



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

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

“PARÁMETROS DE FUNCIÓN CARDÍACA FETAL EN
PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA
DR. MANUEL ALBERTO RODRIGUEZ ZAMORA

ASESORA DE TESIS
DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA MATERNO FETAL



CIUDAD DE MÉXICO

2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**“PARÁMETROS DE FUNCIÓN CARDÍACA FETAL EN PACIENTES CON
DIABETES GESTACIONAL”**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

**Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

**Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**



Asesora de tesis

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

**Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**



Asesora Metodológico de Tesis

DRA. DIANA YAZMÍN COPADO MENDOZA

**Profesora adjunta del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**



Asesora Metodológico de Tesis

DRA. DULCE MARÍA ALBERTINA CAMARENA CABRERA

**Profesora adjunta del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

DEDICATORIA

A mi padre, quien siempre me apoyó en cada momento y en cada una de mis decisiones, que dio todo de sí mismo para darme lo que necesitaba y hasta lo que no tenía. Quisiera compartir contigo otro logro más, tan mío como tuyo. Estaré eternamente contigo agradecido.

A mi madre, quien me dio la vida, mi ejemplo de dedicación y superación. Gracias por la educación que me diste, los valores que me inculcaste y el amor al estudio que me imprimiste, pero sobre todo, gracias por seguir apoyándome en cada una de mis locuras. Sin ti, esta subespecialidad tampoco hubiera sido posible.

A Katia, mi compañera de vida y de profesión, mi apoyo en los buenos y malos momentos, mi motor de superación, mi ejemplo de perseverancia y mi orgullo, gracias por caminar a mi lado.

A Don Goyo, más que un padrastro se convirtió en un amigo, gracias por estar al pendiente de mí y mi familia. A mi hermano, cuñada y sobrinos, quienes me han visto crecer profesionalmente.

A mis abuelos, a los que se han ido y a quien sigue aquí, por ser parte de la educación y formación en mis primeros años de vida, mis segundos padres.

A mis maestros del HGZI San Luis Potosí, de la UMAE 23, del HGZ 16, del Hospital Rural El Seco y del Instituto Nacional de Perinatología, por el conocimiento que me han compartido, por la enseñanza y las habilidades que me otorgaron.

A mis mejores amigos, compañeros de buenos y malos momentos, colegas de profesión, más que amigos, hermanos.

Al creador, por las bendiciones recibidas y por su infinita bondad.

ÍNDICE

I. Resumen	6
II. Abstract	7
III. Antecedentes	8
IV. Material y métodos:	10
V. Resultados.	11
VI. Discusión.	16
VII. Conclusión	17
VIII. Anexos.	17
Anexo 1. Criterios diagnósticos de diabetes gestacional.	17
Anexo 2. Técnica para la medición de parámetros de función cardíaca fetal.	17
Anexo 3. Técnica para la medición de flujometría fetal.	18
Anexo 4. Definición operacional de las variables.	18
IX. Bibliografía.	19

Parámetros de función cardíaca fetal en pacientes con diabetes gestacional

Fetal cardiac function parameters in patients with gestational diabetes

Rodriguez-Zamora Manuel Alberto (1), Acevedo-Gallegos Sandra (2)

(1) Médico residente del segundo año de Medicina Materno Fetal. Instituto Nacional de Perinatología.

(2) Médico Materno Fetal. Jefa del departamento de Medicina Materno Fetal. Instituto Nacional de Perinatología.

marz_14@hotmail.com

draacevedo_sandra@yahoo.com.mx

I. Resumen

Objetivo: medir los parámetros de función cardíaca fetal en pacientes con diabetes gestacional y sin diabetes en el tercer trimestre del embarazo.

Material y métodos: estudio transversal, prolectivo y analítico en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" en el periodo comprendido entre agosto del 2022 y marzo del 2023. Se revisaron los expedientes electrónicos de las pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional y que estuvieron en seguimiento por medicina materno fetal en el cubículo de diabetes, las cuales fueron citadas a una evaluación ecocardiográfica entre la semana 34 y 36 de embarazo, se midió la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, el intervalo AV y VA, el TEI izquierdo, el cociente E/A tricuspídeo y mitral, así como el IP del ductus venoso, la arteria umbilical, y de la arteria cerebral media (ACM). Se separaron a las pacientes con diabetes gestacional en dos grupos, de acuerdo al control metabólico y posteriormente se compararon a las pacientes con un grupo sin diabetes. Para el análisis estadístico se empleó el programa IBM® SPSS® Statistics, las variables continuas se expresaron como media, mediana o moda de acuerdo con su distribución, las variables categóricas se expresaron como n y porcentaje, se realizó la comparación de los grupos para las variables continuas con la prueba T-Student, se tomó como una diferencia estadísticamente significativa un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados: Se recabaron un total de 45 pacientes con diabetes gestacional que cumplieron con los criterios de inclusión, de las cuales se excluyeron 12 pacientes. La edad media de las pacientes fue de 34.2 años. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el aumento de peso ($P=0.01$), en la glucosa en ayuno ($P=0.008$) y posprandial a la hora ($P=0.02$), así como en los niveles de hemoglobina glicosilada ($P=0.01$). Al comparar los parámetros de función cardíaca fetal entre los fetos de pacientes con diabetes gestacional en control vs descontrol, se encontró una diferencia significativa en la relación E/A mitral ($P=0.03$) y su Z-score ($P=0.04$), no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para el resto de las variables. Al comparar los parámetros de función cardíaca fetal entre pacientes con y sin diabetes gestacional, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los intervalos AV y VA, (108.5 vs 98.9 ms, $p<0.001$) y VA (306.2 vs 302.7 ms, $p<0.001$, una mayor relación E/A de la válvula tricúspide ($P=0.03$), su Z-score ($P=0.05$) y del índice de TEI izquierdo ($P=0.01$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el resto de los parámetros.

Conclusión: Parece ser que en pacientes con diabetes gestacional, la función cardíaca fetal diastólica está disminuida en aquellas pacientes con pobre control metabólico, aunque la función global no se modifica. Sin embargo al comparar el grupo de diabetes gestacional vs sin diabetes existe una tendencia a que los fetos de madres con diabetes tienen una menor frecuencia cardíaca fetal, así como una disminución en la función diastólica y global. Sin embargo la información es limitada por tratarse de un estudio piloto, se requiere de un estudio con una muestra mayor, para ver si los resultados siguen siendo reproducibles.

Palabras clave: función cardíaca fetal, diabetes mellitus gestacional.

II. Abstract

Objective: to measure fetal cardiac function parameters in patients with and without gestational diabetes in the third trimester of pregnancy.

Methods: cross-sectional, prolective and analytical study at the Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" between August 2022 and March 2023. The electronic records of patients with a diagnosis of gestational diabetes mellitus and who were under follow-up by maternal-fetal medicine in the diabetes cubicle, who were scheduled for an echocardiographic evaluation between the 34th and 36th week of pregnancy, were reviewed, left ventricular shortening fraction, AV and VA interval, left TEI, tricuspid and mitral E/A ratio, as well as PI of the ductus venosus, umbilical artery, and middle cerebral artery (MCA) were measured. Patients with gestational diabetes were separated into two groups according to metabolic control and then compared with a group without diabetes. For the statistical analysis the IBM® SPSS® Statistics program was used, the continuous variables were expressed as mean, median or mode according to their distribution, the categorical variables were expressed as n and percentage, the comparison of the groups for the continuous variables was performed with the T-Student test, a value of $p \leq 0.05$ was taken as a statistically significant difference.

Results: A total of 45 patients with gestational diabetes who met the inclusion criteria were collected, of which 12 patients were excluded. The mean age of the patients was 34.2 years. A statistically significant difference was observed between both groups in weight gain ($P=0.01$), fasting ($P=0.008$) and postprandial 1-hour glucose ($P=0.02$), as well as in glycosylated hemoglobin levels ($P=0.01$). When comparing fetal cardiac function parameters between fetuses of patients with gestational diabetes in control vs uncontrol, a significant difference was found in the mitral E/A ratio ($P=0.03$) and their Z-score ($P=0.04$), there was no statistically significant difference between groups for the rest of the variables. When comparing fetal cardiac function parameters between patients with and without gestational diabetes, a statistically significant difference was found between AV and VA intervals, (108.5 vs 98.9 ms, $p<0.001$) and VA (306.2 vs 302.7 ms, $p<0.001$), a higher E/A ratio of the tricuspid valve ($P=0.03$), its Z-score ($P=0.05$) and of the left TEI index ($P=0.01$). No statistically significant differences were found for the rest of the parameters.

Conclusion: It seems that in patients with gestational diabetes, fetal diastolic cardiac function is decreased in those patients with poor metabolic control, although global function is not modified. However, when comparing the group with gestational diabetes vs. without diabetes, there is a tendency for fetuses of mothers with diabetes to have a lower fetal heart rate, as well as a decrease in diastolic and global function. However, the information is limited because it is a pilot study; a study with a larger sample is required to see if the results are still reproducible.

Key words: fetal cardiac function, gestational diabetes mellitus.

Parámetros de función cardíaca fetal en pacientes con diabetes gestacional

III. Antecedentes

La diabetes gestacional es un padecimiento caracterizado por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse después de este. La prevalencia de todas las formas de diabetes en el embarazo (Tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional) se reporta a nivel mundial entre el 5 y el 20%, en México se ha reportado una prevalencia similar que oscila entre el 3 y 19.6%, de los cuales el 90% corresponde a diabetes gestacional (DMG).¹

La hiperglucemia materna puede tener un impacto importante en el desarrollo cardiovascular fetal, incluyendo defectos estructurales y en aproximadamente una cuarta parte de los embarazos afectados con un corazón estructuralmente normal se produce hipertrofia miocárdica², esta última causa un aumento de la fracción de acortamiento y del movimiento longitudinal sistólico, un engrosamiento del septo interventricular y una obstrucción del flujo ventricular.^{3,4}

Los fetos de madres diabéticas muestran signos de disfunción diastólica, reflejado por un cociente E/A disminuido y un tiempo de relajación isovolumétrica (IRT) aumentado, las alteraciones son más evidentes en las embarazadas con peor control glucémico, pero también se producen con un control metabólico estricto. Estos cambios persisten en el periodo posnatal en una buena proporción de los fetos, lo que conlleva a peores resultados neonatales y a largo plazo.^{5,6}

Inicialmente la ecocardiografía fetal era utilizada para detectar anomalías estructurales, más recientemente se ha propuesto también para la evaluación de la función cardíaca fetal, la cual es un reto en parte debido al tamaño del corazón fetal, a su alta frecuencia y a la distancia a la que se encuentra del transductor. A pesar de estas limitaciones, en manos expertas y con el equipo ultrasonográfico adecuado, la evaluación de la función cardíaca es factible en la mayoría de los fetos.⁷

La función principal del corazón es expulsar sangre para proporcionar una perfusión adecuada a los órganos, para mantener esta función normal, deben preservarse los procesos sistólicos y diastólicos, con una temporalidad sincronizada. El ciclo cardíaco normal consta de 5 fases:⁸

- 1) Relajación isovolumétrica: comienza tras el cierre de las válvulas aórtica/pulmonar, mientras el miocardio se relaja, la presión intraventricular desciende, no entra ni sale sangre de los ventrículos.
- 2) Diástole temprana: se abren las válvulas mitral y tricúspide, la sangre auricular llena los ventrículos de forma pasiva.
- 3) Contracción auricular: las aurículas se contraen y completan el llenado del ventrículo (diástole tardía).
- 4) Contracción isovolumétrica: contracción ventricular que aumenta la presión pero no el volumen hasta la apertura de las válvulas aórtica/pulmonar.
- 5) Eyección: cuando la presión ventricular aumenta lo suficiente para abrir las válvulas aórtica/pulmonar, la sangre es expulsada del ventrículo.

La insuficiencia cardíaca es la incapacidad del corazón de suministrar un flujo sanguíneo suficiente para satisfacer las necesidades del organismo, sin embargo suele ser un acontecimiento tardío ya que en fases iniciales de una lesión, el corazón suele adaptarse mediante un proceso llamado remodelación cardíaca que consta de cambios en la forma y el tamaño del corazón con el subsecuente cambio en la función.^{9,10}

Estos cambios están determinados por la contractilidad miocárdica, la orientación de las fibras, la elasticidad del tejido, la forma del corazón, la interacción de sus segmentos, las condiciones de

carga, la activación eléctrica y la perfusión miocárdica. En las primeras fases de la disfunción miocárdica, el movimiento del corazón suele ser anormal.^{9,10}

Durante la gestación una vez que se han producido los cambios estructurales en el periodo embrionario, el corazón fetal sigue creciendo por hiperplasia hasta el nacimiento, y posteriormente el crecimiento continúa por hipertrofia. Estos cambios deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar la función cardíaca fetal, ya que la contractilidad y la elasticidad siguen mejorando durante la segunda mitad del embarazo.^{9,11}

La función cardíaca está determinada por las condiciones de carga de volumen y presión; la precarga es la longitud del músculo antes de la contracción y depende del llenado ventricular (volumen sanguíneo al final de la diástole), el factor más importante que determina la precarga es el retorno venoso, mientras que la poscarga es la tensión contra la que debe contraerse el ventrículo y depende de la tensión máxima de la masa muscular del miocardio en la sístole final, la poscarga del ventrículo izquierdo está determinada por la presión de la aorta, mientras que la del ventrículo derecho por la presión de la arteria pulmonar.^{9,11}

Dado que la función principal del corazón es expulsar sangre para proporcionar una perfusión adecuada a los órganos y para lograrlo depende de la integridad estructural, la evaluación del flujo sanguíneo mediante el Doppler convencional y la morfometría cardíaca mediante el 2D o modo M, son herramientas para evaluar la función cardíaca fetal.⁷

Uno de los índices Doppler utilizado para evaluar la función diastólica es el cociente E/A, el Doppler permite evaluar el flujo sanguíneo que llena el ventrículo, este suele tener un patrón bifásico que refleja la onda E y A, este cálculo esencialmente refleja la relajación ventricular. Sin embargo se ha observado que este parámetro se ve fuertemente afectado por los movimientos respiratorios y fetales así como por taquicardia fetal y que un deterioro en la relajación puede verse reflejado en un aumento, disminución o pseudo normalidad de este cociente, lo que dificulta la interpretación de los hallazgos.¹²

De gran interés son los tiempos de contracción (ICT) y relajación isovolumétrica (IRT), el primero se define como el tiempo transcurrido desde el inicio de la contracción hasta el inicio de la apertura de la válvula aórtica, el segundo se define desde el cierre de la válvula aórtica hasta el inicio de la apertura de la válvula mitral.^{12,13}

Estos periodos se vuelven anormales en las primeras etapas de la disfunción, en particular el IRT reflejando un incremento en el tiempo requerido para la relajación apropiada del miometrio. Estos parámetros pueden evaluarse individualmente o en conjunto como el índice de rendimiento cardíaco (MPI o TEI), se considera que este es un marcador global muy sensible de la función cardíaca tanto sistólica como diastólica^{12,13}. También se ha propuesto el papel de la hemodinamia de los vasos fetales como marcadores tempranos de la enfermedad, en especial el ductus venoso (DV) refleja un deterioro de la relajación miocárdica.¹⁴

Varios estudios han evaluado la función cardíaca fetal en embarazadas con diabetes mellitus, Fouda y colaboradores en el 2013 publicaron una cohorte de 47 pacientes con diabetes pregestacional, 40 con diabetes gestacional y un grupo control de 32 embarazadas. El cociente E/A mitral y tricuspídeo fue menor en las pacientes con diabetes mellitus preexistente comparado con el grupo de diabetes gestacional ($P=0.007$ y $P=0.013$), pero no hubo diferencia estadísticamente significativa entre diabetes gestacional y el grupo control ($P=0.14$ y $P=0.102$). Tampoco se encontró una diferencia significativa en las fracciones de acortamiento de los ventrículos derecho e izquierdo entre los 3 grupos ($P=0.404$, 0.244 , 0.683 y 0.61 , 0.132 y 0.328 respectivamente).¹⁵

Dervisoglu, et al. En 2018, publicó un estudio de cohorte de 32 pacientes con diabetes pregestacional, 36 con diabetes gestacional y 42 controles, reportaron que la velocidad máxima de la onda E tricúspide y la relación E/A fueron significativamente menores en los grupos diabéticos (p

< 0,05). Los valores de E de la válvula tricúspide y la relación E/A fueron más bajos en el grupo diabético que en el grupo de control ($p < 0,05$).¹⁶

Patey en su cohorte de 21 embarazadas con diabetes pregestacional y gestacional encontraron que las pacientes con diabetes en comparación con el grupo control, tenían un mayor tiempo de relajación isovolumétrica del VI, 101 ms frente a 115 ms; y tiempo de contracción isovolumétrica del VD, 107 ms frente a 119 ms; $P < 0,001$ para todos, así como un menor índice de rendimiento miocárdico (MPI) medio del VI, 0,39 frente a 0,51; MPI medio del VD, 0,34 frente a 0,40; $P < 0,01$ para todos.¹⁷

Depla y colaboradores en una revisión sistemática y meta análisis del 2021 donde se incluyeron los estudios anteriores reportaron una disminución en el cociente E/A en embarazadas durante el tercer trimestre con diabetes mellitus pregestacional pero no en aquellas con diabetes gestacional (diferencia media de $- 0.09$ (95% CI, $- 0.15$ a $- 0.03$) y $- 0.01$ (95% CI, $- 0.02$ a 0.01) respectivamente). Y no encontraron una diferencia estadísticamente significativa en el MPI entre ambos grupos: 0.04 (95% CI, $- 0.01$ a 0.09) y 0.03 (95% CI, $- 0.01$ a 0.06) respectivamente.¹⁸

Algunos estudios han mostrado cambios significativos en la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media (ACM) del feto de madres diabéticas, la cohorte de Shabani, que incluyó 33 mujeres con DMG en el tercer trimestre encontró que aunque todos los parámetros Doppler medidos tenían valores más elevados en las gestantes con DMG, las diferencias no eran significativas entre los dos grupos de estudio; excepto el IP de la ACM izquierda, que era significativamente mayor en el grupo con DMG [2,07 (DE = 0,07) frente a 1,85 (DE = 0,74), $p = 0,03$].¹⁹

En otra cohorte, Qingsha y colaboradores, en el año 2021 evaluaron la función diastólica cardíaca fetal en 56 pacientes con diabetes gestacional, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IP de la ACM, de la arteria umbilical y en el ductus venoso en comparación con los controles ($P=0.327$, $P=0.4$, $P= 0.288$ respectivamente).²⁰

IV. Material y métodos:

Se revisaron los expedientes electrónicos de las pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, en base a los criterios en un paso de la IADSPG (Anexo 1) y que estuvieron en seguimiento por medicina materno fetal en el cubículo de diabetes, las cuales fueron citadas a una evaluación ecocardiográfica entre la semana 34 y 36 de embarazo (por fecha de última menstruación confiable, o ultrasonido de primer trimestre (longitud cefalo-caudal entre 45-84 mm) o un ultrasonido temprano del segundo trimestre).

La ecografía fue realizada por médicos materno fetales altamente capacitados para la evaluación cardíaca y utilizando un equipo Voluson E8 con transductor convexo abdominal 4C-RS 2D o transductor convexo volumétrico RAB2-6-RS 3D/4D, se midió la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, el intervalo AV y VA, el TEI izquierdo, el cociente E/A tricúspideo y mitral, así como el IP del ductus venoso, la arteria umbilical, y de la arteria cerebral media (ACM), de acuerdo a los parámetros establecidos en los anexos 2 y 3, los intervalos se reportaron en milisegundos, los vasos arteriales en índice de pulsatilidad (IP), mientras que la fracción de acortamiento del VI y VD, cociente E/A y TEI izquierdo fueron convertidos a Z-score mediante la siguiente calculadora: <http://parameterz.blogspot.com/or>.

Se separaron a las pacientes con diabetes gestacional en dos grupos, de acuerdo al control metabólico, se definió como buen control la última HbA1c menor del 6.5%, peso fetal estimado mayor al percentil 10 y menor al 90, o una circunferencia abdominal igual o menor al percentil 85, índice de líquido amniótico entre 5 y 25 cm o por máxima columna vertical entre 2-8 cm, cualquier desviación de uno de los parámetros se consideró como mal control.

Estos datos se recabaron de la última consulta del expediente electrónico de la cita de seguimiento en medicina materno fetal por el cubículo de diabetes, se recabaron además los datos de edad, número de gestas, partos, cesáreas, abortos, peso pregestacional, talla, IMC pregestacional y ganancia de peso durante el embarazo.

Para el análisis estadístico se empleó el programa IBM® SPSS® Statistics versión 29.0.1.0, las variables continuas se expresaron como media, mediana o moda de acuerdo con su distribución, las variables categóricas se expresaron como n y porcentaje, después de determinar la distribución normal de la población, se realizó la comparación de los grupos para las variables continuas con la prueba T-Student. Se tomó como una diferencia estadísticamente significativa un valor de $p \leq 0.05$.

V. Resultados.

Se recabó un total de 45 pacientes con diabetes gestacional que cumplieron con los criterios de inclusión, de las cuales se excluyeron 12 pacientes; 8 por una evaluación ecocardiográfica no satisfactoria, 1 por restricción del crecimiento fetal y 3 por falta de información en el expediente electrónico, para el análisis estadístico solo se incluyeron 33 pacientes con diabetes gestacional.

La edad media de las pacientes fue de 34.2 años, con un rango entre 24 y 43 años, el resto de las variables maternas se presentan en la tabla 1.

Variables maternas			
	Mínimo	Máximo	Media (DE)
Edad (años)	24	43	34.2 (5.3)
Gestas	1	8	3.0 (1.5)
Partos	0	4	0.7 (1.2)
Cesáreas	0	2	0.3 (0.5)
Abortos	0	3	0.8 (0.9)
Peso pregestacional (Kg)	49	115	74.4 (14.5)
Talla (metros)	1.37	1.69	1.56 (0.07)
IMC pregestacional	20	44	29.8 (5.3)
Aumento de peso (Kg)	-9.1	16	3.7 (4.7)
Semanas de gestación*	23.3	28.0	25.2 (1.3)
Glucosa en ayuno	75	139	96.3 (12.0)
Glucosa 1 hora posprandial	100	229	166.7 (38.3)
Glucosa 2 horas posprandial	88	221	135.2 (34.8)
Hemoglobina glicosilada	4.8	6.6	5.4 (0.4)

Tabla 1. Media, mínimos y máximos de variables demográficas maternas y diagnóstico de diabetes gestacional.

*Al momento del estudio.

El 97% (n=32) de las pacientes no tenía ninguna comorbilidad, solo una paciente tenía trombofilia, el 100% de las pacientes tenía terapia nutricional como tratamiento base, el 78.8% (n=26) además tenía tratamiento con metformina de las cuales una paciente tenía una dosis total diaria de 1275 miligramos, 3 pacientes (9.1%) una dosis de 1700 miligramos, y el otro 9.1% (n=3), 2550 gramos.

El 78.8% (n=26) no necesitó del uso de insulina, el resto (21.2%) requirió de la aplicación de insulina con una dosis mínima de 12 UI/día y máxima de 89 UI/día. En cuanto al control metabólico, el 72.7% (n=24) tuvo un adecuado control, mientras que el 27.3% (n=9) no lo tuvo según los criterios ultrasonográficos, los cuales se presentan en la tabla 2.

Parámetros ecográficos

	Mínimo	Máximo	Media (DE)
Fetometría promedio (semanas/días)	31.1	37.3	33.9 (1.7)
Circunferencia abdominal (mm)	262.8	338.8	300.1 (20.1)
Circunferencia abdominal (semanas de gestación)	30.3	37.5	33.9 (2.0)
Percentil de la circunferencia abdominal	2.0	96.0	56.6 (28.1)
Peso fetal estimado (gramos)	1648	3236	2362 (423.7)
Percentil del peso fetal estimado	10.0	85	47.9 (23.6)
Índice de líquido amniótico (cm)	8.1	36.0	13.1 (5.5)

Tabla 2. Medias de variables de parámetros ecográficos de las pacientes con diabetes gestacional.

Se separaron en dos grupos a las pacientes con diabetes gestacional según su control metabólico como en control y descontrol, se compararon las medias entre ambos grupos con la prueba T de Student. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el aumento de peso (diferencia de medias -4.6, P=0.01), en la glucosa en ayuno (diferencia de medias -9.9, P=0.008) y posprandial a la hora (diferencia de medias 0.4, P=0.02), así como en los niveles de hemoglobina glicosilada (diferencia de medias -0.3, P=0.01). Tabla 3

Comparación de características maternas

	Control (n=25)	Descontrol (n=9)	Diferencia de medias	IC 95%	Valor de P
Edad (años)	34.3	34.0	0.33	-4.0; 4.6	0.43
Peso pregestacional (Kg)	76.8	68.1	8.6	-2.7; 19.9	0.09
Talla (metros)	1.57	1.53	0.04	-0.01; 0.1	0.08
Aumento de peso (Kg)	2.4	7.0	-4.6	-8.5; - 0.61	0.01
IMC pregestacional	30.4	28.4	1.9	-1.8; 5.7	0.15
SDG al diagnóstico	25.3	24.9	0.3	-0.7; 1.5	0.23
Glucosa en ayuno	93.5	103.5	-9.9	-19.0; - 0.8	0.008
Glucosa 1 hora pp	166.8	166.4	0.4	-30.6; 31.5	0.02
Glucosa 2 horas pp	138.7	125.8	12.9	-14.9; 40.7	0.17
Hemoglobina glicosilada	5.3	5.7	-0.3	-0.6; 0.0	0.01

Tabla 3. Comparación de las características maternas entre pacientes con diabetes gestacional en control y sin control.

Kg; kilogramos.

IMC: Índice de Masa Corporal.

SDG; Semanas De Gestación.

Pp; posprandial.

En cuanto a la ecografía fetal básica, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes con diabetes gestacional en control y descontrol en las semanas de gestación por circunferencia abdominal (diferencia de medias -0.5, P=0.01) y su percentil (diferencia de medias -3.7, P=0.001), así como en el percentil del peso fetal estimado (diferencia de medias -7.4, P=0.009), el índice de líquido amniótico (diferencia de medias -4.4, P=<0.001) y el pool máximo (diferencia de medias -0.6, P=0.03).

Al comparar los parámetros de función cardíaca fetal solo se encontró una diferencia significativa en la relación E/A mitral (diferencia de medias 0.04, P=0.03) y su Z-score (diferencia de medias 1.4, P=0.04), no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para el resto de las variables. Tabla 4 y 5.

Comparación de medias de las variables ecográficas fetales

	Control (n=25)	Descontrol (n=9)	Diferencia de medias	IC 95%	Valor de P
Fetometría promedio (semanas/días)	33.7	34.4	-0.6	-2.1; 0.7	0.89
Circunferencia abdominal (mm)	299.2	302.5	-3.2	-19.5; 13.0	0.06
Circunferencia abdominal (semanas de gestación)	33.7	34.3	-0.5	-2.1; 1.06	0.01
Percentil de la circunferencia abdominal	55.6	59.3	-3.7	-26.4; 19.0	<0.001
Peso fetal estimado (gramos)	2318.2	2478.6	-160.3	-498.5; 177.8	0.27
Percentil del peso fetal estimado	45.4	52.9	-7.4	-26.9; 12.0	0.009
Índice de líquido amniótico (cm)	11.9	16.3	-4.4	-8.5; - 0.28	<0.001
Pool máximo	4.8	5.4	-0.6	-1.9; 0.6	0.03

Tabla 4. Comparación de medias de variables ecográficas fetales en pacientes con diabetes gestacional en control y sin control.

Mm; milímetros.
Cm; centímetros.

Comparación de medias de los parámetros de función cardíaca fetal

	Control (n=25)	Descontrol (n=9)	Diferencia de medias	IC 95%	Valor de P
Intervalo AV (ms)	109.8	105	4.8	-15.3; 25.0	0.98
Intervalo VA (ms)	300.6	321.2	-20.5	-67.2; 26.0	0.75
EA tricuspídeo	0.7	0.6	0.03	-0.04; 0.1	0.85
Z-score EA tricuspídeo	-0.5	-0.8	0.2	-0.3; 0.8	0.85
EA mitral	0.7	0.6	0.04	-0.02; 0.11	0.03
Z-score EA mitral	-0.9	-2.4	1.4	0.1; 2.8	0.04
FAVI (%)	39.9	43.8	-3.8	-14.4; 6.7	0.92
Z score FAVI	1.7	2.1	-0.3	-2.4; 1.6	0.44
TEI izquierdo	0.5	0.5	0.06	-0.03; 0.1	0.14
Percentil de TEI	84.5	80.4	4.0	-12.8; 21.0	0.72
IP AU	0.9	1.0	-0.04	-0.1; 0.09	0.69
Percentil IP AU	50.0	57.6	-7.5	-24.4; 9.4	0.54
IP ACM	1.8	1.8	0.07	-0.2; 0.3	0.80
Percentil IP ACM	54.3	54.5	-1.2	-25.8; 23.4	0.21

Tabla 5. Comparación de medias de los parámetros de función cardíaca fetal en pacientes con diabetes gestacional en control y sin control.

Ms; milisegundos.

FAVI: Fracción de Acortamiento del Ventrículo Izquierdo.

TEI: Índice de Rendimiento Miocárdico (MPI o TEI).

IP: Índice de Pulsatilidad.

En
mi

Variables maternas

	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	16	41	28.3	6.9
Gestas	1	5	3.6	1.0
Partos	0	2	0.2	0.5
Cesáreas	0	3	0.7	0.7
Abortos	0	2	0.5	0.8
Peso pregestacional (Kg)	45.0	87.0	65.0	11.6
Talla (metros)	1.45	1.77	1.57	0.07
IMC pregestacional	18.4	36.6	25.6	4.2
Aumento de peso (Kg)	-5.5	18.0	7.9	5.1

Tabla 6. Media, mínimos, máximos y desviación estándar de las variables demográficas maternas de las pacientes control.

*DE: desviación estándar.

Se compararon los grupos de diabetes gestacional tanto en control como en descontrol metabólico con el grupo sin diabetes gestacional, los grupos fueron heterogéneos, tabla 7. El 87.5% de las pacientes no tenía ninguna comorbilidad, el 12.5% (n=2) tenía miomatosis uterina y el otro 12.5% (n=2) antecedente de VPH.

Comparación entre el grupo con diabetes gestacional y sin diabetes

	Con diabetes (n=33)	Sin diabetes (n=30)	Diferencia de medias	IC 95%	Valor de P
Edad (años)	34.2	28.3	5.9	2.8; 9.0	<0.001
Peso pregestacional (Kg)	74.4	65.0	9.4	2.7;16.2	0.006
Talla (metros)	1.56	1.57	-0.01	-0.05;0.02	0.4
IMC pregestacional	29.8	25.6	4.2	1.9; 6.5	<0.001
Aumento de peso (Kg)	3.7	7.9	-4.1	-6.8; -1.5	0.002
Semanas de gestación	34.7	34.8	-0.13	-0.5; 0.2	0.4

Tabla 7. Comparación de medias de las características maternas en pacientes con y sin diabetes gestacional.

Al comparar el grupo de diabetes gestacional vs sin diabetes gestacional, se encontró que la circunferencia abdominal en milímetros (300.1 vs 294.4), las semanas de gestación por circunferencia abdominal (33.9 vs 33.2), el percentil de la circunferencia abdominal (56.6 vs 50.0), el peso fetal estimado (2362 vs 2199.7) y su percentil (47.5 vs 41.5) fueron mayores en el grupo con diabetes vs el grupo sin diabetes, sin embargo estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos (P=0.3, P=0.4, P=0.2, P=0.1, P=0.1, P=0.1, respectivamente). Tabla 8.

En cuanto a la función cardíaca fetal entre las pacientes con y sin diabetes gestacional, se encontró un mayor intervalo AV (108.5 vs 98.9 ms, P=<0.001) y VA (306.2 vs 302.7 ms, P=<0.001), así como una menor relación E/A de la válvula tricúspide (P=0.03), su Z-score (P=0.05) y del índice de TEI

izquierdo (P=0.01). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el resto de los parámetros. Tabla 9

Comparación entre el grupo con diabetes gestacional y sin diabetes

	Con diabetes (n=33)	Sin diabetes (n=30)	Diferencia de medias	IC 95%	Valor de P
Fetometría promedio (semanas/días)	33.9	33.4	0.5	-0.3; 1.4	0.3
Circunferencia abdominal (mm)	300.1	294.3	5.7	-3.8;15.4	0.4
Circunferencia abdominal (semanas de gestación)	33.9	33.2	0.6	-0.2;1.6	0.2
Percentil de la circunferencia abdominal	56.6	50.0	6.6	-6.0; 19.3	0.1
Peso fetal estimado (gramos)	2362.0	2199.7	162.2	-31.8;356.4	0.1
Percentil del peso fetal estimado	47.9	41.5	6.3	-4.5;17.2	0.1
Índice de líquido amniótico (cm)	13.1	13.1	0.0	-2.5;2.5	0.7
Pool máximo	4.9	5.1	-0.1	-0.9; 0.6	0.9

Tabla 8. Comparación de medias de variables ecográficas fetales en pacientes con y sin diabetes gestacional.

Comparación de medias de los parámetros de función cardíaca fetal

	Con diabetes (n=33)	Sin diabetes (n=30)	Diferencia de medias	IC 95%	Valor de P
Intervalo AV (ms)	108.5	108.2	0.34	-10.3;11.0	0.002
Intervalo VA (ms)	306.2	295.5	10.6	-12.9; 34.2	0.004
EA tricuspídeo	0.72	0.67	0.04	0.001;0.08	0.03
Z-score EA tricuspídeo	-0.65	-1.0	0.38	0.04; 0.71	0.05
EA mitral	0.70	0.74	-0.03	-0.08; 0.006	0.1
Z-score EA mitral	-1.37	-0.75	-0.62	-1.3; 0.1	0.1
FAVI (%)	41.0	54.0	-13.0	-20.0; -6.0	0.5
Z score FAVI	1.88	4.31	-2.4	-3.8; -0.9	0.2
TEI izquierdo	0.57	0.54	0.03	-0.01;0.09	0.01
Percentil de TEI	83.4	83.0	0.39	-9.1; 9.9	0.2
IP AU	0.97	0.95	0.02	-0.06; 0.1	0.4
Percentil IP AU	52.0	50.6	1.45	-8.9;11.8	0.7
IP ACM	1.8	1.7	0.14	-0.03; 0.3	0.3
Percentil IP ACM	53.6	37.8	15.8	0.5; 31.0	0.7
IP DV	0.45	0.42	0.03	-0.06;0.1	0.09
Percentil IP DV	38.8	36.1	2.7	-13.2; 18.4	0.1

Tabla 9. Comparación de medias de los parámetros de función cardíaca fetal en pacientes con diabetes gestacional y sin diabetes.

Ms; milisegundos.

FAVI: Fracción de Acortamiento del Ventrículo Izquierdo.

TEI: Índice de Rendimiento Miocárdico (MPI o TEI).

IP: Índice de Pulsatilidad.

VI. Discusión.

La hiperglucemia materna puede tener un impacto importante en el desarrollo cardiovascular fetal, incluyendo defectos estructurales y alteraciones en la función cardíaca fetal. El objetivo principal de este estudio fue medir los parámetros de función cardíaca fetal en pacientes con diabetes gestacional y sin diabetes, así como si existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y como un subanálisis entre pacientes con diabetes gestacional en control y sin control.

Se utilizó el cociente E/A tricuspídeo y mitral para evaluar el componente diastólico del ciclo cardíaco lo que refleja la capacidad de relajación miocárdica, la función sistólica se valoró con la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, la función global (sistólica y diastólica) se evaluó con el índice de TEI. La hemodinamia de los vasos fetales se valoraron como marcadores tempranos de alteraciones funcionales, en especial el ductus venoso (DV) el cual ha reflejado un deterioro de la relajación miocárdica. Pocos estudios han reportado un aumento de la frecuencia cardíaca fetal en pacientes con diabetes gestacional, por lo que se incluyeron los intervalos AV y VA.

Varios estudios han evaluado la función cardíaca fetal en embarazadas con diabetes gestacional, sin embargo, no se han estratificado los resultados según su control metabólico. En este estudio, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes con diabetes gestacional en control y descontrol con un aumento de peso durante el embarazo en las pacientes con descontrol ($P=0.01$), las pacientes que tuvieron descontrol metabólico tuvieron un mayor nivel de glucosa en ayuno en la CTGO, por arriba de 100 mg/dL ($P=0.008$). También se observó una diferencia significativa entre la glucosa posprandial a la hora ($P=0.02$), así como en los niveles de hemoglobina glicosilada ($P=0.01$), sin embargo estas diferencias no son clínicamente significativas.

Al comparar los parámetros de función cardíaca fetal entre los fetos de pacientes con diabetes gestacional en control vs descontrol, se encontró una diferencia significativa en la relación E/A mitral ($P=0.03$) y su Z-score ($P=0.04$), no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para el resto de las variables.

Al comparar los parámetros de función cardíaca fetal entre pacientes con y sin diabetes gestacional, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los intervalos AV y VA, (108.5 vs 98.9 ms, $p<0.001$) y VA (306.2 vs 302.7 ms, $p<0.001$), lo que se pudiera reflejar en una disminución de la frecuencia cardíaca fetal, sin llegar a ser clínicamente significativo. Al igual que en el estudio de Fouda, no se encontró una diferencia significativa en las fracciones de acortamiento del ventrículo izquierdo entre los 2 grupos ($P=0.8$). Sin embargo la relación E/A valvular tricuspídea fue menor en el grupo de diabetes gestacional vs sin diabetes ($P=0.03$) y su Z-score ($P=0.05$), no así en el E/A mitral ($P=0.1$), similar a lo reportado por Dervisoglu en el que la relación E/A también fue más baja en el grupo diabético que en el grupo control.

El índice de TEI izquierdo fue menor en el grupo de diabetes ($P=0.01$), a diferencia de la revisión sistemática y meta análisis de Depla en el que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

Al comparar los parámetros hemodinámicos, el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical ($P=0.9$) y la ACM ($P=0.7$) fue mayor en el grupo con diabetes gestacional, similar a lo reportado en la cohorte de Shabani, sin embargo al igual que lo reportado por el autor en su estudio, esta diferencia no fue ni estadísticamente ni clínicamente significativas. Tampoco hubo diferencia en el índice de pulsatilidad del ductus venoso ($P=0.1$) igual a lo reportado por Qingsha.

El intervalo AV y VA ($P<0.001$ para ambos) fue mayor en las pacientes con diabetes gestacional, lo que se traduce en una frecuencia cardíaca fetal menor a la de los fetos de madres sin diabetes.

La fortaleza de este estudio es que a diferencia de otros autores se compararon a las pacientes con diabetes gestacional según su control metabólico, una desventaja es que al tratarse de un estudio piloto el tamaño de la muestra es reducido.

VII. Conclusión

Parece ser que en pacientes con diabetes gestacional, la función cardíaca fetal diastólica está disminuida en aquellas pacientes con pobre control metabólico, aunque la función global no se modifica. Sin embargo al comparar el grupo de diabetes gestacional vs sin diabetes existe una tendencia a que los fetos de madres con diabetes tienen una menor frecuencia cardíaca fetal, así como una disminución en la función diastólica y global. Sin embargo la información es limitada por tratarse de un estudio piloto, se requiere de un estudio con una muestra mayor, para ver si los resultados siguen siendo reproducibles.

Aún queda por ver si estos hallazgos son clínicamente significativos, también haría falta un seguimiento a los recién nacidos para valorar si estas diferencias tienen alguna repercusión en la vida posnatal.

Existen similitudes en cuanto a los resultados con otros estudios, aunque también discrepancias, esto puede deberse a que la evaluación ecocardiográfica fetal es compleja debido al tamaño del corazón fetal, a su alta frecuencia cardíaca y a la distancia a la que se encuentra del transductor, requiere de un entrenamiento especializado y experiencia del operador, así como del tiempo apropiado para la exploración, además de que los valores pueden modificarse por variaciones en la respiración fetal o movimientos fetales.

VIII. Anexos.

Anexo 1. Criterios diagnósticos de diabetes gestacional.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES GESTACIONAL IADSPG	
Criterio	Valor diagnóstico.
Ayuno.	92 mg/dL.
1 hora.	180 mg/dL.
2 horas.	153 mg/dL.

Curva de tolerancia a la glucosa oral con carga de 75 gramos.
Un solo valor alterado hace el diagnóstico.

Anexo 2. Técnica para la medición de parámetros de función cardíaca fetal.

PARÁMETRO	TÉCNICA
Intervalo PR (AV)	En un corte de 4 cámaras, vista apical, con Doppler pulsado se mide el intervalo entre el inicio de la onda A de la válvula mitral hasta el inicio del flujo de salida de la válvula aórtica, en milisegundos ²¹ .
Intervalo VA	En un corte de 4 cámaras, vista apical, con Doppler pulsado se mide el intervalo entre el inicio del flujo de salida de la válvula aórtica y el inicio de la onda A, en milisegundos ²¹ .
Fracción de acortamiento VI	En un corte de 4 cámaras, en una vista transversal en modo M a la altura de los músculos papilares de la válvula mitral se calcula con la siguiente fórmula ²² : $\frac{EDD-ESD}{EDD}$ EDD: diámetro al final de la diástole. ESD: diámetro al final de la sístole.
Relación E/A	En un corte de 4 cámaras, vista apical, con Doppler pulsado, por debajo de las válvulas atrioventriculares. La relación se obtiene mediante la división de las velocidades máximas de la onda E sobre la A. la onda E (diástole temprana o pasiva) representa la relajación miocárdica y la presión negativa del ventrículo. La onda A (diástole activa, auricular o diástole tardía) representa la contracción auricular durante el llenado ventricular ²³ .

MPI (índice de rendimiento cardíaco)	Corte de 5 cámaras, volumen de muestra Doppler pulsado en la pared medial de la aorta ascendente incluyendo la aorta y la válvula mitral. El MPI se calcula como (ICT + IRT)/ET. ICT: desde el cierre de la válvula mitral hasta la apertura de la válvula aórtica. IRT: desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral. ET: desde la apertura hasta el cierre de la aorta ²³ .
--------------------------------------	---

Anexo 3. Técnica para la medición de flujometría fetal.

HEMODINAMIA	AU	AC	DV
Región	Asa libre a más de 5 cm de inserción	Corte axial base cráneo	Corte sagital o axial del feto
Volumen muestra	2-3mm	1-2mm	1-2mm
Insonación	<30°	0°	0°
Número ondas	3 a 5	3 a 5	3 a 5
Filtros	Mínimos	70 Hz	70 Hz
PRF	3-5 Hz	1.3-1.8 Hz	1.3-1.8 Hz
Velocidad	20-40 cm/s	20-40 cm/s	40-60 cm/s

Anexo 4. Definición operacional de las variables.

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Intervalo PR (AV)	Cuantitativa continua	Período comprendido entre el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS	Medida entre el inicio de la onda A de la válvula mitral hasta el inicio del flujo de salida de la válvula aórtica, en milisegundos.	Milisegundos
Intervalo VA	Cuantitativa continua	Período comprendido entre el inicio del complejo QRS al inicio de la onda P	Medida entre el inicio del flujo de salida de la válvula aórtica y el inicio de la onda A, en milisegundos.	Milisegundos
Fracción de acortamiento o VI	Cuantitativa continua	Es aquella que mide el acortamiento sistólico de las fibras circunferenciales del ventrículo izquierdo	En un corte de 4 cámaras, en una vista transversal en modo M a la altura de los músculos papilares de la válvula mitral se calcula con la siguiente fórmula: $\frac{EDD-ESD}{EDD}$ EDD: diámetro al final de la diástole. ESD: diámetro al final de la sístole.	Z-Score
Relación E/A	Cuantitativa continua	Relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular	Es la división de las velocidades máximas de la onda E sobre la A. la onda E (diástole temprana o pasiva) representa la relajación	Z-Score

			miocárdica y la presión negativa del ventrículo. La onda A (diástole activa, auricular o diástole tardía)	
Índice TEI	Cuantitativa continua	Índice que permite hacer una estimación global tanto de la función sistólica como diastólica ventricular.	El MPI se calcula como: (ICT + IRT)/ET ICT: desde el cierre de la válvula mitral hasta la apertura de la válvula aórtica. IRT: desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral. ET: desde la apertura hasta el cierre de la aorta.	Z-Score
Diabetes gestacional	Cualitativa nominal dicotómica	Padecimiento caracterizado por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo	Control: automonitoreo de glucosa capilar del 80%, HbA1c < 6.5%, PFE > p10 y < p90, CA < p85, ILA entre 5 y 25 cm o por máxima columna vertical entre 2-8 cm. Descontrol: cualquier desviación de uno o más de los parámetros de los parámetros de control.	Control y descontrol

IX. Bibliografía.

- 1.- Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.
- 2.- Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, Kleinman CS, Wassink S, Visser GH, Meijboom EJ. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. *Herz.* 2010 Jan;35(1):19-26. doi: 10.1007/s00059-010-3244-3. Epub 2010 Feb 9. PMID: 20140785.
- 3.- Gardiner HM, Pasquini L, Wolfenden J, Kulinskaya E, Li W, Henein M. Increased periconceptual maternal glycated haemoglobin in diabetic mothers reduces fetal long axis cardiac function. *Heart.* 2006 Aug;92(8):1125-30. doi: 10.1136/hrt.2005.076885. Epub 2005 Nov 8. PMID: 16278273; PMCID: PMC1861086.
- 4.- Gandhi JA, Zhang XY, Maidman JE. Fetal cardiac hypertrophy and cardiac function in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1132-6. doi: 10.1016/0002-9378(95)91339-4. PMID: 7485306.
- 5.- Kozák-Bárány A, Jokinen E, Kero P, Tuominen J, Rönnemaa T, Välimäki I. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early Hum Dev.* 2004 Apr;77(1-2):13-22. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2003.11.006. PMID: 15113627.
- 6.- Manderson JG, Mullan B, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, McCance DR. Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. *Diabetologia.* 2002 Jul;45(7):991-6. doi: 10.1007/s00125-002-0865-y. Epub 2002 Jun 12. PMID: 12136397.
- 7.- Lee W, Allan L, Carvalho JS, Chaoui R, Copel J, Devore G, Hecher K, Munoz H, Nelson T, Paladini D, Yagel S; ISUOG Fetal Echocardiography Task Force. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):239-42. doi: 10.1002/uog.6115. PMID: 18663769.

- 8.- Chapter 3 - Anatomical photo representations for cardiac imaging training, Editor(s): Kalpana Chauhan, Rajeev Kumar Chauhan, Image Processing for Automated Diagnosis of Cardiac Diseases, Academic Press, 2021, Pages 35-48, ISBN 9780323850643, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85064-3.00005-4>.
- 9.- Eckersley, L, Hornberger, LK. Cardiac function and dysfunction in the fetus. *Echocardiography*. 2017; 34: 1776– 1787. <https://doi.org/10.1111/echo.13654>.
- 10.- Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006 Jan 28;367(9507):356-67. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68074-4. PMID: 16443044.
- 11.- Sedmera D. Function and form in the developing cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2011 Jul 15;91(2):252-9. doi: 10.1093/cvr/cvr062. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21367775.
- 12.- Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde J, A, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla-Ramirez J: Evaluation of Conventional Doppler Fetal Cardiac Function Parameters: E/A Ratios, Outflow Tracts, and Myocardial Performance Index. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:22-29. doi: 10.1159/000330792.
- 13.- Crispi F, Gratacós E. Fetal cardiac function: technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(1-2):47-64. doi: 10.1159/000338003. Epub 2012 May 17. PMID: 22614129.
- 14.- Wong SF, Petersen SG, Idris N, Thomae M, McIntyre HD. Ductus venosus velocimetry in monitoring pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Sep;36(3):350-4. doi: 10.1002/uog.7744. PMID: 20617505.
- 15.- Fouda UM, Abou ElKassem MM, Hefny SM, Fouda RM, Hashem AT. Role of fetal echocardiography in the evaluation of structure and function of fetal heart in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Apr;26(6):571-5. doi: 10.3109/14767058.2012.743521. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23176302.
- 16.- Dervisoglu P, Kosecik M, Kumbasar S. Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the fetal heart: a cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol*. 2018 Apr;38(3):408-412. doi: 10.1080/01443615.2017.1410536. Epub 2018 Jan 21. PMID: 29355062.
- 17.- Patey O, Carvalho JS, Thilaganathan B. Perinatal changes in fetal cardiac geometry and function in diabetic pregnancy at term. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Nov;54(5):634-642. doi: 10.1002/uog.20187. Epub 2019 Oct 8. PMID: 30520203.
- 18.- Depla AL, De Wit L, Steenhuis TJ, Slieker MG, Voormolen DN, Scheffer PG, De Heus R, Van Rijn BB, Bekker MN. Effect of maternal diabetes on fetal heart function on echocardiography: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Apr;57(4):539-550. doi: 10.1002/uog.22163. PMID: 32730637; PMCID: PMC8048940.
- 19.- Shabani Zanjani M, Nasirzadeh R, Fereshtehnejad SM, Yoonesi Asl L, Alemzadeh SA, Askari S. Fetal cerebral hemodynamic in gestational diabetic versus normal pregnancies: a Doppler velocimetry of middle cerebral and umbilical arteries. *Acta Neurol Belg*. 2014 Mar;114(1):15-23. doi: 10.1007/s13760-013-0221-7. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23797352.
- 20.- Hou Q, Yan F, Dong X, Liu H, Wu J, Li J, Ding Y. Assessment of fetal cardiac diastolic function of gestational diabetes mellitus using dual-gate Doppler. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 16;100(28):e26645. doi: 10.1097/MD.00000000000026645. PMID: 34260564; PMCID: PMC8284756.
- 21.- Phoon CK, Kim MY, Buyon JP, Friedman DM. Finding the "PR-fect" solution: what is the best tool to measure fetal cardiac PR intervals for the detection and possible treatment of early conduction disease? *Congenit Heart Dis*. 2012 Jul-Aug;7(4):349-60. doi: 10.1111/j.1747-0803.2012.00652.x.
- 22.- Tissot C, Singh Y and Sekarski N (2018) Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function— For the Neonatologist and Pediatric Intensivist. *Front. Pediatr*. 6:79. doi: 10.3389/fped.2018.00079.
- 23.- Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde J, A, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla-Ramirez J: Evaluation of Conventional Doppler Fetal Cardiac Function Parameters: E/A Ratios, Outflow Tracts, and Myocardial Performance Index. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:22-29. doi: 10.1159/000330792.