



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNO FETAL
MATERNIDAD CONCEPCIÓN PALACIOS

**ÍNDICE DE FUNCIÓN MIOCÁRDICA FETAL EN GESTANTES CON DIABETES
MELLITUS PREGESTACIONAL**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Medicina
Materno Fetal

Isaac Edwin Gómez Yarumare
Jenny Karina Reina Albarrán

Tutora: Carmen Sarmiento

Caracas, julio 2019



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



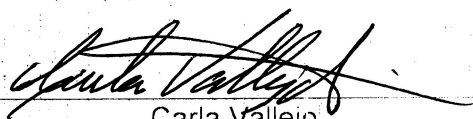
VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **ISAAC EDWIN GÓMEZ YARUMARE** Cédula de identidad N° V- 16.766.785, bajo el título "INDICE DE FUNCIÓN MIOCARDICA FETAL EN GESTANTES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL-MCP** dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 26 de julio de 2019 a las 10:30 AM., para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que este hizo en Sala alternativa del CIM, ubicado en la Escuela de Medicina Luis Razetti, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 26 días del mes de julio del año 2019, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Carmen Sarmiento.



Carla Vallejo
C.I. V- 15.316.325
Maternidad Concepción Palacios
Miembro Principal



Judith Toro
C.I. V- 3.796.316
Hospital Dr. José Gregorio Hernández
Miembro Principal



Carmen Sarmiento
C.I. V- 12.740.489
Maternidad Concepción Palacios
Tutora

C.S./26/07/19





UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



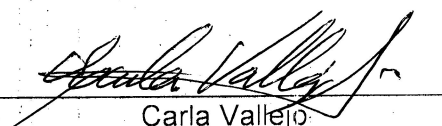
VEREDICTO

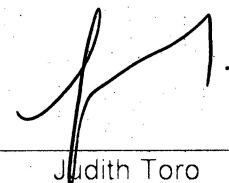
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **JENNY KARINA REINA ALBARRÁN** Cédula de identidad N° V- 18.458.165, bajo el título "INDICE DE FUNCIÓN MIOCARDICA FETAL EN **GESTANTES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO-FETAL-MCP** dejan constancia de lo siguiente:

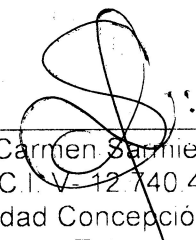
1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 26 de julio de 2019 a las 10:30 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en Sala alternativa del CIM, ubicado en la Escuela de Medicina Luis Razetti, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 26 días del mes de julio del año 2019, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Carmen Sarmiento.


Carla Vallejo
C.I. V- 15.316.325
Maternidad Concepción Palacios
Miembro Principal


Judith Toro
C.I. V- 3.796.316
Hospital Dr. José Gregorio Hernández
Miembro Principal


Carmen Sarmiento
C.I. V- 12.740.489
Maternidad Concepción Palacios
Tutora



Modelo 6. Certificación del tutor.

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Ganmen Sarmiento portador de la Cédula
de identidad N° 22 140 489, tutor del trabajo: Índice
de Inmaculada Inmaculada fetal en gestantes con
diabetes mellitus pregestacional
realizado por el (los) estudiante (es)
Isaac Edwin Gómez Yarumare y Jenny
Karina Brena Albarrán

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



Firma del Profesor

En caracas a los 30 días del mes de Julio de 2019

Modelo 11. Autorización para la publicación electrónica

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 30/07/2019

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA,
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, (Nosotros) Isaac Edwin Gomez Yarumare y Jenny Karina Reino
Nibarran, autor(es) del trabajo o tesis, Índice de función mucociliar
fetal en gestantes con Diabetes mellitus pregestacional
Presentado para optar: al Título de Especialista en Medicina Materno
Fetal

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

☒	Si autorizo
☐	Autorizo después de 1 año
☐	No autorizo
☐	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma(s) autor(es)

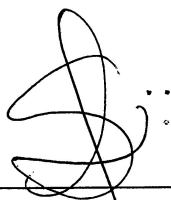
Isaac Edwin Gomez Yarumare
C.I. N° 16766785
e-mail: Isaac75083@hotmail.com

Jenny Karina Reino
C.I. N° 18458065
e-mail: Jennykarinareino@gmail.com

En Caracas, a los 30 días del mes de Julio de 2019

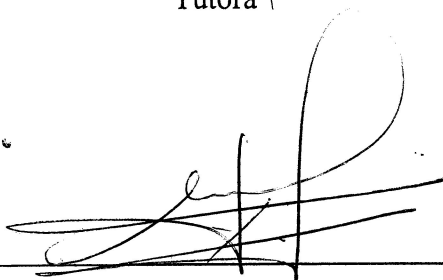
Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



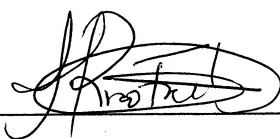
Carmen Sarmiento

Tutora



Carlos Cabrera

Director del Curso



Alexandra Rivero

Coordinadora del Curso



Mireya González Blanco

Asesora en metodología

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	16
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	20
REFERENCIAS	24
ANEXOS	30

ÍNDICE DE FUNCIÓN MIOCÁRDICA FETAL EN GESTANTES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL

Isaac Edwin Gómez Yarumare, C.I. V-16.766.785. Sexo: Masculino, e-mail: edwingomester@gmail.com Telf.: 04242536972. Dirección: Maternidad Concepción Palacios. Programa de especialización en Medicina Materno Fetal

Jenny Karina Reina Albarrán, C.I. V-18.458.165 Sexo: Femenino, e-mail: jennykarinareina@gmail.com Telf.: 04245578176. Dirección: Maternidad Concepción Palacios. Programa de especialización en Medicina Materno Fetal

Carmen Sarmiento Guzmán V-12.740.489 Sexo: femenino, e-mail: casar05@hotmail.com Telf.: 04160130477. Dirección: Maternidad Concepción Palacios. Programa de especialización en Medicina Materno Fetal

RESUMEN

Objetivo: 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 entre julio-diciembre 2018. **Métodos:** Estudio prospectivo, descriptivo, transversal; incluyó 30 gestantes entre 28 y 32 semanas, de 15 años o más, con diabetes mellitus pregestacional. **Resultados:** El índice de función miocárdica del ventrículo izquierdo estuvo entre 0,44 y 0,51 en 56,7 % de los casos; fue mayor al p95 en 73,3 %. El valor promedio fue $0,41 \pm 0,14$ a las 28 semanas y $0,49 \pm 0,03$ a las 32 semanas. Se observó 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 índice de función miocárdica mayor al p95. Hubo 11 pacientes (36,7 %) 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 un índice de función miocárdica fetal mayor al p95, con un promedio de $0,50 \pm 0,035$. **Conclusiones:** 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 claves: Índice de función miocárdica fetal, Diabetes mellitus pregestacional

INDEX OF FETAL MYOCARDIAL FUNCTION IN GESTANTS WITH DIABETES MELLITUS PREGESTATIONAL

SUMMARY

Objective: To evaluate changes in the index of myocardial function of the left ventricle in fetuses of pregnant women with pregestational diabetes mellitus between 28 to 32 weeks + 6

days who were attend at the Service of Maternal and Fetal Medicine of the Maternidad Concepción Palacios in the period July-December 2018. **Methods:** Prospective, descriptive, cross-sectional study that included 30 pregnant women who met the following criteria: pregnant women with pregestational diabetes mellitus between 28 - 32 weeks + 6 days, 15 years old or older. **Results:** the index of myocardial function of the left ventricle was between 0,44 and 0,51 in 56,7 % of the cases; it was greater than p95 at 73,3%. The average value was $0,41 \pm 0,14$ at 28 weeks and $0,49 \pm 0,03$ at 32 weeks. It was observed that 42,9 % of fetuses with 28 weeks, 60% of those of 29 weeks, 80% of those of 30 weeks, 85,7% of those of 31 weeks and 100% of those of 32 weeks, had a myocardial function index greater than p95. There were 11 patients (36,7%) with good glycemic control. Of these, 72% had an index of fetal myocardial function between 0,28 and 0,43, lower than p95, with an average of $0,38 \pm 0,066$; 100% (n= 19) of the patients with poor glycemic control had an index of fetal myocardial function greater than p95, with an average of $0,50 \pm 0,035$. **Conclusions:** The index of left ventricular myocardial function in fetuses of pregnant women with pregestational diabetes mellitus is frequently higher than p95, higher as gestational age increases and the 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. El estudio de la función cardíaca fetal también resulta de utilidad en todas aquellas complicaciones propias al embarazo gemelar monocorial como el síndrome de transfusión feto fetal, restricción selectiva y secuencia anemia-policitemia.⁽¹⁾

Es de igual interés cuando existe presencia de anomalías vasculares supra o infra diafragmáticas que comprometen el funcionamiento cardíaco, como sería en los casos de aneurisma de la vena de Galeno, hemangiomas, fístulas arteriovenosas, drenajes anómalos de *ductus* venoso, teratomas sacrococcígeos o tumores placentarios. Algunas otras condiciones que ameritan estudiar la función cardíaca fetal serían las infecciones perinatales tipo TORCH (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes virus, otras), anemia fetal, seguimiento funcional por los efectos de drogas o medicamentos analgésicos y/o antiinflamatorios, con potencial de alterar la dinámica de flujos pulmonares como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que son factores de riesgo para el cierre precoz del *ductus* arterioso e hipertensión pulmonar feto-neonatal.⁽¹⁾

Una muy reciente razón para el estudio de la función cardíaca fetal lo constituye el interés por establecer el pronóstico neurológico en cardiopatías en donde la perfusión cerebral depende del ventrículo derecho y en el estudio del riesgo cardiovascular a largo plazo como consecuencias de los fenómenos de remodelación miocárdica y los cambios de la fibra producto de presión, volumen o alteraciones crónicas del rendimiento cardíaco.⁽¹⁾

En 1995, Tei *et al.*,⁽²⁾ introdujeron un nuevo índice que refleja la función sistólica y diastólica. El índice de función miocárdica, se define 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.

Planteamiento del problema

La diabetes pregestacional es un factor de riesgo mayor para la enfermedad cardíaca fetal.⁽³⁻⁵⁾ En un principio, se centraba la atención principalmente sobre el incremento del riesgo de cardiopatía congénita y cardiomiopatía fetal.⁽³⁾ Ahora 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.⁽⁶⁾

El riesgo teratogénico de la diabetes pregestacional sobre el embarazo, es alto, en comparación con la población general.⁽⁷⁾ La incidencia de malformaciones cardíacas fetales alcanza 8,5 % en aquellos embarazos con mal control glucémico, definido por hemoglobina glicosilada A1C $\geq 6,5$ %.⁽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.^(9,10) Actualmente existe cierta controversia sobre si un ecocardiograma fetal está justificado, cuando el cribado obstétrico fue negativo para cardiopatía estructural. Sin embargo, existen efectos de la diabetes pregestacional que van más allá de la enfermedad estructural.⁽¹¹⁾

De acuerdo a lo expuesto anteriormente se planteó la siguiente interrogante: ¿Cómo se comporta el índice de función miocárdica del ventrículo izquierdo en fetos de gestantes con diabetes pregestacional, entre las 28 a 32 semanas + 6 días que acudieron al Servicio de Medicina Materno fetal de la Maternidad Concepción Palacios en el periodo comprendido entre julio y diciembre de 2018?

Justificación e importancia

Las cardiopatías congénitas son una de las principales causas de mortalidad infantil, con una incidencia estimada de 4 - 13 por 1000 nacidos vivos.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Entre 1950 y 1994, 42 % de las muertes infantiles, notificadas por la Organización Mundial de la Salud, fueron atribuidas a defectos cardíacos.⁽¹⁵⁾ Las anomalías cardíacas estructurales también se encontraron entre las anomalías que más frecuentemente se pasaron por alto en la ecografía prenatal.⁽¹⁶⁾ La

detección prenatal de las cardiopatías congénitas puede mejorar el resultado de los fetos con tipos específicos de lesiones cardíacas. ^(17- 21)

La diabetes mellitus (DM) es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud del mundo. La Federación Internacional de Diabetes (FID) estimó que su prevalencia en Latinoamérica era de 9,2% entre adultos de 20 a 79 años, mostrando solo Norteamérica (10,5 %) y el Sur de Asia (10,9 %) tener tasas mayores. 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 de 6,5 % sin embargo, algunos expertos opinan que afecta hasta 10% de la población. ⁽²²⁾ La prevalencia de la diabetes pregestacional durante el embarazo ha sido reportada como menor del 1 %. ⁽²³⁾

Al realizar la revisión de la literatura disponible, no se encontraron publicaciones en Venezuela en relación al estudio de los efectos de la diabetes mellitus pregestacional sobre la función cardíaca fetal, así mismo, tomando en cuenta que el mal control glucémico conduce a aborto espontáneo o recurrente, complicaciones fetales y neonatales, tales como, hipoglicemia, síndrome de dificultad respiratoria, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, anormalidades mayores y defectos cardíacos funcionales los cuales pueden apreciarse mediante el índice de función miocárdica o índice Tei, de manera precoz, antes de la aparición de defectos estructurales, como la cardiopatía hipertrófica y considerando que los fetos de madres diabéticas tienen 5 veces mayor riesgo de muerte fetal intrauterina que la población normal y que los fetos de madres con diabetes gestacional, se considera pertinente llevar a cabo la presente investigación, en la que se evaluará la función ventricular izquierda fetal mediante el índice de función miocárdica (Índice Tei) en gestantes con diabetes mellitus pregestacional entre las 28 y 32 semanas + 6 días que acuden al servicio de Medicina Materno fetal, contribuyendo, de esta manera al diagnóstico precoz de las cardiopatías funcionales en fetos de madres con diabetes mellitus pregestacional y por lo tanto, mejorar los resultados perinatales.

Antecedentes

Tei *et al.*,⁽²⁾ en 1995, en Estados Unidos, estudiaron treinta y cuatro pacientes adultos con cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada idiopática quienes se sometieron prospectivamente a un cateterismo cardíaco y simultáneamente a estudio ecocardiográfico

doppler. Los autores definieron el índice *doppler* de rendimiento miocárdico, como la suma de la contracción isovolumétrica y el tiempo de relajación dividido por el tiempo de eyección. Este estudio documenta que un índice *doppler* no invasivo, simple, fácilmente registrable, del rendimiento del miocardio se correlaciona con la medición invasiva de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y parece ser una prometedora medición no invasiva de la función cardíaca global.

Tsutsumi *et al.*,⁽²⁴⁾ en 1999, Falkensammer *et al.*,⁽²⁵⁾ en el 2001, y Eidem *et al.*,⁽²⁶⁾ también en 2001, propusieron, de forma independiente, el índice de función miocárdica, como un método potencialmente útil para estimar los cambios adaptativos en la función cardíaca fetal en el embarazo. Sin embargo, sus resultados mostraron una amplia variación en los valores de referencia normales, probablemente, debido a la falta de puntos de referencia claros en las formas de onda *doppler* para calcular los periodos de tiempo. Para superar este problema, Friedman *et al.*,⁽²⁷⁾ en Estados Unidos, en el año 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). Sus resultados no mostraron cambios en el índice de función miocárdica con el avance de la gestación.

Raboisson *et al.*,⁽²⁸⁾ propusieron una modificación del enfoque propuesto por Friedman *et al.*,⁽²⁷⁾ utilizando el 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 (Hb A1c > 6,5 %) tenían una relación E/A más baja, probablemente debido a acidosis, disfunción cardíaca no hipertrófica o policitemia.

En el 2005, Hernández-Andrade *et al.*,⁽³⁰⁾ consideraron que la evaluación adicional de la válvula mitral, podría aumentar sustancialmente la precisión de todas las mediciones del IFM, mejorando así la reproducibilidad del método. Por lo tanto, propusieron un IFM modificado (IFM - Mod) que incluye los ecos de la válvula mitral y los movimientos de la válvula aórtica (clics), como puntos de referencia para medir los diferentes periodos para el cálculo del IFM.

Este IFM modificado se obtiene colocando el volumen de muestra *doppler* en la pared medial de la aorta ascendente, incluyendo válvula aórtica y, por lo tanto, los movimientos de ambas válvulas se registran simultáneamente el espectro *doppler*.

Hernández-Andrade *et al.*,⁽³¹⁾ en 2007, elaboraron tablas de valores de rango de normalidad del índice de función miocárdica modificado, en embarazos entre las 19 a 39 semanas, determinando que durante la gestación, hubo un pequeño aumento de dicho índice (a las 19 semanas fue de $0,35 \pm 0,027$ (media $\pm$ DE) mientras que, a las 39 semanas, fue $0,37 \pm 0,029$.

Hatém *et al.*,⁽³²⁾ en Brasil, 2008, realizaron un estudio transversal en fetos con una edad gestacional de entre 25 semanas y el término, estudiando la función diastólica mediante *doppler* tisular y *doppler* de onda pulsado del flujo diastólico aurículo ventricular. Todas las madres de los fetos tenían diabetes previa o gestacional. Los autores concluyeron que todos los fetos de madres diabéticas tenían función diastólica alterada independientemente de la presencia de hipertrofia miocárdica.

Russell *et al.*,⁽³³⁾ en Irlanda, 2008, evaluaron la relación entre los cambios cardiacos funcionales y estructurales de fetos de 26 madres con diabetes mellitus pregestacional. El IFM fue más alto en los fetos de madres con diabetes pregestacional desde las 13 semanas, lo cual sugiere el efecto significativo de la hiperglicemia materna sobre la función cardiaca fetal desde etapas tempranas del embarazo.

Turan *et al.*,⁽³⁴⁾ en 2011, evaluaron la función cardiaca fetal en 63 pacientes con diabetes pregestacional y 63 pacientes sanas, entre las 11 a 13 semanas + 6 días, concluyendo que los fetos de madres diabéticas con mal control glucémico, ($HbA1c \geq 7\%$) tienen una marcada disfunción diastólica en comparación con los fetos de las madres sanas.

Cruz-Martínez R *et al.*,⁽³⁵⁾ en 2012, establecieron intervalos de referencia normales del índice de función miocárdica modificado (IFM- Mod) del ventrículo izquierdo fetal. Hubo un aumento progresivo en el IFM medio de 11 semanas (media, 0,39; percentil 95, 0,51) a 41 semanas (media, 0,55, percentil 95, 0,78).

Figuerola *et al.*,⁽³⁶⁾ en 2012, evaluaron el índice de función miocárdica modificado (IFM- Mod) en pacientes diabéticas embarazadas, concluyendo que en los fetos de madres con DM, la evaluación del IFM-Mod identifica a aquellos con una enfermedad materna mal controlada y un gran tamaño fetal.

Bhorat *et al.*,⁽³⁷⁾ en Sur África, en el año 2014, estudiaron a 29 mujeres embarazadas con diabetes gestacional tratadas con insulina y 29 embarazadas sanas. Se empleó la ecocardiografía *doppler*, se determinó el índice de función miocárdica (IFM). La mediana IFM aumentó (0,59 vs 0,38) en los fetos de madres diabéticas en comparación con los controles. Un IFM > 0,52 tenía una sensibilidad de 100 % y una especificidad de 92 % para la predicción de resultados perinatales adversos, incluyendo un óbito fetal y una muerte neonatal, así mismo, establecieron que el IFM tiene el potencial de mejorar la vigilancia fetal en la diabetes gestacional.

Sanhal *et al.*,⁽³⁸⁾ en Turquía, 2016, evaluaron el índice de rendimiento miocárdico fetal en mujeres con diabetes mellitus pregestacional y gestacional. Los valores fetales de IFM ventricular izquierdo fueron significativamente mayores en el grupo diabético comparado con los controles ($0,56 \pm 0,09$ vs $0,36 \pm 0,04$). La tasa de resultados perinatales adversos también fue mayor en el grupo de diabéticos. Se estableció > 0,39 como el nivel de corte óptimo para IFM en la predicción de resultado adverso perinatal. Los autores concluyeron que los fetos de madres diabéticas tienen una importante disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y que el índice de función miocárdica fetal puede usarse en la predicción de resultados perinatales adversos en embarazos diabéticos.

En 2016, Pilania *et al.*,⁽³⁹⁾ evaluaron el índice de función miocárdica, en 40 mujeres con diabetes mellitus pregestacional y diabetes mellitus gestacional y en 20 pacientes sanas, observando que los parámetros ecocardiográficos son significativamente diferentes en los fetos de madres diabéticas, en comparación con los fetos de madres sanas, sin embargo, el índice de función miocárdica, es el único que se correlaciona con los resultados perinatales adversos. Los investigadores concluyeron que el IFM medido entre las 26-28 semanas de embarazo se correlaciona con un perfil biofísico anormal y puede predecir resultados adversos, mucho más temprano en el embarazo.

Marco teórico

La historia natural del deterioro cardiovascular fetal inicia con señales que muestran disfunción diastólica (alteraciones de flujos auriculo ventriculares, principalmente izquierdo, cambios iniciales en el istmo 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 cardiaco(GC)), para luego comprometer la función sístole-diastólica global que puede evidenciarse con compromiso del gasto cardiaco combinado (GCC), alteración de la frecuencia cardiaca 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, cardiaco o extra cardiaco.⁽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. 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.⁽⁴⁰⁾

Indicaciones de ecocardiografía funcional: Riesgo de disfunción cardíaca fetal.⁽⁴¹⁾

1. Cardiopatía estructural
2. Miocardiopatía.
3. Arritmias.
4. Anomalías del drenaje de la vena umbilical/agenesia del *ductus* venoso.
5. Riesgo de sobrecarga cardíaca significativa de cavidades derechas, cardiomegalia, derrame pericárdico, tumor fetal, malformación arteriovenosa.
6. Presencia de *hidrops* fetal.
7. Patología torácica con riesgo de desplazamiento mediastínico: hidrotórax, hernia diafragmática, Malformación adenomatoidea quística (MAQ).
8. Crecimiento fetal restringido:
 - Menos de 23 semanas + 6 días.
 - Severo (< p3).
 - Precoz (24 a 27 semanas).
 - Crecimiento fetal restringido tipo II o superior.

9. Gestación múltiple monocorial con síndrome de transfusión feto fetal, crecimiento fetal restringido selectivo, muerte espontánea de uno de los gemelos.
10. Diabetes pregestacional materna.
11. Infección fetal: TORCH (toxoplasma, varicela, lúes, rubeola, citomegalovirus y herpes virus) parvovirus B19 y coxsackie.
12. Fármacos con potencial toxicidad mitocondrial (antirretrovirales en pacientes con serología para virus de inmunodeficiencia humana (VIH) positiva).
13. Tratamiento antiinflamatorio con riesgo de restricción del *ductus* arterioso (AINES, indometacina principalmente, si el tratamiento es no esporádico en el tercer trimestre).
14. Gestaciones concebidas mediante técnicas de reproducción asistida.
15. Amenaza de parto pretérmino o rotura prematura de membranas de < 32 semanas.

La propuesta original de Tei *et al.*,⁽²⁾ fue evaluar adultos con cardiomiopatía dilatada. Después de su validación en la cardiología de adultos, el índice de función miocárdica fue extrapolado a la cardiología pediátrica y neonatal.^(42,43) Más recientemente se introdujo a la ecocardiografía fetal, donde fue aplicado usando la misma metodología empleada por Tei *et al.*^(2,26,44)

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 representa el llenado ventricular pasivo que se incrementa con la edad gestacional. La onda A, describe el llenado ventricular activo, relacionada a la contracción auricular, permanece estable durante todo el embarazo. El índice de función miocárdica 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 índice de función miocárdica, o índice Tei, es una herramienta útil para la evaluación cardíaca fetal. Los cambios fisiológicos de la función ventricular global determinados por el índice Tei, fueron reportados en fetos durante el segundo y tercer trimestre. Tsutsumi *et al.*,⁽²⁴⁾ también reportaron que el índice estaba incrementado en fetos con crecimiento fetal restringido y en aquellos hijos de madres diabéticas. Diferentes investigadores, han propuesto el uso del índice de función miocárdica como un método útil para estimar los cambios adaptativos de la función cardíaca fetal en embarazos complicados con crecimiento fetal restringido, fetos de madres diabéticas, fetos con insuficiencia cardíaca, incluidos fetos hidrópicos, y fetos con sensibilización Rh.⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾

Factores como la presión, volumen y tiempo, son muy importantes para la evaluación de la función cardíaca fetal. La fracción cardíaca de eyección (FE) y la fracción de acortamiento han sido aplicados para la evaluación de la función cardíaca fetal, sin embargo, tienen algunas limitaciones. Por el contrario, el índice Tei, es un índice *doppler* que combina la función sistólica y diastólica, es técnicamente fácil de obtener, con alta reproductibilidad. 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 en fetos. Tsutsumi *et al.*,⁽²⁴⁾ reportaron que el índice Tei disminuye ligera y linealmente a medida que avanza la gestación. Ellos plantearon la hipótesis de que la disminución está asociada a la maduración de la función cardíaca fetal. Sin embargo, Falkensammer *et al.*,⁽²⁵⁾ no pudieron encontrar una fluctuación del índice Tei dependiente de la edad gestacional.

El índice de función miocárdica, evalúa la relación entre los diferentes tiempos de vaciado ventricular. En el ventrículo izquierdo, el tiempo de contracción isovolumétrica (TCI) y el de relajación isovolumétrica (TRI) se pueden determinar de forma independiente, lo que no es posible realizar en el ventrículo derecho, donde se calcula el tiempo isovolumétrico total.⁽⁴⁵⁾

Aspectos técnicos

Se obtiene un corte de 4 cámaras con proyección apical, se amplifica la imagen de manera tal que ocupe 50 % de la pantalla, a continuación, mediante un rastreo suave del transductor, en dirección apical, se ubica la emergencia de la aorta. El volumen de muestra se abre 3 mm y se coloca en la valva interna de la válvula mitral, en esta ubicación se registran los clics de cierre

y apertura de la válvula mitral y de la válvula aórtica. El ángulo de insonación se mantiene lo más cercano a 0° y siempre menor a 30° . Se utiliza la máxima velocidad de barrido del espectro *doppler* para facilitar el posicionamiento de los *calipers*. La ganancia se disminuye tanto como sea 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 determinarán de la siguiente manera: 1) tiempo de contracción isovolumétrica (TCI): desde el comienzo del cierre de la válvula mitral hasta la apertura de la válvula aórtica; 2) Tiempo de eyección (TE): desde la apertura hasta el cierre de la válvula aórtica; 3) Tiempo de relajación isovolumétrica (TRI): desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral.

Ventrículo derecho

- Para el tiempo isovolumétrico se coloca el volumen de muestra debajo de la válvula tricúspide.
- Se mide el intervalo entre el final de la onda A y el inicio de la onda E (intervalo A-E)
- Para el tiempo de eyección (TE) el volumen de muestra se coloca en el nacimiento de la arteria pulmonar.
- El IFM se calcula como: $(\text{intervalo A-E}) - \text{TE}/\text{TE}$, donde el tiempo isovolumétrico corresponde a: $(\text{intervalo A-E}) - \text{TE}$.
- Se utiliza la máxima velocidad de barrido.⁽⁴⁵⁾

La literatura disponible tiene una amplia variación de los valores de referencia del índice de función miocárdica para la evaluación de la función ventricular izquierda. Falkensammer *et al.*,⁽²⁵⁾ reportaron un índice de función miocárdica izquierda de 0,41 que permaneció constante durante todo el embarazo. Eidem *et al.*,⁽²⁶⁾ reportaron un valor normal del índice de 0,35 y Friedman *et al.*,⁽²⁷⁾ reportaron un valor promedio de 0,53 para fetos normales, sin cambios durante la gestación. Mientras que Tsutsumi *et al.*,⁽²⁴⁾ describieron una reducción gradual del índice de función miocárdica izquierda conforme avanza la gestación, con valores normales alrededor de 0,6. Hernández - Andrade *et al.*,⁽³¹⁾ reportaron que el índice se incrementa de 0,36 a las 19 semanas a 0,37 a las 39 semanas.

En general valores de IFM superiores a 0,42 deben considerarse sugestivos de mal funcionamiento cardiaco.⁽⁴⁵⁾

Cada vez son más los estudios que tratan de introducir al índice Tei como parte de la evaluación fetal en diversas afecciones: hernia diafragmática corregida, taquicardia supraventricular, respuesta inflamatoria fetal, enfermedad adenomatoidea quística, transfusión feto-fetal, preeclampsia y diabetes mellitus. ⁽⁵⁰⁻⁵⁴⁾ En el entorno de la restricción del crecimiento fetal grave, 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.

La diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 son enfermedades heterogéneas en las cuales la presentación y progresión de la enfermedad pueden ser considerablemente variables. ⁽⁵⁵⁾ La diabetes, puede ser diagnosticada basada en criterios de glucosa en plasma, bien sea en ayunas, u horas posterior a la prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75 gramos o por el criterio de la hemoglobina glicosilada A1C. ⁽⁵⁶⁾

Según la Asociación Americana de Diabetes, en su consenso de enero 2018, ⁽⁵⁷⁾ los criterios diagnósticos son:

1. Glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o
2. Glicemia en plasma ≥ 200 mg/dl después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga 75 gramos o
3. Hemoglobina glicosilada A1C $\geq 6,5$ % o
4. Glicemia al azar ≥ 200 mg/dl en un paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia

La diabetes pregestacional ocurre en 0,5 % de los embarazos en todo el mundo. 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 anormalidades 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 anormalidades 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. El mal control glucémico durante la concepción y el primer trimestre puede resultar en 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 como truncos por la alteración de la migración de las células de la cresta neural.^(67,68) Es sabido 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⁾

Objetivo general

Evaluar las alteraciones del índice de función miocárdica del ventrículo izquierdo en fetos de gestantes con diabetes mellitus pregestacional entre las 28 a 32 semanas + 6 días que acuden al Servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios en el periodo julio-diciembre de 2018

Objetivos específicos

- 1) Determinar el índice de función miocárdica del ventrículo izquierdo en fetos de gestantes con diabetes mellitus pregestacional.
- 2) Clasificar el índice de función miocárdica según la tabla de Hernández-Andrade *et al.*⁽³¹⁾

- 3) Relacionar el índice de función miocárdica con la edad gestacional.
- 4) Evaluar la asociación entre el índice de función miocárdica y el control glucémico.

Aspectos éticos

Se hace indispensable que en toda investigación, se tomen en cuenta los principios de la bioética, es decir, beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. En cuanto al principio de beneficencia, las participantes de la investigación, se sometieron a una ecocardiografía fetal funcional, mediante la cual pudieron conocer si el feto padecía de una cardiopatía funcional y/o estructural secundaria a la diabetes mellitus pregestacional, lo que a su vez permitió adoptar las conductas pertinentes y por lo tanto mejorar el pronóstico fetal.

La ecocardiografía fetal, es un estudio no invasivo, y que por lo tanto, no sometió al binomio madre feto a ningún riesgo, esto aunado al deber moral de los autores de no dañar al paciente, con lo que se cumplió el principio bioético de no maleficencia.

El principio de autonomía, también llamado, respeto por las personas, se cumplió en el presente estudio, porque las pacientes eligieron de manera autónoma, sin coacción de ningún tipo, participar o no en la investigación, firmando un consentimiento informado (anexo 1) en el cual se describió el procedimiento a realizar, las tasas de detección de la ecocardiografía fetal y los beneficios de la realización de la misma.

Por otra parte en el presente estudio, se cumplió el principio de justicia ya que todas las pacientes incluidas, se beneficiaron de la realización de un estudio de tamizaje como la ecocardiografía fetal.

MÉTODOS

Tipo de estudio

El tipo de estudio fue prospectivo, descriptivo, transversal.

Población y muestra

La población estuvo representada por todas las pacientes gestantes con diabetes mellitus pregestacional que acudieron al servicio de Medicina Materno Fetal en el periodo julio-diciembre de 2018, aproximadamente 48 pacientes. La muestra de tipo no probabilística o intencional, fue de 30 gestantes que cumplieran los siguientes criterios.

Criterios de inclusión

- Gestantes con diabetes mellitus pregestacional entre las 28 - 32 semanas + 6 días.
- Gestantes de 15 años de edad o más.

Criterios de exclusión

- Pacientes con comorbilidades distintas a la diabetes mellitus pregestacional.
- Fetos con anomalías cromosómicas o anomalías estructurales.
- Fetos con Alteraciones del ritmo.

Procedimiento

Prevía autorización del servicio de Medicina Materno fetal de la Maternidad Concepción Palacios, se les brindó a las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, la información de los pasos a seguir en la investigación. Una vez que la paciente aceptó de manera voluntaria participar en el estudio, se solicitó la firma del consentimiento informado (anexo 1) y se continuó con el llenado del instrumento de recolección de datos (anexo 2), que incluyeron los antecedentes personales patológicos de la paciente, y si tenía diagnóstico de diabetes mellitus, momento del diagnóstico de la patología, tratamiento actual y valores de hemoglobina glicosilada.

Posteriormente, se invitó a la paciente a recostarse en decúbito dorsal, en la camilla de evaluación, en un ambiente tranquilo, en donde se procedió a aplicar gel acuoso sobre el abdomen materno, la exploración ecográfica se realizó en un equipo de ultrasonido Aloka

Arietta 570 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 apróx 40 minutos. Se obtuvo un corte de 4 cámaras con proyección apical, se amplificó la imagen, de tal manera que, ocupara apróx 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) tiempo de contracción isovolumétrica (TCI): desde el comienzo del cierre de la válvula mitral hasta la apertura de la válvula aórtica; 2) Tiempo de eyección (TE): desde la apertura hasta el cierre de la válvula aórtica; 3) Tiempo de relajación isovolumétrica (TRI): desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral. El índice de función miocárdica (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 (anexo 3), valores mayores al percentil 95 para la edad gestacional, se consideraron sugestivos de disfunción cardiaca. Los datos obtenidos se registraron en el instrumento de recolección de datos.

Tratamiento estadístico adecuado

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

En la tabla 1, se muestra el índice de función miocárdica (IFM) del ventrículo izquierdo, en fetos de gestantes con diabetes mellitus pregestacional, en donde, destaca que 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 índice de función miocárdica 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 (tabla 2).

En la tabla 3, 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 5 y 6).

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.

Una manera para evaluar la adecuación del tratamiento y realizar intervenciones cuando no se han logrado las metas de control glucémico, es el estudio de los niveles de hemoglobina glicosilada A1C, la cual se encuentra presente en glóbulos rojos. Está conformada por dos dímeros de globina, cada uno asociado a un grupo hemo. En los adultos, la Hb presenta diferentes denominaciones de acuerdo al tipo de dímero que componen la molécula. Aproximadamente, el 97 % corresponde a HbA (α_2, β_2), el 1,5 % al 3,5 % corresponde a HbA2 (α_2, δ_2). De la HbA fueron identificados por separación de cargas y se denominaron de acuerdo al orden de elución: A0, A1a, A1b y A1c. El significado de este hallazgo en relación a la diabetes mellitus fue contemplado por Rahbar,⁽⁷¹⁾ quien utilizando electroforesis en gel, reportó elevación de estas fracciones de Hb en 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 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 cardiaca 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 objetiva al encontrar que todas las pacientes con mal control glucémico (hemoglobina glicosilada $> 6,5\%$) presentaron un índice de función miocárdico 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 cardiaca alterada en este grupo; la hiperglicemia materna puede formar parte de la causa de la alteración de la función cardiaca en fetos de madres con diabetes pregestacional. Algunos autores han encontrado una correlación entre el control glucémico materno y el desarrollo de cardiomiopatía fetal, en tanto que otros autores no. Es posible que factores metabólicos, además de la hiperglicemia, como hipocalcemia, policitemia o hiperbilirrubinemia, encontrados en cerca de 80 neonatos de madres con diabetes pregestacional, contribuyan con la disfunción cardiaca. Esta disfunción en los fetos de madres diabéticas mal controladas también fue demostrada por Wong *et al.*,⁽²⁹⁾

quienes evaluaron la función cardiaca fetal mediante la relación E/A de la válvula mitral, la cual fue más baja en los fetos de madres diabéticas con mal control glucémico, probablemente debido a acidosis, disfunción cardiaca no hipertrófica o policitemia.

El índice de función miocárdica fetal, es una herramienta útil, no invasiva, que permite evaluar la función cardiaca fetal en situaciones específicas, como la diabetes mellitus, ya que, la disfunción cardiaca global, puede ser una de las causas más importantes de la alta tasa de complicaciones en fetos de madres diabéticas, por lo tanto, la evaluación de este índice puede ayudar a determinar qué fetos se encuentran en riesgo de cardiomiopatía hipertrófica o muerte intrauterina, ya que esta población tiene un riesgo 5 veces mayor de muerte fetal intrauterina.

Una vez culminado el presente trabajo de investigación, se puede concluir que 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.

Así mismo, se plantean las siguientes recomendaciones:

- 1) 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.
- 2) Ampliar el presente trabajo, mediante la realización de un estudio comparativo, en el que se evalúen el índice de función miocárdica fetal en pacientes sanas y en pacientes con diabetes.
- 3) Realizar estudios en los que se relacione el índice de función miocárdica con el grosor del septum interventricular.
- 4) Entrenar a los residentes de los postgrados de medicina materna fetal y perinatología en la determinación del índice Tei.

Agradecimientos

A la Dra. Mireya González Blanco por su colaboración como asesora metodológica.

A la Dra. Carmen Sarmiento, por su gran apoyo como tutora del presente trabajo.

Al Dr. Carlos Cabrera, director del curso de especialización de Medicina Materno fetal.

A la Dra. Rosemary Sánchez, jefe del Servicio de Medicina Materno fetal por la colaboración prestada.

REFERENCIAS

- 1) Zurita J, Sosa A, Zielinsky P. Evaluación ecográfica de la función cardíaca fetal. *RevLatinPerinat*. 2017; 20 (2):115-126.
- 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):357-366
- 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- 94.
- 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. Non inherited 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): 2995-3014.
- 5) Zielinsky P, Piccoli AL Jr. Myocardial hypertrophy and dysfunction in maternal diabetes. *Early Hum Dev*. 2012;88(5):273-278.
- 6) Passarella G, Trifirò G, Gasparetto M, Moreolo GS, Milanesi O. Disorders in glucidic metabolism and congenital heart diseases: detection and prevention. *PediatrCardiol*. 2013;34(4): 931-937.
- 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):2653-2657.
- 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):103-107.
- 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): 954-957.
- 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):676-682.
- 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): 31–36.
- 14) Meberg A, Otterstad J, Froland G, Lindberg H, Sorland S. Outcome of congenital heart defects--a population-based study. *ActaPaediatr*. 2000; 89 (11): 1344–1351.

- 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): 674–678.
- 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): 660–666.
- 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): 916–918.
- 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): 1269–1273.
- 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): 474–477.
- 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): 67–69.
- 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): 2125–2131.
- 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): 722–727.
- 25) Falkensammer C, Paul J, Huhta J. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and cardiovascular-score. *J Perinat Med*.2001; 29 (5): 390–398.
- 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): 33–36.
- 28) Raboisson M, Bourdages M, Fouron J. Measuring left ventricular myocardial performance index in fetuses. *Am J Cardiol*.2003; 91 (7): 919–921.
- 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):113–116

- 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. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26 (3): 227–232.
- 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. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 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): 297–202.
- 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 Obstet Gynecol.* 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. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38 (3): 325–331
- 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): 943–948.
- 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): 1301–1306.
- 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) Pilania 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): 1235–1239.
- 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): 358–360.

- 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 PerinatMed*.2005; 33 (6): 549–552.
- 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. *EarlyHum Dev*.2005; 81 (3): 273–279.
- 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): 129–138.
- 47) Severi F, Rizzo G, Bocchi C, D’Antona D, Verzuri M, Arduini D. Intrauterine growth retardation and fetal cardiac function. *Fetal DiagnTher*.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): 2058–2063.
- 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): 424–429.
- 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) Szwaast 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):40–46.
- 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):430–436.
- 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):160-163.
- 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): 439–442.
- 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): 763–768.
- 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): 1716–1722.
- 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): 161–166.
- 65) Braunwald E (ed). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th edn. Philadelphia: Saunders; 1997.
- 66) Luengmettakul J, Sunsaneevithayakul 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): 1345–1351.
- 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): 453–463.
- 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. ClinChimActa. 1968;22(2):296-298

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Caracas, ____ / ____ / ____

Titulo del trabajo: **"INDICE DE FUNCION MIOCARDICA FETAL EN GESTANTES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL"**

Investigadores responsables: Dr. Isaac E Gómez Y y Dra. Jenny Reina, médicos residentes del programa de Medicina Materno fetal de la Universidad Central de Venezuela, sede Maternidad Concepción Palacios.

Se me ha solicitado participar en un proyecto de investigación, el cual consiste, en evaluar la función miocárdica fetal en pacientes con diabetes mellitus pregestacional, para ello se realizará un ecocardiograma fetal en el cual se realizará la medición del índice de función miocárdica o índice Tei en pacientes embarazadas con diabetes mellitus pregestacional entre las 28 a 32 semanas + 6 días.

El proceso identificado arriba, me ha sido explicado con detalle y todas mis preguntas e inquietudes me han sido contestadas y aclaradas por los médicos investigadores.

Entiendo que:

1. Este estudio no afectará la evolución de mi patología y mi participación o no, no afectará en ningún momento la calidad de atención hacia mi persona.
2. Autorizo a las personas encargadas de este proyecto, a que mis resultados formen parte del estudio, y que los mismos sean publicados según lo crean conveniente, sin embargo, mi identidad no será revelada en forma alguna y bajo ningún concepto, siendo mis datos anónimos y permaneciendo en forma confidencial, a menos que la ley demande lo contrario.
3. Declaro que mi consentimiento está dado voluntariamente, sin que haya sido forzada ni obligada.
4. No recibiré beneficios materiales por mi participación. Los beneficios derivados del estudio y del análisis de sus resultados, están reservados para el enriquecimiento intelectual y el provecho de la comunidad en general.
5. En caso de presentar alguna complicación durante mi seguimiento, las personas encargadas de este proyecto, se comprometerían a atenderme hasta lograr mi mejoría
6. En caso de presentarse algún diagnóstico patológico en el índice de función miocárdica fetal, se referirá el caso a los servicios competentes para su debida atención.

Nombre de la paciente:

/ C.I:

Dra. Jenny Reina

Dr. Isaac Gómez

ANEXO 2

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre y apellidos **Edad** **C.I:**

Teléfono:

Gestas: / **Paras:** / **Cesareas:** / **Abortos:**

FUR: **Edad gestacional por FUR:**

Antecedentes personales patológicos:

Peso: **kg/ talla:** / **IMC:** **kg/m²**

Diabetes Mellitus: **si** **no**

Fecha del diagnostico:

Ultima hemoglobina A1c: **valor:** **fecha:**

ECOGRAFÍA:

Fecha:

Índice TEI: (TCI + TRI)/TE:

ANEXO 3

VALORES NORMALES DE REFERENCIA (PERCENTILES) DEL ÍNDICE DE FUNCIÓN MIOCÁRDICA MODIFICADO DURANTE EL EMBARAZO ESTIMADO EN 557 FETOS NORMALES

IFM-MOD			
Edad gestacional (semanas)	Percentil 5	Percentil 50	Percentil 95
19	0,28	0,35	0,43
20	0,28	0,35	0,43
21	0,28	0,35	0,43
22	0,28	0,35	0,43
23	0,28	0,36	0,43
24	0,28	0,36	0,43
25	0,28	0,36	0,43
26	0,28	0,36	0,44
27	0,28	0,36	0,44
28	0,29	0,36	0,44
29	0,29	0,36	0,44
30	0,29	0,36	0,44
31	0,29	0,37	0,44
32	0,29	0,37	0,44
33	0,29	0,37	0,44
34	0,29	0,37	0,44
35	0,29	0,37	0,45
36	0,30	0,37	0,45
37	0,30	0,37	0,45
38	0,30	0,37	0,45
39	0,30	0,37	0,45

Tabla 1

Índice de función miocárdica fetal del ventrículo izquierdo en fetos de pacientes con diabetes mellitus pregestacional

Índice de función miocárdica	Fetos	
	n	%
0,28 – 0,35	4	13,3
0,36 - 0,43	4	13,3
0,44 - 0,51	17	56,67
>0,51	5	16,66

Tabla 2

Clasificación de fetos de madres con diabetes mellitus pregestacional según el índice de función miocárdica del ventrículo izquierdo

Índice de función miocárdica	Fetos	
	n	%
Normal	8	26,6
> p 95	22	73,3

Tabla 3

Relación entre el índice de función miocárdica fetal y la edad gestacional

Edad gestacional (Semanas)	Índice de función miocárdica fetal				X ± DE
	0,28 - 0,35 n (%)	0,35 – 0,43 n (%)	0,44 – 0,51 n (%)	> 0,51 n (%)	
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 4

Clasificación del índice de función miocárdica fetal según normograma por edad gestacional

Edad gestacional (semanas)	n	Índice de función miocárdica fetal normal		Índice de función miocárdica fetal > p 95	
		n	%	n	%
28	7	4	57,1	3	42,9
29	5	2	40	3	60
30	5	1	20	4	80
31	7	1	14,3	6	85,7
32	6	0	0	6	100

Tabla 5

Relación entre el índice de función miocárdica fetal y el control glucémico

Hemoglobina A1C %	Índice de función miocárdica fetal				X ± DE
	0,28 - 0,35	0,35 – 0,43	0,44 – 0,51	> 0,51	
< 6,5	4	4	3	0	0,38 ± 0,066
> 6,5	0	0	14	5	0,50 ± 0,035

Tabla 6

Clasificación del índice de función miocárdica fetal según el control glucémico

Control glucémico Hb A1C %	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