



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

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO
LICEAGA”**

**HEMODINÁMICA FETO-PLACENTARIA EN DIABETES
MELLITUS GESTACIONAL Y RESTRICCIÓN DEL
CRECIMIENTO INTRAUTERINO: RIESGO DE
RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA

DRA. BRENDA DZUL GARCÍA

ASESOR

DR. ALBERTO OLIVARES HUERTA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX, SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


**Hemodinámica Feto-Placentaria En Diabetes Mellitus Gestacional Y
Restricción Del Crecimiento Intrauterino: Riesgo De Resultados Perinatales
Adversos**



Dr. Jesús Carlos Briones Garduño
Jefe de Servicio Ginecología y Obstetricia



Dr. Lino Eduardo Cardiel Marmolejo
Coordinador de Investigación



Dr. Manuel Francisco Borges Ibáñez
Jefe de enseñanza



Dr. Alberto Olivares Huerta
Director de tesis y asesor metodológico



Dra. Brenda Dzul García
Medico Residente

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	
1. RESUMEN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
4. JUSTIFICACIÓN	7
5. HIPÓTESIS	8
6. OBJETIVOS	8
6.1. Objetivo General	8
6.2. Objetivos Específicos	8
7. METODOLOGÍA	9
7.1. Tipo y diseño del estudio	9
7.2. Población	9
7.3. Tamaño de la muestra	9
7.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	10
7.4.1. Criterios de inclusión	10
7.4.2. Criterios de exclusión	10
7.4.3. Criterios de eliminación	10
7.5. Definición de las variables	10
8. PROCEDIMIENTO	17
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	18
11. RESULTADOS	18
11.1. Tabla 1. Variables demográficas de la población estudiada.....	19
11.2. Tabla 2. Índice de pulsatilidad y percentiles de la hemodinámica fetoplacentaria	20
11.3. Tabla 3. Datos del neonato al nacimiento de la población estudiada..	21
11.4. Tabla 4. Resultados perinatales de la población estudiada.....	22
12. ANÁLISIS	23
13. CONCLUSIONES	25
14. REFERENCIAS	27

AGRADECIMIENTOS

A mi padre que siempre fue el pilar más grande de mi existencia, que me llevo de la mano para convertirme en la mujer que soy ahora, enseñándome cada valor importante en la vida y que con perseverancia los sueños se vuelven realidades, gracias por acompañarme en cada paso de este largo camino, aunque la vida te haya llevado, siempre te quedas en mi corazón, eres mi favorito por siempre y mi más grande inspiración en la vida. A mi madre por cuidar cada uno de mis desvelos y por todo el amor que me brinda en este duro proceso, no existe un ser más amoroso que tú, gracias por velar por mí cada día de mi vida.

A mi querido Hospital General por brindarme las herramientas necesarias en mi formación, por enseñarme a amar cada uno de sus rincones y espacios, a mis pacientes, porque de cada uno aprendí algo nuevo y me permitieron crear todo el conocimiento para llegar aquí, a mis maestros que me guiaron en mi proceso con disciplina y aprendizaje.

A cada persona que ha contribuido a mi aprendizaje y que me ha ayudado a llegar hasta aquí, amigos, compañeros, familia y las nuevas personas que se han convertido ahora en parte fundamental de mi vida, gracias por estar siempre.

1. RESUMEN

ANTECEDENTES. La diabetes mellitus gestacional (DMG) tiene una incidencia mundial de 14% que impacta en la morbilidad materno-fetal. El estado de hiperglucemia genera cambios en la histología placentaria. Por su parte, la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) tiene como base fisiopatológica una placentación inadecuada ocasionando la incapacidad de otorgar el aporte de nutrientes y oxígeno al feto. Al coexistir ambas entidades el daño placentario es aún mayor que en casos donde únicamente se presenta el embarazo con restricción del crecimiento intrauterino, y por tanto, la hemodinámica feto-materna evaluada por ultrasonido Doppler presentará mayores alteraciones en pacientes con DMG y RCIU con el subsecuente incremento de resultados perinatales adversos.

OBJETIVO. Comparar la hemodinámica feto-materna en pacientes con diabetes mellitus gestacional y feto con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino con pacientes sanas y feto con el mismo diagnóstico y comparar los resultados perinatales entre ambos grupos.

JUSTIFICACIÓN. Existe poca evidencia acerca del impacto de la diabetes mellitus gestacional sobre la hemodinámica feto-materna, tomando en cuenta los embarazos afectados con restricción del crecimiento intrauterino. Demostrar una diferencia significativa en la hemodinámica feto-materna y evidencia de mayores resultados perinatales adversos podrá dar pauta a la implementación de vigilancia prenatal estrecha por ultrasonido Doppler en pacientes con diabetes mellitus gestacional.

METODOLOGÍA. Estudio observacional, transversal, analítico y retrospectivo. Se obtuvo la información de expedientes de pacientes con diabetes mellitus gestacional y sanas con feto afecto con restricción del crecimiento intrauterino entre las 28 y 34 semanas de gestación.

RESULTADOS. La hemodinámica realizada no mostró diferencia en el IP de la arteria cerebral media (1.597 ± 0.436 vs 1.534 ± 0.372 cm/s; $p= 0.608$), arteria umbilical (1.005 ± 0.238 vs 1.041 ± 0.178 cm/s; $p= 0.510$), índice cerebro-placentario (1.671 ± 0.650 vs 1.498 ± 0.401 ; $p= 0.219$ cm/s), ductus venoso (0.420 ± 0.135 vs 0.476 ± 0.169 cm/s; $p= 0.164$) y arterias uterinas (0.785 ± 0.268 vs 0.819 ± 0.319

cm/s; $p= 0.650$) en los grupos con pacientes sanas y feto con restricción del crecimiento intrauterino (grupo 1) vs pacientes con diabetes mellitus gestacional y restricción del crecimiento intrauterino (grupo 2). Al comparar los resultados según el percentil y si la hemodinámica se encontraba alterada o no, tampoco se encontró diferencia significativa. Al finalizar el embarazo, hubo diferencia en la calificación Silverman-Anderson, siendo mayor en el grupo 2 (2.5 vs 1; $p= 0.005$), reflejándose con mayor ingreso a la UTIN (11 vs 1; $p= 0.0009$), aunque no así en UCIN (5 vs 7; $p= 0.526$) y por lo tanto más casos en alojamiento conjunto en el grupo 1 (24 vs 12; $p= 0.001$). Hubo más casos de cesárea (26 vs 16; $p= 0.004$) y el sangrado fue mayor (495 ± 171 vs 395 ± 119 mL; $p= 0.011$) en el grupo 2.

CONCLUSIONES Pese a no haber encontrado diferencia en la evaluación hemodinámica, se debe tomar en consideración que la coexistencia de diabetes mellitus gestacional con un feto afecto por restricción del crecimiento intrauterino aumenta el riesgo de resultados perinatales adversos.

PALABRAS CLAVE. Diabetes mellitus gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, hemodinámica feto-placentaria.

HEMODYNÁMICA FETO-PLACENTARIA EN DIABETES MELLITUS GESTACIONAL Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO: RIESGO DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS

2. MARCO TEÓRICO

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) es un trastorno caracterizado por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. ¹

Según las estimaciones más recientes de la Federación Internacional de Diabetes, la DMG afecta aproximadamente el 14% de los embarazos en todo el mundo, lo que representa aproximadamente 18 millones anuales². En México, la prevalencia de DMG se reporta entre el 8.7 a 17.7 %. ³

La DMG confiere un mayor riesgo de morbi-mortalidad materna y fetal, en gran medida relacionado con el grado de hiperglucemia, pero también por el riesgo aumentado de desarrollo de comorbilidades a corto y largo plazo⁴. Las mujeres con DMG tienen un mayor riesgo de presentar preeclampsia, 9.8% en aquellas que tienen una glucosa en ayunas inferior a 115 mg/dL y 18% en las que tienen una glucosa en ayunas superior o igual a 115 mg/dL, así mismo, tiene un mayor riesgo de resolución del embarazo por cesárea, 25% vs 9.5% comparado con mujeres sanas. ⁴

Hasta el 70% de las pacientes que cursaron con DMG desarrollarán diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en los 22-28 años posteriores al embarazo. Esta progresión esta influenciada por la etnia y la obesidad asociada, por ejemplo, en nuestra población (latinoamerica) el 60% de las mujeres que cursaron con DMG desarrollaron DM2 a los 5 años posteriores a la resolución del embarazo. Por su parte, los hijos de madres diabéticas tiene un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, distocia de hombros, traumatismo en el parto, asfixia, alteraciones en el crecimiento fetal, entre otros. También existe mayor riesgo de muerte fetal, aunque la magnitud de este está relacionado con el control glucémico. Se ha demostrado además, el

impacto a futuro sobre los hijos de las pacientes con DMG con mayor tasa de obesidad y diabetes infantil.⁴

Durante el desarrollo fetal, la placenta puede considerarse una especie de espejo metabólico que refleja el estado de salud del feto y de la madre. Este órgano responde al entorno intentando mantener la homeostasis fetal. En embarazos normales, la estructura de las vellosidades coriónicas se optimiza para garantizar el aporte adecuado de nutrientes al feto. En la DM las vellosidades terminales muestran varias alteraciones estructurales, entre ellas la inmadurez, que se traduce en una reducción de las vellosidades terminales y un aumento de las vellosidades inmaduras. Estas últimas se caracteriza por una mayor distancia entre el espacio intervellositario y los capilares fetales. La generación de una vellosidad inmadura da lugar a una menor transferencia de O₂ de la sangre materna a la fetal, como consecuencia existe un aumento en la formación de nódulos sinciciales, depósitos de fibrina perivillosos, engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto, fibrosis del estroma velloso, edema velloso y presencia de eritrocitos fetales nucleados, por lo que se produce un mayor número de ramificaciones por capilar en las vellosidades terminales (es decir, hipervascularidad), lo que se conoce como corangiosis, una adaptación estructural para mantener la eficiencia normal de la placenta, sin embargo, la normalización de la estructura no se alcanza por completo, conduciendo a la resistencia vascular arterial en los cotiledones, y por tanto una transferencia de oxígeno y nutrientes reducida de la madre al feto, lo que se puede traducir en trastornos del crecimiento del mismo.^{5,6}

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), por su parte, se define como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial de crecimiento genéticamente determinado.⁷ Es una condición que afecta el 5 al 10% de todos los embarazos, ocupando la segunda causa de mortalidad perinatal, con un impacto crítico en la vida posnatal, aumentando el riesgo de alteraciones en el desarrollo neurológico, como trastornos en el volumen cerebral, mielinización, estructura cortical y la conectividad, así como afecciones cardiovasculares o endocrinas en la edad adulta.

Representa, además, la causa más común de partos prematuros y asfixia intraparto.⁸

La RCIU tiene una etiología multifactorial, sin embargo, se cree que surge del compromiso de la circulación uterina con la placenta, la cual tiene su sustento fisiopatológico en las primeras etapas de la placentación. Las deficiencias en la invasión del trofoblasto extraveloso y la remodelación arterial materna se han relacionado con el RCIU. Las consecuencias de un remodelado arterial espiral deficiente son múltiples. En primer lugar, tendrá un impacto adverso sobre la velocidad con la que la sangre materna ingresa al espacio intervilloso de la placenta. En el embarazo normal, se ha demostrado que la dilatación normal de las arterias espirales reduce la velocidad del flujo con lo que se asegura una perfusión uniforme de los árboles vellosos y un tiempo de tránsito adecuado para el intercambio. En embarazos patológicos, el flujo de entrada sigue siendo de alta velocidad y pulsátil causando un daño mecánico a la placenta. En segundo lugar, se presenta una vasoconstricción espontánea e intermitente de las arterias involucradas, exponiendo la placenta a agresiones recurrentes del tipo isquemia-reperfusión. Y finalmente, la remodelación anormal, predispone a las arterias espirales a cambios ateróticos agudos, con acumulación de células espumosas y estrechamiento de la luz, limitando severamente el flujo de sangre a la placenta.⁹

El déficit de nutrientes y oxígeno óptimo desencadenado por los mecanismos anteriores, tanto en DMG y en RCIU, genera una serie de respuestas adaptativas fetales, que pueden ser evaluados por ultrasonido Doppler.¹⁰

Por su parte, el Doppler de las arterias uterinas (AU) refleja el lado de la placenta materna, donde se observa la invasión trofoblástica, a medida que la placenta invade la decidua del miometrio, las arterias sufren grandes modificaciones haciéndolas semejantes a vasos venosos, a medida que avanza el embarazo la disminución de la resistencia vascular se refleja en el incremento del flujo en diástole. Una onda anormal se caracteriza por altos índices de pulsatilidad^{10,11}

El Doppler de la arteria umbilical (AUm) refleja la interacción fetal con la placenta, en un embarazo normal se observa baja resistencia en el flujo feto-placentario; la

arteria cerebral media (ACM) refleja la circulación cerebral fetal, que en condiciones normales es de alta impedancia, la respuesta a la hipoxia es la redistribución de flujo a órganos que tengan más demanda de oxígeno como el cerebro, miocardio y glándulas suprarrenales, esto se cuantifica en el Doppler como disminución en el índice de pulsatilidad de la ACM. ^{10,11}

El Índice cerebro-placentario (ICP) representa la interacción de las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral que se manifiestan como un aumento en el flujo diastólico como resultado de la vasodilatación de la arteria cerebral media secundario a la hipoxia y el aumento de la resistencia placentaria que se manifiesta como una disminución del flujo sanguíneo en diástole en la arteria umbilical. Y finalmente, el ductus venoso (DV) refleja el estado fisiológico del ventrículo derecho e incluye dos picos de onda: el primero de ellos refleja la sístole ventricular, el segundo pico refleja el llenado pasivo en la diástole ventricular ¹¹

Se han realizado algunos estudios donde se analiza los cambios en la hemodinámica materno-fetal, a través del ultrasonido Doppler, y como estos se relacionan con el resultado del embarazo de mujeres con DMG. Wei *et al.*, realizaron un estudio de octubre del 2018 a 2019, donde compararon la hemodinámica materno-fetal de 76 pacientes con DM (grupo experimental) y 76 mujeres sanas (grupo control). Los parámetros hemodinámicos de la AUm, ACM y la AU de los dos grupos se examinaron mediante ecografía Doppler en color. El resultado perinatal se evaluó mediante la puntuación Apgar, donde un puntaje menor a 7 reflejaba hipoxia. Se analizó la correlación entre los cambios del índice de flujo sanguíneo durante el embarazo [velocidad sistólica máxima/velocidad del flujo sanguíneo sistólico final (S/D), índice de resistencia (IR), índice de pulsatilidad (IP)]. Los valores de IP y IR de las mujeres embarazadas del grupo experimental fueron significativamente superiores a los del grupo de control ($P < 0,05$). El número de neonatos con la puntuación de Apgar ≥ 7 puntos en el grupo experimental fue significativamente menor que en el grupo de control ($P < 0,05$). Concluyendo de esta forma que las paciente con DMG presentan alteraciones en la

hemodinamica materno-feta que se ven reflejado con peores resultados perinatales adversos.¹²

Dado lo dicho previamente, conocemos que existe un daño placentario perpetuado en todos aquellos fetos que presenten RCIU, por su parte, en la DMG se han demostrado cambios a nivel histológico placentario, que condicionan un estado de hipoxemia fetal crónica¹⁰, que podría agravar la condición de un feto con restricción del crecimiento intrauterino per se, por lo que es importante conocer si existe evidencia de mayor alteración en la hemodinámica feto-materna en pacientes que presenten un feto afectado con RCIU y DMG, cuando este se compara con pacientes sanas y feto afectado, ya que dados los antecedentes fisiopatológicos se podra inferir que aquellos fetos en donde coexista DMG y RCIU tendrán mayores alteraciones en la evaluación Doppler y por tanto, mayores resultados perinatales adversos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus gestacional conlleva un incremento en el desarrollo de alteraciones placentarias, lo que conduce a una hemodinámica feto-materna más alterada, teniendo como resultado mayores complicaciones perinatales. Sin embargo, no se ha demostrado que en casos donde coexiste un feto con restricción del crecimiento intrauterino suceda una mayor alteración hemodinámica feto-materna. Es por ello por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe mayor diferencia en la evaluación de la hemodinámica feto-materna (arteria cerebral media, arteria umbilical, índice cerebro-placentario, ductus venoso y arterias uterinas) en pacientes con diabetes mellitus gestacional y feto con restricción del crecimiento intrauterino cuando se compara con pacientes sanas y feto afectado, y como consecuencia concurren mayores resultados perinatales adversos?

4. JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento, existen estudios donde se ha evaluado la hemodinámica feto-materna en complicaciones como restricción del crecimiento intrauterino y diabetes mellitus gestacional de forma aislada, demostrando cambios significativos en los

parámetros Doppler. Sin embargo, existe poca evidencia acerca del impacto que tiene la diabetes mellitus gestacional sobre la hemodinámica feto-materna, tomando en cuenta los embarazos con feto y restricción del crecimiento intrauterino cuando éste se compara con paciente sanas.

Demostrar una diferencia significativa en la hemodinámica feto-materna daría indirectamente un signo del daño a nivel placentario que la patología materna imprime sobre la función placentaria en una placenta ya dañada por la evidencia de un feto con restricción del crecimiento intrauterino y los cambios que éste realiza para compensar esta alteración, aumentando a su vez la posibilidad de mayores resultados perinatales adversos

5. HIPÓTESIS

Habrà una mayor diferencia en la hemodinámica feto-placentaria (arteria cerebral media, arteria umbilical, índice cerebro-placentario, ductus venoso y arterias uterinas) en pacientes con diabetes mellitus gestacional en las que el feto presenta restricción del crecimiento intrauterino cuando se compara con pacientes sanas cuyo feto presenta el mismo diagnóstico, y como consecuencia se observarán mayores resultados perinatales adversos en el grupo con diabetes mellitus gestacional y feto con restricción del crecimiento.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

- i. Comparar la hemodinámica feto-materna en pacientes con diabetes mellitus gestacional y feto con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino con pacientes sanas y feto con el mismo diagnóstico.
- ii. Comparar los resultados perinatales entre ambos grupos.

6.2 Objetivos específicos

- i. Identificar los expedientes de las pacientes candidatas según los registros del servicio de Medicina Materno Fetal, Unidad 112.

- ii. Describir la hemodinámica feto-materna (arteria cerebral media, arteria umbilical, índice cerebro-placentario, ductus venoso y arterias uterinas) de madres con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional y feto con restricción del crecimiento intrauterino.
- iii. Describir la hemodinámica feto-materna (arteria cerebral media, arteria umbilical, índice cerebro-placentario, ductus venoso y arterias uterinas) de madres sanas y feto con restricción del crecimiento intrauterino.
- iv. Analizar y comparar la hemodinámica feto-placenta entre ambos grupos.
- v. Comparar los resultados perinatales entre ambos grupos.

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo y diseño del estudio

Según la finalidad: analítico.

Según la interferencia del investigador: observacional.

Según la secuencia temporal: transversal.

Según el momento de incurrancia de información en relación con el inicio del estudio: retrospectivo.

7.2 Población

Expedientes de pacientes de 18 a 35 años con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional y feto con restricción del crecimiento intrauterino con evaluación hemodinámica feto-placentaria entre las 28 y 34 semanas de gestación en el servicio de Medicina Materno-Fetal del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" en el periodo comprendido de marzo de 2021 a febrero de 2022.

Grupo control: incluirá expedientes de pacientes sanas entre 18 a 35 años y feto con restricción del crecimiento intrauterino y evaluación hemodinámica feto-placentaria entre las 28 y 34 semanas de gestación.

7.3 Tamaño de la muestra

Para realizar el cálculo de tamaño de muestra se decidió realizar una diferencia de medias con la siguiente fórmula:

$$n_c = n_e = \frac{2 * S^2}{D^2} * (Z_{\alpha/2} * Z_{\beta})^2$$

Los datos se sustituyeron del estudio realizado por Wei *et al.* Donde $s^2 = 0.21^2$, $D = (0.67 - 0.52)^2$, $z_{\alpha/2} = 1.96$, $z_b = 0.84$. Sustituyendo los valores $n = [2 * 0.21^2 / (0.67 - 0.52)^2] * (1.96 * 0.84)^2 = 10.62$. Redondeando resultan 11 evaluaciones por grupo, quedando un total de 22. Sin embargo, se decidió tomar en consideración todas las evaluaciones que cumplan con los criterios de inclusión en el periodo antes descrito. Se incluirán como mínimo un total de 30 pacientes por grupo para cumplir con la normalidad de los datos.

7.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

7.4.1 Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes con diagnóstico de feto con restricción del crecimiento intrauterino y diabetes gestacional atendidas en el servicio de Medicina Materno-Fetal del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido de marzo de 2021 a marzo de 2022.

Expedientes de pacientes con diagnóstico de feto con restricción del crecimiento intrauterino y sin comorbilidad materna atendidas en el servicio de Medicina Materno-Fetal del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido de marzo de 2021 a marzo de 2022.

7.4.2 Criterios de exclusión

Todos aquellos expedientes que no cuenten con la información requerida durante su evaluación.

7.4.3 Criterios de eliminación

Por el tipo de estudio no se consideran criterios de eliminación.

7.5 Definición de las variables

Independiente: Diabetes mellitus gestacional, restricción del crecimiento intrauterino.

Dependientes: índice de pulsatilidad (IP) de arteria cerebral media, arteria umbilical, índice cerebro-placentario, ductus venoso y arterias uterinas.

Resultados maternos: edad materna, edad gestacional, gestaciones, peso, índice de masa corporal, parto, cesárea, sangrado, preeclampsia, síndrome de HELLP, desprendimiento prematuro de placenta normo inserta, histerectomía total abdominal e ingreso a UCIA.

Resultados neonatales: sexo neonatal, peso, talla, Apgar al minuto, Apgar a los 5 minutos, Capurro, puntuación Silverman-Anderson, alojamiento conjunto, ingreso a UCIN, ingreso a UTIN, bajo peso al nacer, pretérmino, post término, asfixia, sepsis neonatal temprana, síndrome de distrés respiratorio, taquipnea transitoria del RN, muerte neonatal, ventilación asistida y días de estancia hospitalaria.

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Unidad de medición	Escala de medición	Codificación
Diabetes mellitus gestacional	Diabetes que se diagnostica por primera vez a partir del segundo trimestre del embarazo (>13 semanas de edad gestacional) mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g con un valor de la prueba alterado (ayuno \geq 92, 1 hr posprandial \geq 180, 2 hrs posprandial \geq 153).	Presente / Ausente	Variable de inclusión	1= presente
Restricción del crecimiento intrauterino	Peso fetal estimado inferior al percentil 3 de acuerdo a las tablas hadlock o peso fetal estimado inferior al percentil 10 con alteración del flujo	Presente / Ausente	Variable de inclusión	1= presente

	cerebroumbilical o de las arterias uterinas.			
IP arteria cerebral media	Índice de pulsatilidad (IP) calculado de velocidad sistólica menos velocidad diastólica entre la velocidad media (VM) de la arteria.	Cm/s	Cuantitativa continua	0.92, 0.93,...
IP arteria umbilical	Índice de pulsatilidad (IP) calculado del valor de velocidad sistólica menos diastólica entre la velocidad media (VM) de la arteria.	Cm/s	Cuantitativa continua	0.63, 0.64,...
Índice cerebro-placentario	Calculado por el IP arteria cerebral media entre el IP de la arteria umbilical.	Cm/s	Cuantitativa continua	1.1, 1.2, 1.3
IP ductus venoso	Índice de pulsatilidad (IP) calculado de la velocidad máxima menos velocidad mínima, entre velocidad media.	Cm/s	Cuantitativa continua	0.2, 0.3, 0.4..-
IP medio arterias uterinas	Índice de pulsatilidad (IP) promedio entre ambas arterias uterinas evaluada mediante ultrasonido Doppler uterino.	Cm/s	Cuantitativa continua	0.2, 0.3, 0.4 ...

Resultados Maternos				
Edad materna	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Años	Cuantitativa Discreta	18,19,20...
Edad gestacional	Tiempo trascurrido entre la fecha de última menstruación a la fecha de medición de los parámetros.	Semanas	Cuantitativa discreta	28.0, 28.1...

Gestaciones	Número de embarazos, incluido el actual.	Numérico	Cuantitativa discreta	1,2,3...
Peso	Medición del peso de un individuo.	Kilogramos	Cuantitativa continua	45, 45.1...
Índice de masa corporal (IMC)	Medida obtenida dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros.	Kilogramos/m ²	Cuantitativa continua	17, 17.1...
Parto	Expulsión del feto desde la cavidad uterina al exterior vía vaginal.	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Cesárea	Expulsión del feto desde la cavidad uterina al exterior vía abdominal.	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Sangrado	Pérdida hemática producida durante la atención ya sea por parto o cesárea.	Mililitros	Cuantitativa discreta	100, 200...
Preeclampsia	TA sistólica \geq 140 mmHg o TA diastólica \geq a 90mmHg en 2 ocasiones con un margen de al menos 4 horas después de la semana 20 de gestación y uno de los siguientes puntos: Proteinuria de nueva aparición (igual o mayor a 300 mg en recolección de orina de 24 hrs) ó Labstix con lectura de 1 ó Relación proteína/creatinina \geq a 0.28 mg/dL ó en	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente

	ausencia de proteinuria ó 1 o más condiciones adversas. (100 mil plaquetas/microlitro, creatinina >1.1mg/dl, pruebas de funcionamiento hepático al doble de lo normal, edema agudo pulmonar, TA sistólica \geq 160 y/o diastólica \geq 110mm Hg en dos ocasiones con diferencia de 15 minutos, DHL > 600ul/ml =			
Síndrome de HELLP	Hipertensión arterial asociada a AST > 70 UI/L, DHL >600UI/L plaquetas <100 mil/microlitro	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera	Separación parcial o completa de la placenta de la decidua uterina, antes de la expulsión fetal.	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Histerectomía Total Abdominal	Extracción quirúrgica del útero.	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0= ausente 1=presente
Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)	Necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos obstétricos.	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0= ausente 1=presente
Resultados neonatales				
Sexo neonatal	Fenotipo masculino o femenino del recién nacido.	Masculino/femenino	Cualitativa	0=masculino

				1=femenino
Peso	Medición del peso de un individuo.	Kilogramos	Cuantitativa continua	
Talla	Estatura del recién nacido medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Centímetros	Cuantitativa discreta	40,41...
Puntuación de Apgar al minuto de nacimiento	Prueba medida en 5 parámetros (frecuencia cardíaca, respiración, tono muscular, reflejo color) sobre el recién nacido para obtener una primera valoración clínica del estado general del neonato al minuto después del nacimiento.	Numérico	Cuantitativa discreta	1,2,3,4...
Puntuación de Apgar a los 5 minutos de nacimiento	Prueba medida en 5 parámetros (frecuencia cardíaca, respiración, tono muscular, reflejo color) sobre el recién nacido para obtener una primera valoración clínica del estado general del neonato a los 5 minutos después del nacimiento	Numérico	Cuantitativa discreta	1,2,3,4...
Puntuación Silverman-Anderson	Prueba medida en 5 parámetros (movimientos toraco-abdominales, tiraje intercostal, aleteo nasal, quejido, retracción xifoidea) para evaluar la dificultad respiratoria del recién nacido.	Numérico	Cuantitativa discreta	1,2,3...

Alojamiento conjunto	Permanencia del recién nacido junto a su madre, en la misma habitación durante los días de hospitalización donde tuvo lugar el nacimiento.	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Ingreso a UCIN	Ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales posterior al nacimiento.	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Ingreso a UTIN	Ingreso a unidad de terapia intermedia neonatales posterior al nacimiento.	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Bajo peso al nacer	Peso al nacer inferior a 2500 g.	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Pretérmino	Nacimiento antes de las 37 semanas de edad gestacional.	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Post término	Nacimiento posterior a las 42 semanas de edad gestacional	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Asfixia	Ph de cordón menor a 7.0 /Apgar a los 5 minutos menor a 3/ Compromiso neurológico: irritabilidad, convulsiones, coma/ Compromiso de 2 o más sistemas: renal, cardíaco, intestinal, hematológico o digestivo.	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Sepsis neonatal temprana	Disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una	Ausente/presente	Cualitativa	0= ausente 1= presente

	desregulación de la respuesta del hospedero frente a una infección que inicia durante las primeras 72 h de vida.		dicotómica	
Síndrome de distrés respiratorio	Evaluación silverman-anderson <3 puntos.	Ausente /presente	Cualitativa dicotómica	0= ausente 1= presente
Taquipnea transitoria del recién nacido	Frecuencia respiratoria mayor a 60 respiraciones minuto, signos clínicos de dificultad respiratoria que aparece en las primeras 2 horas de vida, excluidas otras causas.	Ausente /presente	Cualitativa dicotómica	0= ausente 1= presente
Muerte neonatal	Término de la vida a causa de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático, con pérdida de signos vitales.	Ausente /presente	Cualitativa dicotómica	0= ausente 1= presente
Ventilación asistida	Necesidad de oxígeno suplementaria al nacimiento por medio invasivo	Ausente/presente	Cualitativa dicotómica	0= ausente 1= presente
Días de estancia hospitalaria	Días transcurridos desde el nacimiento hasta el egreso.	Numérico	Cuantitativa discreta	1,2,3...

8. PROCEDIMIENTO

Posterior a la aceptación por el Comité de investigación y bioética del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se realizó la revisión de los expedientes clínicos de las pacientes candidatas. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión

a todos los expedientes. Se recabó la información en una hoja de Microsoft Excel® para su posterior análisis.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva (media, mediana o moda) y de distribución (desviación estándar o rango) según el tipo de variable y distribución. Se determinó la distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se analizó la diferencia de medias con prueba t de Student o U de Mann-Whitney según su distribución. La diferencia de porcentajes se analizó con la prueba Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher según su distribución. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Para la realización del estudio se utilizarán datos reportados en el expediente clínico de las pacientes, por lo que no implica una intervención directa sobre la misma. Dentro de los datos se asignaron un número de secuencia (código) a cada expediente con la finalidad de garantizar la protección de datos personales como lo estipula la Ley General de Protección de Datos Personales. Los registros físicos o informáticos fueron custodiados en el archivo de investigación de la Unidad 112 del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - Asamblea General, Fortaleza, Brasil 2013, así como al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, clasificándolo en la categoría I.

11. RESULTADOS

La **tabla 1** muestra las variables demográficas de la población estudiada separadas en pacientes sin DMG con feto afectado por RCIU (grupo 1) y DMG con feto afectado por RCIU. No hubo diferencia en la edad materna (23.5 ± 4.6 vs 24.6 ± 4.6 años; $p = 0.390$), edad gestacional (36.6 ± 1.5 vs 36.7 ± 1.7 semanas; $p = 0.914$), gestaciones (1.7 ± 0.89 vs 1.6 ± 0.75 ; $p = 0.642$) e índice de masa corporal (27.38 ± 5.06 vs 28.79 ± 4.78 ; $p = 0.272$).

Tabla 1. Variables demográficas de la población estudiada			
Variable	Grupo 1. No DMG + RCIU	Grupo 2. DMG + RCIU	p
Edad (años)	23.5 (4.6)	24.6 (4.6)	0.390
Edad gestacional	36.6 (1.5)	36.7 (1.7)	0.914
Gestaciones	1.7 (0.89)	1.6 (0.75)	0.642
IMC (kg/talla ²)	27.38 (5.06)	28.79 (4.78)	0.272

Tabla 1. DMG= diabetes mellitus gestacional, RCIU= restricción del crecimiento intrauterino, IMC= índice de masa corporal. Se muestran las principales variables que pudieran fungir como variables de sesgo. Se realizó la prueba t de Student, considerando como significativa una $p < 0.05$.

La hemodinámica realizada no mostró diferencia (**tabla 2**) en el IP de la arteria cerebral media (1.597 ± 0.436 vs 1.534 ± 0.372 cm/s; $p = 0.608$), arteria umbilical (1.005 ± 0.238 vs 1.041 ± 0.178 cm/s; $p = 0.510$), índice cerebro-placentario (1.671 ± 0.650 vs 1.498 ± 0.401 ; $p = 0.219$ cm/s), ductus venoso (0.420 ± 0.135 vs 0.476 ± 0.169 cm/s; $p = 0.164$) y arterias uterinas (0.785 ± 0.268 vs 0.819 ± 0.319 cm/s; $p = 0.650$). Al comparar los resultados según el percentil y si la hemodinámica se encontraba alterada o no, tampoco se encontró diferencia significativa.

Al finalizar el embarazo, se observó una mayor cantidad de neonatos masculino en el grupo 1 (17 vs 13 neonatos) y mayor de neonatos femeninos en el grupo 2 (19 vs 11 neonatos). No hubo diferencia en el Capurro (37.6 ± 1.1 vs 37.4 ± 1.6 semanas; $p = 0.328$), peso (2491 ± 392 vs 2416 ± 334 gramos; $p = 0.431$), talla (47 ± 2.2 vs 45.9 ± 2.6 cm; $p = 0.078$), aunque este último fue limítrofe, Apgar a 1 minuto (8 vs 8; $p = 0.475$), a los 5 minutos (9 vs 9; $p = 0.685$). Sin embargo, hubo diferencia en la calificación Silverman-Anderson, siendo mayor en el grupo 2 (2.5 vs 1; $p = 0.005$), reflejándose con mayor ingreso a la UTIN (11 vs 1; $p = 0.0009$), aunque no así en UCIN (5 vs 7; $p = 0.526$) y por lo tanto más casos en alojamiento conjunto en el grupo 1 (24 vs 12; $p = 0.001$) (**tabla 3**).

Tabla 2. Índice de pulsatilidad y percentiles de la hemodinámica fetoplacentaria					
Variable	No DMG + RCIU		DMG + RCIU		
	Media	DE	Media	DE	p
IP ACM (cm/s)	1.597	0.436	1.543	0.372	0.608
Percentil	39.6	30.9	40.9	31.1	0.868
IP AU (cm/s)	1.005	0.238	1.041	0.178	0.510
percentil	59.3	23.6	60.6	17.9	0.816
ICP	1.671	0.650	1.498	0.401	0.219
percentil	25.6	29.6	22.566	25.6	0.673
IP DV (cm/s)	0.420	0.135	0.476	0.169	0.164
percentil	38.9	28.5	51.4	30.3	0.107
IP AUt (cm/s)	0.784	0.268	0.819	0.319	0.650
percentil	58.1	36.1	63.7	32.08	0.527

Tabla 2. DMG= diabetes mellitus gestacional, RCIU= restricción del crecimiento intrauterino, IP= índice de pulsatilidad, ACM= arteria cerebral media, AU= arteria umbilical, ICP= índice cerebro-placentario, DV= ducto venoso, AUt= arterias uterinas, cm= centímetro, s= segundo. Se muestra la hemodinámica evaluada en la población estudiada indicada con el índice de pulsatilidad y el percentil de cada vaso evaluado. Se realizó el análisis con la prueba t de Student, considerando como significativa una $p < 0.05$.

En cuanto a los resultados perinatales (**tabla 4**), hubo más casos de cesárea (26 vs 16; $p = 0.004$) y el sangrado fue mayor (495 ± 171 vs 395 ± 119 mL; $p = 0.011$) en el grupo 2. No hubo diferencia en la presencia de preeclampsia, síndrome de HELLP e ingreso a la unidad de cuidados intensivos del adulto. Del neonato, hubo diferencia en el síndrome de distrés respiratorio (13 vs 6; $p = 0.048$), uso de ventilación mecánica (8 vs 2; $p = 0.038$) y días de estancia hospitalaria (7.2 vs 2 días; $p = 0.042$) en el grupo 2. Sin embargo, no hubo diferencia en el bajo peso al nacer, parto

pretérmino, embarazo post término, asfixia, sepsis neonatal temprana, taquipnea transitoria del recién nacido y muerte neonatal.

Tabla 3. Datos del neonato al nacimiento de la población estudiada			
Variable	No DMG + RCIU	DMG + RCIU	p
Masculino	17 (56.6)	11 (36.7)	0.040
Femenino	13 (43.4)	19 (63.3)	0.042
Capurro (semanas)	37.6 (1.1)	37.4 (1.6)	0.328
Peso (gramos)	2491 (392)	2416 (334)	0.431
Talla (cm)	47 (2.2)	45.9 (2.6)	0.078
Apgar 1 minuto	8 [7-8]	8 [6.25-8)	0.475
Apgar 5 minutos	9 [8-9]	9 [8-9]	0.685
Silverman-Anderson	1 [0-2]	2.5 [1.25-3]	0.005
Alojamiento conjunto	24 (80.0)	12 (40.0)	0.001
Ingreso a UCIN	5 (16.7)	7 (23.3)	0.526
Ingreso a UTIN	1 (3.3)	11 (36.7)	0.0009

Tabla 3. DMG= diabetes mellitus gestacional, RCIU= restricción del crecimiento intrauterino, cm= centímetro, UCIN= unidad de cuidados intensivos neonatales, UTIN= unidad de terapia intermedia neonatal. Se expresaron para variables cuantitativas la media con desviación estándar con un análisis con la prueba t de Student. Para las variables cualitativas se utilizó la mediana con su rango intercuartilar con un análisis con la prueba Chi cuadrada. Se considero significativo una $p < 0.05$.

Tabla 4. Resultados perinatales de la población estudiada			
Variable	No DMG + RCIU	DMG + RCIU	p
Neonato			
Bajo peso al nacer	12 (40.0)	15 (50.0)	0.444
Parto pretérmino	5 (16.7)	8 (26.7)	0.355
Post término	0	0	ns
Asfixia	0	2 (6.7)	0.155
Sepsis neonatal temprana	2 (6.7)	6 (20.0)	0.133
SDR	6 (20.0)	13 (43.3)	0.048
Taquipnea transitoria RN	1 (3.3)	4 (13.3)	0.166
Muerte neonatal	1 (3.3)	1 (3.3)	ns
Ventilación mecánica	2 (6.7)	8 (26.7)	0.038
Días de estancia hospitalaria	2 [2-3.5]	7.5 [2-16.5]	0.042
Madre			
Parto	14 (46.7)	4 (13.3)	0.004
Cesárea	16 (53.3)	26 (86.67)	0.009
Sangrado (mL)	395 (119)	495 (171)	0.011
Preeclampsia	6 (20.0)	10 (33.3)	0.250
Síndrome HELLP	0	0	ns
Ingreso UCIA	0	0	ns

Tabla 4. DMG= diabetes mellitus gestacional, RCIU= restricción del crecimiento intrauterino, SDR= síndrome de distrés respiratorio, RN= recién nacido, mL= mililitro, UCIA= unidad de cuidados intensivos del adulto, ns= no significativo. Se muestran los resultados de la población estudiada. Las variables cuantitativas se muestran como media con desviación estándar, análisis con t de Student. Las variables cualitativas se muestran con número de casos y su porcentaje, análisis con Chi cuadrada. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

12. ANÁLISIS

La diabetes pregestacional y gestacional, imprime un incremento en el riesgo de hipoxia de origen materno, lo que implica un desarrollo anormal de la placenta al desequilibrar la producción de factores angiogénicos y anti-angiogénicos maternos. Esto supondría un mayor riesgo en casos donde se encuentra un embarazo con restricción del crecimiento intrauterino.

Comparado con resultados de Wei et al. donde encontraron diferencia en los casos con diabetes mellitus versus grupo control sin DM, en nuestro grupo de estudio no hubo diferencia en la hemodinámica fetoplacentaria realizada. Una característica de nuestro estudio es que se encuentra el feto afecto por restricción del crecimiento intrauterino en ambos grupos. Esto deja suponer que la placenta se encuentra afectada, lo que causa la hipoxia crónica que lleva a alteración del crecimiento intrauterino fetal ¹⁰. Sin embargo, el grado de afección adicional de la diabetes gestacional parece no afectar adicionalmente la hemodinámica fetoplacentaria. Variables como la edad materna, la edad gestacional, el número de gestaciones y el índice de masa corporal materno se han asociado con un incremento en el riesgo de hipoxia; sin embargo, no hubo diferencia entre ambos grupos en la población estudiada. Esto disminuyó el sesgo de variables que pudieran haber modificado los resultados.

A pesar de no haber demostrado cambios significativos en la hemodinámica fetoplacentaria, la afección fue lo suficientemente mayor en el grupo con diabetes mellitus gestacional y feto con restricción del crecimiento intrauterino. Esto se pudo observar al aumentar el riesgo de insuficiencia respiratoria con síndrome de distrés respiratorio, ingreso a la unidad de terapia intermedia neonatal y mayor uso de ventilación mecánica con una estancia hospitalaria prolongada.

El Apgar al nacimiento se considera un parámetro de hipoxia, o planteado de otra manera, el resultado de la hipoxia en diferentes órganos como pulmón, cardiovascular y neurológico evaluados por las variables que componen la clasificación (esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, tono muscular, reflejos y color de la piel). Sin embargo, no se demostró que el Apgar disminuyera en el grupo

con ambas afecciones. Pese a no haber encontrado diferencia significativa en el riesgo de asfixia, se reportaron dos casos en la población de interés, así como un mayor número de sepsis neonatal temprana. Ambas afecciones son de importancia dadas las graves secuelas del neonato como mayor riesgo de discapacidad intelectual y complicaciones pulmonares, entre otras, por lo que se debe tomar en consideración durante el control prenatal la coexistencia de ambas afecciones para informar a la paciente los riesgos impresos al embarazo, así como la afección de otros sistemas, además del cardiovascular, cuando coexisten ambas entidades, lo que explica estos hallazgos.

A nivel materno, la coexistencia de diabetes mellitus gestacional y restricción del crecimiento intrauterino aumenta el riesgo de cesárea y sangrado al momento de la resolución del embarazo. Sin embargo, no parece aumentar el riesgo de preeclampsia, síndrome de HELLP e ingreso a la unidad de cuidados intensivos del adulto, pero se observó un discreto aumento en el grupo de casos con ambas afecciones.

Nuestro estudio es el primero en reportar la hemodinámica fetoplacentaria bajo estas condiciones y pese a no haber demostrado diferencia, se pudo observar mayor afección en los casos con diabetes mellitus gestacional y restricción del crecimiento intrauterino. Si se pudiesen aumentar el número de casos evaluados con un tamaño de muestra adecuado, probablemente aumentaría la probabilidad de aumentar la detección de diferencias en los datos evaluados.

La principal debilidad del estudio es su carácter retrospectivo. No pudimos evaluar el espectro Doppler de la evaluación hemodinámica realizada en busca de otros datos que hicieran referencia a insuficiencia placentaria, falla cardíaca e hipoxia. Además, pese a querer realizar un pareo por edad gestacional al momento de la evaluación, fue difícil parear por una edad gestacional idéntica por la dificultad de obtener pacientes con las características deseadas, por lo que únicamente fue pareada la edad gestacional y no hubo diferencia en la edad gestacional al analizar los datos.

La fortaleza radica en ser el primer estudio en evaluar la hemodinámica fetoplacentaria en embarazos con feto afecto por restricción del crecimiento intrauterino, condición que indica una placenta insuficiente en cierto grado, con otra afección que sabemos aumenta la insuficiencia placentaria. Pese a no poder obtener los resultados que se hipotetizaron, se pudo demostrar que hubo mayor alteración en los embarazos donde coexistieron ambas entidades. Esto da pie a realizar un estudio prolectivo, bien controlado, para demostrar si existe diferencia en la hemodinámica Doppler fetoplacentaria.

13. CONCLUSIONES

Pese a no haber encontrado diferencia en la evaluación hemodinámica, se debe tomar en consideración que la coexistencia de diabetes mellitus gestacional con un feto afecto por restricción del crecimiento intrauterino aumenta el riesgo de resultados adversos perinatales. Este estudio da lugar a realizar un estudio con un mejor diseño metodológico donde se haga un pareamiento por edad gestacional de la hemodinámica entre grupos como plantearon en el actual estudio. Esto demostrará si realmente existe diferencia significativa y los cambios en el espectro Doppler que nos hablen de insuficiencia placentaria, falla cardíaca e hipoxia, y que a su vez explique si la afección placentaria es uno de los factores que contribuyen al incremento en el riesgo de resultados perinatales adversos.

14. REFERENCIAS

1. ACOG Practice Bulletin No. 190. Obstetrics & Gynecology. 2018 Feb;131(2):e49–64.
2. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care. 2020 Dec 9;44(Supplement 1):S200–10.
3. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016
4. Bouthoorn SH, Silva LM, Murray SE, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll H, et al. Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the Generation R Study. Acta Diabetol 2015 (52) 445–52.
5. Aydin S, Fatihoglu E, Karavas E, Kantarci M. Gestational diabetes mellitus and early hemodynamic changes in fetus. Journal of Medical Ultrasound. 2021;29(4):270.
6. Carrasco-Wong I, Moller A, Giachini FR, Lima VV, Toledo F, Stojanova J, et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease [Internet]. 2019 Aug [cited 2019 Sep 21];165535.
7. Dantas AMA, Palmieri ABS, Vieira MR, Souza MLR, Silva JC. Doppler ultrasonographic assessment of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in gestational diabetes mellitus. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2018 Dec 7;144(2):174–9.
8. Nardozza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2017 Mar 11;295(5):1061–77.
9. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018 Feb;218(2):S745–61

10. Meler E, Martínez J, Boada D, Mazarico E, Figueras F. Doppler studies of placental function. *Placenta*. 2021 May;108:91–6.
11. Figueras, F., & Gratacós, E. (2014). Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 36(2): 86–98. <https://doi.org/10.1159/000357592>
12. Diniz, A., de Souza, A. O., & Fernandes Júnior, P. (2015). OP01.06: Hemodynamic changes in the central nervous system, detected by ophthalmic artery Doppler, in pregnant women with chronic hypertension. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 46, 55. <https://doi.org/10.1002/uog.15112>
13. Mirabelli M, Chiefari E, Tocci V, Greco E, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes: Implications for fetal growth, intervention timing, and treatment options. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021 Oct;60:1–10.