

ARTÍCULO ORIGINAL

Índice de función miocárdica fetal en hijos de madres con diabetes mellitus pregestacional

Fetal myocardial function index in children of pregestational diabetes mellitus mothers

Dr. Isaac Gómez¹Dr. Jenny Reina²Dra. Carmen Sarmiento³Dra. Mireya González⁴Dr. Jeiv Gómez⁵Dr. Carlos Cabrera⁶

Fecha de recepción: 20 de agosto 2019

Fecha de aceptación: 13 de diciembre 2019

RESUMEN

Se realiza estudio prospectivo, descriptivo, transversal para evaluar las alteraciones del índice de función miocárdica del ventrículo izquierdo en fetos de gestantes con diabetes mellitus pregestacional que acudieron al Servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios, Caracas, Venezuela, entre julio-diciembre 2018. Se incluyó 30 gestantes entre 28 y 32 semanas, de 15 años o más, con diabetes mellitus pregestacional. El índice de función miocárdica del ventrículo izquierdo estuvo entre 0,44 y 0,51 en 56% de los casos; fue mayor al p95 en 73%. El valor promedio fue $0,41 \pm 0$ a las 28 semanas y $0,49 \pm 0$ a las 32 semanas. Se observó que 43 % de los fetos con 28 semanas, 60 % de los de 29 semanas, 80 % de los de 30 semanas, 85% de los de 31 semanas y 100 % de los de 32 semanas, tenían un índice de función miocárdica mayor al p95. Hubo 11 pacientes (36%) con buen control glucémico. De ellas, 72 % tuvieron un índice de función miocárdica fetal entre 0,28 y 0,43, menor al p95, con un promedio de $0,38 \pm 0,066$; 100 % (n=19) de las pacientes con mal control glucémico, presentaron índice de función miocárdica fetal mayor al p95, con un promedio de $0,50 \pm 0,035$. Se concluye que el índice de función miocárdica del ventrículo izquierdo en fetos de gestantes con diabetes mellitus pregestacional, está con frecuencia por encima del p95, incrementándose a medida que aumenta la edad gestacional y la falta de control glucémico.

PALABRAS CLAVE: Índice de función miocárdica fetal, Diabetes mellitus pregestacional

ABSTRACT

A prospective, descriptive, cross-sectional study is carried out to evaluate the left ventricle myocardial function index changes in fetuses of pregestational diabetes mellitus pregnant women who were admitted to the Concepción Palacios Maternity Hospital, Caracas, Venezuela. Patients were assisted at the Maternal Fetal Medicine Service from July to December 2018. Thirty pregestational diabetes mellitus pregnant women between 28 and 32 weeks, aged 15 years or older were included. Left ventricle myocardial function index was between 0.44 and 0.51 in 56% of cases; higher than p95 in 73%. The average value was 0.41 at 28 weeks and 0.49 at 32 weeks. 43% of 28 weeks fetuses, 60% of those of 29 weeks, 80% of those of 30 weeks, 85% of those of 31 weeks and 100% of those of 32 weeks, had a myocardial function index greater than p95. There were 11 patients (36%) with good glycemic control. 72% of them had a fetal myocardial function index between 0.28 and 0.43, lower than p95, with an average of 0.38; 100% (n = 19) of patients with poor glycemic control had a fetal myocardial function index greater than p95. It is concluded that fetal left ventricle myocardial function index of pregestational diabetes mellitus pregnant women is often above p95. Score increases with gestational age progression and

1. Gineco Obstetra. Especialista en Medicina Materno Fetal.

2. Gineco Obstetra. Especialista en Medicina Materno Fetal. Adjunto al Servicio de Medicina Materno Fetal.

3. Gineco Obstetra. Especialista en Medicina Materno Fetal. Coordinadora Programa de Medicina Perinatal.

4. Gineco Obstetra. Past. Directora Programa Especialización Obstet. Ginecol..

5. Gineco Obstetra. Especialista en Medicina Materno Fetal. Coord. Invest. Programa Medicina Materno Fetal.

6. Gineco Obstetra. PhD. Director Programa Especialización Medicina Materno Fetal.

Caracas, Venezuela

lack of glycemic control.

KEYWORDS: Fetal myocardial function index. Pregestational diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La función cardíaca fetal se estudia hoy en condiciones específicas tales como: síndrome de mala adaptación placentaria, restricción del crecimiento fetal y macrosomía, diabetes materna pre o gestacional, arritmias e hidrops, en cardiopatías estructurales o cuando el corazón es desplazado de su posición con repercusión en su función, en casos de hernia diafragmática o masas intratorácicas pulmonares, anomalías vasculares supra o infra diafragmáticas que comprometen el funcionamiento cardíaco, infecciones perinatales, anemia fetal, seguimiento funcional por los efectos de drogas o medicamentos analgésicos y/o antiinflamatorios, con potencial de alterar la dinámica de flujos pulmonares, así como en todas aquellas complicaciones propias al embarazo gemelar monocorial como el síndrome de transfusión feto fetal, restricción selectiva y secuencia anemia-policitemia, establecer riesgo neurológico derivado de cardiopatías y riesgo cardiovascular a largo plazo.(1)

En 1995, Teiet al., (2) introdujeron un nuevo índice que refleja la función sistólica y diastólica. El índice de función miocárdica, definido como la suma del tiempo de contracción isovolumétrica (TCI) y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRI) dividido entre el tiempo de eyección (TE). Dentro del índice, el tiempo de contracción isovolumétrica refleja la función sistólica, mientras que el tiempo de relajación isovolumétrica evalúa la función diastólica. Se ha reportado que, en adultos con disfunción ventricular, se encuentra una prolongación del tiempo de contracción isovolumétrica y del tiempo de relajación isovolumétrica, así como, disminución del tiempo de eyección.

La diabetes pregestacional es un factor de riesgo mayor para la enfermedad cardíaca fetal, inicialmente la investigación se centró en el incremento del riesgo de cardiopatía congénita y cardiomiopatía fetal. Actualmente, se reconoce que la diabetes mellitus pregestacional puede afectar el corazón fetal de múltiples maneras, incluyendo malformaciones cardíacas, cardiomiopatía hipertrófica, deterioro funcional (incluso en ausencia de alteraciones estructurales) y finalmente secuelas cardiovasculares a largo plazo.(3-6) El riesgo teratogénico de la

diabetes pregestacional sobre el embarazo, es alto, comparado con la población general, con incidencia de malformaciones cardíacas fetales hasta de 8,5 % en aquellos embarazos con mal control glucémico. (7,8) Debido al alto riesgo de malformaciones cardíacas, se debe estudiar a los fetos de madres con diabetes pregestacional, por medio de ecocardiografía fetal, desde etapas tempranas del embarazo, pese a la controversia sobre su utilidad en caso de cribado obstétrico negativo para cardiopatía estructural, por la presencia de efectos de la diabetes pregestacional que van más allá de la enfermedad estructural.(9-11)

Las cardiopatías congénitas son una de las principales causas de mortalidad infantil, con una incidencia estimada de 4 - 13 por 1000 nacidos vivos, con una asociación de hasta 42 % con las muertes infantiles. (12-15) Las anomalías cardíacas se encuentran entre las anomalías que más frecuentemente se pasaron por alto en la ecografía prenatal, cuya detección oportuna pudiera mejorar los resultados perinatales. (16-21) La diabetes mellitus (DM) es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud del mundo, con prevalencia estimada en Latinoamérica de 9,2%. De los 371 millones de adultos que viven con diabetes en el mundo, 26 millones (7%) residen en Latinoamérica. En Venezuela, se ha reportado una prevalencia variable entre 6,5-10%. La prevalencia de la diabetes pregestacional durante el embarazo ha sido reportada como menor del 1%. (21-23)

Desde el estudio de Teiet al.,(2) en 1995, el índice de rendimiento miocárdico se estableció como un índice Doppler no invasivo, simple, fácilmente registrable, de la función cardíaca global, correlacionado con la medición invasiva de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo.

Tsutsuniet al.,(24) en 1999, Falkensammer et al.,(25) así como Eidem et al.,(26) en 2001, propusieron, la utilidad del índice de función miocárdica, como un método para estimar los cambios adaptativos en la función cardíaca fetal en el embarazo. Friedman et al., (27) en 2003, sugirieron que el índice de función miocárdica (IFM) en el ventrículo izquierdo podría evaluarse a partir de una sola forma de onda Doppler, con la ventaja de estimar individualmente el tiempo de contracción isovolumétrica (TCI) y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRI), sin cambios a lo largo de la gestación. Raboisson et al.,(28) propusieron la utilización del eco de la apertura de la válvula aórtica

como un punto de referencia para estimar mejor los límites entre los periodos de tiempo del cálculo del IFM. Wong et al.,(29) en 2003, evaluaron la función cardíaca de fetos de madres con diabetes mellitus pregestacional con mal control glucémico, entre las 30 a 32 semanas, concluyendo, que los fetos de madres diabéticas mal controladas ($HbA1c > 6,5\%$) tenían una relación E/A más baja, probablemente debido a acidosis, disfunción cardíaca no hipertrófica o policitemia. Hernández-Andrade et al., (30-31) en 2005 y 2007, propusieron una modificación (IFM-MOD) con la evaluación de la válvula mitral, mejorando su reproducibilidad y elaboraron tablas de valores de rango de normalidad entre las 19 a 39 semanas. Hallazgos de estudios como el realizado en el año 2008 por Hatém et al., (32) en el que se encuentra alteración de la función cardíaca fetal independientemente de la presencia o ausencia de hipertrofia miocárdica, fueron correlacionados con el IFM en gestantes con diabetes mellitus pregestacional en contraste con los valores de la población normal, así como la predicción de resultados perinatales adversos por Russel et al, Turán et al., Cruz-Martínez et al., Figueroa et al., Bhorat et al., Sanhal et al., y Pilania et al., respectivamente en el período 2008-2016. (33-39)

La historia natural del deterioro cardiovascular fetal inicia con señales que muestran disfunción diastólica (alteraciones de flujos auriculoventriculares, principalmente izquierdo, cambios iniciales en el ístmo aórtico y alteraciones de venas precordiales o pulmonares), progresando a cambios sistólicos (alteración en fracción de acortamiento (FA), fracción de eyección (FE), índice de función miocárdica, y gasto cardíaco (GC)), para luego comprometer la función sístole-diastólica global que puede evidenciarse con compromiso del gasto cardíaco combinado (GCC), alteración de la frecuencia cardíaca fetal (FCF), pérdida de la relación cardiorácica (CT), aparición de derrames e hidrops, para producir finalmente pérdida de los mecanismos de compensación, isquemia, infarto y óbito. Todo dependerá del factor etiológico involucrado, y las características particulares de la noxa, como serían duración, tiempo e intensidad, y por supuesto si el corazón es estructuralmente normal o anormal o si la disfunción obedece a un problema placentario, cardíaco o extracardíaco.(40)

Hoy en día, se impone realizar ecocardiografía fetal por niveles de complejidad y por trimestres. Se mantiene una ventana clásica de exploración entre las

18 y 24 semanas, que se ha ido desplazando hacia la aproximación precoz (12 a 16 semanas), cada vez más necesaria, manteniendo la observación tardía (arriba de 32-34 semanas), cuando de nuevo existe interés funcional y/o morfológico para evaluar el órgano siguiendo indicaciones estandarizadas. Las cardiopatías congénitas tienen un carácter progresivo y hasta evolutivo y eso también obliga a evaluar el corazón fetal en varios momentos, puesto que los signos morfológicos y los cambios funcionales son dinámicos. El IFM se introdujo a la ecocardiografía fetal, después de ser extrapolado exitosamente a la cardiología pediátrica y neonatal, usando la metodología originalmente propuesta.(2, 26, 40-44) La evaluación cardíaca funcional fetal, es una parte crucial de la evaluación de los fetos de alto riesgo, incluyendo los fetos de madres diabéticas. La disfunción diastólica ventricular puede estar presente en ausencia de hipertrofia del tabique interventricular. El reconocimiento de los cambios tempranos y sutiles puede ser útil en el manejo y mejora de los resultados perinatales. Los patrones de flujo de las válvulas mitral y tricúspide, describen las características de la precarga, han sido ampliamente estudiados y son conocidos por cambiar con la edad gestacional. La onda E, que representa el llenado ventricular pasivo que se incrementa con la edad gestacional. La onda A, que describe el llenado ventricular activo, relacionada a la contracción auricular, permanece estable durante todo el embarazo. El IFM representa la función global. (45)

La evaluación de la función ventricular derecha es muy importante en la evaluación del feto debido a que en la circulación fetal, el ventrículo derecho es el ventrículo dominante. La función ventricular izquierda puede evaluarse mediante la fracción de eyección o la fracción de acortamiento. Sin embargo, las técnicas de imagen para la evaluación del ventrículo derecho han sido limitadas, debido a la complejidad geométrica de dicho ventrículo. Por lo tanto, el IFM o índice Tei, es una herramienta útil para la evaluación cardíaca fetal (46-49), porque combina la función sistólica y diastólica, es técnicamente fácil de obtener con alta reproducibilidad. Debido a que la evaluación de la función ventricular derecha ha sido difícil, el índice Tei tiene un valor potencial para la evaluación del miocardio fetal.

La literatura disponible (24-27, 31) tiene una amplia variación de los valores de referencia del índice de

función miocárdica para la evaluación de la función ventricular izquierda. En general valores de IFM superiores a 0,42 deben considerarse sugestivos de mal funcionamiento cardíaco.(45) Cada vez son más los estudios que tratan de introducir al índice Tei como parte de la evaluación fetal en diversas afecciones (50-54) Hernández-Andrade et al.,(54) encontraron un lugar para el índice Tei como un predictor independiente de muerte perinatal en fetos pretérmino con restricción del crecimiento intrauterino, con una exactitud similar a la del flujo del ductus venoso.

Los fetos de madres diabéticas tienen más riesgo de morbilidad y muerte. La incidencia de cardiopatías congénitas es similar entre las madres con diabetes pregestacional y diabetes gestacional. El tratamiento efectivo de estas pacientes mejora los resultados perinatales a corto y a largo plazo. En ausencia de defectos cardíacos estructurales, los fetos de madres diabéticas pueden tener anomalías en la función cardíaca, las cuales recientemente han ganado importancia y pueden ser encontradas incluso en condiciones de buen control glucémico. Ha sido previamente reportado que la hipertrofia del tabique interventricular se desarrolla tardíamente en el tercer trimestre al igual que las anomalías de la función diastólica.(58,59)

Según la Federación Internacional de Diabetes, 1 de 11 adultos tiene diabetes y 1 de 7 nacimientos está afectado por diabetes gestacional.(60) La intolerancia a la glucosa materna conduce a complicaciones fetales y neonatales como aborto espontáneo o recurrente, anomalías mayores y defectos cardíacos funcionales.(61-64) También se ha reportado que los hijos de madres diabéticas pueden sufrir de hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia y anomalías del músculo cardíaco.(65,66)

El embarazo normal representa un reto para el control glucémico materno y la hiperglicemia materna puede tener un impacto importante sobre el desarrollo cardiovascular fetal. El tiempo y la severidad de la hiperglicemia, en relación a la edad gestacional es un factor crítico que determina estos efectos. En la diabetes pregestacional, la hiperglicemia en el primer trimestre, ejerce sus efectos sobre la organogénesis y puede permitir la aparición de defectos cardíacos conotruncales por la alteración de la migración de las células de la cresta neural.(67,68) Se sabe que

la diabetes mellitus materna afecta el crecimiento y desarrollo fetal. Esto puede estar relacionado con hiperinsulinemia fetal pero es muy probablemente multifactorial. Los trastornos cardíacos más frecuentemente reportados son: cardiomiopatía hipertrófica (70 %), derrame pericárdico (15 %), bradicardia intermitente y/o persistente y defectos cardíacos estructurales. Desde el segundo trimestre, la hiperglicemia pone al feto en riesgo de hipertrofia miocárdica y de disfunción miocárdica. Estos fetos tienen 5 veces mayor riesgo de muerte fetal que la población normal. Recientemente se ha sugerido que los cambios ecográficos funcionales aparecen antes que los cambios ecográficos estructurales.(33, 60-71)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y transversal, en la Unidad de Ecografía del Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital de Maternidad “Concepción Palacios”, Caracas, Venezuela,. La población estuvo representada por 48 gestantes con diabetes mellitus pregestacional que acudieron al servicio de Medicina Materno Fetal en el periodo julio-diciembre de 2018. La muestra fue de tipo no probabilística o intencional y correspondió a 30 gestantes. Los criterios de inclusión fueron:1) gestantes con diabetes mellitus pregestacional entre las 28 - 32 semanas + 6 días, 2) gestantes de 15 años de edad o más. En el llenado del instrumento de recolección de datos, que incluyó los antecedentes personales patológicos de la paciente, se puso énfasis en si la paciente tenía diagnóstico de diabetes mellitus, momento del diagnóstico de la patología, tratamiento actual y valores de hemoglobina glicosilada. Posteriormente, se realizó la exploración ecográfica efectuada por un solo examinador y 2 observadores. Se empleó la vía transabdominal, con un transductor convex de 3,5 Mhz. El examen comprendió determinación de la estática fetal, confirmación de la vitalidad fetal, medidas de biometría, evaluación morfológica detallada para descartar malformaciones fetales y estudio Doppler (en ausencia de movimientos fetales respiratorios y corporales), durante un tiempo de aproximadamente 40 minutos. Se obtuvo un corte de 4 cámaras con proyección apical, se amplificó la imagen, de tal manera que ocupara aproximadamente un 50 % de la pantalla, a continuación, mediante un barrido suave del transductor, en dirección apical, se ubicó la emergencia de la aorta. El volumen de muestra se abrió 3 mm y se colocó en la valva interna

de la válvula mitral, en esta ubicación se registraron los clics de cierre y apertura de la válvula mitral y válvula aórtica. El ángulo de insonación se mantuvo lo más cercano a 0° y siempre menor a 30°. Se utilizó la máxima velocidad de barrido del espectro Doppler para facilitar el posicionamiento de los calipers. La ganancia se disminuyó tanto como fue posible para facilitar la visualización de los ecos correspondientes a los clics de apertura y cierre al principio y al final de las ondas E/A (mitral) y de la onda de la válvula aórtica. Los 3 periodos se determinaron de la siguiente manera: 1) TCI: desde el comienzo del cierre de la válvula mitral hasta la apertura de la válvula aórtica; 2) TE: desde la apertura hasta el cierre de la válvula aórtica; 3) TRI: desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral. El IFM se calculó mediante la fórmula: $TCI + TRI / TE$.

Se tomó como punto de corte los valores correspondientes a la edad gestacional según la tabla de Hernández-Andrade et al., (31) del año 2007, valores mayores al percentil 95 para la edad gestacional, se consideraron sugestivos de disfunción cardíaca. Los datos obtenidos se registraron en el instrumento de recolección de datos. Los datos obtenidos a través de la aplicación del instrumento de recolección de datos fueron tabulados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2010. El procesamiento de los mismos se realizó en un paquete de cómputo statgraphics centurión y el IBM SPSS Statistics Base, versión 15.0; para la descripción de variables cualitativas y cuantitativas representándose en frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central, medidas de dispersión y los gráficos respectivos. El valor de p se obtuvo mediante la prueba del Chi cuadrado (χ^2).

RESULTADOS

Se evaluó el IFM del ventrículo izquierdo en fetos de gestantes con diabetes mellitus pregestacional, en donde 56,67 % ($n=17$) de los fetos presentaron un IFM entre 0,44 a 0,51. Al clasificar los fetos de madres con diabetes mellitus según el IFM fetal, se aprecia que en 22 de las 30 pacientes estudiadas (73,3 %), los fetos presentaron un índice miocárdico mayor al percentil 95, mientras que 26,6 % ($n = 8$) tuvieron un índice miocárdico fetal menor al percentil 95. En la tabla 1, se reporta la relación entre el índice de función miocárdica fetal y la edad gestacional. Se observa que, el índice de función miocárdica fetal a las 28 semanas fue de $0,41 \pm 0,14$, y el valor aumenta con la edad gestacional, de manera que a las 32 semanas

el valor medio es de $0,49 \pm 0,03$. Seis fetos (50 %) de los 12 con 28 y 29 semanas, se distribuyeron entre un IFM de 0,28 y 0,43, mientras 13 de los 18 fetos de 30 a 32 semanas (72,2 %) presentaron IFM de 0,44 a 0,51.

La relación entre el índice de función miocárdica fetal y el nomograma de IFM según la edad gestacional, se presenta en la tabla 4. Se observa que, 42,9 % de los fetos con 28 semanas, 60 % de los de 29 semanas, 80% de los de 30 semanas, 85,7 % de los de 31 semanas y 100 % de los de 32 semanas, tenían un IFM > al p95.

Hubo 11 pacientes (36,7%) con buen control glucémico (hemoglobina glicosilada A1C < 6,5 %). De ellas, 72 % ($n= 8$) tuvieron un índice de función miocárdica fetal (IFM) entre 0,28 y 0,43, menor al percentil 95, con un promedio de $0,38 \pm 0,066$; por otra parte, 100% ($n=19$) de las pacientes con mal control glucémico (hemoglobina glicosilada A1C > 6,5 %), presentaron un IFM > 0,44, mayor al p95, con un promedio de $0,50 \pm 0,035$ (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Estudios clínicos y epidemiológicos han establecido una fuerte asociación entre la diabetes mellitus pregestacional materna y un riesgo incrementado de cardiopatías congénitas y otros resultados perinatales adversos. (69,70) Este riesgo se incrementa entre los hijos de madres con diabetes mellitus con un control metabólico deficiente y disminuye entre las diabéticas que recibieron asesoría preconcepcional destinada a un adecuado tratamiento de la enfermedad.

Estudios clínicos y epidemiológicos han establecido una fuerte asociación entre la diabetes mellitus pregestacional materna y un riesgo incrementado de cardiopatías congénitas y otros resultados perinatales adversos. (69,70) Este riesgo se incrementa entre los hijos de madres con diabetes mellitus con un control metabólico deficiente y disminuye entre las diabéticas que recibieron asesoría preconcepcional destinada a un adecuado tratamiento de la enfermedad.

La relación entre el índice de función miocárdica fetal y la diabetes mellitus pregestacional se demostró claramente al evidenciar que 22 de las 30 pacientes estudiadas (73,3 %) con diabetes pregestacional presentaron el IFM > al percentil 95, según las tablas elaboradas por Hernández Andrade et al., (31) en

Tabla 1
Relación entre el IFM y la edad gestacional

Edad gestacional (Semanas)	Índice de función miocárdica fetal				
	0,28 - 0,35 n (%)	0,35 - 0,43 n (%)	0,44 - 0,51 n (%)	> 0,51 n (%)	X ± DE
28	2 (28,6)	2 (28,6)	2 (28,6)	1 (14,3)	0,41 ± 0,14
29	2 (40)	0	2 (40)	1 (20)	0,42 ± 0,13
30	0	1 (20)	3 (60)	1 (20)	0,47 ± 0,04
31	0	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)	0,48 ± 0,09
32	0	0	5 (83,3)	1 (16,7)	0,49 ± 0,03

Tabla 2
Clasificación del IFM según el control glucémico

Control glucémico	N	Índice de función miocárdica fetal normal		Índice de función miocárdica fetal > p 95	
		n	%	n	%
< 6,5	11	8	72	3	28
> 6,5	19	0	0	19	100

2007, ello refleja una importante disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, característica de los fetos de madres diabéticas. Tales hallazgos coinciden con lo encontrado por Tsutsumi et al., (24) quienes evidenciaron un índice de función miocárdica fetal más elevado en fetos de madres diabéticas, en comparación con los controles sanos entre las 27 y 40 semanas. Los autores concluyen que los fetos de madres diabéticas y con crecimiento fetal restringido pueden tener un índice de función miocárdica fetal anormal en etapas tardías de la gestación. También Russell et al., (33) después de evaluar a 26 fetos de madres con diabetes mellitus pregestacional, observaron que dicho índice fue más alto en los hijos de madres con diabetes pregestacional, sugirieron que la hiperglicemia materna tiene efecto sobre la función cardíaca fetal: produce alteraciones en la precarga, poscarga y la compliance cardíaca; así mismo, estos resultados se corresponden con lo observado por Sanhal et al., (38) quienes concluyeron que los valores del índice de función miocárdica del ventrículo izquierdo fueron significativamente mayores en el

grupo diabético ($0,56 \pm 0,09$).

Hernández – Andrade et al., (31) al elaborar las tablas percentiladas del índice de función miocárdica fetal en embarazos entre las 19 a 39 semanas, determinaron que hay un incremento de dicho índice conforme avanza el embarazo (pasando de 0,35 a las 19 semanas, a 0,37 a las 39 semanas), lo cual se corresponde con lo encontrado en este trabajo, en el que se observó un incremento del índice, pasando de 0,41 a las 28 semanas, a 0,49 a las 32 semanas. Cruz-Martínez et al., (35) también corroboran esta relación entre índice de función miocárdica fetal y la edad gestacional, encontraron un aumento progresivo del IFM de 0,39 a las 11 semanas, a 0,55 a las 41 semanas; por el contrario, Tsutsumi et al., (24) reportaron que el índice Tei, en fetos normales, disminuye ligera y linealmente con la gestación, según estos autores, debido a la maduración de la función cardíaca fetal, sin embargo, en fetos de madres diabéticas reportaron que dicho índice se incrementaba después de la semana 27 de gestación, lo cual se correspondería con

lo observado en el presente estudio. Falkensammer et al., (25) y Eidem et al., (26) no mostraron cambios en el índice de función miocárdica con el avance de la gestación.

La asociación entre el índice de función miocárdica fetal y el control glucémico, se determina al encontrar que todas las pacientes con malcontrol glucémico (hemoglobina glicosilada >6,5%) presentaron un índice de función miocárdica fetal mayor al percentil 95, similar a lo reportado por Russel et al.,(33) quienes definieron diabetes mellitus bien controlada como aquella en la que la hemoglobina glicosilada A1C (HbA1C) es menor de 7 % y con mal control aquellas con HbA1C mayor de 7 %. Los autores encontraron que el índice Tei del ventrículo izquierdo estuvo incrementado (media de 0,55) en el grupo de pacientes con mal control glucémico, lo cual es consistente con función cardíaca alterada en este grupo; la hiperglicemia materna puede formar parte de la causa de la alteración de la función cardíaca en fetos de madres con diabetes pregestacional.

De acuerdo a lo presentado en los resultados y discusión del presente estudio se puede concluir que: 1. El índice de función miocárdica fetal, es una herramienta útil, no invasiva, que permite evaluar la función cardíaca fetal en la diabetes mellitus pregestacional, ya que, la disfunción cardíaca global, puede ser una de las causas más importantes de la alta tasa de complicaciones en fetos de madres diabéticas. 2. El índice de función miocárdica del ventrículo izquierdo en fetos de gestantes con diabetes mellitus pregestacional, está por encima del p95 en un elevado número de casos, incrementándose, a medida que aumenta la edad gestacional y la falta de control glucémico. 3. La evaluación del índice de función miocárdica fetal ayuda a determinar los fetos que se encuentran en riesgo de cardiomiopatía hipertrófica o muerte intrauterina, ya que esta población tiene un riesgo 5 veces mayor de muerte fetal intrauterina. 4. Se debe establecer la determinación del índice de función miocárdica fetal como parte de la vigilancia de fetos de madres diabéticas, permitiendo así, mejorar los resultados perinatales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Zurita J, Sosa A, Zielinsky P. Evaluación ecográfica de la función cardíaca fetal. *RevLatinPerinat.* 2017; 20 (2):115-26.
- 2) Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995; 26(6):357-66
- 3) Chitty L. Ultrasound screening for fetal abnormalities. En: Rodeck C, Whittle M, editores. *Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice.* London: Churchill Livingstone; 1999. p 393-4.
- 4) Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al.; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2007; 115(23): 2995-014.
- 5) Zielinsky P, Piccoli AL Jr. Myocardial hypertrophy and dysfunction in maternal diabetes. *Early Hum Dev.* 2012;88(5):273-8.
- 6) Passarella G, Trifirò G, Gasparetto M, Moreolo GS, Milanese O. Disorders in glucidic metabolism and congenital heart diseases: detection and prevention. *PediatrCardiol.* 2013;34(4): 931-7.
- 7) Stuart A, Amer-Wählin I, Persson J, Källen K. Long-term cardiovascular risk in relation to birth weight and exposure to maternal diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2653-7.
- 8) Moazzen H, Lu X, Ma NL, Velenosi TJ, Urquhart BL, Wisse LJ, et al. N-Acetylcysteine prevents congenital heart defects induced by pregestational diabetes. *CardiovascDiabetol.* 2014;13(1):46.
- 9) Starikov R, Bohrer J, Goh W, Kuwahara M, Chien EK, Lopes V, et al. Hemoglobin A1c in pregestational diabetic gravidas and the risk of congenital heart disease in the fetus. *PediatrCardiol.* 2013; 34(7):1716-1722.
- 10) Weber HS, Copel JA, Reece EA, Green J, Kleinman CS. Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. *J Pediatr.* 1991;118(1):103-7.
- 11) Shields LE, Gan EA, Murphy HF, Sahn DJ, Moore TR. The prognostic value of hemoglobin A1c in predicting fetal heart disease in diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1993; 81(6): 954-7.
- 12) Bernard L, Ramos G, Fines V, Hull A. Reducing the cost of detection of congenital heart disease in fetuses of women with pregestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):676-2.
- 13) Ferencz C, Rubin J, McCarter R, Brenner J, Neill

- C, Perry L, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol*.1985; 121 (1): 31–6.
- 14) Meberg A, Otterstad J, Froland G, Lindberg H, Sorland S. Outcome of congenital heart defects--a population-based study. *ActaPaediatr*.2000; 89 (11): 1344–51.
- 15) Cuneo BF, Curran LF, Davis N, Elrad H. Trends in prenatal diagnosis of critical cardiac defects in an integrated obstetric and pediatric cardiac imaging center. *J Perinatol*.2004; 24 (11): 674–8.
- 16) Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health*.2000; 54 (9): 660–6.
- 17) Abu-Harb M, Hey E, Wren C. Death in infancy from unrecognised congenital heart disease. *Arch Dis Child*.1994;71 (1):3–7.
- 18) Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*.1999; 99 (7): 916–8.
- 19) Tworetzky W, McElhinney D, Reddy V, Brook M, Hanley F, Silverman N. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*.2001; 103 (9): 1269–73.
- 20) Andrews R, Tulloh R, Sharland G, Simpson J, Rollings S, Baker E, et al. Outcome of staged reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome following antenatal diagnosis. *Arch Dis Child*.2001; 85 (6): 474–7.
- 21) Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart*.2002; 87 (1): 67–9.
- 22) Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela y Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Manual venezolano de diabetes gestacional. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2016;14(1): 56-90
- 23) Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, et al. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation*.2004; 110 (15): 2125–31.
- 24) Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatr Int*.1999; 41 (6): 722–7.
- 25) Falkensammer C, Paul J, Huhta J. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and cardiovascular-score. *J Perinat Med*.2001; 29 (5): 390–8.
- 26) Eidem B, Edwards J, Cetta F. Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography*.2001; 18(1): 9–13.
- 27) Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein J. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol*.2003; 21 (1): 33–6.
- 28) Raboisson M, Bourdages M, Fouron J. Measuring left ventricular myocardial performance index in fetuses. *Am J Cardiol*.2003; 91 (7): 919–21.
- 29) Wong S, Chan F, Cincotta R, McIntyre H, Oats J. Cardiac function in fetuses of poorly controlled pre-gestational diabetic pregnancies – A pilot study. *GynecolObstetInvest*. 2003;56 (2):113–6
- 30) Hernández-Andrade E, López-Tenorio J, Figueroa-Diesel H, Sanin-Blair J, Carreras E, Cabero L, et al. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *UltrasoundObstetGynecol*.2005; 26 (3): 227–32.
- 31) Hernández-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, Illanes S, Arraztoa J, Acosta-Rojas R et al. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *UltrasoundObstetGynecol*.2007; 29 (3): 321–325
- 32) Hatém M, Zielinsky P, Hatém D, Nicoloso L, Manica J, Piccoli A, et al. Assessment of diastolic ventricular function in fetuses of diabetic mothers using tissue Doppler. *Cardiol Young*. 2008;18(3):297-302.
- 33) Russell N, Foley M, Kinsley B, Firth R, Coffey M, McAuliffe F. Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *Am J ObstetGynecol*. 2008;199 (3):312.e1-312.e7.
- 34) Turan S, Turan M, Miller J, Harman C, Reece A, Baschat A. Decreased fetal cardiac performance in the first trimester correlates with hyperglycemia in pregestational maternal diabetes. *UltrasoundObstetGynecol*. 2011; 38 (3): 325–31.
- 35) Cruz-Martínez R, Figueras F, Bennasar M, García-Posadas R, Crispi F, Hernández-Andrade E, et al. Normal reference ranges from 11 to 41 weeks' gestation of fetal left modified myocardial

performance index by conventional Doppler with the use of stringent criteria for delimitation of the time periods. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):79-86.

36) Figueroa H, Silva M, Kottmann C, Viguera S, Valenzuela I, Hernández-Andrade E, et al. Fetal evaluation of the modified myocardial performance index in pregnancies complicated by diabetes. *Prenat Diagn.* 2012; 32 (10): 943-8.

37) Bhorat IE, Bagratee JS, Pillay M, Reddy T. Use of the myocardial performance index as a prognostic indicator of adverse fetal outcome in poorly controlled gestational diabetic pregnancies. *Prenat Diagn.* 2014; 34 (13): 1301-6.

38) Sanhal CY, Daglar HK, Kara O, Uygur D, Yucel A. Assessment of fetal myocardial performance index in women with pregestational and gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43 (1): 65-72.

39) Pilaian R, Sikka P, Rohit MK, Suri V, Kumar P. Fetal Cardiodynamics by Echocardiography in Insulin Dependent Maternal Diabetes and Its Correlation with Pregnancy Outcomes. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10 (7): QC01-QC04.

40) Barker D, Eriksson J, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002; 31 (6): 1235-9.

41) Hospital universitario Clinic de Barcelona [Internet]. Barcelona: Protocolo de ecocardiografía funcional fetal; 2014 [Consultado abril 2018]. Disponible en: https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/ecocardiografia_funcional_fetal.pdf

42) Mooradian S, Goldberg C, Crowley D, Ludomirsky A. Evaluation of a non invasive index of global ventricular function to predict rejection after pediatric cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 2000; 86 (3): 358-60.

43) Ichihashi K, Yada Y, Takahashi N, Honma Y, Momoi M. Utility of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic performance (Tei index) for detecting hypoxic cardiac damage in newborns. *J Perinat Med.* 2005; 33 (6): 549-52.

44) Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K, et al. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum Dev.* 2005; 81 (3): 273-9.

45) Gratacós E, Gómez R, Nicolaides K, Romero G, Cabero L. *Medicina fetal*. 1 ed. Barcelona: Editorial Panamericana; 2007.

46) Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise

by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation: arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation.* 1995; 91 (1): 129-38.

47) Severi F, Rizzo G, Bocchi C, D'Antona D, Verzuri M, Arduini D. Intrauterine growth retardation and fetal cardiac function. *Fetal Diagn Ther.* 2000; 15 (1): 8-19.

48) Mäkilä K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Räsänen J. Ultrasonographic and biochemical markers of human fetal cardiac dysfunction in placental insufficiency. *Circulation.* 2002; 105 (17): 2058-63.

49) Lewi L, Van Schoubroeck D, Gratacós E, Witters I, Timmerman D, Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003; 15 (2): 177-94.

50) Van Mieghem T, Gucciardo L, Doné E, Van Schoubroeck D, Graatsma EM, Visser GH, et al. Left ventricular cardiac function in fetuses with congenital diaphragmatic hernia and the effect of fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34 (4): 424-9.

51) Nimbalkar M, Wood DC, Bisulli M, Bogana G, Baxter JK, Berghella V, et al. Global myocardial performance index (Tei index) is a sensitive parameter of cardiovascular dysfunction in fetuses with supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:384.

52) Letti Müller AL, Barrios Pde M, Kliemann LM, Valério EG, Gasnier R, Magalhães JA. Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36 (1):26-31.

53) Szawast A, Tian Z, McCann M, Donaghue D, Bebbington M, Johnson M, et al. Impact of altered loading conditions on ventricular performance in fetuses with congenital cystic adenomatoid malformation and twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30 (1):40-6.

54) Hernández-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde J, Plasencia W. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34 (4):430-6.

55) Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis search for Diabetes in Youth Study Group. *Pediatrics.* 2014;133 (4):e938-e945.

- 56) International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 [Consultado abril 2018];32 (7):1327–1334. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/32/7/1327.long>
 - 57) American Diabetes Association. 2 Classification and Diagnosis of Diabetes. *Standards of Medical Care in Diabetes 2018*. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 [Consultado febrero 2019];41(Suppl. 1):S13–S27. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S13.long
 - 58) McAuliffe F, Foley M, Firth R, Drury I, Stronge J. Outcome of diabetic pregnancy with spontaneous labour after 38 weeks. *Ir J Med Sci*. 1999;168 (3):160-3.
 - 59) Evers I, De Valk H, Visser G. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 2004;328 (7445):915.
 - 60) International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, Séptima edición. Bruselas: IDF; 2015.
 - 61) Miodovnik M, Skillman C, Holroyde J, Butler J, Wendel J, Siddiqi T. Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 153 (4): 439–42.
 - 62) Romero S, Sharshiner R, Stoddard G, Ware Branch D, Silver R. Correlation of serum fructosamine and recurrent pregnancy loss: Case-control study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016; 42 (7): 763–8.
 - 63) Starikov R, Bohrer J, Goh W, Kuwahara M, Chien EK, Lopes V, et al. Hemoglobin A1C in pregestational diabetic gravidas and the risk of congenital heart disease in the fetus. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34 (7): 1716–22.
 - 64) Lale S, Yu S, Ahmed A. Complex congenital heart defects in association with maternal diabetes and partial deletion of the A2BP1 gene. *Fetal Pediatr Pathol*. 2011; 30 (3): 161–6.
 - 65) Braunwald E (ed). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th edn. Philadelphia: Saunders; 1997.
 - 66) Luengmettakul J, Sunsaneewithayakul P, Talungchit P. Pregnancy outcome in women with gestational diabetes mellitus according to the Carpenter-Coustan criteria in Thailand. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41 (9): 1345–51.
 - 67) Morgan S, Relaix F, Sandell L, Loeken M. Oxidative stress during diabetic pregnancy disrupts cardiac neural crest migration and causes outflow tract defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008; 82 (6): 453–63.
 - 68) Kumar S, Dheen S, Tay S. Maternal diabetes induces congenital heart defects in mice by altering the expression of genes involved in cardiovascular development. *Cardiovasc Diabetol*. 2007; 6: 34.
 - 69) Lisowski L, Verheijen P, Copel J, Kleinman C, Wassink S, Visser G et al. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. *Herz*. 2010;35 (1):19–26.
 - 70) Correa A, Gilboa S, Besser L, Botto L, Moore C, Hobbs C, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199 (3):237.e1–237. e9.
 - 71) Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta*. 1968;22(2):296-8
- Rev Cubana Obstet Ginecol*. 1998;24(2):92-7

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Carlos Cabrera

E-mail: carloscabreralozada@gmail.com

Caracas, Venezuela