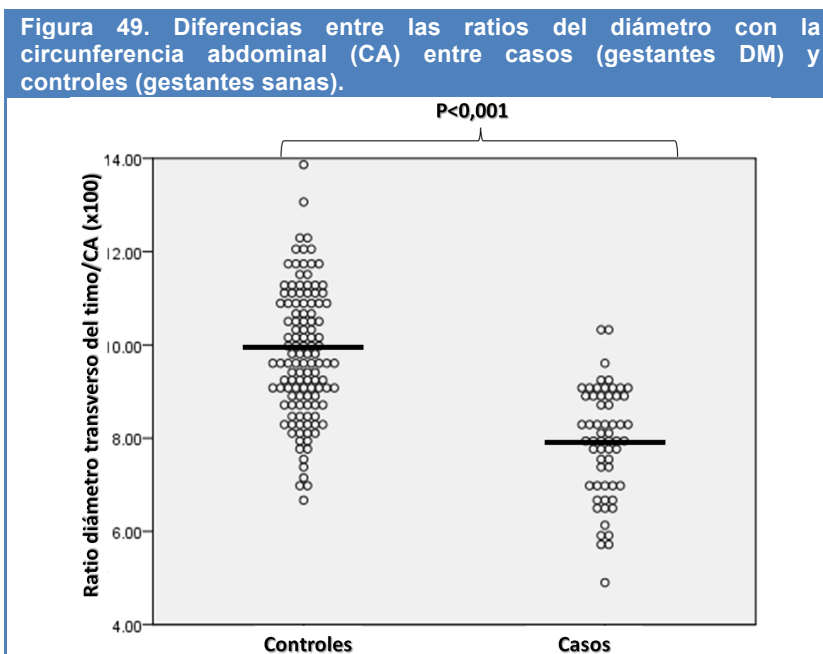
	Gestantes DM n=61	Gestantes control n=122	
	Media (D.T.)	Media (D.T.)	Valor p
DBP (mm)	72,2 (13,9)	71,2 (14,2)	0,65
CA (mm)	260,3 (63,2)	240,4 (53)	0,03
LF (mm)	52,9 (12,7)	52,7 (12,2)	0,94
PEF (gramos)	1631 (900)	1347 (762)	0,04
DTT (mm)	20,4 (5,5)	23,6 (6,1)	<0,01
PT (mm)	57,1 (15,5)	67,2 (19)	<0,01
PTT (mm)	175,1 (39,4)	162,1 (32,9)	0,02
Ratio DTT/CA (x100)	7,9 (1,2)	10,3 (1,4)	<0,001
Ratio PT/CA (x100)	22,1 (3,5)	27,6 (4,2)	<0,001
Ratio DTT/PTT (x100)	11,8 (2)	15,2 (2)	<0,001
Ratio PT/PTT (x100)	32,9 (5,8)	41,2 (6,4)	<0,001

Diámetro biparietal (DBP), circunferencia abdominal (CA), longitud femoral (LF), peso estimado fetal (PEF), diámetro transverso tímico (DTT), perímetro tímico (PT), perímetro torácico (PTT) y desviación típica (D.T.).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la media de la DBP y LF. Sin embargo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de CA, PTT, el PFE, medidas tímicas y las ratios de las medidas tímicas con la CA y el PTT entre ambos grupos. Las Figuras 49 y 50 ilustran los



hallazgos reflejados en las tablas en cuanto a las diferencias significativas encontradas entre las medias de las ratios DTT/CA y PT/CA para casos y controles.



La Tabla 35 describe los resultados perinatales entre ambos grupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de EGMP, el peso y la talla de los recién nacidos. Igualmente se encontraron diferencias entre casos y controles, en el porcentaje de recién nacidos ingresados en el Servicio de

Neonatología de nuestro centro [(17 % vs 6%; respectivamente); $p < 0,001$]. Todos los recién nacidos fueron dados de alta antes de la semana del ingreso, siendo la causa más común los trastornos metabólicos en los recién nacidos hijos de madres diabéticas y el distress respiratorio en ambos grupos.

Tabla 35. Resultados perinatales entre casos vs controles

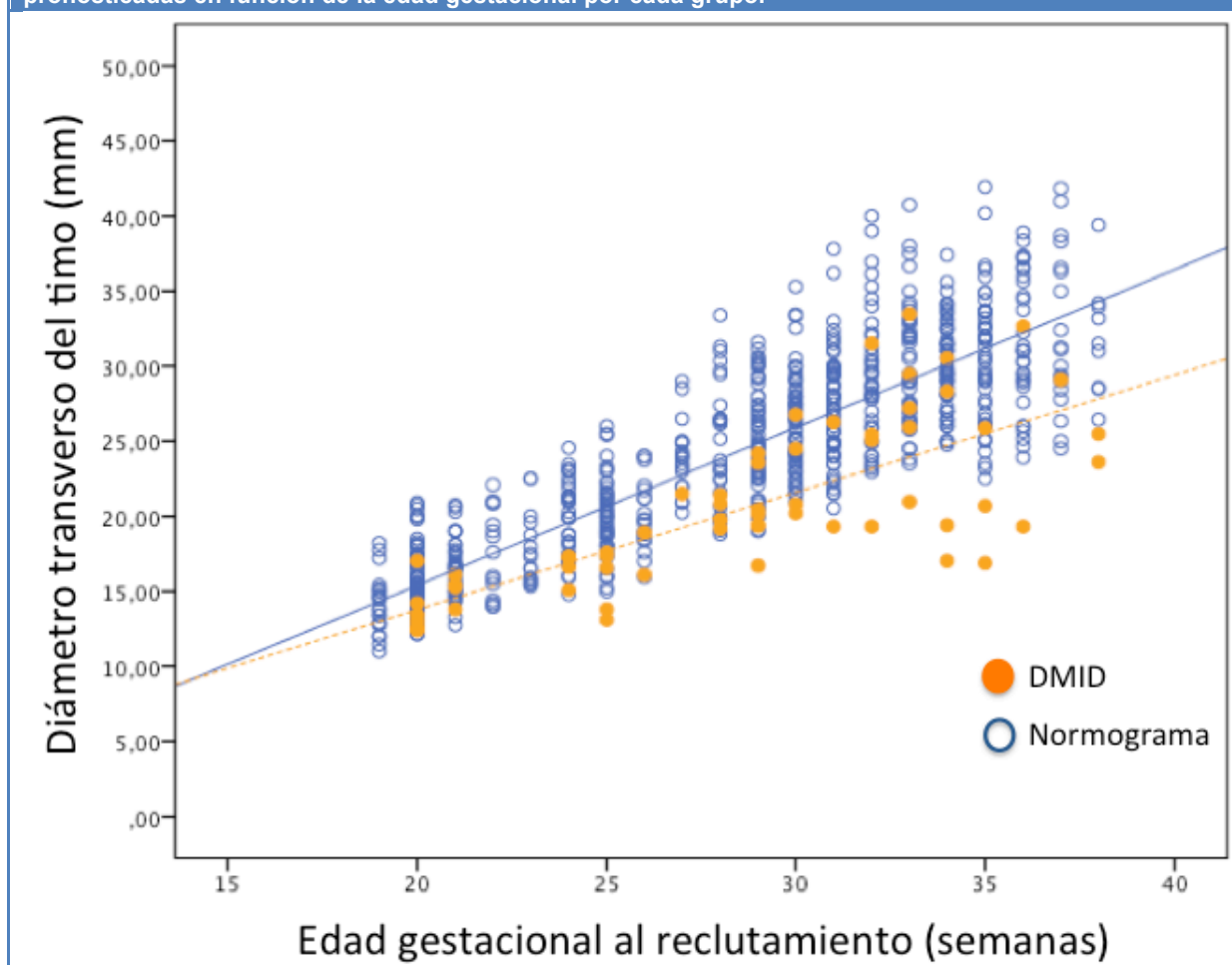
	Gestantes DM n=61	Gestantes control n=122	
	Media (D.T.)	Media (D.T.)	Valor p
EGMP (semanas)	37,5 (2,1)	38,4 (1,6)	0,03*
Peso del recién nacido (gramos)	3431 (678)	3094 (408)	<0,001*
Talla del recién nacido (cm)	49,7 (2,6)	48,6 (1,7)	<0,001*

Edad gestacional en el momento del parto (EGMP) y desviación típica (D.T.).

5.4.1. Analisis comparativo de los casos y el normograma de estudio

En la Figura 51 pueden observarse las diferencias encontradas en las rectas de regresión para cada distribución de medias del diámetro transversal del timo fetal por edad gestacional en el grupo de casos frente al conjunto de gestaciones únicas de nuestro nomograma previamente descrito para el diámetro transversal del timo fetal en el apartado 4.3.2 Figura 37 ($p < 0,001$).

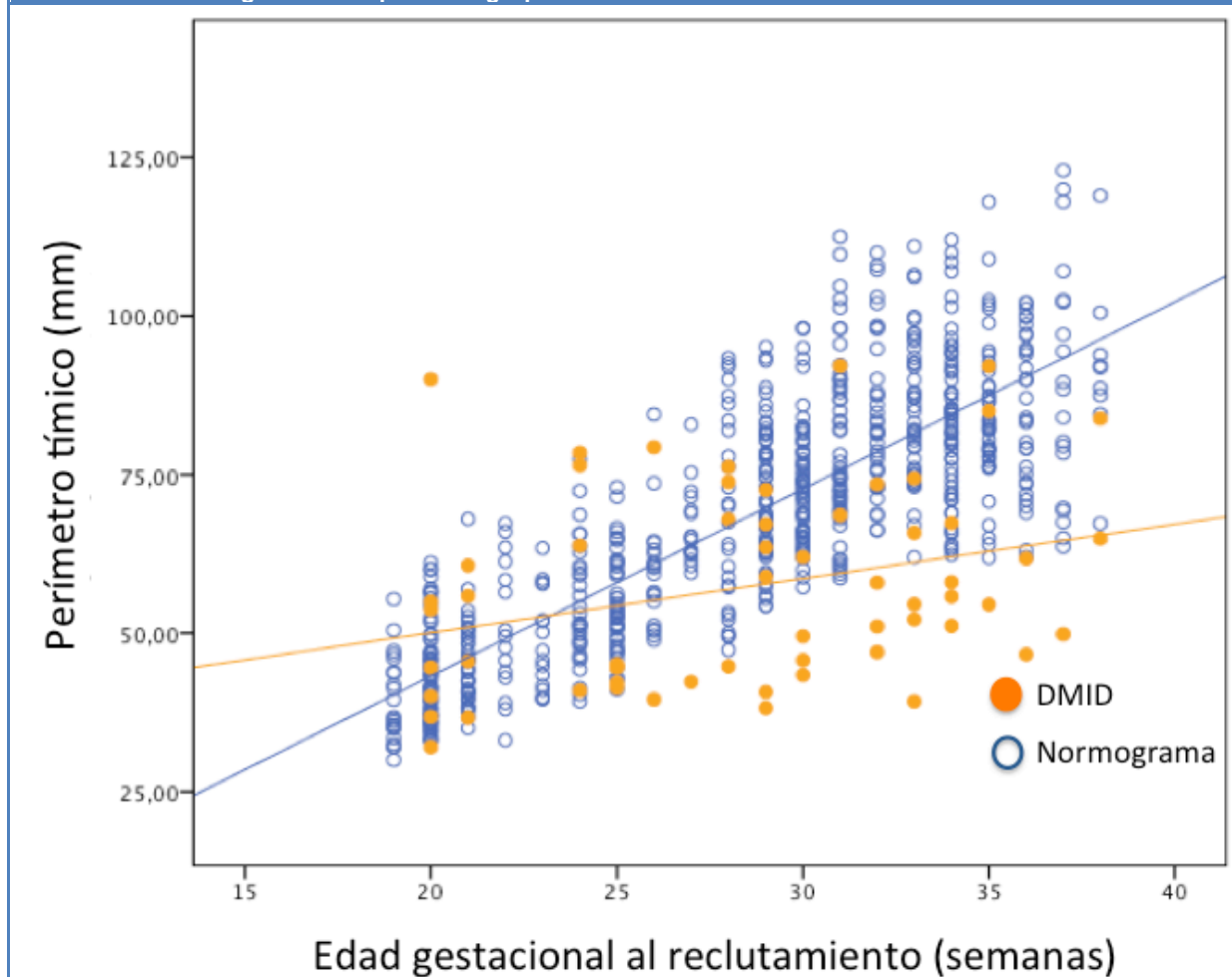
Figura 51. Cambios en el diámetro transversal del timo con la edad gestacional durante la segunda mitad del embarazo, en función del grupo de pacientes, representado sobre el total de pacientes del nomograma de estudio del timo fetal. Se trazan las líneas de regresión que identifican las medias pronosticadas en función de la edad gestacional por cada grupo.



En la Figura 52 pueden observarse las diferencias encontradas en las rectas de regresión para cada distribución de medias del perímetro tímico fetal para cada edad gestacional en el grupo de casos frente al conjunto de gestaciones únicas de nuestro

nomograma previamente descrito para el perímetro tímico fetal en el apartado 4.3.2 Figura 39 ($p < 0,001$).

Figura 52. Cambios en el perímetro tímico con la edad gestacional durante la segunda mitad del embarazo, en función del grupo de pacientes, representado sobre el total de pacientes del nomograma de estudio del timo fetal. Se trazan las líneas de regresión que identifican las medias pronosticadas en función de la edad gestacional por cada grupo.



6. DISCUSIÓN

Los resultados en anatomía embrionaria comparada de modelos animales y el perfeccionamiento de las técnicas de diagnóstico prenatal, en concreto la ecografía, han permitido conocer en profundidad los patrones de crecimiento durante el desarrollo intrauterino. Estos patrones se han descrito tanto para el feto en su totalidad, como para los distintos órganos fetales en las diferentes fases de la gestación. Tal y como se ha explicado en la introducción, desde tiempos remotos hasta nuestro días, al timo se le han adjudicado múltiples funciones relacionadas con el alma, el espíritu, el ánimo y la purificación del sistema nervioso, entre otras; sin embargo este órgano sigue siendo uno de los más desconocidos en la medicina actual.

También se ha señalado que el timo ejerce una clara influencia sobre el desarrollo y maduración del sistema linfático y en la respuesta inmunitaria defensiva de nuestro organismo. Desde que inicia su crecimiento y diferenciación en etapas tempranas de la gestación, dos hechos temporales remarcan la importancia que tiene el que dicho desarrollo se lleve a cabo de forma adecuada durante toda la vida intrauterina. Por una parte, la agenesia/hipoplasia tímica embrionaria se relaciona con abortos precoces y malformaciones graves y recién nacidos con hipoplasia/involución asocian peor pronóstico perinatal. Por otra parte, la extirpación tímica en el neonato puede llevarse a cabo sin que aumente la mortalidad y con un mínimo de morbilidad.

Aunque los mecanismos celulares y moleculares precisos para alcanzar un desarrollo tímico fetal adecuado no se conocen o son poco entendidos, en animales de experimentación se ha puesto de manifiesto que todos aquellos factores que aseguran una adecuada homeostasis del binomio materno-fetal parecen desempeñar un papel crucial en su crecimiento.

Este trabajo plantea, por primera vez en nuestro Centro, el estudio ecográfico del timo fetal durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, determinando en primer lugar cuál es la metodología más adecuada para llevar a cabo su medición, cuáles son los parámetros biométricos tímicos más usados en la práctica clínica y finalmente, estudiando si existe una hipoplasia/involución tímica fetal en gestantes diabéticas con tratamiento insulínico. Paralelamente valora algunos de los factores en posible relación con el crecimiento tímico fetal e incorpora el concepto de

relevancia clínica de dicha hipoplasia/involución tímica en el contexto de otras patologías fetales.

Con la intención de contestar a la hipótesis conceptual de esta Memoria de Tesis Doctoral que se basa en “Conocer si el tamaño tímico fetal medido por ecografía durante el segundo y tercer trimestre de embarazo está disminuido (hipoplásico y/o involucionado) en los fetos de gestantes diabéticas insulino dependientes”, en primer lugar la revisión sistemática de la literatura nos permitió, como se ha descrito, determinar la metodología y los parámetros tímicos biométricos más utilizados. Tal y como se ha visto, una vez seleccionados 72 artículos (Tabla 5) y revisarlos según los pasos descritos, finalmente tres de ellos nos han permitido conocer que la medida tímica fetal por ecografía se debía realizar a nivel del tórax fetal en el corte axial en el que se visualizan los tres vasos, de derecha a izquierda (cava superior, aorta y ductus arterioso) y traquea (ver Tabla 6). A este nivel, el perímetro tímico y sobre todo el diámetro transversal resultaban ser los más útiles a lo largo del segundo y tercer trimestre de la gestación.

En este primer punto se desea destacar que realizando una búsqueda más actualizada que llegase hasta el momento de finalizar esta Memoria, el número de publicaciones asciende de 72 a 113, como refleja la Tabla 36 y estableciendo el criterio combinatorio de búsqueda se obtuvieron en vez de 3 un total de 11 artículos (ver Tabla 37). Este aumento de casi cuatro veces más en el número de publicaciones en tan solo cuatro años y medio pone de manifiesto el interés de la comunidad científica actual por conocer el desarrollo tímico fetal por ecografía. Cabe destacar que entre estos artículos, se citan algunos de los publicados en esta Tesis con los resultados descritos en esta Memoria. Aludiendo nuevamente al interés en conocer el crecimiento del timo fetal, en la actualidad se han incorporado además de los trabajos realizados por ecografía bidimensional, otras metodologías y/o parámetros de medida e inclusive la obtención de volúmenes 3D o valoración del timo por resonancia magnética nuclear.

Tabla 36. Descriptiva de los criterios de búsqueda y resultados

Palabras clave	Número de artículos
Fetal thymus and ultrasound	49
Fetal thymus and sonography	44
Fetal thymus and measurements	20
Análisis combinado	14*

*Tras establecer la combinación de las búsquedas se obtuvieron 14 artículos, retirando igualmente el de Yinon¹¹⁰, pues repetía las mediciones realizadas en un artículo anterior⁴⁴. Otros artículos realizan medidas tímicas sin detallar ningún nomograma y simplemente valoran estudios de casos y controles^{75 113}

La Tabla 37 describe las distintas técnicas empleadas para la medición del timo fetal y las características más relevantes de cada uno de los trabajos publicados.

Tabla 37. Trabajos publicados hasta junio diciembre 2012 en los que se analizan curvas de tamaño tímico con la edad gestacional.

Autores	Técnica	N	Rango de EG (sem)	Medida (%)	Características
Felker et al. 1989 ¹¹¹	Diámetro antero-posterior	251 fetos normales	14-40	74	<ul style="list-style-type: none"> Primera vez que se describe patrón ecográfico del timo normal Primer nomograma Problema de sesgo por desplazamiento anterior de tres vasos.
Zalel et al. 2002 ⁴⁴	Perímetro	406 fetos normales	14-38	99	<ul style="list-style-type: none"> Más potencia que diámetro AP Requiere más tiempo Dificultad de delimitación completa
Cho et al. 2007 ³⁸	Diámetro transversal	352 fetos normales	19-38	94	<ul style="list-style-type: none"> Requiere menos tiempo que el perímetro Menor dificultad que perímetro pero interfase pulmón-timo varía según EG
De León-Luján et al. 2009 ³⁹	<ul style="list-style-type: none"> Perímetro Diámetro transversal 	<ul style="list-style-type: none"> 35 fetos varones 24 fetos mujeres 	24-37	-	<ul style="list-style-type: none"> No existen diferencias significativas en el tamaño del timo de fetos varones y hembras
Gámez et al. 2010 ⁴¹	<ul style="list-style-type: none"> Perímetro Diámetro transversal 	659 gestaciones únicas	19-38	97,2	<ul style="list-style-type: none"> No existen diferencias significativas en el tamaño del timo de fetos de gestaciones únicas y gemelares Se propone el uso de tablas de gestaciones únicas para la evaluación de gestaciones gemelares
		98 gemelares bicoriales y monocoriales	19-34	87,5	
Misulova I et al. 2010 ⁴³	Diámetro transversal	198 gestaciones únicas	19-38	92	<ul style="list-style-type: none"> Excelente correlación de las medidas tímicas y la edad gestacional Creación de sus propias tablas
Li et al. 2011 ⁴²	Volumen 3D	238 fetos normales	17-39	95,8	<ul style="list-style-type: none"> La medición del volumen es factible Nomograma del volumen y del área

	<ul style="list-style-type: none"> Área transversa 				<ul style="list-style-type: none"> transversa El volumen del timo es menor en fetos con cardiopatía Requiere más tiempo para su aplicación. Requiere tecnología 3D
		68 gemelos		93,8	
		19 cardiopatías		94,7	
Chaoui et al. 2011 ²	Razón Timo-Tórax (TTR)	<ul style="list-style-type: none"> 302 gestaciones únicas 90 cardiopatías sin microdel 22q11 20 cardiopatías con microdel 22q11 	15-39	-	<ul style="list-style-type: none"> Sólo condiciones óptimas de visualización: no se evalúa la capacidad de medición TTR es independiente de EG Fetos cardiopatas sin microdel22q11 tienen TTR similar al de fetos sanos Fetos cardiopatas con microdel22q11 tienen TTR significativamente menor Es una medida relativa al diámetro torácico
Paladini et al. 2011 ¹¹⁴	Thy Box	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Territorio anatómico descrito. No evaluado en cohortes.
De León –Luis et al. 2011 ³⁷	<ul style="list-style-type: none"> Perímetro Diámetro transverso 	17 gestaciones únicas	21-34	100	<ul style="list-style-type: none"> Comparación medidas tímicas por ecografía y resonancia Correlación excelente
EG, edad gestacional					

Del mismo modo en esta primera fase de la Memoria se demostró que el timo era visualizable en más del 85% de los fetos y que los análisis de reproducibilidad realizados tanto del perímetro tímico como del diámetro transverso son excelentes. Entre ambos parámetros, el diámetro transverso fue más reproducible que el perímetro en ambos estudios intra e interobservador (Tablas 7 a 12 y Figuras 34 y 35). La razón primordial de esta pequeña discrepancia entre el diámetro transverso y el perímetro, es que en algunas áreas entre la interfase timo-pulmón ésta puede no ser lo suficientemente clara (Figura 31). Estos resultados son concordantes con los publicados hasta ese momento tanto por Felker et al. 1989¹¹¹, Zalel et al. 2002⁴⁴ y Cho et al. 2007³⁸ y refrendados posteriormente por Misulova et al. 2010⁴³.

Basado en estos resultados tuvimos la oportunidad de describir en primer lugar que el timo fetal podía ser medido tanto en gestaciones únicas como en gemelares, en esta ocasión en el 97 y 87 % respectivamente. En este trabajo se ha confirmado que las medidas tímicas pueden ser obtenidas con éxito en la mayoría de los casos, siendo la tasa de fallo de 2,5 % vs 12,5 % en gestaciones únicas y gemelares respectivamente ($p < 0,001$). La tasa de éxito en gestaciones únicas es muy similar a

la descrita por Cho et al.¹⁰⁴ y sólo ligeramente inferior a la publicada por el grupo de Zalel et al.⁹⁸

Tras analizar los diferentes modelos: lineal, logarítmico, cúbico y de crecimiento tal y como se ha comentado, hemos preferido el modelo lineal, a pesar de que su bondad de ajuste era ligeramente inferior a la del modelo de crecimiento. Lógicamente, hemos asumido dicho error dado que el cálculo de los valores medios de las medidas tímicas esperadas por edad gestacional para cada semana de embarazo, se calcula con mayor facilidad mediante el modelo lineal vs el de crecimiento (Tablas 14 y 16 y Figuras 36 y 38). Al revisar la literatura hasta el momento, observamos que ningún trabajo refiere un análisis de bondad de ajustes de cada uno de los posibles modelos y todos ellos finalmente asumen una relación lineal entre los parámetros tímicos y la edad gestacional a partir del segundo y tercer trimestre. Observando el diagrama de dispersión tanto para el diámetro transversal como para el perímetro, asumir este error en el modelo puede ser contraproducente sobre todo en la precisión de los valores de referencia durante el tercer trimestre del embarazo, donde el diagrama presenta cambios en la media de ambos parámetros más acusados por unidad de semana de gestación (Tablas 14 y 16 y Figuras 36 y 38).

En cuanto a la obtención de los valores de referencia de ambos parámetros tímicos fetales entre la 19 y 38 semanas de gestación (Tabla 15 y 17 y Figuras 37 y 39), podemos decir que su importancia radica en que mediante esta herramienta podemos diferenciar los casos de *crecimiento tímico normal* del anormal en nuestra población. En la actualidad existen cuatro escenarios clínicos en los que la medida diferencial del timo resulta útil:

1. Diagnóstico de **agenesia o hipoplasia** tímica en fetos que presentan una microdelección cromosómica 22q11 (Síndrome de DiGeorge) en el contexto de una cardiopatía^{1, 2}. En concreto, para anomalías conotruncuales la agenesia/hipoplasia tímica tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 98,5% para identificar una microdelección 22q11².

2. Diagnóstico de **hipoplasia y/o “involución tímica”** por activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) en respuesta a situaciones de estrés materno-fetal como sepsis, traumas, Síndrome Agudo de Distress Respiratorio, malnutrición, etc o ante patologías obstétricas con riesgo perinatal adverso como corioamnionitis, CIR o preeclampsia ⁷²⁻⁷⁷.
3. Diagnóstico de **hipoplasia y/o “involución tímica”** por un déficit inmunitario congénito asociados a alteraciones cromosómicas como Síndrome de Down ⁴⁰ u otras ¹¹⁵.
4. Finalmente, el diagnóstico de **hiperplasia** o crecimiento tumoral tímico se ha visto asociado a algunas patologías autoinmunes como la Miastenia Gravis ³.

Nuestros valores de referencia de los parámetros tímicos están en consonancia con los publicados por Cho et al ³⁸ y ligeramente inferiores a los publicados por Zalel et al ⁴⁴. De forma univariada, todas y cada una de las variables biométricas estudiadas presentaron una correlación significativa directamente proporcional con la biometrías tímicas (Tablas 18 y 19). En cuanto al análisis multivariable que describe el ajuste por otras variables biométricas fetales de la relación de los parámetros tímicos por edad gestacional, encontramos que el perímetro torácico al igual que la edad gestacional permanece en el modelo ajustado para el diámetro y el perímetro tímico. (Tablas 18 y 19 y Figuras 40 y 41).

La importancia de ponderar el crecimiento de los parámetros tímicos fetales por una variable biométrica fetal, como el perímetro torácico ha llevado a autores como Chaoui et al ² a describir el thymic-thoracic ratio (TTR). De esta forma el valor del TTR se estandariza independientemente de las medidas tímicas y sirve para discriminar los casos normales de los anormales con una sola medida.

Tal y como se ha ido explicando, el crecimiento tímico comienza en etapas muy precoces de la gestación, presenta un patrón de crecimiento lineal a lo largo del embarazo y continúa dicho crecimiento hasta alcanzar la pubertad. Es sabido que

dicho crecimiento durante la etapa infantil se ve afectado por el ambiente hormonal en el que se desarrolla, demostrando un patrón distinto en función del sexo, tanto en humanos como en animales de experimentación¹¹⁶⁻¹¹⁸. Durante la vida fetal, basándonos en nuestros resultados, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los parámetros tímicos considerados y el sexo (Tablas 20 y 21 y Figuras 42 y 43). En particular este hecho resultaría útil debido a que las curvas de crecimiento desarrolladas no deben hacerse por separado, incrementando aún más la dificultad en la interpretación clínica. Es posible que las diferencias hormonales encontradas en el ambiente fetal en el que se desarrolla el timo fetal no sean suficientes para inducir un crecimiento diferencial, patente durante la vida extrauterina^{118, 119}.

De todos es sabido que durante la última década, la prevalencia de las gestaciones gemelares se ha visto incrementada debido al impacto que han tenido las técnicas de reproducción asistida en la mayoría de los países desarrollados. En este punto queremos remarcar el interés de la doctoranda en el estudio particular sobre las gestaciones gemelares, puesto de manifiesto en la preparación, desarrollo y presentación de su Diploma de Estudios Avanzados que tuvo lugar en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Complutense de Madrid en junio de 2006⁴⁹ en el que describió las tablas y curvas de peso por edad gestacional de la población de recién nacidos de gestaciones gemelares en el HGUGM durante el periodo 1998-2003, que incluían un total de 1634 recién nacidos vivos, con edad gestacional conocida de al menos 24 semanas cumplidas de amenorrea y que fueron pesados en el paritorio en los minutos siguientes al nacimiento⁴⁸. El estudio ecográfico en la evaluación de las medidas biométricas y el crecimiento fetal está ampliamente extendido tanto en gestaciones únicas como gemelares^{120, 121}. Debido a este hecho, cada vez son más los estudios que centran su interés en establecer curvas de crecimiento específicas para gemelos^{121, 122}, sobre todo para el cálculo del peso estimado fetal y las variables de las que depende el mismo. En este trabajo pese a que hemos encontrado diferencias en los parámetros biométricos fetales (DBP, CA y LF), prácticamente a la misma edad gestacional, no hemos podido encontrar diferencias significativas entre las medidas tímicas realizadas en gestaciones únicas vs gemelares (Tabla 13, 22 y 23 y Figura

44). Al igual que las curvas de crecimiento de otros órganos, en el caso del timo, las obtenidas en gestaciones únicas serían válidas en gestaciones gemelares. Para encontrar diferencias podría ser necesario un número importante de casos y sin embargo, éstas resultarían clínicamente irrelevantes.

Recientemente algunos estudios centran su interés en poder identificar mediante ecografía el orden de nacimiento en gestaciones gemelares ^{123, 124}. El orden del gemelo así como su presentación es relevante en la clínica para planificar el tipo de parto. En nuestro estudio analizando el orden del gemelo, las medidas pueden ser obtenidas en un alto porcentaje de casos, tanto en el primero como en el segundo y se ha demostrado que no existen diferencias en su patrón de crecimiento basados en el orden (Tablas 24 a 26).

De igual forma, en gestaciones gemelares es cada vez más relevante, la valoración del efecto de la corionicidad sobre los parámetros biométricos en dichas gestaciones ¹²⁵. En las gestaciones gemelares, al igual que al analizar la variable orden de gemelo, no hemos encontrados diferencias en relación con la corionicidad, al menos en gestaciones no discordantes y sin patología transfusional en las que podría ser necesario estudiar los posibles cambios tímicos (Tablas 27 a 29 y Figura 45). Basándonos en nuestros resultados, proponemos nuestro nomograma para el diámetro transversal y perímetro tímico fetal para diferenciar los casos de crecimiento normal vs anormal en gestaciones gemelares, complicadas o no por alguna patología que afecte el crecimiento diferencial de estos fetos ^{124, 126} en los cuatro escenarios clínicos que proponíamos anteriormente.

Tal y como se ha comentado previamente, la consulta monográfica de patología diabética y gestación comenzó a funcionar en mayo de 2005 con el interés de poder gestionar junto a un especialista en endocrinología y una educadora en diabetes a estas pacientes. Desde entonces hemos recibido hasta el cierre del periodo de estudio un total de 421 pacientes, con una media de 40-50 pacientes por año. Como puede observarse en la Figura 46, la evolución en la consulta ha sido favorable con un aumento del número de pacientes en los últimos años sobre todo desde 2009. En la Figura 47 se observa que el grupo mayoritario de las gestantes diabéticas está representado por las pacientes con DG, seguido del grupo de pacientes con DM 1 ⁷⁸.

Queremos remarcar también en este punto la aparición, sobre todo en los últimos años, del grupo de DM 3 definidas por otras causas: defectos genéticos en la función de células B; en la acción de la insulina; las enfermedades del páncreas exocrino, como la fibrosis quística; endocrinopatías (Sd. Cushing, feocromocitoma); DM inducida por drogas o fármacos (como en el tratamiento de HIV/SIDA o postrasplante de órganos); infecciones (rubeola congénita, CMV); formas poco frecuentes de DM mediada por inmunidad (Sd. "Stiff-man", anticuerpos antireceptor de insulina); Sd. genéticos asociados a DM (Sd. Down, Turner, Klinefelter).

Tras el análisis de las variables maternas y obstétricas referidas en la Tablas 30 y 31 hemos encontrado diferencias significativas en la mayoría de las variables analizadas. Para la edad materna, la media del grupo de DM 1 fue menor frente al resto ($p < 0,001$). Haciendo referencia a la media de edad materna de la población general atendida en nuestro centro en este periodo de estudio (31 años), salvo el grupo de DM 1 el resto fueron también significativamente mayores. Estas diferencias apoyan el hecho ya contrastado de que la edad materna está relacionada con la aparición de DM 2 y DG ^{78, 79, 85}.

Al igual que la edad materna, la obesidad es una de las principales causas del desarrollo de patología diabética sobre todo de diabetes gestacional y de tipo 2 ¹²⁷. Hemos encontrado diferencias significativas en los IMC entre todos los grupos. La media de índice de masa corporal mayor se da en el grupo de DM 2 (31, obesidad grado I: 30-34,9) y en el de diabetes gestacional (29, sobrepeso grado II: 27-29,9). En las pacientes con DM tipo 1, el IMC medio es de 24 (normo peso 18,5-24,9) justificado muy probablemente por el propio perfil de estas pacientes, por una mayor conciencia de enfermedad, por los hábitos dietéticos y por el ejercicio que realizan de manera habitual en su vida cotidiana. Además de los tratamientos con insulina, en estas pacientes se debe empezar con optimizar la dieta y el ejercicio. No deben ser dietas restrictivas pero sí ajustarlas al IMC del inicio del embarazo (por ejemplo si $IMC > 29$, 24 Kcal/Kg/día; $IMC > 40$, 12 Kcal/Kg/día).

Hemos encontrado diferencias significativas en cuanto al porcentaje de primiparidad entre los grupos (Tabla 30). En las pacientes con DM 1, la primiparidad es superior llegando al 63%. En el tipo 2 es del 41% y en el grupo de DG del 48%. Hemos comparado dichos porcentajes con el encontrado en nuestra población general (54,5

%) y se observa que las gestantes DM1 se sitúan por encima y el resto por debajo de este porcentaje, siendo estas diferencias significativas, con lo que aumenta el porcentaje de cesáreas en este colectivo.

En cuanto a la evolución de la enfermedad comparamos únicamente el porcentaje de DM 1 y DM 2 y a pesar de que las diferencias significativas encontradas eran las esperadas, nos ha llamado la atención que hasta un 17,5 % de las DM 2 tuvieran más de 10 años de evolución de la enfermedad. De forma específica en el grupo de pacientes con DM tipo 1, tenemos un 61 % de gestantes con más de 10 años de enfermedad. De estas el 25 % tienen más de 20 años de patología y hasta un 5% presentan en el momento del embarazo enfermedad vascular^{128, 129} (Tabla 30).

Los avances recientes en la terapia de insulina han mejorado el tratamiento de la diabetes en general e incluso durante el embarazo. Estas terapias tienen el interés de alcanzar la normoglucemia plasmática durante todo el día sin hipoglucemias. Esto se consigue imitando los niveles fisiológicos de insulina con una administración frecuente que implica un tratamiento intensivo con insulina basal y dosis en bolo de insulina con cada comida. En contraposición a este hecho fisiológico, los tipos tradicionales de insulina utilizados en el embarazo, fundamentalmente la protamina neutra Hagedorn (NPH), no imitan el estado *in vivo* como las nuevas insulinas y los nuevos análogos de insulina.

Los nuevos tratamientos con análogos de insulina de acción lenta y rápida han ido aumentando a lo largo de los años, en concreto en el uso de insulina *DETEMIR* y *GLARGINA* (acción prolongada) y *LISPRO* o *ASPART* (acción rápida). Las diferencias en los porcentajes de tratamientos clásicos vs nuevos son estadísticamente significativas para todos los grupos (Tabla30) . Sobre todo en el grupo de pacientes con DM 1 podemos observar que hasta en el 75% de las mismas utilizan las nuevas insulinas, lo que va en consonancia con el tiempo-años de evolución de su patología diabética así como en la confianza de los profesionales en utilizar las nuevas moléculas^{130, 131} .

En cuanto al análisis de la media de hemoglobina glicosilada pregestacional comparando al grupo de pacientes DM 1 vs DM 2 encontramos diferencias significativas entre ambos grupos. El grupo de nuestras pacientes con DM tipo 1 tienen una media de HbA1c pregestacional de 6,9% mejor que la del grupo de DM 2

que presentaron una media de 7,5% (Tabla 30). La concentración de hemoglobina glicosilada, HbA1c, refleja el control de la glucemia en los últimos tres meses (tiempo medio de supervivencia de los glóbulos rojos). Esta molécula se ha probado como una variable útil para estimar de forma directamente proporcional los riesgos de los resultados adversos: malformaciones congénitas, abortos, parto prematuro y macrosomía¹³². Con seguridad estas diferencias encontradas redundan en lo que venimos diciendo acerca del mejor control glucémico que tienen las pacientes DM 1, lo que resulta relevante pues éste nos puede ayudar a explicar un incremento en la tasa de resultados perinatales desfavorable en grupo de DM 2 vs el resto de los grupos. Cabe señalar que un ambiente metabólico anormal creado por la hiperglucemia tiene un impacto significativo negativo sobre el embarazo y el feto. Los estudios han vinculado las mayores tasas de abortos y las anomalías fetales si existe un mal control glucémico^{78, 87, 132}. Las pacientes con valores de HbA1c > 8% presentan un riesgo relativo de malformación de 3-6 veces superior que cuando la cifra de hemoglobina glicada es menor. Se deben establecer en estas pacientes controles óptimos pregestacionales y cuando esto sea así, planificar la gestación de manera consensuada de la pacientes con el endocrino. Durante el periodo periconcepcional lo ideal sería mantener su nivel de HbA1c por debajo del 6,1%⁷⁸. Las mujeres deben estar seguras de que cualquier reducción en HbA1c hacia el objetivo de 6,1% podría reducir el riesgo de malformaciones congénitas⁸⁷. En todos los grupos el valor de la media de Hb A1c por trimestre disminuye a lo largo del embarazo (Tabla 30). Esta disminución media fue de 0.5 % por trimestre. Queremos destacar este resultado, no sólo por conseguir resultados óptimos en la glucemia materna (que redundan en un menor porcentaje de patología vascular, neuropatía, etc) sino porque a su vez asocia mejores resultados perinatales^{128, 129, 133}. Una normoglucemia en el binomio materno-fetal disminuye el porcentaje de fetos macrosómicos en el que un crecimiento excesivo del feto asocia una serie de resultados adversos tanto para la madre como para el recién nacido^{134, 135}. Por el contrario la hiperglucemia persistente en el embarazo altera tanto el ambiente materno como fetal, por lo que estas pacientes presentan peores resultados obstétricos, perinatales y neonatales que las mujeres gestantes sin DM. Como se observa en las Tablas 30 y 31 existe un aumento de la morbilidad gestacional en las

pacientes diabéticas. Entre otras hay un aumento significativo en el porcentaje de amenaza de parto pretérmino y parto pretermino en las pacientes con DM 2. Todos los grupos presentan de forma significativa un mayor porcentaje de prematuridad al encontrado en nuestra población general hospitalaria (17,6%) a pesar de que esta cifra es ya de por si elevada por ser un hospital de referencia. Si bien es cierto, debe tomarse en consideración que en las pacientes con DM existen un mayor porcentaje de prematuridad iatrogénica por complicación de la patología diabética o riesgo de perdida del bienestar fetal en pacientes mal controladas o con macrosomía ¹³⁶.

En cuanto al porcentaje de preeclampsia, nuevamente encontramos diferencias significativas para todos los grupos (Tabla 31). Nuestra tasa de preeclampsia en la DM 1 fue del 7% y del 11% en DM 2, similar al estudio a las cifras publicadas pero hasta 2-4 veces superior a las encontradas en pacientes sin DM ¹³⁷. Nuevamente estos resultados van en concordancia con los argumentos utilizados anteriormente, dado que los trastornos hipertensivos del embarazo se asocian con la edad, la resistencia a la insulina, la obesidad y las complicaciones microvasculares de la diabetes. Sin embargo, curiosamente la prevalencia de los trastornos hipertensivos del embarazo de acuerdo al subtipo DM resultó ser no significativa en otras publicaciones ^{90, 138}.

En cuanto al porcentaje de macrosomía, hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos pre y gestacionales (Tabla 31). La tasa de macrosomía de nuestros grupos de estudio es similar en la DM 1 y DM 2 (32-31%) siendo la mitad para la DG (15%). Comparado con la población general de nuestro centro en el que la macrosomía supone un 4,8%, todos grupos presentan diferencias significativas. La macrosomía es secundaria a la hiperglucemia materna y fetal, lo que obliga al feto al aumento de su propia producción de insulina. Este exceso de insulina dá como resultado una macrosomía fetal ya sea a partir del depósito excesivo de grasa como por el efecto estimulante de crecimiento de la insulina. La media de glucemia en plasma materno y los niveles de insulina fetal en sangre se asocian de forma directamente proporcional con el peso del recién nacido. La glucemia materna durante el tercer trimestre y el índice de masa corporal preconcepcional son predictores independientes de peso al nacer en los embarazos complicados por la diabetes¹³⁹. Como es sabido, la macrosomía predispone a la gestante a mayor

riesgo de parto distócico (cesárea o parto instrumental) y mayor riesgo de trauma obstétrico. Al igual que en nuestro trabajo, diversos estudios avalan una mayor tasa de macrosomía asociada a la diabetes con diferencias significativas entre los grupos pre y gestacional ^{128, 129}. Sin embargo, en cuanto a estas diferencias por grupos existen discrepancia entre los estudios publicados ^{90, 140}.

En general hemos encontrado diferencias significativas en cuanto al porcentaje de cesárea entre los grupos de estudio (Tabla 31). En nuestro centro la tasa global de cesáreas fue de 20,5% durante el periodo de estudio y todos los grupos presentaron porcentajes significativamente mayores. En el grupo DM 1 y DM 2 la tasa es 54 y 53 % respectivamente y en el grupo de DG es del 27%. Estos porcentajes por grupos son similares e incluso menores a los publicados. Por ejemplo, Walker et al ⁷⁸ encuentran entre sus grupos de estudio que la tasa de cesárea fue del 67%, tres veces mayor que su población general (24%).

Hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la indicación de cesárea urgente por riesgo de pérdida de bienestar fetal de mayor a menor en el grupo de 28% en DM 1, 22% en DM 2 y 19% en DG. De igual forma, las cifras en la tasa de cesáreas están dentro de lo referido en la literatura para el conjunto de madres con DM ⁸⁰.

La mortalidad perinatal es una consecuencia de la diabetes para el feto. El informe CEMACH ¹⁴¹ señala que la tasa de mortalidad perinatal (definida como el número de mortinatos y muertes neonatales tempranas por cada 1000 nacidos vivos y mortinatos) fue casi cuatro veces mayor en los bebés nacidos de madres con DM que en la población general obstétrica. Aproximadamente el 50% de la mortalidad está relacionada con la hiperglucemia y el resto causada por infección o anomalías congénitas ¹⁴². Los estudios con muestras de sangre fetal confirman que la hiperglucemia se ha asociado con la hipoxia fetal y acidosis ¹⁴³. En nuestros resultados llama la atención que los eventos de muerte hayan ocurrido en el grupo de DM 2, significativamente mayor que en el resto (Tabla 31). En este grupo hemos encontrado dos casos de muerte, una fetal anteparto a las 36 semanas de gestación y otra durante el período neonatal precoz en un recién nacido pretérmino de 28 semanas. Esta cifra es superior a la de la población general de nuestro centro que es de 5‰. Hay autores que han encontrado resultados similares con una peor

mortalidad perinatal global en pacientes con DM 2 respecto a la DM 1 y la DG ¹³³. Otros estudios han observado peores resultados no sólo en cuanto a mortalidad sino morbilidad para las mujeres con DM tipo 2. Estos trabajos refieren que estas pacientes acudieron a consulta más tarde para control de la gestación que las pacientes con DM 1 por lo que se perdió la oportunidad de optimizar la administración de suplementos de folato y control de la glucemia antes de la organogénesis fetal si las mujeres iniciaron el control después de la semana 8 de gestación ^{90, 133}.

En cuanto al análisis de los resultados perinatales reflejados en la Tabla 32, hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos para la mayoría de las variables estudiadas. No se encontraron diferencias significativas en la media de edad gestacional al parto entre los grupos, a pesar de haber encontrado como ya se ha comentado previamente, un mayor porcentaje de partos pretérminos entre los grupos y entre éstos y la población general (Tabla 31). Esta discrepancia entre valores cuantitativos y cualitativos de una variable estudiada, puede deberse al hecho de que las medias se ven afectadas, tanto por valores extremos como por el número. Es sabido que el momento y el tipo de parto de las mujeres con DM es controvertido debido a la falta de datos suficientes que apoyen una recomendación específica. No hay evidencias que apoyen el parto antes de las 40 semanas de gestación ¹⁴⁴. Sin embargo, algunos investigadores han encontrado una mayor incidencia de distocia de hombro a partir de esta semana. En nuestro grupo, si el control metabólico de las pacientes es correcto y no hay signos de riesgo de pérdida del bienestar fetal, se deja evolucionar la gestación hasta el inicio espontáneo del parto. A partir de la 38^a semana se puede plantear la estimulación en mujeres con buenas condiciones obstétricas. Si en la 40^a semana el parto no se ha iniciado, se procederá a la finalización electiva de embarazo en estas pacientes. En las restantes situaciones, cuando no exista garantía de un adecuado seguimiento y control obstétrico-diabetológico, se procurara terminar el embarazo a partir de la 37^a semana o antes si se considerase preciso. Para matizar esta última aseveración, debemos decir que si fuera necesario finalizar la gestación antes de la 34-35^a semana, deben administrarse corticoides para acelerar la maduración pulmonar

fetal, teniendo en cuenta las repercusiones de esta medida sobre el perfil glucémico materno y la adecuación del tratamiento insulínico en las gestantes.

Aunque las diferencias entre la media de edad gestacional al parto entre los grupos no fueron significativas, si que lo fueron todas ellas en relación a la media de nuestra población general que fue de 39,2 semanas durante el periodo de estudio. En el grupo de pacientes con DM 1 y DM 2 la media de EGP fue de 37 semanas y en el grupo de DG de 38 semanas.

En cuanto al peso de los recién nacidos se han encontrado diferencias significativas entre los grupos, pero queremos remarcar precisamente la importancia que tiene esta variable estandarizada por edad gestacional al parto. El grupo de RN hijos de DM 1 tuvieron un peso medio de 3480 gramos, casi 300 gramos más que en la población general a pesar de presentar una media de EGP de casi dos semanas menos, lo que remarca el efecto anabolizante sobre el feto y el riesgo de macrosomía. En los RN del grupo DM 2 (media 3370 gramos) la diferencia fue de 200 gramos y en el grupo de DG (3270 gramos) de 100 gramos. En las variables de bienestar fetal al parto hemos encontrado diferencias significativas en el porcentaje de pH menor o igual a 7,10, con peores resultados en el grupo de DM 2 (9%), el doble que en los RN DM1 que fue de 5,5% y en el grupo de las DG de 4,5%. Sin embargo en cuanto al porcentaje de test de Apgar por encima de 7 al quinto minuto de vida, los resultados son similares en los tres grupos.

Hemos encontrado diferencias significativas en cuanto al porcentaje de ingresos en la UCIN entre el conjunto de diabéticas pre vs gestacionales. Hasta el 32-33% de los RN de los grupos DM 1 y 2 han sido ingresados, siendo esta cifra tres veces superior al porcentaje de los RN del grupo DG. Haciendo un análisis pormenorizado del conjunto de días de ingreso encontramos diferencias significativas entre todos los grupos, con peores resultados en el grupo de recién nacidos de DM 2, precisando en el 20% de los casos ingresos superiores a 14 días, seguido de los RN del grupo DM 1 (17%) y el grupo de DG (13%). De la misma forma, las complicaciones neonatales son el doble en los recién nacidos de las pacientes con diabetes pregestacionales que en las gestacionales. Nuestras cifras, están en consonancia con las del resto de autores e incluso por debajo de lo que algunos publican de hasta el 47% de ingresos^{78, 145}.

Tras un análisis pormenorizado de las complicaciones encontramos diferencias significativas entre todos los grupos, siendo más llamativas todas ellas en el conjunto de recién nacidos de diabéticas pregestacionales (sobre todo en DM 1 mayor que en DM 2) vs gestacionales. La hipoglucemia es la complicación neonatal más frecuente, en nuestros grupos ha aparecido en el 28% de los RN DM 1, en el 20% de los RN de DM 2 y en el 5% de los RN de las DG. La hiperbilirrubinemia es la segunda complicación más frecuente ¹⁴⁶, con cifras 24 % de los recién nacidos del grupo de DM 1, el 16% de las pacientes con DM 2 y el 6% de las DG.

La tercera complicación en frecuencia ha sido la patología respiratoria donde incluimos el distress respiratorio, la enfermedad de membrana hialina y la taquipnea transitoria del recién nacido. El distress respiratorio es la complicación más grave. Está descrito en el 34% de los RN hijos de madre diabética, con cifras más elevadas si son pacientes con DM 1 de larga evolución (diagnóstico antes de los 10 años o más de 20 años de enfermedad). Esta patología neonatal ha sido más frecuente en el grupo de DM 2 donde se ha presentado en el 28% de los recién nacidos frente al 18% de los RN del grupo de DM 1 y el 4% de los RN de DG.

La miocardiopatía hipertrófica está asociada al mal control de la enfermedad materna ^{78, 147}. La hipertrofia septal ha aparecido con más frecuencia en el grupo DM 1 en un 11% de los RN, frente al 8% del grupo de RN de pacientes con DM 2 y el 3% del grupo de RN de DG. Los defectos del tabique auriculo-ventricular del tipo CIA, CIV o FO se han dado también con mayor frecuencia en el grupo de RN de DM 1, 14% frente al 8 y 5 % de los RN del grupo DM 2 y DG.

Finalmente en la Tabla 33 se ha realizado un análisis específico del conjunto de malformaciones (18) encontradas en las gestantes diabéticas y que habíamos excluido de los estudios previos. Este análisis nos pareció pertinente dada la importancia que en esta Memoria tiene el estudio del bienestar fetal.

En el subconjunto de gestantes, la edad media materna fue de 33 años (un año superior a la media de la población general) y el índice de masa corporal media de 26,5 (sobrepeso grado I) por debajo de la encontrada en el conjunto de pacientes diabéticas. La tasa global de malformaciones encontradas fue de 4,1%. De ellas, el 33,3% de las pacientes (6/18 casos) optaron por la interrupción legal del embarazo. Las malformaciones mayores fueron 77,8% (14/18) y las menores 22,2%. En las

malformaciones mayores se han encontrado: cardíacas 31,25% (5/16); SNC 18,75% (3/16); otros órganos 37,5% (6/16).

Según el tipo de diabetes de las pacientes se distribuyeron: 27,8% diabetes gestacional (5/18); 38,9 % diabetes tipo 1 (7/18) y 33,3% diabetes tipo 2 (6 /18). Se diagnosticaron en semana 16-20 de gestación el 38,9%, en tercer trimestre el 27,8% y en primer trimestre y postparto el 16,7%. El 50% de las pacientes se realizó estudio genético (6 casos normales, 1 caso de trisomía 21 y otro de trisomía 18).

El riesgo de malformaciones congénitas en las pacientes con DM 1 está ampliamente referido en la literatura ¹⁴⁸. Estudios experimentales sugieren que la hiperglucemia es el mayor teratógeno, pero hay otros factores relacionados que también pueden afectar a los resultados perinatales. El riesgo de malformaciones mayores aumenta notablemente en los recién nacidos de madres diabéticas, que van desde 4% a 10% (2 - 3 veces mayor que en la población general). También se han desarrollado múltiples estudios para describir las malformaciones congénitas por otros subtipos de DM. Los resultados son controvertidos ya que algunos autores han encontrado mayor número de malformaciones en las pacientes con DM 2. Analizando las características maternas de este subconjunto, por el incremento de edad y obesidad materna, ambas variables están relacionadas a su vez con un incremento en el porcentaje de gestantes diabéticas tipo 2 que representan 1/3 de los casos de malformaciones encontradas en nuestra serie y que debe tenerse presente. Diversos autores han encontrado que esta asociación puede ser debida entre otras causas a que en estas pacientes encontraron un control del embarazo más tardío, con inadecuado control glucémico, no suplementación de folatos y una mayor tasa de obesidad ¹⁴⁹.

En las pacientes con diabetes pregestacional, las malformaciones más comunes son las del sistema cardiovascular, SNC, cara y extremidades¹⁵⁰. La evidencia muestra que aumenta el riesgo de malformaciones congénitas con valores crecientes de HbA1c por encima del rango normal (no diabéticos). Se aconseja a las mujeres tratar de mantener la HbA1c dentro del rango normal no diabético, donde la HbA1c esté por debajo del 6,1%. Los niveles muy elevados de HbA1c (>10%) aumentan el riesgo de resultados adversos llegando a superar el 10%.

En la diabetes gestacional se ha demostrado también un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Ésto es probablemente debido a la inclusión en los estudios de las pacientes con diabetes tipo 2 no diagnosticadas. Se debe tratar de identificar a estas pacientes de manera preconcepcional o en primer trimestre para disminuir el riesgo de anomalías congénitas optimizando los controles glucémicos y el peso, ya que también está descrito mayor riesgo de anomalías congénitas en los hijos de mujeres obesas con diabetes.

Es esencial tratar de identificar los riesgos preconceptionales en este grupo de pacientes para poder realizar un correcto control glucémico, adecuado suplemento vitamínico y ajustar la dieta al IMC lo mejor posible. Teniendo en cuenta el aumento del riesgo de anomalías congénitas, se les debe ofrecer adecuado estudio bioquímico, exámen ecográfico seriado y una detallada evaluación ecocardiográfica para tratar de tener diagnosticadas el mayor número de malformaciones anteparto.

Como hemos visto, en esta Memoria se ha podido estudiar inicialmente el papel que podrían tener distintas condiciones fetales como los factores biométricos, el sexo y el tipo de gestación, poniendo un interés especial en las gestaciones gemelares. Al igual que asistimos a un incremento en el porcentaje de gemelos, en la mayoría de los hospitales de referencia aumenta el porcentaje de gestantes con DM insulino dependientes, en las que gracias a las nuevas terapias y a un mejor control del perfil glucémico, las perspectivas de la gestación son cada vez más optimistas. Nuestros datos sugieren que los fetos de madres con DM insulino dependiente tienen un tamaño tímico significativamente más pequeño que el del grupo control (gestantes sanas) (Tabla 34 y Figuras 47 a 50).

Varios mecanismos de autorregulación confieren un cierto grado de autonomía al sistema inmune en coordinación con los sistemas nervioso y endocrino. El desarrollo normal del timo es el resultado de estas interacciones donde hormonas, citoquinas y neurotransmisores, juegan un papel fundamental para preservar este equilibrio¹⁵¹⁻¹⁵³. Como se ha descrito, la *“involución tímica”* ocurre frecuentemente de forma no específica mediada por esteroides en respuesta a un trauma, una infección u otro estrés agudo/crónico, pero se desconoce, en algunos casos la etiología y la fisiopatología de este proceso⁷²⁻⁷⁷. La DM materna asocia hiperglicemia fetal que conduce a un estrés oxidativo e inflamatorio debido al aumento de corticoides e

insulina en sangre fetal^{154, 155}. En los modelos animales a las 48 horas de inducir un estado diabético, la tasa de corticoides es 3 veces mayor y se observa que el timo sufre una involución por apoptosis celular⁹². Para apoyar este hecho se ha comprobado en estos animales, que la administración del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 indometacina o *cerebrocars* (un nuevo agente antidiabético) interfiere con la apoptosis de los timocitos *in vivo*^{92, 93}. Además la hiperglicemia por sí misma causa “*involución tímica*” por inhibición de la Ca^{2+} ATPasa y aumento del Ca^{2+} intracelular, lo que deriva en muerte celular por apoptosis⁹² e hiperinsulinemia secundaria que frecuentemente produce acidosis⁹⁴, lo que activa el eje HPA hecho que empeora el cuadro clínico en estos casos (Figura 27).

Estudios recientes han demostrado que la proliferación tanto de timocitos (células T tímicas) como linfocitos T periféricos está disminuida en los hijos de madres diabéticas frente a los controles. Además en estos recién nacidos se ha encontrado un incremento en la apoptosis celular de ambas líneas celulares al comparar los dos grupos^{156, 157}. Estos mismos autores proponen el uso de la thymoquinona, un antioxidante natural con propiedades similares a la coenzima Q como inmunomodulador y reconstituyente inmunológico en los hijos de madres diabéticas dado que disminuye la apoptosis y la concentración de radicales libres, a la vez que aumenta la proliferación celular y la competencia inmunológica^{156, 157}.

Los resultados más destacados en el estudio de casos y controles fueron los siguientes: 1) las medidas tímicas fueron posibles en todas las pacientes ; 2) la media de CA, PFE, PTT, peso y talla neonatal fueron significativamente más elevados en el grupo de gestantes con DM vs controles y 3) la media de los parámetros tímicos, las ratios calculadas en relación a CA o el PFE, así como la EGP, fueron significativamente menores en el grupo de gestantes con DM vs controles (Tablas 34 y Figuras 47 y 48).

Tal y como hemos señalado, la DM en la mayoría de los casos incrementa el peso total del feto y de la mayoría de los órganos (por ejemplo, el incremento diferencial de la CA se hace a costa del aumento en la superficie hepática) y sin embargo, tal y como se ha visto en animales de experimentación¹⁵⁸, se observa una disminución del volumen cerebral y tímico “*involución tímica*”. En este trabajo se describe un incremento en la media CA y PT. De forma similar a otros estudios, este efecto es

mucho menor sobre la media de DBP y LF no encontrándose diferencias significativas en estos parámetros. La significativa reducción de las medidas del timo respecto a otros parámetros biométricos, apoyan la idea de que la “*involución tímica*” puede ser parte del espectro de respuestas fetales neuroendocrinas asociadas con el efecto fetal de la DM materna^{93, 94}.

Además de la valoración de las malformaciones congénitas, la ecografía en gestantes con DM permite evaluar un crecimiento fetal anómalo (macrosomías o restricciones del crecimiento) que permitan un abordaje prematuro de dichas situaciones, mejorando el pronóstico perinatal. En estas pacientes, dado que el timo fetal puede ser medido con éxito y que las medias de las medidas tímicas son inferiores a las esperadas para su edad gestacional, quedaría por conocer cuál es la traducción inmunológica de estos hallazgos en términos de fenotipo celular en sangre periférica y si realmente la “*involución*” conlleva a mayor riesgo postnatal o es un fenómeno transitorio que se corrige tras el nacimiento.

Los resultados perinatales entraron dentro de los esperados en relación a la media de la EGP (lo que pudo ser debido a un incremento en la tasa de prematuridad en estas pacientes o al hecho de que “según nuestro protocolo de asistencia clínica” las gestantes con DM insulino dependiente son inducidas antes de las 40 semanas de embarazo) en la media de los parámetros biométricos neonatales y al porcentaje de ingresos en las UCIN. Sin embargo como se ha descrito la evolución postnatal de los recién nacidos, al cabo de la semana fue favorable en ambos grupos, no encontrándose diferencias significativas.

Dentro de las limitaciones de este trabajo se subraya el hecho de que no investigamos la presencia de la delección del cromosoma 22q11, por lo que no hemos sido capaces de eliminar la posibilidad de que la hipoplasia tímica fuera una manifestación de esta condición en algunos casos. Se necesitan investigaciones adicionales para confirmar estos resultados, para explorar el proceso fisiológico ligado al estatus de la DM (pre-implantación) en el desarrollo tímico y su funcionalidad y para establecer las implicaciones a largo plazo para la inmunocompetencia y el riesgo de enfermedades en el recién nacido.

6.1. PROPUESTAS CLÍNICAS PARA EL USO DE LAS MEDIDAS ECOGRÁFICAS DEL TIMO FETAL

Tras analizar los resultados obtenidos, así como después del seguimiento de la literatura actual las mediciones del timo fetal son útiles para:

1. Nuestros nomogramas, para gestaciones únicas y gemelares, pueden servir de referencia en la estimación de los rangos de normalidad de los parámetros tímicos fetales (diámetro transversal y perímetro). La inclusión de intervalos gestacionales hasta las 38 semanas para gestaciones únicas y de 36 semanas para gemelares, puede ser útil en los casos de agenesia, hipoplasia y/o involución tímica, en percentiles bajos (percentiles < 5) o de hiperplasia tímica en percentiles altos (percentiles <90).
2. Casos de hiperplasia o crecimiento tumoral tímico se ha visto asociado a algunas patologías autoinmunes, como la Miastenia Gravis³.
3. Cuadros de agenesia o hipoplasia tímica han sido principalmente descritos con casos de microdeleción 22q11 (Síndrome de DiGeorge)^{1, 2}. Hasta tal punto la valoración del tamaño tímico resulta útil en este contexto, que en los casos de cardiopatías se recomienda incluirlo en todos los casos. En concreto, para anomalías conotruncales, la agenesia/hipoplasia tímica tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 98,5% para identificar una microdeleción 22q11².
4. Casos de hipoplasia y/o “involución tímica” se han visto asociados a alteraciones cromosómicas como Síndrome de Down⁴⁰ u otras¹¹⁵, pudiendo utilizarse como marcador ecográfico para estas entidades.

5. Casos de hipoplasia y/o *“involución tímica”* debida a una apoptosis de los timocitos corticales por activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) han sido principalmente descritos en casos de respuesta a situaciones de estrés como sepsis, traumas, Síndrome Agudo de Distress Respiratorio, malnutrición, etc o situaciones con riesgo perinatal adverso, como la corioamnionitis, CIR o preeclampsia⁷²⁻⁷⁷.
6. Tras el análisis de nuestros resultados, proponemos incluir el estudio de la hipoplasia y/o involución tímica en los fetos de madres diabéticas insulino dependientes. Tal y como se ha explicado, este hecho puede estar en relación con una disminución de la competencia inmunológica de estos recién nacidos pudiendo a su vez justificar un incremento de la morbimortalidad neonatal de los mismos.

6.2. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Con la intención de poder analizar de forma crítica los posibles sesgos, voluntarios o involuntarios, que se han puesto de manifiesto en el trabajo y a modo de resumir los mismos y de plantear mejoras en el enfoque de esta Memoria, comentamos que:

1. Las mediciones ecográficas son operador dependiente y las medidas se pueden ver afectadas en función de la curva de aprendizaje. Pese a que tras evaluar la reproducibilidad de las medidas observamos resultados óptimos, no se ha estudiado si la reproducibilidad podría variar al comparar dos operadores con distinto nivel ecográfico.
2. Todas las medidas tímicas fueron obtenidas a partir de la semana 19 de gestación por lo cual desconocemos si el timo puede medirse en una elevada proporción de fetos en periodos previos así como su patrón de crecimiento tímico.
3. Al estudiar las medidas tímicas en gestaciones gemelares no estudiamos en qué medida el grado de discordancia de peso entre ellos, puede afectar a los parámetros biométricos.
4. Dado que se trata de un estudio observacional donde muchas variables fueron recogidas en el contexto de una asistencia clínica, el seguimiento de las pacientes y la recogida de los datos perinatales han podido verse limitados cuando el parto no fue atendido en el hospital. En estos casos hemos contactado con la paciente vía telefónica, pudiendo incurrir en un sesgo de información para las variables así obtenidas. Pero este sesgo sería no diferencial, de manera que los errores habrían tenido una dirección y magnitud independiente del resultado clínico, por lo que no invalidaría la significación y relevancia de las variables.
5. Hemos usado curvas de peso neonatales en lugar de fetales para la estimación

de los percentiles del peso fetal estimado. Actualmente se recomienda el uso de curvas “personalizadas”, que contemplan pesos fetales y características maternas, pero cuando planteamos el diseño del estudio y comenzamos la recogida de los datos su empleo era todavía incipiente. No obstante, debido al gran tamaño muestral que aportamos, no consideramos que las posibles diferencias entre el uso de una u otra curva puedan modificar los resultados.

6. Desconocemos la funcionalidad del tamaño tímico fetal en gestaciones humanas, es decir, si un timo con tamaño menor al percentil 10, representa que la funcionalidad o porcentaje de las células tímicas está igualmente disminuidas. Las afirmaciones en esta línea han sido especuladas a partir de los resultados obtenidos en estudios experimentales animales.

6.4. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Muchas de las consideraciones que vamos a describir a continuación pueden ser obtenidas a partir de las propias limitaciones que describimos previamente, a pesar de ello queremos destacar que:

1. Debido a que el tamaño tímico fetal resulta útil en el contexto de diversas patologías estaría justificada su inclusión en el estudio de las cardiopatías, como marcador ecográfico de aneuploidia o predictor de resultados perinatales en casos como CIR, preeclampsia, sospecha de corioamnionitis o en fetos de madres diabéticas insulínica. Si bien es cierto, se recomiendan más estudios para corroborar esta afirmación.
2. En la misma línea que la anterior, proponemos realizar diversos estudios de las medidas del timo fetal en el contexto de otras entidades patológicas asociadas con riesgo perinatal adverso, como por ejemplo en diversas infecciones congénitas dentro del complejo TORCH o en el uso de medicamentos maternos.
3. Como es pertinente en todos los estudios perinatales, se deberían evaluar los resultados a largo plazo en el desarrollo inmunológico de los niños en relación al tamaño tímico fetal.
4. El estudio del tamaño tímico fetal debería realizarse en el contexto de patologías específicas de las gestaciones gemelares, como la discordancia de peso, la transfusión feto-fetal o CIR selectivo.

Finalmente a pesar de que esgrimimos algunas ideas sobre futuras líneas de investigación, esta Memoria ha permitido ahondar un poco más en el conocimiento actual de este órgano, que inclusive en el momento de finalización de la misma sigue siendo escaso.

7. CONCLUSIONES

1. El estudio del timo fetal en los últimos años esta siendo cada vez más intenso y los resultados parciales de esta Memoria han contribuido a incrementar el conocimiento y la literatura actual.
2. El timo fetal puede ser medido por ecografía en la práctica totalidad de los casos tanto en gestaciones únicas como gemelares a nivel del corte axial del tórax en el corte de tres vasos tráquea, siguiendo la metodología descrita en esta Memoria para calcular el diámetro transverso y el perímetro.
3. Las reproducibilidades de medir el timo, expresadas por el grado de concordancia, tanto intra como interobservador son excelentes.
4. El tamaño del timo fetal aumenta con el embarazo de forma lineal entre las 19 y 38 semanas.
5. Se han descrito los nomogramas del diámetro transverso y perímetro tímico a partir de las 19 semanas de gestación.
6. El incremento del tamaño tímico fetal a partir del segundo trimestre es independiente del sexo, el tipo de gestación, el orden de gemelos y la corionicidad.
7. La mayoría de los datos presentados entre la cohorte de gestantes diabéticas en esta Memoria demuestran peores resultados materno-perinatales en las diabéticas pregestacionales y peor en nuestro grupo en DM 2.
8. Finalmente, el presente estudio ha cumplido la finalidad para la que ha sido diseñado, puesto que demuestra que al igual que otras patologías con riesgo perinatal adverso, la DM materna asocia “*involución tímica*” pese al incremento del resto de las estructuras fetales.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO 1. PROTOCOLOS DE ESTUDIO

8.1.1. Información materno-fetal a la inclusión en la cohorte

Estudio del Timo Fetal. Número de caso del paciente _____

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

Fecha de inclusión:
 NUMERO DE HISTORIA: _____
 NOMBRE Y APELLIDO: _____

Datos maternos		
CONDICION (SANO, RPM, APP)		
Condición especial		
FUR		

DATOS ECOGRÁFICOS	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
FECHA ESTUDIO										
OBSERVADOR										
ECOGRAFO										
DBP										
AC										
FL										
Timo TRANSVERSO										
Timo PERIMETRO										
Perímetro torácico										

PARTO	
Dias hasta el parto	
TOCOLISIS	
ANTIBIOTICO	
CORTICOIDES	
EG PARTO	
PESO	
SEXO	
VITALIDAD	
INGRESO	
MORTALIDAD POSTNAT	
MORBILIDAD POSNATAL	
SANGRE DE CORDÓN (ml)	
ESTUDIO PLACENTARIOS	
DATOS DE CORIOAMNIONITIS	
CLINICOS	
ANALÍTICOS (PCR)	
ANALÍTICOS (LEUCOCITOSIS)	

8.1.2. Información perinatal al finalizar el seguimiento

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS PARA EL ESTUDIO DEL TIMO FETAL <i>DRS. GÁMEZ , LEÓN, PÉREZ FDEZ-PACHECO</i>	
TUBO CON EDTA (tapón morado): <u>se necesitan 6 cc.</u> Poner etiqueta de la paciente. TUBO DE HEMATOLOGIA (tapón marrón): <u>se necesitan 6 cc.</u> Poner etiqueta.	
<p>1. Signos de sospecha de corioamnionitis en los casos de RPM y/o APP con parto prematuro.</p> <p style="text-align: center;"> FIEBRE MATERNA <input type="checkbox"/> TAQUICARDIA MATERNA <input type="checkbox"/> TAQUICARDIA FETAL <input type="checkbox"/> RCTG PATOLÓGICO <input type="checkbox"/> </p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> NUMERO DE ESTUDIO DE LA PACIENTE </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> FECHA DEL PARTO (DD/MM/AA) -- / -- / -- </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-top: 10px; text-align: center;"> ESPACIO RESERVADO PARA LA PEGATINA DE LA PACIENTE </div>	<p>1. Edad gestacional en el momento del parto.....semanas</p> <p>2. Parto:</p> <p style="text-align: center;"> EUTÓCICO <input type="checkbox"/> INSTRUMENTAL <input type="checkbox"/> CESÁREA <input type="checkbox"/> </p> <p>3. Pesogr.</p> <p>4. Sexo del recién nacido VARÓN <input type="checkbox"/> MUJER <input type="checkbox"/></p> <p>5. Test de APGAR 1 min. / 5 min.</p> <p>6. pH: pO₂:</p> <p>7. Ingreso en Unidad de Cuidados Neonatales. SI / NO</p> <p>8. Signos clínicos de infección postnatal. SI / NO</p> <p>9. Estudio AP de la placenta en los casos de RPM y/o APP con parto prematuro. SI / NO</p>

8.2. ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO ECOGRÁFICO DEL TIMO FETAL DENTRO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN FIS 2008

VALOR PREDICTIVO DEL TAMAÑO TÍMICO FETAL EN EL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL ASOCIADO A LA PREMATURIDAD PERINATAL

ESTUDIO DEL CRECIMIENTO, FUNCION Y COMPORTAMIENTO DEL TIMO FETAL A LO LARGO DEL EMBARAZO NORMAL Y EN SITUACIONES DE RIESGO OBSTETRICO-PERINATAL.

Estimada paciente:

Queremos invitarla a participar en este estudio cuyo objetivo principal es conocer el comportamiento del timo fetal a lo largo del embarazo y en situaciones de riesgo obstétrico-perinatal. El timo es uno de los órganos más importantes del sistema inmunológico. En este órgano se crecen y maduran las células linfáticas llamadas linfocitos T. Los linfocitos T forman parte de nuestro sistema inmunológico siendo los principales responsables de la respuesta inmune celular. Este órgano se localiza a nivel del tórax justo detrás del esternón y por encima del corazón y gracias a la ecografía, es posible visualizarlo a partir de la segunda mitad del embarazo.

En la actualidad el timo sigue siendo el gran desconocido. Durante la infancia el timo es esencial en la defensa contra los gérmenes y en la adquisición, por parte del niño, de memoria inmunológica. Gracias a este hecho, nos protegemos en la mayoría de los casos de una segunda infección o que esta sea menos agresiva. Sin embargo, la información que se tiene sobre el timo del feto a lo largo del embarazo es muy limitada. Además existen situaciones en las que el tamaño o la función del timo fetal se puede ver afectada, pues son situaciones que pueden disminuir o incrementar su crecimiento o función, lo que podría ser patológico para el feto. Entre otras, la amenaza de parto prematuro, la rotura prematura de las membranas, infecciones o alteraciones metabólicas maternas, podrían asociarse a cambios en el timo del feto.

Gracias a los avances en ultrasonidos somos capaces de poder visualizar el timo fetal sin riesgo para su hijo. Conocer cómo crece o se comporta el timo fetal es uno de los objetivos más importantes de este estudio. Si usted consiente participar en este estudio, supone en primer lugar rellenar un cuestionario de preguntas relacionadas con su embarazo actual, recoger en dicho cuestionario una serie de variables referentes a las medidas de su hijo, el peso, el sexo, etc y un tiempo de exploración mayor durante el estudio ecográfico. Debido a que es importante conocer de forma individual cómo evoluciona el timo de cada feto, podría invítarse a volver para una nueva medición del timo fetal por ecografía.

Aparte de conocer el desarrollo del timo fetal en gestantes sanas, como se ha comentado anteriormente, nuestro interés es conocer el comportamiento del timo en situaciones con riesgo materno y fetal.

En el caso de no haber sido categorizada como sana, tendrá en cuenta que en su embarazo existe un hecho que pueda afectar a usted, a su hijo o a ambos, que requiere al igual que un diagnóstico y un tratamiento distinto, un seguimiento ecográfico, que variara en relación a cada paciente. A parte de las situaciones que afecten a usted (infecciones, cambios metabólicos, patología hipertensiva, etc) o a su hijo (malformaciones, anomalías cromosómicas, infecciones congénitas, etc) en particular, se analizan aquellas situaciones con riesgo de prematuridad (ingreso por amenaza de parto prematuro y/o rotura prematura de membrana).

ESTUDIO DEL CRECIMIENTO, FUNCION Y COMPORTAMIENTO DEL TIMO FETAL A LO LARGO DEL EMBARAZO NORMAL Y EN SITUACIONES DE RIESGO OBSTETRICO-PERINATAL. Pag.1

Se entiende por parto prematuro el nacimiento de una criatura antes de las 37 semanas de embarazo. Estos suponen uno de los principales problemas de la obstetricia actual. Se cree que es la causa de la mayoría de las muertes y secuelas neurológicas de los recién nacidos.

La amenaza de parto prematuro (APP) (definida como la aparición de dinámica uterina y modificaciones cervicales antes de las 37 semanas de gestación) y/o rotura prematura de membrana (RPM) (salida o pérdida de líquido por genitales externos de la madre), suponen la principal causa de ingreso hospitalario durante el embarazo. Aunque muchos de los pacientes con APP no presentarán finalmente un parto prematuro, la incidencia de prematuridad en este grupo de pacientes es de un 20-30% y mayor en RPM. En estos recién nacidos prematuros la causa fundamental es la infección intrauterina y la incapacidad del feto para defenderse contra esta infección lo que se ha dado en llamar Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal (SRIF), lo que conlleva a un mayor riesgo de muerte y de secuelas. En los casos de APP y/o RPM que deseen participar, aparte del protocolo de actuación consensuado en el Departamento de Obstetricia y Ginecología bajo las directrices de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, se realizaran las medidas del timo fetal mediante abordaje ecográfico sin perjuicio materno-fetal.

Como hemos remarcado, el timo es clave en la constitución del sistema inmunológico por ser el órgano donde maduran los linfocitos T. Con la mejora en los equipos ecográficos es posible la visualización directa de éste órgano desde la segunda mitad del embarazo. Pero esta parte del estudio, tan solo nos permite *'medir'* el timo, tanto en situaciones normales como en situaciones patológicas.

Un segundo objetivo de este estudio es conocer en que *'medida'* la función del timo es normal en el recién nacido. Esta función la podríamos medir por el comportamiento (número, porcentaje, características) de las células procedentes del timo (fundamentalmente linfocitos T) en la sangre del cordón umbilical al nacimiento. Para ello, después del parto se recogerá alrededor de 10 ml de sangre del cordón umbilical, nuevamente, sin que ello conlleve un riesgo ni para la madre ni para su hijo.

Los cambios en el tamaño del timo, y/o la alteración del porcentaje de células provenientes de éste en la sangre del cordón umbilical al nacimiento, podrían resultar útiles para conocer su capacidad funcional y para predecir el estado inmunológico dependiente del timo en cada niño.

Finalmente, queremos recordarle que nuestro interés se centra en conocer cómo se comporta el timo fetal, visualizado mediante ecografía a lo largo del embarazo, tanto en situaciones normales como en situaciones con riesgo materno-perinatal.

Para formar parte del estudio, aparte de su consentimiento es necesario que su tiempo de gestación sea entre 12 y 40 semanas. El Dr. Responsable de su exploración, se le asignara un grupo de estudio. En el caso de una APP y/o RPM debe que haber ingresado en nuestro hospital Si desea participar, el estudio consisten en recoger los datos suyos y de su bebe durante el ingreso, el estudio ecográfico, el seguimiento, el parto y durante el ingreso de su recién nacido en este centro.

Dado que es un estudio de investigación, los resultados no serán en ningún momento vinculantes a la práctica clínica habitual ni generaran cambios en los protocolos de actuación y seguimiento de nuestro centro. Los resultados serán recogidos en una base de datos y serán custodiados por los responsables de la misma. Es posible que contactemos con usted más adelante para preguntarte sobre tu evolución o la de tu bebé.

Finalmente ha de saber que la participación en el estudio tiene carácter voluntario, y que si decide participar tiene la posibilidad de retirarte del estudio en cualquier momento sin perjuicio alguno, sin tener que dar explicaciones, y sin que ello afecte a su relación con su/s médico/s o a futuros tratamientos. Si durante el transcurso de este estudio se obtuvieran nuevos datos sobre otros estudios diagnósticos, se le informará para que pueda tomar las decisiones que crea oportunas sobre el mismo. Los datos del estudio son confidenciales, y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores y el personal encargado de garantizar la calidad de los datos y el análisis de los mismos. Las autoridades sanitarias pueden, eventualmente, acceder a los mismos durante una inspección. Los nombres de los participantes no aparecerán en ninguna información o publicación de los datos del estudio. Su información personal no estará disponible al público, cumpliendo lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.**ESTUDIO DEL CRECIMIENTO, FUNCION Y COMPORTAMIENTO DEL TIMO FETAL A LO LARGO DEL EMBARAZO NORMAL Y EN SITUACIONES DE RIESGO OBSTETRICO-PERINATAL.**

Conozco y entiendo el procedimiento de investigación descrito en la Hoja de Información, de la cual he recibido una copia explicándomelo. Además se me han respondido las cuestiones que se me han planteado en el momento de ser informada de forma satisfactoria.

He sido informada de las alternativas de la participación al estudio. Se me han explicado los posibles riesgos y beneficios que puedo obtener de la participación. Sé que puedo plantear dudas ahora o más adelante que pueda tener sobre el estudio o los procedimientos. Se me ha asegurado que la información que se recoja sobre mí o mi futuro hijo es confidencial y no será utilizada ni cedida para otros fines sin mi permiso.

Los datos del estudio son confidenciales, y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores y el personal encargado de garantizar la calidad de los datos y el análisis de los mismos. Las autoridades sanitarias pueden, eventualmente, acceder a los mismos durante una inspección. Los nombres de los participantes no aparecerán en ninguna información o publicación de los datos del estudio. Su información personal no estará disponible al público, cumpliendo lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Yo entiendo que mi bebé y yo somos libres de abandonar el estudio en cualquier momento. Además, que en caso de que eligiera no completar el estudio, no se vería afectada la calidad de la asistencia médica de mi embarazo en el hospital Gregorio Marañón.

Así consiento participar en el estudio "ESTUDIO DEL CRECIMIENTO, FUNCION Y COMPORTAMIENTO DEL TIMO FETAL A LO LARGO DEL EMBARAZO NORMAL Y EN SITUACIONES DE RIESGO OBSTETRICO-PERINATAL"

(Nombre y apellidos de la paciente)

(Firma)

(Nombre y apellidos del testigo)

(Firma)

(Nombre, apellidos y nº col. del médico)

(Firma)

Fecha _____

La persona con quien se puede contactar para este estudio es:

Número de teléfono de contacto: _____

9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA

9.1. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN FINANCIADOS

Título	Valor predictivo del tamaño tímico fetal en el desarrollo del Síndrome de Respuesta Inflamatoria fetal asociado a la prematuridad
Investigador principal	Juan De León-Luis. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.
Organismo Financiador	<i>Fondo de Investigaciones Sanitarias. Madrid. España.</i>
Nº Expediente	PI081712
Duración	48 meses

9.2. PUBLICACIONES, COMUNICACIONES O PONENCIAS

9.2.1. Publicaciones internacionales

Título	Sonographic measurements of the thymus in male and female fetuses ¹⁵⁹ .
Autores	Juan De León-Luis, Francisco Gámez, Pilar Pintado , Eugenia Antolín, Ricardo Pérez, Luis Ortiz-Quintana, and Joaquín Santolaya-Forgas
Revista	Journal of Ultrasound in Medicine 2009; 28:43–48

Título	Fetal thymus size in uncomplicated twin and singleton pregnancies ⁴¹ .
Autores	Gamez, J. De León-Luis, P. Pintado , R. Pérez, J.N. Robinson, E.Antolín, L.Ortiz-Quintana and J.Santolaya-Forgas.
Revista	Ultrasound Obstet Gynecol 2010;36:302-307

Título	Comparison of measurements of the transverse diameter and perimeter of the fetal thymus obtained by magnetic resonance and ultrasound imaging ³⁷ .
Autores	De León-Luis J, Ruiz Y, Gámez F, Pintado P , Oyelese Y, Pereda A, Ortiz-Quintana L, Santolaya-Forgas J.
Revista	J Magn Reson Imaging. 2011 May;33(5):1100-5

Título	Sonographic thymic measurements in Down syndrome fetuses. ⁴⁰
Autores	De León-Luis J, Santolaya J, Gámez F, Pintado P , Pérez R, Ortiz-Quintana L.
Revista	Prenat. Diagn., 2011 (9) 31: 841–845

9.2.2. Comunicaciones a Congresos Internacionales

Congreso	90th Annual Meeting Endocrinology. San Francisco, EEUU, 2008
Autores	M A Gargallo, R Gil, P Pintado , C Cortés, A Aguarón.
Título	Study of possible risk factors of macrosomia among pregestational diabetic women.

Congreso	Annual Scientific Meeting. Society for Gynecologic Investigation. San Diego, California. E.E.U.U. March 2008.
Autores	Juan Antonio De León-Luis, Francisco Gámez, Pilar Pintado , Joaquin Santolaya-Forgas, Ricardo Pérez-Fernández and Luis Ortiz-Quintana
Título	Normal Changes In The Diameter And Perimeter Of The Fetal Thymus By Fetal Gender.

Congreso	18th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Chicago, Agosto 2008.
Autores	De León, J.A., Gámez, F., Pintado, P. , Pérez-Fernández, R., Ortiz-Quintana, L., Santolaya-Forgas, J.
Título	A study to determine the veracity of the ultrasonographic measurements of the thymus during fetal development.

Congreso	18th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Chicago, Agosto 2008.
Autores	Gámez, F., Santolaya-Forgas J., De León, J.A., Pintado, P. , Pérez-Fernández, R., Ortiz-Quintana, L.
Título	Normative data of the transverse diameter of the developing fetal

	thymus.
--	---------

Congreso	29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. San Diego, E.E.U.U. Enero, 2009.
Autores	Juan DeLeón, Francisco Gámez, Mehmet Genc, <u>Pilar Pintado</u> , Eugenia Antolín, Ricardo Pérez, Luis Ortiz and Joaquin Santolaya-Forgas.
Título	A study to determine if thymic involution can occur in fetuses of HIV-infected mothers treated with highly active antirretroviral therapy

Congreso	29th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. San Diego, E.E.U.U. Enero, 2009.
Autores	Joaquin Santolaya-Forgas, Francisco Gámez, Juan DeLeón, Ricardo Pérez, Eugenia Antolín, <u>Pilar Pintado</u> and Luis Ortiz.
Título	Fetal thymic involution can be used as an indicator of intrauterine infection in patients with preterm premature rupture of membranes

Congreso	2009 AIUM Annual Convention. New York 2-5 April, 2009
Autores	Juan De León, Francisco Gámez, Mehmet Genc, <u>Pilar Pintado</u> , Antolín Eugenia, Ricardo Pérez, Luis Ortiz and Joaquin Santolaya-Forgas
Título	A Study to determine if thymic involution can occur in fetuses of HIV-infected mothers treated with Highly active antirretroviral therapy

Congreso	Society for Gynecolgy Investigation. 57th Scientific Meeting 2010.
Autores	Juan De León-Luis, Francisco Gámez, Yolanda Ruiz, <u>Pilar Pintado</u> , Luis Ortiz, and Joaquin Santolaya-Forgas
Título	Comparison of ultrasonographic and MRI measurements of the thoracic and thymic perimeters in fetuses with major abnormalities

Congreso	10th Fetal Medicine World Congress. Portomaso St Julians, Malta. 26 al 30 de junio 2011
----------	--

Autores	Gámez F, De León-Luis, JA, Illic I, Nieto-Pascual L, Rodríguez M, Muñoz M, Pintado P , Bravo C, Pérez R and Ortiz L.
Título	Relationship between gestacional age and thymus box measurements.

Congreso	Euroson 2012. Madrid 23 abril 2012
Autores	M. Muñoz-Chápuli Gutiérrez, C. Bravo Arribas, T. Navarro González, ML. Liberal Vinagre, R. Moreno Molina, P. Pintado , F. Gámez Alderete, R. Pérez Fernández-Pacheco, L. Ortiz Quintana, J. De León-Luis.
Título	Anomalías del timo fetal, vena cava superior y vena innominada diagnosticadas en el contexto de la aplicación del algoritmo de exploración ecográfica del sistema cardiovascular fetal (ALEESCA)

9.2.3. Comunicaciones a Congresos Nacionales

Congreso	XXI Congreso Nacional de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO. Canarias. 2008
Autores	Pintado P ; Gargallo M ; De León J; GilR y Aguarón A .
Título	Resultados perinatales en diabéticas pregestacionales en función del tipo de (NPH vs Analogos).

Congreso	XXI Congreso Nacional de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO. Canarias. 2008
Autores	Pintado P ; Gargallo M ; De León J; GilR y Aguarón A .
Título	Proporción de los percentiles de peso por edad gestacional en recién nacidos hijos de madres diabéticas pregestacionales en función del tipo de (NPH vs Analogos)

Congreso	XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes. Málaga 14-16 de abril 2011
Autores	MP Pintado Recarte , J.A León Luis, M.C. Iglesias Sánchez-Mariscal, B. Moreno Esteban, A. Aguarón de la Cruz

Título	Perfil clínico y resultados perinatales de gestantes diabéticas en tratamiento insulínico controladas en una consulta hospitalaria.
--------	---

Congreso	XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes. Málaga 14-16 de abril 2011
Autores	Pintado Recarte MP , Moreno Molinero V, León Luis J.A, Hernández Martín MC, Moreno Esteban B, Aguarón de la Cruz A.
Título	Resultados materno-perinatales en gestantes controladas en la consulta hospitalaria monográfica de diabetes y gestación.

Congreso	XXIII Congreso SEMEPE.A Coruña 14-16 noviembre 2012.
Autores	MP. Pintado Recarte , JA. León Luis, M. Sambo Salas, A. Aguarón de la Cruz, L. Ortiz Quintana
Título	Malformaciones asociadas a la diabetes pregestacional y diabetes gestacional en pacientes controladas en la consulta hospitalaria monografica de diabetes y embarazo

9.2.4. Ponencias

Congreso	II Jornadas Interhospitalarias. Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Brigham and Womens. Noviembre 2008
Autores	Juan De León Luis, Francisco Gámez Alderete y <u>Pilar Pintado</u>
Título	Estudio de la función inmunológica fetal. Papel del timo

Congreso	Curso de Avances en Perinatología. Auspiciado por la Agencia Laín Entralgo. Noviembre 2010
Autores	<u>Pintado P.</u>
Título	Diabetes y Gestación

Congreso	III Jornadas Interhospitalarias. Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Brigham and Womens. Noviembre 2010
Autores	Juan De León Luis, Francisco Gámez Alderete y <u>Pilar Pintado</u>
Título	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal.

9.3. PREMIOS

Premio de Investigación concedido por la Sociedad Madrileña de Obstetricia y Ginecología. Año 2009.

Título	Estudio ecográfico del Timo Fetal en gestaciones únicas y gemelares. Involución tímica en situaciones con riesgo perinatal adverso.
Autores	Autores: J. de León Luis, F. Gámez Alderete, P. Pintado Recarte.
Fecha	Madrid, 24 de septiembre de 2009

10. BIBLIOGRAFÍA

1. C. Barrea, S. J. Yoo, D. Chitayat, E. Valsangiacomo, E. Winsor, J. F. Smallhorn and L. K. Hornberger. Assessment of the thymus at echocardiography in fetuses at risk for 22q11.2 deletion. *Prenat Diagn* 2003; **23**: 9-15. DOI 10.1002/pd.508.
2. R. Chaoui, K. S. Heling, A. S. Lopez, G. Thiel and K. Karl. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 397-403. DOI 10.1002/uog.8952.
3. R. Foschi, P. Rinaldi, A. Meduri, P. Campioni and T. Pirroni. Diagnostic imaging and therapy in a case of myasthenia gravis associated with thymic hyperplasia. *Rays* 2003; **28**: 369-378.
4. M. T. Jacobs, D. P. Frush and L. F. Donnelly. The right place at the wrong time: historical perspective of the relation of the thymus gland and pediatric radiology. *Radiology* 1999; **210**: 11-16.
5. F. N. Silverman. A la recherche du temps perdu and the thymus (with apologies to Marcel Proust). *Radiology* 1993; **186**: 310-311.
6. C. Singer. *Galen on anatomical procedures*. Oxford University Press: London, England; 1956, 250.
7. B. H. Yoon, R. Romero, C. J. Kim, J. K. Jun, R. Gomez, J. H. Choi and H. C. Syn. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**: 960-970.
8. A. Cooper. *The anatomy of the thymus gland*. Longman, Rees, Orme, Green, & Brown: London, England, 1833, 1-48.
9. V. H. Hassall AH. *Illustrations of the microscopic anatomy of the human body in health and disease*. . In: Hassall AH, ed.: London, England: Wood., 1846, 1-79.
10. W. Guntheroth. The thymus, suffocation, and sudden infant death syndrome: social agenda or hubris?. *Perspect Biol Med* 1993; **37**: 2-13.
11. J. Kopp. *Denkwürdigkeiten in den ärztlichen praxis*.: Frankfurt, Germany, 1830.
12. J. Reid. *On infantile laryngismus*. Churchill.: London, England, 1848.
13. L. Porter and W. Carter. *Internal secretions*. Porter L, Carter WE, eds.: St Louis, Mo, 1924, 394-402.
14. E. Boyd. Weight of the thymus in health and disease. *Am J Dis Child* 1932; **43**: 1162-1214.
15. J. Hammar. Physiological and pathological significance of the thymic lymphatic system. . *Acta Paediatr* 1930; **11**: 241-256.
16. A. Friedleben. *Die physiologie der thymusdrüse in gesundheit und krankheit*. . Literarische Anstalt: Frankfurt, Germany, 1858.
17. Dorland. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. Saunders: Philadelphia, Pa, 1985, 703.
18. A. Paltauf. *Über die beziehung der thymus zum plötzlichen tod*. Wien Klin Wochenschr 1889, 877-881.
19. B. J. F. Duffy, PJ. Thyroid cancer in childhood and adolescence: report of 28 cases. . *Cancer Causes Control* 1950; **3**: 1018-1032.
20. J. Caffey. *The mediastinum*. In: Caffey J, ed. *Pediatric x-ray diagnosis*. In: Caffey J, ed.: Chicago, 1945, 344-345.

21. J. d. L. Caffey, C. Acute atrophy of the thymus induced by adrenocorticosteroids: observed roentgenographically in living human infants: a preliminary report. *AJR* 1959; **82**: 530-540.
22. M. D. Hennington, FC; Molina PL, Wood RE. Innominate artery and tracheal compression due to aberrant position of the thymus. *Ann Thorac Surg* 1995; **59**: 526-628.
23. G. B. Mandell, RD; Boulden, ME,; et al. Cervical trachea: dynamics in response to herniation of the normal thymus. *Radiology* 1993; **186**: 383-386.
24. J. F. Miller. Immunological function of the thymus. *Lancet* 1961; **2**: 748-749.
25. P. Lan, N. Tonomura, A. Shimizu, S. Wang and Y. G. Yang. Reconstitution of a functional human immune system in immunodeficient mice through combined human fetal thymus/liver and CD34+ cell transplantation. *Blood* 2006; **108**: 487-492.
26. M. Nishino, S. K. Ashiku, O. N. Kocher, R. L. Thurer, P. M. Boiselle and H. Hatabu. The thymus: a comprehensive review. *Radiographics* 2006; **26**: 335-348.
27. M. D. Cahalan and G. A. Gutman. The sense of place in the immune system. *Nat Immunol* 2006; **7**: 329-332. DOI ni0406-329 [pii]
28. J. Cui, L. Sofer, S. S. Cloud and J. Burnside. Patterns of gene expression in the developing chick thymus. *Dev Dyn* 2004; **229**: 480-488.
29. T. Cupedo, M. Nagasawa, K. Weijer, B. Blom and H. Spits. Development and activation of regulatory T cells in the human fetus. *Eur J Immunol* 2005; **35**: 383-390.
30. Y. Takeoka, S. Y. Chen, R. L. Boyd, K. Tsuneyama, N. Taguchi, S. Morita, H. Yago, S. Suehiro, A. A. Ansari, L. D. Shultz and M. E. Gershwin. A comparative analysis of the murine thymic microenvironment in normal, autoimmune, and immunodeficiency states. *Dev Immunol* 1997; **5**: 79-89.
31. D. J. Radford. Truncus arteriosus and facial dysmorphism. *Aust Paediatr J* 1985; **21**: 131-133.
32. J. F. Miller. The discovery of thymus function and of thymus-derived lymphocytes. *Immunol Rev* 2002; **185**: 7-14.
33. Human growth hormone for thymus reconstitution. *Proj Inf Perspect* 2003: 17.
34. G. Anderson and E. J. Jenkinson. Review article: thymus organ cultures and T-cell receptor repertoire development. *Immunology* 2000; **100**: 405-410.
35. M. D. Boos, K. Ramirez and B. L. Kee. Extrinsic and intrinsic regulation of early natural killer cell development. *Immunol Res* 2008; **40**: 193-207.
36. M. Nishino, S. K. Ashiku, O. N. Kocher, R. L. Thurer, P. M. Boiselle and H. Hatabu. The thymus: a comprehensive review. *Radiographics* 2006; **26**: 335-348.
37. J. De Leon-Luis, Y. Ruiz, F. Gamez, P. Pintado, Y. Oyelese, A. Pereda, L. Ortiz-Quintana and J. Santolaya-Forgas. Comparison of measurements of the transverse diameter and perimeter of the fetal thymus obtained by magnetic resonance and ultrasound imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2011; **33**: 1100-1105. DOI 10.1002/jmri.22547.
38. J. Y. Cho, J. Y. Min, Y. H. Lee, B. McCrindle, L. K. Hornberger and S. J. Yoo. Diameter of the normal fetal thymus on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 634-638. DOI 10.1002/uog.3979.
39. J. De Leon-Luis, F. Gamez, P. Pintado, E. Antolin, R. Perez, L. Ortiz-Quintana and J. Santolaya-Forgas. Sonographic measurements of the thymus in male and female fetuses. *J Ultrasound Med* 2009; **28**: 43-48.
40. J. De Leon-Luis, J. Santolaya, F. Gamez, P. Pintado, R. Perez and L. Ortiz-Quintana. Sonographic thymic measurements in Down syndrome fetuses. *Prenatal diagnosis* 2011. DOI 10.1002/pd.2783.

41. F. Gamez, J. De Leon-Luis, P. Pintado, R. Perez, J. N. Robinson, E. Antolin, L. Ortiz-Quintana and J. Santolaya-Forgas. Fetal thymus size in uncomplicated twin and singleton pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010; **36**: 302-307. DOI 10.1002/uog.7578.
42. L. Li, M. O. Bahtiyar, C. S. Buhimschi, L. Zou, Q. C. Zhou and J. A. Copel. Assessment of the fetal thymus by two- and three-dimensional ultrasound during normal human gestation and in fetuses with congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 404-409. DOI 10.1002/uog.8853.
43. I. Musilova, M. Kacerovsky, T. Reslova and J. Tosner. Ultrasound measurements of the transverse diameter of the fetal thymus in uncomplicated singleton pregnancies. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; **31**: 766-770.
44. Y. Zalel, R. Gamzu, S. Mashiach and R. Achiron. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenatal Diagnosis* 2002; **22**: 114-117. DOI 10.1002/pd.257 [pii].
45. C. C. Lin and J. Santolaya-Forgas. Current concepts of fetal growth restriction: Part II. Diagnosis and management. *Obstetrics and Gynecology* 1999; **93**: 140-146.
46. C. C. Lin and J. Santolaya-Forgas. Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstetrics and Gynecology* 1998; **92**: 1044-1055.
47. L. O. Lubchenco, C. Hansman, M. Dressler and E. Boyd. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics* 1963; **32**: 793-800.
48. A. Roldán. Curvas de peso fetal en función de la edad gestacional. *Acta Ginecol* 2005; **62**: 41-46.
49. M. Pintado, J. De León-Luis, L. Ortiz and J. Clavero. Percentiles de peso por edad gestacional en recién nacidos de gestaciones gemelares en un Hospital Terciario de Madrid. In *Book Percentiles de peso por edad gestacional en recién nacidos de gestaciones gemelares en un Hospital Terciario de Madrid*. 2006.
50. J. Santolaya-Forgas, V. Ramakrishnan and A. Scommegna. The menstrual cycle: relations of biophysical and hormonal determinations in normal women of reproductive age. *Fertil Steril* 1992; **58**: 1230-1233.
51. J. Santolaya-Forgas, J. De Leon-Luis, L. A. Friel and R. Wolf. Application of Carnegie stages of development to unify human and baboon ultrasound findings early in pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 2007; **33**: 1400-1405.
52. J. Santolaya-Forgas, J. De Leon-Luis, R. L. D'Ancona, J. Morgan and R. P. Kauffman. Evolution of the amniotic sac and extracelomic space as seen by early ultrasound examination. *Fetal Diagn Ther* 2003; **18**: 262-269.
53. F. P. Hadlock, Y. P. Shah, D. J. Kanon and J. V. Lindsey. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology* 1992; **182**: 501-505.
54. F. P. Hadlock, R. B. Harrist and J. Martinez-Poyer. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991; **181**: 129-133.
55. F. P. Hadlock, R. B. Harrist, R. S. Sharman, R. L. Deter and S. K. Park. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; **151**: 333-337.
56. D. Gramellini, M. C. Folli, S. Raboni, E. Vadora and A. Merialdi. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; **79**: 416-420.

57. S. Ferrando-Martinez, J. M. Franco, A. Hernandez, A. Ordonez, E. Gutierrez, A. Abad and M. Leal. Thymopoiesis in elderly human is associated with systemic inflammatory status. *Age (Dordr)* 2009; **31**: 87-97. DOI 10.1007/s11357-008-9084-x.
58. D. Aw and D. B. Palmer. The origin and implication of thymic involution. *Aging Dis* 2011; **2**: 437-443.
59. A. E. Calder, M. N. Hince, J. A. Dudakov, A. P. Chidgey and R. L. Boyd. Thymic involution: where endocrinology meets immunology. *Neuroimmunomodulation* 2011; **18**: 281-289. DOI 10.1159/000329496.
60. D. Aw and D. B. Palmer. It's not all equal: a multiphasic theory of thymic involution. *Biogerontology* 2012; **13**: 77-81. DOI 10.1007/s10522-011-9349-0.
61. J. Gui, L. M. Mustachio, D. M. Su and R. W. Craig. Thymus Size and Age-related Thymic Involution: Early Programming, Sexual Dimorphism, Progenitors and Stroma. *Aging Dis* 2012; **3**: 280-290.
62. J. Dooley and A. Liston. Molecular control over thymic involution: from cytokines and microRNA to aging and adipose tissue. *Eur J Immunol* 2012; **42**: 1073-1079. DOI 10.1002/eji.201142305.
63. M. Meunier, R. Bazeli, A. Feydy, J. L. Drape, A. Kahan and Y. Allanore. Incomplete thymic involution in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2013; **80**: 48-51. DOI 10.1016/j.jbspin.2012.01.016.
64. P. L. Johnson, A. J. Yates, J. J. Goronzy and R. Antia. Peripheral selection rather than thymic involution explains sudden contraction in naive CD4 T-cell diversity with age. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012. DOI 10.1073/pnas.1209283110.
65. D. H. Russell, K. T. Mills, F. J. Talamantes and H. A. Bern. Neonatal administration of prolactin antiserum alters the developmental pattern of T- and B-lymphocytes in the thymus and spleen of BALB/c female mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; **85**: 7404-7407.
66. C. De Felice, P. Toti, R. Santopietro, M. Stumpo, L. Pecciarini and F. Bagnoli. Small thymus in very low birth weight infants born to mothers with subclinical chorioamnionitis. *J Pediatr* 1999; **135**: 384-386.
67. T. Turan, A. Turan, C. Arslan, B. Kinoglu and T. Sarioglu. How does neonatal thymectomy affect the immune system? *Acta Cardiol* 2004; **59**: 511-513.
68. D. Jeppesen, H. Hasselbalch, A. K. Ersboll, C. Heilmann and N. H. Valerius. Thymic size in uninfected infants born to HIV-positive mothers and fed with pasteurized human milk. *Acta Paediatr* 2003; **92**: 679-683.
69. A. A. Rzhaniyeva, S. N. Gornostaeva and D. V. Goldshtein. Isolation and phenotypical characterization of mesenchymal stem cells from human fetal thymus. *Bull Exp Biol Med* 2005; **139**: 134-140.
70. F. Chino. Histopathology of lymphoid organs in newborn infants with thymic involution. *Acta Pathol Jpn* 1974; **24**: 325-332.
71. E. J. Wolvetang, T. J. Wilson, E. Sanij, J. Busciglio, T. Hatzistavrou, A. Seth, P. J. Hertzog and I. Kola. ETS2 overexpression in transgenic models and in Down syndrome predisposes to apoptosis via the p53 pathway. *Hum Mol Genet* 2003; **12**: 247-255.
72. E. Di Naro, A. Cromi, F. Ghezzi, L. Raio, S. Uccella, V. D'Addario and G. Loverro. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 153-159.
73. Y. Yinon, Y. Zalel, B. Weisz, S. Mazaki-Tovi, E. Sivan, E. Schiff and R. Achiron. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 639-643.

74. D. O. El-Haieg, A. A. Zidan and M. M. El-Nemr. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *Bjog* 2008; **115**: 836-841.
75. A. Cromi, F. Ghezzi, R. Raffaelli, V. Bergamini, G. Siesto and P. Bolis. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 421-426. DOI 10.1002/uog.6320.
76. N. Mohamed, D. P. Eviston, A. E. Quinton, R. J. Benzie, A. C. Kirby, M. J. Peek and R. K. Nanan. Smaller fetal thymuses in pre-eclampsia: a prospective cross-sectional study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 410-415. DOI 10.1002/uog.8953.
77. A. Lepletier, V. de Frias Carvalho, A. Morrot and W. Savino. Thymic atrophy in acute experimental Chagas disease is associated with an imbalance of stress hormones. *Ann N Y Acad Sci* 2012; **1262**: 45-50. DOI 10.1111/j.1749-6632.2012.06601.x.
78. J. D. Walker. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63. London, March 2008. *Diabet Med* 2008; **25**: 1025-1027. DOI
79. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE): Sociedad Española de Diabetes (SED). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo 3ª edición. *Av Diabetol* 2006 **22**: 73-87.
80. M. Patricia Peticca, Erin J. Keely, MD, Mark C. Walker, MD, MSc, Qiuying Yang, MD, PhD, Jim Bottomley, MHA. Pregnancy Outcomes in Diabetes Subtypes: How Do They Compare? A Province-based Study of Ontario, 2005–2006. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; **31 (6)**: 487-496.
81. G. Pridjian and T. Benjamin. *Update on Medical Disorders in Pregnancy. Update on Gestational Diabetes. Obstet Gynecol Clin N Am* 2010; **37**: 255-267
82. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2012; **35 Suppl 1**: S11-63.
83. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979; **28**: 1039-1057.
84. M. W. Carpenter and D. R. Coustan. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; **144**: 768-773. DOI 0002-9378(82)90349-0 [pii].
85. GEDE. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son validos en nuestro medio? . *Av Diabetol* 2010; **26**: 139-142.
86. Pedersen. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinologica* 1954; **16(4)**: 330-342.
87. Sheffield, BM; McIntire, DD; Leveno, KJ. . Maternal diabetes and infant malformations. . *Obstet Gynecol* 2002; **100**: 925-930.
88. Sharpe, Haan EA; Hiller ,JE. . Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986–2000: a population-based cohort study. . *Birth Defects Res* 2005; **73**: 605-611.
89. J. M. Roland, H. R. Murphy, V. Ball, J. Northcote-Wright and R. C. Temple. The pregnancies of women with Type 2 diabetes: poor outcomes but opportunities for improvement. *Diabet Med* 2005; **22**: 1774-1777. DOI DME1784 [pii]

90. M. E. Clausen TD, Ekbohm P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, and D. P. Poor pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes.. *Diabetes Care* 2005; **28**: 323–328.
91. R. McFarland, L. Picker, R. Koup and D. C. Recently identified measures of human thymic function *Clinical and Applied Immunology Reviews* 2001; **2**: 65-73.
92. A. A. Mic, F. A. Mic, C. A. Tatu, M. Ionac, V. L. Ordodi and V. Paunescu. Indomethacin inhibits thymic involution in mice with streptozotocin-induced diabetes. *Comp Med* 2007; **57**: 476-481.
93. J. Briede, M. Stivrina, D. Stoldere, B. Vigante and G. Duburs. Effect of cerebrocrast on body and organ weights, food and water intake, and urine output of normal rats. *Cell Biochem Funct* 2008; **26**: 908-915.
94. M. B. Landon, S. G. Gabbe and L. Sachs. Management of diabetes mellitus and pregnancy: a survey of obstetricians and maternal-fetal specialists. *Obstet Gynecol* 1990; **75**: 635-640.
95. P. Volpe, M. Marasini, G. Caruso, A. Marzullo, A. L. Buonadonna, P. Arciprete, S. Di Paolo, G. Volpe and M. Gentile. 22q11 deletions in fetuses with malformations of the outflow tracts or interruption of the aortic arch: impact of additional ultrasound signs. *Prenat Diagn* 2003; **23**: 752-757.
96. M. L. Markert, B. H. Devlin, M. J. Alexieff, J. Li, E. A. McCarthy, S. E. Gupton, I. K. Chinn, L. P. Hale, T. B. Kepler, M. He, M. Sarzotti, M. A. Skinner, H. E. Rice and J. C. Hoehner. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. *Blood* 2007; **109**: 4539-4547.
97. R. Chaoui, K. D. Kalache, K. S. Heling, C. Tennstedt, C. Bommer and H. Korner. Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 546-552.
98. Y. Zalel, R. Gamzu, S. Mashiach and R. Achiron. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenat Diagn* 2002; **22**: 114-117.
99. B. F. Haynes and C. S. Heinly. Early human T cell development: analysis of the human thymus at the time of initial entry of hematopoietic stem cells into the fetal thymic microenvironment. *J Exp Med* 1995; **181**: 1445-1458.
100. J. J. van Dongen, W. M. Comans-Bitter, I. L. Wolvers-Tettero and J. Borst. Development of human T lymphocytes and their thymus-dependency. *Thymus* 1990; **16**: 207-234.
101. B. von Gaudecker. The development of the human thymus microenvironment. *Curr Top Pathol* 1986; **75**: 1-41.
102. H. P. Robinson. "Gestation sac" volumes as determined by sonar in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; **82**: 100-107.
103. S. Yagel, S. M. Cohen and R. Achiron. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **17**: 367-369. DOI uog414 [pii]
104. J. Y. Cho, J. Y. Min, Y. H. Lee, B. McCrindle, L. K. Hornberger and S. J. Yoo. Diameter of the normal fetal thymus on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 634-638.
105. B. M. Lester, E. Z. Tronick and T. B. Brazelton. The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale procedures. *Pediatrics* 2004; **113**: 641-667.
106. ACOG. Perinatal care at the threshold of viability. ACOG Committee Opinion No. 163. *ACOG Comm Opin* 1995; **No. 163**: 4 p.

107. T. B. Brazelton. Preface. Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale. *Pediatrics* 2004; **113**: 632-633.
108. J. M. Bland and D. G. Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; **1**: 307-310.
109. P. Royston and E. M. Wright. How to construct 'normal ranges' for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **11**: 30-38.
110. Y. Yinon, Y. Zalel, B. Weisz, S. Mazaki-Tovi, E. Sivan, E. Schiff and R. Achiron. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 639-643.
111. R. E. Felker, M. S. Cartier, D. S. Emerson and D. L. Brown. Ultrasound of the fetal thymus. *J Ultrasound Med* 1989; **8**: 669-673.
112. J. L. Fleiss, J. T. Bigger, Jr. and L. M. Rolnitzky. The correlation between heart period variability and mean period length. *Stat Med* 1992; **11**: 125-129.
113. D. O. El-Haieg, A. A. Zidan and M. M. El-Nemr. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *Bjog* 2008; **115**: 836-841.
114. D. Paladini. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 488-492. DOI 10.1002/uog.8854.
115. K. Karl, K. S. Heling, A. Sarut Lopez, G. Thiel and R. Chaoui. Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 412-417.
116. J. S. Sutherland, G. L. Goldberg, M. V. Hammett, A. P. Uldrich, S. P. Berzins, T. S. Heng, B. R. Blazar, J. L. Millar, M. A. Malin, A. P. Chidgey and R. L. Boyd. Activation of thymic regeneration in mice and humans following androgen blockade. *J Immunol* 2005; **175**: 2741-2753.
117. M. S. Spoor, Z. A. Radi and R. W. Dunstan. Characterization of age- and gender-related changes in the spleen and thymus from control cynomolgus macaques used in toxicity studies. *Toxicol Pathol* 2008; **36**: 695-704.
118. S. M. Smith and L. J. Ossa-Gomez. A quantitative histologic comparison of the thymus in 100 healthy and diseased adults. *Am J Clin Pathol* 1981; **76**: 657-665.
119. J. Pido-Lopez, N. Imami and R. Aspinall. Both age and gender affect thymic output: more recent thymic migrants in females than males as they age. *Clin Exp Immunol* 2001; **125**: 409-413.
120. A. Farina, F. Vesce, P. Garutti, G. Jorizzo and A. Bianciotto. Evaluation of intrauterine growth pattern of twins by linear discriminant analysis of the values of biparietal diameter, femur length and abdominal circumference¹. *Gynecol Obstet Invest* 1999; **48**: 14-17. DOI 10126.
121. L. Morin and K. Lim. Ultrasound in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; **33**: 643-656.
122. P. Gruenwald. Growth of the human fetus. II. Abnormal growth in twins and infants of mothers with diabetes, hypertension, or isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1966; **94**: 1120-1132.
123. T. Dias, S. Ladd, S. Mahsud-Dornan, A. Bhide, A. T. Papageorghiou and B. Thilaganathan. Systematic labeling of twin pregnancies on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**: 130-133. DOI 10.1002/uog.8990.
124. F. D'Antonio, T. Dias and B. Thilaganathan. Does antenatal ultrasound labelling predict birth order in twin pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012.

125. M. Senoo, K. Okamura, J. Murotsuki, N. Yaegashi, S. Uehara and A. Yajima. Growth pattern of twins of different chorionicity evaluated by sonographic biometry. *Obstet Gynecol* 2000; **95**: 656-661.
126. A. W. Liao, L. Brizot Mde, H. J. Kang, R. A. Assuncao and M. Zugaib. Longitudinal reference ranges for fetal ultrasound biometry in twin pregnancies. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; **67**: 451-455.
127. Rubio, M. Barbany, B. Moreno, J. Aranceta, D. Bellido, V. Blay, R. Carraro, X. Formiguera, M. Foz, P. de Pablos, P.P. García-Luna, J.L. Griera, M. López de la Torre, J. Alfredo Martínez, X. Remesar, J. Tebar, J. Vidal. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de los criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007: 7-48.
128. G. C. Penney, G. Mair, D. W. M. Pearson and p. On behalf of the Scottish Diabetes in Pregnancy Group listed on. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2003; **110**: 315-318.
129. K. M. Shefali AK, Deepa R, Mohan V. Pregnancy outcomes in pre-gestational and gestational diabetic women in comparison to non-diabetic women—A prospective study in Asian Indian mothers (CURES-35). *J Assoc Physicians India* 2006; **August;54**: 613-618.
130. L. A. Home PD, Hylleberg B, et al. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients.UK Insulin Aspart Study Group. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1904–1909.
131. C. Singh and L. Jovanovic. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; **34**: 275-291, ix.
132. J. S. Hawkins. Glucose monitoring during pregnancy. *Curr Diab Rep* 2010; **10**: 229-234. DOI 10.1007/s11892-010-0111-9.
133. T. Cundy, G. Gamble, K. Townend, P. G. Henley, P. MacPherson and A. B. Roberts. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2000; **17**: 33-39. DOI 10.1046/j.1464-5491.2000.00215.x.
134. R. G. Murphy HR, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomized clinical trial. *BMJ* 2008; **337**: a1680.
135. K. McLachlan, A. Jenkins and D. O'Neal. The role of continuous glucose monitoring in clinical decision-making in diabetes in pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007; **47**: 186-190.
136. Kalita J, Fugiel A, Lenart K. Causes of premature labor in pregnancy complicated by diabetes depend on diabetes progression. *Przegl Lek* 2000; **57**: 723-726.
137. A. V. Temple RC, Murphy HR. Prepregnancy care and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; **Aug;29**: 1744-1749.
138. Y. Omori, S. Minei, T. Testuo, K. Nemoto, M. Shimizu and M. Sanaka. Current status of pregnancy in diabetic women. A comparison of pregnancy in IDDM and NIDDM mothers. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; **24 Suppl**: S273-278.
139. D. A. Sacks, A. I. Liu, G. Wolde-Tsadik, S. B. Amini, L. Huston-Presley and P. M. Catalano. What proportion of birth weight is attributable to maternal glucose among infants of diabetic women? *American journal of obstetrics and gynecology* 2006; **194**: 501-507.
140. R. O. Gonzalez-Gonzalez NL, Mozas J, Melchor J, Armas H, Garcia-Hernandez JA, Caballero A, Hernandez M, Diaz-Gomez MN, Jimenez A, Parache J,

- Bartha JL. Factors influencing pregnancy outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; **87**: 43-49.
141. CEMACH. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health: Pregnancy in Women with Type 1 and Type 2 Diabetes in 2002–03, England, Wales and Northern Ireland. . 2005.
142. D. J. Dudley. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; **34**: 293-307, ix.
143. R. J. Bradley, J. M. Brudenell and K. H. Nicolaidis. Fetal acidosis and hyperlacticaemia diagnosed by cordocentesis in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Diabet Med* 1991; **8**: 464-468.
144. I. V. Lurie S, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996; **Jul**; **13**: 293-296.
145. H. M. Mathiesen ER, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR; Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; **Oct 35**: 2012-2017.
146. Akera. Medical concerns in the neonatal period. *Clinics in Family Practice* 2003; **5**: 265-292.
147. J. R. Fernandez, N. Aiton, P. Amess, R. Bomont, C. Lawn, P. Seddon, R. Watkins and H. Rabe. Concerns about the new NICE guidelines on intrapartum care and diabetes in pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; **93**: F474-475.
148. A. Lapolla, M. G. Dalfra, G. Di Cianni, M. Bonomo, E. Parretti and G. Mello. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; **18**: 291-297. DOI 10.1016/j.numecd.2006.12.001.
149. J. M. Roland, H. R. Murphy, V. Ball, J. Northcote-Wright and R. C. Temple. The pregnancies of women with Type 2 diabetes: poor outcomes but opportunities for improvement. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2005; **22**: 1774-1777. DOI 10.1111/j.1464-5491.2005.01784.x.
150. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26 Suppl 1**: S91-93.
151. H. R. Rodewald. Thymus organogenesis. *Annu Rev Immunol* 2008; **26**: 355-388. DOI 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090408.
152. W. E. Jenkinson, E. J. Jenkinson and G. Anderson. Differential requirement for mesenchyme in the proliferation and maturation of thymic epithelial progenitors. *J Exp Med* 2003; **198**: 325-332.
153. J. Sen. Signal transduction in thymus development. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; **47**: 197-215.
154. M. Loukovaara, P. Leinonen, K. Teramo, H. Alfthan, U. H. Stenman and S. Andersson. Fetal hypoxia is associated with elevated cord serum C-reactive protein levels in diabetic pregnancies. *Biology of the neonate* 2004; **85**: 237-242.
155. K. Esposito, F. Nappo, R. Marfella, G. Giugliano, F. Giugliano, M. Ciotola, L. Quagliaro, A. Ceriello and D. Giugliano. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; **106**: 2067-2072.
156. G. Badr, S. Alwasel, H. Ebaid, M. Mohany and I. Alhazza. Perinatal supplementation with thymoquinone improves diabetic complications and T cell immune responses in rat offspring. *Cellular immunology* 2011; **267**: 133-140.

157. G. Badr, M. H. Mahmoud, K. Farhat, H. Waly, O. Z. Al-Abdin and D. M. Rabah. Maternal supplementation of diabetic mice with thymoquinone protects their offspring from abnormal obesity and diabetes by modulating their lipid profile and free radical production and restoring lymphocyte proliferation via PI3K/AKT signaling. *Lipids Health Dis* 2013; **12**: 37. DOI 10.1186/1476-511X-12-37.
158. R. Padmanabhan and M. Shafiullah. Effect of maternal diabetes and ethanol interactions on embryo development in the mouse. *Mol Cell Biochem* 2004; **261**: 43-56.
159. J. De Leon-Luis , F. Gamez, P. Pintado, E. Antolin, R. Pérez, L. Ortiz-Quintana and J. Santolaya-Forgas. Sonographic measurements of the thymus in male and female fetuses. *J Ultrasound Med* 2009; **28**: 43-48.

