

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**Subdirección de Obstetricia
Coordinación de Medicina Materno Fetal**

**ÍNDICE DE DESEMPEÑO MIOCÁRDICO DERECHO DE
LAS 11-14 SDG EN FETOS CON RESTRICCIÓN DEL
CRECIMIENTO INTRAUTERINO**

T E S I S

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

**PRESENTA:
DRA. MAGNOLIA CASTRO RIOS**

**DIRECTOR DE TESIS Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA**

D.F.

2009





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

A Dios...

Por las bendiciones y oportunidades que me ha dado en la vida.

A mis Padres y a mi hermano....

Por el gran amor y apoyo que siempre me han brindado.

A mis Compañeros...

*Lucy, P. Grimaldo, C. Briones, A. Toriz, Pablito, Arturo Herrera
por su apoyo y comprensión durante todo este tiempo.*

A mis Maestros...

*Dra. Acevedo, Dra. Velázquez, Dr. Gallardo, Dr. Guzmán, Dr.
Parra, Dr. Estrada, Dr. Hernández, Dra. Aguinaga, Dr. Ibarra Puic,
Dr. García Cavazos, por compartirme sus conocimientos y
experiencias.*

ÍNDICE

Resumen	5
Abstract	6
Introducción	7
Planteamiento del problema	17
Justificación	18
Pregunta de investigación e hipótesis	19
Objetivos y tipo de diseño	20
Variables	21
Universo del estudio	22
Criterios de selección	22
Descripción general del estudio	23
Análisis estadístico propuesto	24
Cálculo del tamaño de la muestra	25
Resultados	26
Discusión	38
Conclusiones	40
Anexo 1	41
Anexo 2	42
Anexo 3	44
Bibliografía	45

RESUMEN

INTRODUCCION

El índice de TEI puede ser utilizado para evaluar la función sistólica y diastólica prenatalmente, pudiendo ser útil para evaluar a fetos que cursen con restricción del crecimiento intrauterino, estos fetos presentan una serie de alteraciones a nivel vascular, estos cambios se pueden reflejar a nivel cardiaco presentando alteraciones a nivel de la postcarga (disminución de la postcarga del ventrículo izquierdo debido a la vasodilatación cerebral e incremento de la postcarga ventricular derecha debido a la vasoconstricción sistémica) llevando a un aumento del índice de TEI derecho. Conociendo la fisiología de la circulación fetal sabemos que la circulación esta dominada por las cavidades derechas y que cualquier cambio que altere la fisiología cardiaca puede ser reflejada inicialmente en dichas cavidades, estos cambios pueden ser evaluados por flujometría doppler desde el primer trimestre, por lo puede ser útil medir el índice de TEI derecho y tratar de detectar oportunamente a fetos con mayor riesgo de desarrollar restricción del crecimiento intrauterino.

OBJETIVO

Medir el índice de TEI derecho en fetos durante el primer trimestre, y tratar de establecer una diferencia estadísticamente significativa entre fetos que cursaron con RCIU y aquellos que no presentaron este desenlace.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron un total de 83 registros de fetos a los que se les realizó índice de TEI derecho durante el primer trimestre y que cumplieron con los criterios de selección del 6 de Octubre del 2006 al 30 de Junio del 2008. Se estudiaron dos grupos uno que cumplió los criterios de diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de acuerdo a la definición prenatal (RCIUP) empleada en el servicio de Medicina Materno Fetal del INPer, y otro que cumplió criterios de diagnóstico de RCIU de acuerdo a la definición postnatal empleada en el INPer utilizada por es servicio de neonatología (RCIUN) de acuerdo a la tablas de Lubchenco, ambos grupo se compararon con controles pareados de acuerdo a edad gestacional por LCR.

RESULTADOS

En ambos grupos de RCIU la distribución fue paramétrica. Para el grupo de RCIUP se incluyeron 3 casos y 35 controles, se realizó calculo de diferencia de medias mediante Prueba de T para muestras independiente, obteniendo una t de.221 con una $p=.826$ debido a que la P es mayor a 0.05 se concluye que no existe diferencia significativa entre las medias.En el grupo de RCIUN se incluyeron 15 casos y 30 controles, se realizó calculo de diferencia de medias mediante Prueba de T para muestras independientes, obteniendo una t de.699 con una $p=.507$ debido a que la P es mayor a 0.05 se concluye que no existe diferencia significativa entre las medias.

CONCLUSIONES

El ventrículo derecho, teóricamente al haber un aumento en la precarga del ventrículo derecho se observaría un aumento en el índice de TEI desde el primer trimestre, sin embargo los resultados que obtuvimos no muestran que exista un aumento estadísticamente significativo del índice de TEI en fetos que desarrollaron RCIU, a pesar de esto no podemos concluir que no exista tal aumento en fetos afectados, ya que la muestra que se utilizó en este estudio fue pequeño, por lo que considero que este protocolo puede servir para abrir nuevas líneas de investigación con un número de muestra adecuado y entonces evaluar realmente su utilidad.

ABSTRACT

INTRODUCTION

The Tei index can be used to evaluate systolic and diastolic function prenatally, being useful to evaluate fetuses that present intrauterine growth restriction. These fetuses present a series of problems at the vascular level, and these changes can be reflected in cardiac function presenting altered afterload (diminished afterload of the left ventricle due to cerebral vasodilatation and increase in right ventricle afterload due to systemic vasoconstriction) leading to an increase in the right Tei index. Knowing the physiology of fetal circulation, we know that it is dominated by the right cavities, and that any changes that alter cardiac physiology may be reflected initially in these cavities, these changes may be evaluated by Doppler measurements since the first trimester, thus the Tei index may be useful to measure and detect promptly fetuses with greater risk to develop intrauterine growth restriction.

OBJECTIVE

Measure the right Tei index in fetuses during the first trimester of pregnancy and try to establish a statistically significant difference between fetuses that presented IUGR and those who did not.

MATERIAL AND METHODS

83 registries of fetuses that had right Tei index measured during the first trimester were reviewed from 6th October 2006 to the 30th June 2008, and that met the selection criteria. 2 groups were studied, one with the criteria for IUGR according to the prenatal definition employed by the Maternal-Fetal Medicine Department at the INPerIER, and another group that employed postnatal criteria employed by the Neonatal Department of the INPerIER, according to the Lubchenko tables. Both groups were paired with control subjects according to gestational age and CRL.

RESULTS

In both groups of IUGR, distribution was parametric. The prenatal IUGR group included 3 cases and 35 control subjects, a median difference calculation was obtained by T test for independent variables, obtaining a t of 0.221 with a $p=0.826$, concluding that there was no statistical difference. In the neonatal IUGR group there were 15 cases and 30 control subjects, a median difference calculation was obtained by T test for independent variables, obtaining a t of 0.699 with a $p=0.507$, concluding that there was no statistical difference.

CONCLUSIONS

The right ventricle theoretically must present an increase in the preload with an observed increase in the Tei index from the first trimester of pregnancy, however the results obtained do not show a statistically significant increase of the Tei index in fetuses with IUGR. In spite of this, we cannot conclude that this increase in affected fetuses does not exist, since the sample size used in this study was small, so we consider that this protocol may open up new lines of research with an adequate sample size to evaluate accurately its utility.

INTRODUCCION

La restricción del crecimiento intrauterino implica la presencia de una alteración durante algún momento de la gestación alterando el potencial de crecimiento. La práctica clínica en periodo prenatal por una estimación de peso fetal por debajo del percentil 10 y con alteraciones en la flujometría Doppler. Este concepto es similar al de Pequeño para la Edad Gestacional (PEG), sin embargo estos fetos al parecer no son enfermos y por lo tanto en ellos la flujometría Doppler es normal. Algunos grupos incluyen en este grupo a todos los fetos que se encuentran por debajo del percentil 3, independientemente del resultado de la ecografía Doppler, en el periodo postnatal el diagnóstico se hace durante las primeras 24 h de su nacimiento y es definido como “recién nacido con peso menor a la percentila 10 de acuerdo a su edad gestacional, de acuerdo a las tablas de Lubchenco”. (1, 2).

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) afecta entre 3-10% de las gestaciones y contribuye hasta con el 25% de la mortalidad perinatal y morbilidad neurológica por lo que se han efectuado intentos en detectar de manera prenatal alteraciones que puedan predecir resultados adversos neonatales, así como optimizar la vigilancia fetal para detectar el punto exacto en que se deban llevar a cabo intervenciones eficientes. (3).

En la literatura existe evidencia que reporta que el desarrollo de restricción del crecimiento intrauterino durante la gestación esta relacionado con una insuficiencia placentaria, esto además de otros factores tanto maternos, uterinos, y anomalías fetales que pueden causar disminución en el aporte de oxígeno y nutrientes por medio de la placenta. Estas situaciones inducen cambios que se pueden detectar por flujometría doppler en distintos vasos. Estos cambios pueden incluir incremento en la impedancia de flujo a nivel de las arterias uterinas (secundario a una falla o disfunción en la invasión trofoblástica) que resulta en una baja perfusión sanguínea uteroplacentaria. Igualmente la impedancia del flujo se encuentra usualmente incrementada en la arteria umbilical, que se considerada una expresión de alta resistencia vascular placentaria debido a la reducción en el número de arterias musculares pequeñas en la vellosidad troncal terciaria o su obliteración, otra explicación, sería como tal el incremento de viscosidad de la sangre fetal o reducción de la presión arterial. El incremento en la impedancia en las arterias uterinas o umbilical resultan en la reducción en la entrega de oxígeno y sustratos placentarios hacia el feto. Esta condición causa distintos cambios de resistencia vascular arterial en la circulación fetal con vasodilatación a nivel cerebral y miocárdico y constricción a nivel muscular y visceral, resultando en un efecto de redistribución de flujo, manteniendo el aporte de oxígeno y nutrientes a órganos vitales. (4, 5, 6)

La secuencia temporal de modificaciones doppler durante un embarazo con desarrollo de restricción del crecimiento intrauterino aún no es del todo conocida, en ocasiones la onda de velocidad de la arteria uterina anormal es el primer cambio detectable por doppler , la RCIU puede presentarse aun con presencia de

flujo normal a nivel de ésta arteria lo que sugiere un problema primordialmente placentario. La etiología de la RCIU es múltiple, y puede estar involucrada la circulación, uterina, placentaria o fetal. La persistencia en la privación de nutrientes lleva a un deterioro progresivo de la condición fetal con más cambios hemodinámicos afectando principalmente la función cardíaca y causando anomalías en el sistema venoso.

La hemodinámica cardíaca fetal difiere de la postnatal, ya que in útero la sangre oxigenada proviene de la placenta y se dirige al cuerpo fetal, al llegar al abdomen fetal esta sangre viaja a través del segmento intrahepático de la vena umbilical hasta el ducto venoso el primer shunt de los 3 que presenta el feto, este ducto venoso tiene una función de esfínter imponiendo un flujo acelerado a su unión con la vena cava inferior (VCI), esto evita que la sangre desaturada procedente de los miembros inferiores y circulación abdominal que corre por la VCI pueda penetrar en el sistema de la vena umbilical, la orientación que guarda el ducto venoso en su unión con la aurícula derecha permite que la mayor parte de sangre saturada con O₂ que procede de la vena umbilical llegue a la aurícula izquierda al pasar de la aurícula derecha a través del foramen oval, esto representa el 46% del volumen minuto total fetal, así las cavidades izquierdas reciben sangre con mayor porcentaje de saturación de O₂ para distribuirlo a la circulación coronaria y cerebral. La mayor parte de la circulación venosa de retorno del feto, con un menor porcentaje de oxígeno, procedente de la porción superior del cuerpo fetal, llega por la vena cava superior (VCS) a la aurícula derecha, ventrículo derecho y arteria pulmonar. La aurícula derecha recibe también sangre desaturada del retorno venoso periférico inferior vía VCI y también de la circulación coronaria de retorno a través del seno coronario. Los pulmones solo reciben una pequeña proporción del volumen de sangre el 4-15% de lo que expulsa el ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar; en su mayor parte la sangre de la arteria pulmonar se deriva hacia la aorta por medio del conducto arterioso, que transporta un 60% del volumen sanguíneo total hacia la aorta torácica y aorta abdominal, de esta manera el ventrículo derecho mantiene preferentemente la circulación torácica y abdominal, mientras que el ventrículo izquierdo mantiene la circulación coronaria y cerebral, por lo tanto ambos ventrículos soportan la presión sistémica de la aorta. El mayor volumen sanguíneo de la aorta abdominal lo reciben ambas arterias umbilicales que se dirigen hacia la pared externa a través del cordón umbilical cerrando así la circulación feto placentaria.(4, 7.)

La presión intraventricular en fetos sugiere que la presión sistólica incrementa de 15-20 mmHg en la semana 16 a 30-40 mmHg a las 28 SDG, sin haber diferencia entre el ventrículo izquierdo y el derecho. La presión diastólica también aumenta de -5mmHg en la semana 16-18 a 5-15 mmHg en las 19-26 SDG.

El gasto cardíaco aumenta con las semanas de gestación, y es mayor en el ventrículo derecho .

En la circulación venosa la onda de velocidad del flujo sanguíneo puede ser representada por la vena cava superior e inferior, ducto venoso, vena umbilical y vena pulmonar.

La onda de velocidad de la vena cava inferior, emitida por el segmento del vaso distal justo en la entrada del ducto venoso es caracterizada por una onda trifásica con un primer componente positivo concomitantemente con la sístole ventricular, una segunda ola positiva de dimensiones pequeñas vista durante la diástole temprana, y una tercera onda con flujo reverso durante la contracción atrial.

El flujo de la vena umbilical usualmente es continuo, sin embargo en la presencia de una cantidad relevante de flujo reverso, durante la contracción atrial en las pulsaciones de la VCI ocurren con la FCF en el flujo venoso umbilical. Durante el embarazo normal estas pulsaciones ocurren solo antes de las 12 SDG y son secundarias a la rigidez de los ventrículos a esta edad gestacional causando un alto porcentaje de flujo reverso en la VCI. La presencia de pulsaciones de la vena umbilical después de esta edad gestacional es considerado un signo de daño cardíaco.

La onda de velocidad de flujo a nivel de la válvula mitral y tricúspideas son tomadas en una vista de 4 cámaras. Y se caracterizan por dos picos diastólicos que corresponden al llenado ventricular temprano (onda E) y el llenado ventricular activo durante la contracción atrial (onda A). La proporción entre la onda E y A (E/A) es generalmente aceptado como el índice de función ventricular diastólica y es una expresión de ambos ventrículos y a las condiciones de precarga. (4, 7)

La onda de velocidad de flujo de la aorta y pulmonar son tomados, en un corte de 5 cámaras, en estos vasos los índices que se miden son el pico de velocidad (PV) y el tiempo del pico de velocidad (TVP), el primero mantiene un incremento lineal constante y los valores altos están presentes en la aorta que en la arteria pulmonar. El tiempo del pico de velocidad permanece casi constante durante la gestación. TVP a nivel de la válvula pulmonar son más bajos que nivel aórtico, sugiriendo una ligera elevación de la presión sanguínea en la arteria pulmonar más que en la aorta ascendente. Las medidas cuantitativas han mostrado que el volumen cardíaco derecho es más alto que el volumen cardíaco izquierdo y que desde las 20 SDG en adelante la proporción volumen cardíaco derecho/volumen cardíaco izquierdo (RCO/LCO) permanece constante con una media de 1.3. Este valor es más bajo que el que se reporta en la oveja fetal (1.8). La diferencia puede ser explicada por el alto peso del cerebro humano, que incrementa el flujo cardíaco izquierdo.

Los estudios que se han realizado muestran que antes de la semana 6 de gestación los flujos de salida cardíacos son monofásicos, mientras que posterior a la semana 12 la onda se vuelve bifásica, conteniendo una onda E (llenado ventricular temprano) y la onda A (llenado que ocurre durante la contracción atrial) con un incremento estadísticamente significativo de la onda E, la velocidad media de flujo de salida cardíaco se incrementa de 3.6 a 8.8cm/segundo ($p < 0.05$), el tiempo de relajación isovolumétrica disminuye de 13.2 a 8.5%, se observa un incremento de los flujos de salida a través de la válvula tricúspidea y mitral, y la velocidad máxima de los flujos de salida aórtico y pulmonar se incrementan. Se ha mencionado que estos incrementos son secundarios a una reducción en la resistencia vascular, que ocurre en este periodo de la gestación.

En un estudio realizado por Van Splunder et al en fetos de la semana 10 a la 20 que existe un incremento lineal de la longitud del ciclo cardiaco de 373ms a 406 ms siendo estadísticamente significativo, este cambio debido probablemente al desarrollo del sistema parasimpático, también encontró que existe un aumento estadísticamente significativo del tiempo de llenado ventricular de 35% a 38% del ciclo cardiaco, una disminución del tiempo de relajación isovolumetrico, mientras que el tiempo de contracción isovolumetrico no se ve afectado por la edad gestacional, el cual representa el 8-9% del ciclo cardiaco.

MODIFICACIONES HEMODINAMICAS EN FETOS CON RCIU

El tiempo de nacimiento de los fetos con RCIU es usualmente basado en los resultados de test biofísicos, o por causa de patología materna no controlable. El tiempo de intervalo entre las primeras anomalías doppler en la circulación umbilical o fetal (redistribución de flujo) y el nacimiento es usualmente amplio. De acuerdo a lo publicado hay un rango de 1 a 9 semanas. (4,7).

Los fetos con RCIU presentan alteraciones hemodinámicas durante el proceso de la gestación, a lo largo del proceso de descompensación hemodinámica el feto va presentando una serie de cambios secuenciales susceptibles de ser evaluados mediante ecografía Doppler. Dentro del estudio Doppler de este tipo de anomalías, se puede hablar de cambios tempranos y cambios tardíos.

Cambios tempranos: el primer cambio que se da es una disminución en el flujo a través de la arteria umbilical debido al aumento de la resistencia vascular placentaria, esto lleva a que en el feto se disparen mecanismos compensadores buscando redistribuir su flujo sanguíneo hacia áreas críticas de su economía (cerebro, corazón, adrenales), mientras que de la misma manera se deja de perfundir adecuadamente otras áreas, lo que genera disminución en la tasa de crecimiento y oligohidramnios (hipoperfusión ósea, hepática y renal). Esto en el sistema nervioso central es conocido como efecto *brain-sparing* o redistribución de flujos y es visible con ecografía Doppler, la cual muestra aumento del flujo diastólico en la arteria cerebral media, así como caída en su índice de pulsatilidad. Este cambio refleja el aumento del flujo sanguíneo cerebral generado por la redistribución activada por los quimio y barorreceptores ubicados en el cayado aórtico y en las carótidas. El último paso de esta primera etapa de cambios tempranos, es la pérdida del flujo diastólico de la arteria umbilical. Parece ser que esta serie de cambios obedecen a un proceso de hipoxia compensada y que se dan alrededor de 7 a 10 días antes que el feto presente cambios de descompensación y acidemia.

Cambios tardíos: luego de los cambios descritos, se empieza a generar en el feto una alteración hemodinámica de tal magnitud que lleva a compromiso de la circulación venosa. El primer cambio de esta segunda etapa consiste en la pérdida de la onda A (contracción auricular) a nivel del ductus venoso, lo cual refleja compromiso de la función miocárdica. Ya para este momento el feto ha comenzado a entrar en un proceso de acidosis que lo puede llevar a la muerte.

Luego el compromiso venoso se hace más profundo, la redistribución es más severa y la hipoxia-acidosis se hace más marcada. El feto presenta luego inversión del flujo atrial a nivel del ductus venoso. Los cambios finales se dan cuando la función ventricular está tan comprometida que lleva a que se genere flujo pulsátil a nivel de la vena umbilical. Finalmente el feto pierde los mecanismos de autorregulación cerebral (*redistribución de flujo*), por lo cual el flujo diastólico que se había aumentado inicialmente, cae de nuevo a "límites normales" y la morfología Doppler de la ACM aparece con un aspecto normal. (8).

Tanto los estudios clínicos como los experimentales han demostrado que la insuficiencia circulatoria placentaria secundaria a hipoxemia fetal produce disminución del flujo sanguíneo umbilical. En estas circunstancias, el feto puede mantener todavía una adecuada oxigenación cerebral, ya que echa a andar varios mecanismos adaptativos como ser la redistribución del flujo sanguíneo hacia los sitios más importantes de su economía (cerebro, corazón y adrenales). En casos severos, sin embargo, estos mecanismos de defensa se pierden, y la descompensación que sobreviene provoca acidemia e hipoxia cerebral.

El conocimiento de la secuencia hemodinámica temporal en los fetos con RCIU después de establecerse el brain sparing tiene implicaciones clínicas importantes.

FLUJO CARDIACO FETAL

La insuficiencia uteroplacentaria afecta la función cardíaca. El efecto de redistribución de flujos induce cambios selectivos en la postcarga que ocurre en la RCIU (disminución de la postcarga del ventrículo izquierdo debido a la vasodilatación cerebral e incremento de la postcarga ventricular derecha debido a la vasoconstricción sistémica. Sin embargo, la hipoxemia puede dañar la contractilidad cardíaca y la policitemia que usualmente se presenta, puede modificar la viscosidad sanguínea y por lo tanto la precarga. Como consecuencia los fetos con RCIU muestran falla en propiedades del llenado ventricular, bajo pico de velocidad en la aorta y arterias pulmonares, incremento de TPV en la aorta y decremento en la pulmonar e incremento relativo del volumen cardíaco izquierdo asociado con una disminución del volumen cardíaco derecho. Las modificaciones hemodinámicas intracardiacas son compatibles con cambio preferencial del volumen cardíaco a favor del ventrículo izquierdo, llevando a un aumento de la perfusión cerebral y esto ocurre simultáneamente con cambios en los vasos periféricos.

TVP y la proporción de volumen ventricular derecha/izquierda permanecen estables en cada feto, sugiriendo que no hay otros cambios significativos en la resistencia de flujo o redistribución del flujo cardíaco después del establecimiento de mecanismo de redistribución de flujo. Sin embargo el pico de velocidad y el volumen cardíaco disminuyen progresivamente, mas que aumentar con la gestación como era lo esperado. La fuerza de eyección ventricular disminuye en ambos ventrículos y las diferentes condiciones hemodinámicas en la región vascular (reducción de la resistencia cerebral por el ventrículo izquierdo e

incremento de la resistencia esplácnica y placentaria por el ventrículo derecho). Puede explicar que disminuya el volumen cardíaco. Estos cambios pueden reflejar descompensación de los mecanismos protectores normales responsables del efecto de redistribución de flujo. De acuerdo a este modelo, las adaptaciones cardíacas fetales que se presentan debido a la insuficiencia placentaria se presentan de una manera que ayuda a maximizar el sustrato cerebral y aporte de oxígeno. Con el deterioro progresivo de las condiciones fetales, los mecanismos protectores son sobrepasados por la disminución en el flujo o gasto cardíaco, que puede explicar los cambios reportados en los vasos periféricos y circulación venosa.

FLUJO VENOSO

Los estudios de la vena cava inferior han demostrado un patrón característico durante la falla cardíaca. Cambios en la velocidad del flujo venoso ha sido descrito durante la falla cardíaca congestiva con disminución de la velocidad del flujo diastólico e incremento del flujo reverso durante la contracción atrial.

En fetos con RCIU un incremento del flujo reverso durante la contracción atrial puede representar un severo compromiso fetal. Como consecuencia de esto, el retorno sanguíneo de la placenta al corazón es alterado, reduciendo el aporte de oxígeno y nutrientes. Estos hallazgos son compatibles con la disminución en ambos flujo cardíaco y pico de velocidad en aorta y arteria pulmonar en fetos con RCIU en deterioro. Estos cambios son una expresión de un fenómeno simple (descompensación cardíaca) que daña ambos el llenado y volumen cardíaco. Cambios concomitantes están presentes en el ducto venoso, cuando la velocidad durante la contracción atrial es reducida o reversa.

El incremento de la postcarga ventricular derecha resulta de la alta impedancia de flujo en el lecho vascular fetoplacentario y disminución de la postcarga ventricular izquierda resulta de la vasodilatación cerebral se sugiere la causa de redistribución del volumen minuto cardíaco a favor del ventrículo izquierdo.

Como podemos observar existen cambios importantes a nivel vascular en fetos con RCIU que pueden ser medidos con flujometría doppler, los cambios observados se encuentran documentados en fetos de 2do y tercer trimestre, sin embargo al existir una alteración a nivel placentario nos puede sugerir que existen cambios a nivel vascular y a nivel cardíaco en una etapa tan temprana como en el primer trimestre, pudiendo encontrar estos cambios a nivel de la función ventricular, como ya observamos los cambios que se presentan son tanto en ventrículo derecho, como en izquierdo, siendo más notorio el cambio en el ventrículo derecho secundario a un aumento de las resistencias vasculares periféricas, y aumento en la postcarga, recordando que la circulación fetal es preferencialmente derecha, por lo que podemos sugerir evaluar la función ventricular en etapas tempranas de la gestación para tratar de evidenciar cambios más tempranos en la alteración cardíaca en fetos con RCIU y así poder dar una vigilancia más estrecha (con flujometría doppler) a aquellos fetos que muestren

cambios que sugieran riesgo de presentar RCIU y tratar de disminuir así la morbi-mortalidad fetal al hacer un diagnóstico oportuno y dar un manejo precoz.

En cuanto a la medición del desempeño sistólico-diastólico, se han empleado la ecocardiografía bidimensional la cual se basa en modelos geométricos de la forma ventricular, sin embargo esta forma para evaluar la fracción de eyección y los volúmenes puede ser difícil de obtener ya que los bordes endocárdicos obtenidos por USG no son perfectos y además por la compleja geometría de las estructuras observadas en las cardiopatías congénitas, por este motivo se han tratado de evaluar índices como el caso del índice de desempeño miocárdico (Tei) el cual surge de los intervalos de tiempo, generando un índice de la función ventricular, el cual es totalmente independiente de la forma geométrica de las cavidades. La utilidad de este método de medición es que no es invasivo y que combina la función global del miocardio. Así el índice de Tei se define como la suma del tiempo de contracción isovolumétrica y el tiempo de relajación isovolumétrica dividido por el tiempo de eyección. (9, 10, 11, 12)

El índice de Tei ha sido utilizado tradicionalmente para valorar la función miocárdica en pacientes adultos con infarto al miocárdico, cardiomiopatía dilatada y amiloidosis como predictor de resultados adversos. En población pediátrica se ha utilizado para evaluar la función miocárdica en niños en tratamiento con antraciclina, en pacientes con cardiopatía congénita y en aquellos que serán sometidos a trasplante cardíaco. Se han publicado valores normales en niños (3-18 años) en rangos entre 0.32 y 0.33, en adultos (18-51 años) entre 0.28 a 0.39.¹³

El tiempo de relajación isovolumétrica refleja el tiempo necesario del ventrículo para llevar su presión de un nivel sistémico a un nivel atrial, este tiempo puede ser utilizado para describir la función diastólica del corazón, durante la etapa temprana de la diástole.

El tiempo de contracción isovolumétrica se refiere al intervalo de tiempo necesario para que el ventrículo incremente su presión a la de la circulación sistémica, por ello nos da información acerca de la contractilidad ventricular y la presión generada durante la etapa temprana de la contracción.

El índice de Tei es la proporción entre la duración del período isovolumétrico (compuesto por dos períodos, un tiempo de contracción y un tiempo de relajación) y la duración del período de eyección en un ventrículo cardíaco; representando el rendimiento ventricular.

El índice de desempeño miocárdico fue originalmente propuesto por Tei y cols., en la evaluación de cardiomiopatías dilatadas en el adulto, la cual comprendía la medición del tiempo isovolumétrico y el tiempo de eyección, el tiempo isovolumétrico (a) es calculado entre el final de la onda A y el comienzo de la siguiente onda E, la fase de llenado ventricular, y el segundo período es constituido por el tiempo de eyección, el cual es grabado en los flujos de salida de

la aorta o de la pulmonar(b). de esta forma el índice de Tei es calculado con la formula $(a-b)/b$. (14)

Los estudios que se han realizado con el índice de Tei original, han presentado una amplia variación en sus valores de referencia, esto es debido a la falta de marcas claras y a la necesidad de tomar los valores a partir de dos mediciones diferentes. (medición para la mitral y la tricúspidea y una más para otra medición para el flujo aórtico y pulmonar)

Friedman et al, obtiene la medición simultánea de la onda de entrada de la válvula mitral y la onda de salida del ventrículo izquierdo, para superar el inconveniente de tener que efectuar dos mediciones por separado. Esto se logra al colocar el volumen muestra en el ventrículo izquierdo en la unión de la hoja anterior de la mitral y el tracto de salida del mismo ventrículo en una imagen axial de 5 cámaras, así los intervalos de tiempo quedan representados por el final de la onda A y el inicio del flujo aórtico como el tiempo de contracción isovolumetrica, de inicio al final del flujo aórtico como el tiempo de eyección y finalmente el tiempo de relajación isovolumetrica como del final del flujo aórtico al inicio de la onda E. representando la onda A y onda E como positivas. En este estudio se evaluaron 74 fetos normales entre las 18-31 SDG y se encontró que el índice de Tei, el tiempo de contracción isovolumetrica el tiempo de relajación isovolumetrica y el tiempo de eyección son independientes de la edad gestacional y la FCF.(10, 11, 12)

Raboisson et al, para tener mediciones mas objetivas, modifica el índice de Tei al incorporar la metodología que propuso Friedman con la visualización del corazón de 5 cámaras. Agregando el clic de la válvula aórtica tanto en su apertura como en su cierre para delimitar el tiempo de eyección, mostrando con esto un coeficiente de correlación intraclase intraobservador de 0.911 (IC 95% 0.800-0.962) e interobservador de 0.826 (IC 95% 0.631-0.9923).(11)

Posteriormente Hernandez-Andrade y cols. , publica una nueva variación del índice de Tei, basado en los trabajos de los dos autores previos, para mejorar la reproducibilidad incluye el clic de la apertura y cierre de la válvula mitral, al colocar el volumen muestra en la pared media de la aorta ascendente incluyendo la válvula mitral y aórtica, permitiendo que los movimientos de las dos válvulas sean registradas simultáneamente, permitiendo que los flujos de la onda A y E como positivo y el flujo de la aorta como negativo. De esta manera los periodos de tiempo se constituyen así: el tiempo de contracción isovolumetrica se integra por el cierre de la válvula mitral a la apertura de la válvula aórtica, el tiempo de eyección por la apertura al cierre de la válvula aórtica, y finalmente el tiempo de relajación isovolumetrica del cierre de la válvula aórtica a la apertura de la válvula mitral. ($IMP=ICT+TRI/TE$). Mostrando mejoría en los coeficientes de correlación. (9,15).

Los datos que se han reportado sobre el índice de Tei en la vida fetal han sido contradictorios, algunos autores han reportado que el índice de Tei no guarda diferencia a través de la gestación, sin embargo Hernández –Andrade et al

construyó tablas de referencia para Tei izquierdo por medio de la medición de 557 fetos normales de la semana 19-39 de gestación, mostrando que existe un ligero incremento del índice de desempeño miocárdico modificado de 0.35 ± 0.027 a las 19 SDG y 0.37 ± 0.029 a las 39 SDG en fetos normales, mientras que el tiempo de contracción isovolumétrica permanecía constante, el tiempo de relajación isovolumétrica aumentaba y el tiempo de eyección disminuía ligeramente. En sus resultados observa que el índice de TEi nunca se encontró por arriba de 0.45 en la percentila 95 a ninguna edad gestacional.

Actualmente se reporta que el índice de Tei se puede utilizar para evaluar el desempeño miocárdico; con la utilización únicamente de intervalos de tiempo, ya que este es menos dependiente de la anatomía cardíaca y es totalmente independiente del rango cardíaco y de la geometría ventricular. Por lo tanto este índice puede ser utilizado para evaluar la función miocárdica fetal en diferentes situaciones clínicas como ser fetos con restricción del crecimiento intrauterino, fetos hijos de madre diabética, fetos con falla cardíaca incluyendo fetos hidrópicos y fetos con isoimmunización.

En los fetos con RCIU los picos de velocidad de flujo y los flujos de salida cardíacos progresivamente aumentan en lugar de disminuir con la edad gestación como ocurre en las gestaciones normales. Tutsumi et al fueron los primeros en reportar el uso del índice de Tei para evaluar la función miocárdica fetal; encontrando un índice de desempeño miocárdico de 0.62 ± 0.07 (18-26 semanas), observándose una disminución posterior a las 34 semanas (0.43 ± 0.03). Posteriormente Friedman et al reporta cifras muy similares (0.53 ± 0.13) para las 18-31 semanas de gestación.

En un estudio realizado por Ichihashi et al en el cual se comparó el índice de desempeño miocárdico en recién nacidos con asfixia moderada con recién nacidos sin asfixia, se encontró que el índice de Tei en aquellos pacientes con asfixia moderada estaban significativamente más elevados que en aquellos sin asfixia; concluyéndose que los pacientes con asfixia moderada tienen una disfunción miocárdica la cual puede ser detectada utilizando el índice de Tei modificado. Por lo tanto estos datos pueden ser un reflejo de un compromiso progresivo de la oxigenación y del estado ácido base en la vida fetal. (16)

Malakan-Rad et al, utilizando la técnica original de Tei describen un índice de desempeño miocárdico en neonatos (48 a 72 h de vida postnatal) de 0.23 ± 0.04 y 0.32 ± 0.03 . (17)

La función cardíaca anormal está asociada con una prolongación del período isovolumétrico con una reducción del tiempo de eyección, lo que resulta en un incremento del índice de desempeño miocárdico, se han observado valores elevados en fetos con hidrops, fetos macrosómicos, hijos de madres diabéticas, fetos receptores con transfusión feto-feto, fetos con insuficiencia tricúspideas, constricción ductal y en casos de hipoxia.

El interés de realizar valoraciones ultrasonograficas durante el primer trimestre tiene como objetivo optimizar el manejo perinatal y ofrecer en caso posible tratamiento perinatal oportuno. Los estudios efectuados en el primer trimestre utilizando el índice de desempeño miocárdico han mostrado que no existe diferencia en cuanto al índice en fetos normales con fetos con translucencia aumentada, sin embargo se observó que en los fetos con trisomía 21 el índice de Tei izquierdo se encuentra disminuido ($p < 0.002$) y en los fetos con síndrome de Turner se encuentra disminuido tanto en el ventrículo derecho como en el izquierdo ($p < 0.04$ y $p = 0.934$)

Huggon et al, en el primer trimestre realizó el índice de desempeño miocárdico derecho e izquierdo a través de la valoración de dos ondas, sin la presencia de los clicks valvulares encontrando un valor de 0.352 ± 0.115 para el ventrículo derecho y 0.378 ± 0.110 para el ventrículo izquierdo. (18)

En la actualidad existen varios estudios realizados en fetos en 2do y 3er trimestre para evaluar el Tei izquierdo, en cuanto al Tei derecho no existen trabajos reportado realizados en fetos de 1er trimestre, los pocos que se han realizado son en relación a cromosomopatías y el resto de los trabajos se centran en estudios realizados en animales y en fetos de segundo trimestre con constricción ductal, que demuestra que existe un aumento en la postcarga del ventrículo derecho provocando así un aumento en el índice de Tei derecho, tomando en cuenta este antecedente y que la postcarga aumenta en fetos con RCIU podemos ver cambios también a nivel del Tei derecho, recordando además que la etiología de esta enfermedad esta representada por una alteración a nivel placentario podemos empezar a ver cambios desde el primer trimestre, por lo que es importante evaluarlo en etapas tempranas de la gestación para tratar de encontrar cambios cardiacos aún mas tempranos y con esto tratar de utilizarlo como un marcador pronóstico para algunas patologías como es el caso de RCIU, ya que además debido a que el ventrículo derecho es de mucha importancia ya que la circulación fetal es predominantemente derecha, por lo que la toma de índices e intervalos de tiempo deben estar presentes en ambos ventrículos, pero aun más en éste ultimo.

Actualmente no existen estudios sobre índice de Tei derecho en primer trimestre y RCIU, solo contamos con uno para Tei en fetos normales realizado en el INPER en la unidad de medicina materno fetal en el que reportan una media para índice de Tei derecho de .4068, una mediana de .400 y una DE de ± 0.15027 , en dicho estudio se realizaron también tablas percentilares, encontrando una disminución del índice de Tei con el avance de la gestación de 0.46 a 0.43 (Tabla 1)

PERCENTILA	ÍNDICE MIOCÁRDICO MODIFICADO DE TEI DERECHO
5	0.1900
10	0.2100
50	0.4000
90	0.6130
95	0.7000

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente en la práctica clínica se puede realizar el diagnóstico de RCIU en forma prenatal, y existen estudios sobre los cambios hemodinámicos que sufren estos fetos, sin embargo estos cambios solo han sido estudiados durante el segundo y tercer trimestre, mostrando un aumento en el índice de Tei izquierdo. Los fetos hidropicos y con hipoxia también muestran un aumento en este índice.

Respecto a la evaluación del índice de TEI derecho existen pocos estudios, estos realizados en modelos animales con hipertensión pulmonar y fetos humanos en segundo y tercer trimestre con constricción ductal en quienes se ha observado una reducción del tiempo de eyección y una prolongación del periodo isovolumétrico, resultando en un incremento en el índice de desempeño miocárdico, sólo existe un estudio realizado en primer trimestre en el que comparan los índice de Tei derecho e izquierdo, siendo en primero de .35 y el segundo de .37, debido a que la circulación fetal esta principalmente soportada por el ventrículo derecho durante toda la gestación y que los fetos con RCIU presentan aumento de la postcarga de ventrículo derecho y una hipertensión arterial sistémica y pulmonar, podemos encontrar aumentado este índice, seria interesante realizar estudios en etapas mas tempranas del embarazo, principalmente en primer trimestre en el ventrículo derecho, ya que es el que fisiológicamente se va a afectar primero y ver si existen cambios significativos que nos ayuden a utilizar este índice como un marcador pronóstico para fetos con RCIU y así poder dar un manejo oportuno o implementar una vigilancia prenatal aún mas estrecha en aquellas pacientes con mayor riesgo.

JUSTIFICACIÓN.

Debido a que la restricción en el crecimiento intrauterino, tanto a nivel nacional como mundial, es un problema que influye de manera directa sobre la mortalidad perinatal y continúa siendo una de las principales causas de secuelas neurológicas.

El diagnóstico de RCIU se realiza durante el segundo y tercer trimestre, sin embargo existe evidencia que sugiere que la causa de la RCIU puede ser una alteración del desarrollo placentario, condicionando al feto a sufrir una disminución en el aporte de oxígeno desde etapas tempranas del embarazo, tomando en cuenta todos los cambios hemodinámicos que presenta el feto con RCIU, los cambios a nivel ventricular ya que la circulación fetal esta soportada principalmente por este ventrículo, y que cuando hay insuficiencia de bomba este es el primero en dar manifestaciones, además de tomar en cuenta que la etiopatogenia de la RCIU incluye una enfermedad placentaria la cual va a estar afectada desde etapas muy tempranas de la gestación, puede esperarse que la afectación ventricular derecha se la primera en presentarse en estos casos, sin embargo actualmente no existen estudios sobre índice de Tei derecho en primer trimestre y RCIU, sólo contamos con uno realizado en el INPER en la unidad de medicina materno fetal en el que reportan una disminución del índice de Tei con el avance de la gestación en fetos normales de 0.46 a 0.43, por lo que estaría justificado medir el índice de Tei derecho durante el primer trimestre, buscar a aquellos fetos que presentaron RCIU y hacer una comparación de los valores medios en fetos que presentaron este desenlace perinatal y aquellos que no lo presentaron, para poder determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa que justifique trabajos futuros para poder utilizar el índice de Tei derecho medido en primer trimestre como marcador pronóstico o diagnóstico para RCIU y optimizar el manejo perinatal y ofrecer en los casos en que este disponible una opción de tratamiento prenatal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El índice de desempeño miocárdico modificado medido entre las semanas 11-14 de gestación es diferente en las pacientes que presenten RCIU y en las que no presenten éste desenlace?

HIPÓTESIS

El índice de desempeño miocárdico modificado medido entre las semanas 11-14 de gestación se encuentra alterado (con un 10% de diferencia) en las pacientes que presenten RCIU con respecto a las que no presenten este desenlace.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar si el índice de Tei derecho medido en las semanas 11-14 es diferente en las pacientes que presenten restricción del crecimiento intrauterino y las que no presenten éste desenlace.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Calcular los índices de desempeño miocárdico modificado de Tei derecho en fetos de la semana 11-14 SDG.
2. Determinar el resultado del embarazo en base a los descrito en el expediente y formar dos grupos, uno que incluya a las pacientes con RCIU de acuerdo al peso fetal para la edad gestacional de las tablas percentilares de Lubchenco y otros de fetos sin este desenlace.
- 3.- Calcular los estadísticos para tendencia central y dispersión en ambos grupos para el índice de Tei derecho.
- 4.- Calcular si existe diferencia de medias entre pacientes que tuvieron presentación clínica de RCIU y las que no presentaron esta manifestación.

VARIABLES

Restricción en el Crecimiento Intrauterino

Definición Conceptual: La restricción del crecimiento intrauterino implica la presencia de un insulto durante algún momento de la gestación con afectación del crecimiento. Se distingue en la práctica clínica por una estimación de peso prenatal menor a la percentila 3 independientemente del resultado del estudio Doppler; o menor a la percentila 10 pero con al menos una de las siguientes alteraciones Doppler: Índice cerebro placentario mayor a 1.03 y/o IP de arterias uterinas mayor a 1.2 y/o IP arteria umbilical mayor a la P95.

1ra Definición Operacional: Peso fetal estimado menor a la percentila 3 para la edad gestacional independientemente de los resultados de la valoración Doppler, o peso fetal estimado menor a la percentil 10 para la edad gestacional con al menos una de las siguientes alteraciones Doppler: Índice cerebro placentario mayor a 1.03 y/o IP de arterias uterinas mayor a 1.2 y/o IP arteria umbilical mayor a la P 95.

2da Definición Operacional: Peso del recién nacido estimado menor a la percentila 10 para la edad gestacional, de acuerdo a las tablas de Lubchenco.1

Tipo de Variable: Cualitativa nominal

Medición de la variable: Presente o ausente

Índice de desempeño miocárdico modificado

Definición Conceptual: Marcador indirecto de la función ventricular, tanto del componente sistólico como del diastólico e independiente de la forma cardíaca, representado por la proporción entre la duración del período isovolumétrico (compuesto por dos períodos, un tiempo de contracción y un tiempo de relajación) y la duración del período de eyección en un ventrículo cardíaco.

Definición Operacional: Tomando como punto de referencia los clicks de la válvula tricuspídea y pulmonar, para integrar los siguientes intervalos de tiempo: tiempo de contracción isovolumétrica (TCI), tiempo de relajación isovolumétrica (TRI) y tiempo de eyección (Te), el índice surge de la fórmula $TCI + TRI / TE$

Tipo de Variable: cualitativa continua

Escala de medición: Unidades y centésimas.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Embarazos únicos de 11 a 14 semanas de gestación que acudan al Instituto Nacional de Perinatología.

POBLACION ACCESIBLE

Embarazo únicos de 11 a 14 semanas de gestación que acudan a USG de 1er trimestre que acudan al departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo comprendido del 1/10/06 al 30/06/08.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSION:

- 1 Gestación única de 11 a 14 semanas de gestación (establecida por FUM segura y confiable o por USG de I trimestre) complicadas con Restricción en el Crecimiento Intrauterino y sin este desenlace.
- 2 Fetos con vitalidad fetal
- 3 Fetos que cuenten con valoración satisfactoria del índice de de Tei modificado durante las 11-14 SDg
- 4 Consentimiento Informado Firmado.

NO INCLUSION:

1. Fetos con defectos estructurales mayores
2. Fetos con cromosomopatías.
3. Embarazos gemelares.

EXCLUSIÓN:

- 1 Nacimientos que ocurran fuera del Instituto Nacional de Perinatología
- 2 Expedientes que no contengan la información necesaria.
- 3 Nacimientos por vía vaginal

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos.

ASPECTOS ETICOS

Riesgo mayor al mínimo, ya que se obtendrá información de una base de datos de primer trimestre.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisará la base de datos de la cohorte de primer trimestre (fetos de 11-14 SDG), de donde se recabarán los datos de la población estudiada, entre estos datos se encuentra un índice de Tei derecho, la medición de éste se realizó utilizando equipos Voluson 730 Expert; General Electric Medical System Europe-78 a través de transductores abdominales multifrecuencia, por 5 médicos adscritos con certificación de la Fetal Medicine Foundation para la valoración del primer trimestre de la gestación.

La base de datos se revisó del 1/10/06 al 30/06/08, capturando aquellos casos en los que se presentara RCIU de acuerdo a las definiciones operacionales y pareando un control por cada caso en el diagnóstico neonatal y pareado con tres controles por cada caso de diagnóstico pregestacional de acuerdo a la edad por LCR.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO PROPUESTO

Se analizarán dos poblaciones, una aquella que cumpla con los criterios para diagnóstico de RCIU con alteración en la flujometría Doppler y otra de acuerdo al diagnóstico realizado postnatalmente por medio del servicio de neonatología en el INPer y que además se corresponde a la definición que ocupamos para describir el diagnóstico de pequeños para la edad gestacional en la etapa prenatal.

Se realizará estadística descriptiva para los datos demográficos de la población. Una vez introducidos los datos de las diferentes variables consideradas en este estudio, se realizará estadística descriptiva para obtener estadísticos de tendencia central tales como promedio, mediana, y de dispersión desviación estándar, se determinará el tipo de distribución de cada grupo.

En caso de que la distribución sea normal se utilizará la prueba estadística adecuada (T student) para valorar una diferencia de medias. en caso de que la distribución no sea normal se utilizará prueba de Wilcoxon.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Fórmula para diferencia de medias

Para realizar el cálculo del tamaño de la muestra para esta fase del estudio se necesita:

1. Plantear la hipótesis nula y decidir si la hipótesis alternativa es uni o bilateral (en este caso es unilateral).
2. Estimar el tamaño del efecto como la diferencia entre los valores medios de las variables de desenlace de los grupos de estudio.
3. Calcular la variabilidad de la variable de desenlace (como su desviación estándar).
4. Fijar alfa y beta.

Sustituyendo lo anterior:

1. Hipótesis nula: El índice de TEI medido en las 11-14 SDG es el mismo en las pacientes que posteriormente cursaron con RCIU y en las que no desarrollaron este desenlace.
2. Hipótesis alternativa: El índice de TEI medido entre las semanas 11-14 de gestación se encuentra alterado (aumentado o disminuido con un 10% de diferencia) en las pacientes que presenten RCIU con respecto a las que no presenten este desenlace.
3. Tamaño del efecto (reportado en el un artículo previo): 0.0065 ($10\% \times 0.065$)
4. Tamaño estandarizado del efecto: $0.065 / .258 = 0.251$
5. alfa unilateral = 0.05 ; beta = $1 - .80 = .20$

Resultado: Es necesario incluir a 198 pacientes por grupo.

*Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra, sin embargo en la corte revisada de 1er trimestre de 1500 pacientes desde octubre del 2006 al 30 de Junio 2008 sólo se encontraron 3 paciente que cumplen con las características para hacer el diagnóstico de RCIU con alteración en la flujometría Doppler, y 15 fetos con diagnóstico de RCIU realizado en forma postnatal mediante las tablas de Lubchenco utilizadas por el servicio de neonatología. Además debido a que no contamos con un estudio previo de diferencia de medias de índice de Tei derecho en fetos de primer trimestre que desarrollaron posteriormente RCIU, se realizó el análisis con el número de casos encontrados.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 83 registros de fetos que cumplieron con los criterios de selección del 6 de Octubre del 2006 al 30 de Junio del 2008.

Se estudiaron dos grupos uno que cumplió los criterios de diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de acuerdo a la definición prenatal (RCIUP) empleada en el servicio de Medicina Materno Fetal del INPer, y otro que cumplió criterios de diagnóstico de RCIU de acuerdo a la definición postnatal empleada en el INPer utilizada por es servicio de neonatología (RCIUN) de acuerdo a la tablas de Lubchenco, ambos grupo se compararon con controles pareados de acuerdo a edad gestacional por LCR.

Para el grupo de RCIUP se incluyeron 3 casos y 35 controles, de estos se encontró una media de edad materna para los controles de 35, con valores mínimos de 20 y máxima de 38, para los casos una media de edad materna de 29.6 con valores mínimos de 24 y máximos de 36 años respectivamente.(tabla 1 y figuras 1 y 2)

En el grupo de RCIUN se incluyeron 15 casos y 30 controles, también pareados de acuerdo a edad gestacional por LCR, en este grupo se encontró una media de edad materna de los controles 29.53 con un valor mínimo de 15 y un máximo de 39 años respectivamente y para los casos de 30.8 con un valor mínimo de 23 y un valor máximo de 40 años. (tabla 2)En la figura 3 podemos observar la frecuencia de edad en este grupo siendo mayor entre los 30 y 32 años de edad.

TABLA 1 Estadísticos descriptivos para RCIUP

Edad materna	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Controles	35	20.00	38.00	28.5429	4.70508
Casos	3	24.00	36.00	29.6667	6.02771
N válido (según lista)	3				

FIGURA 1

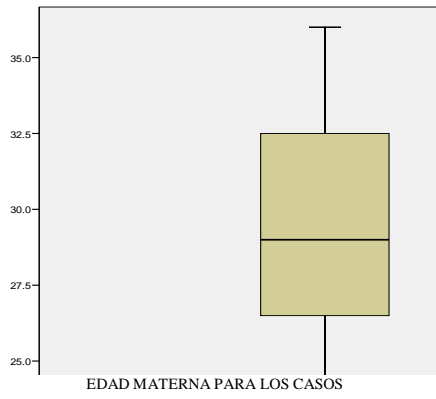


Figura 2

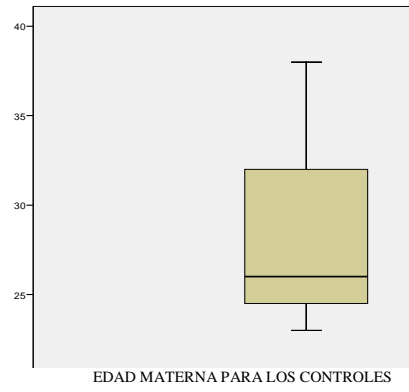
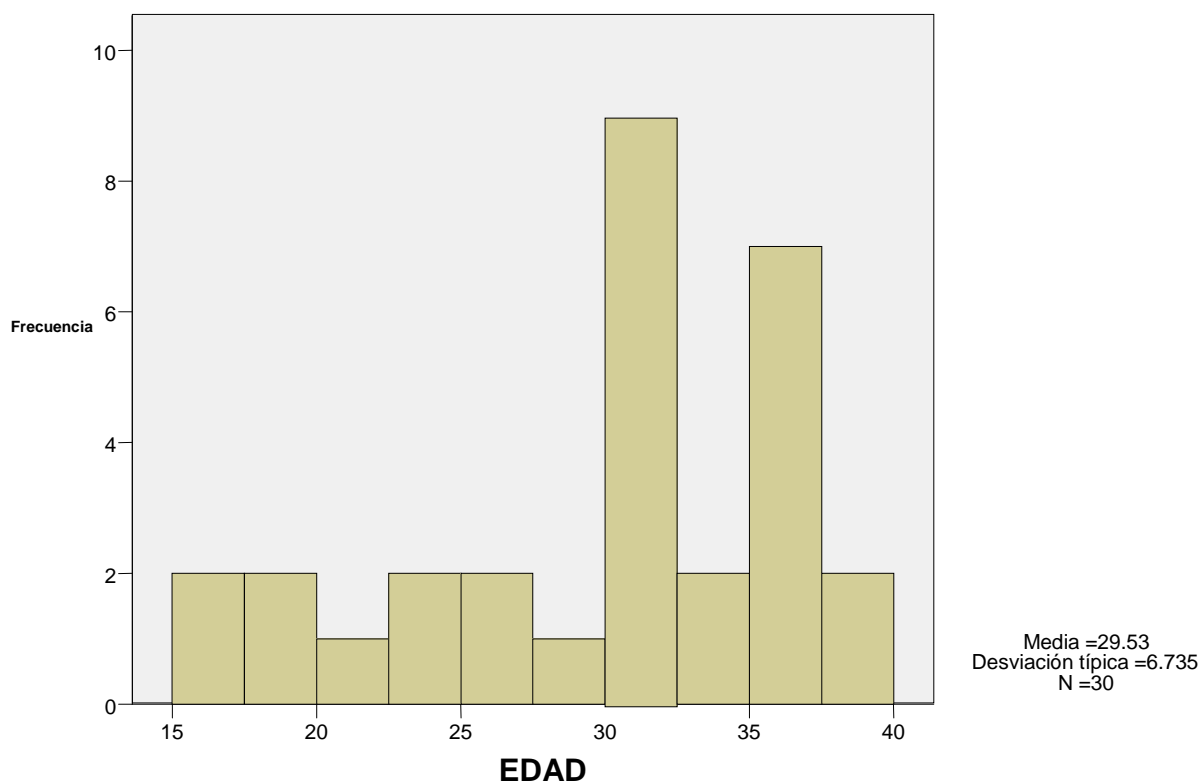


Tabla 2 Estadísticos descriptivos de RCIUN

EDAD	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Controles	30	15	39	29.53	6.735
Casos	15	23	40	30.87	5.194
N válido (según lista)	15				

FIGURA 3 Frecuencia de edad materna en Fetos con RCIUN



En cuanto a la LCC de gestación se observó para el grupo de RCIUP una media de 65.2 mm para los controles con un valor mínimo de 54.4 mm y máximo de 77.7 mm y una LCC media de 65.0 mm para los casos con un mínimo de 55mm y 75.2mm(tabla 3).

En cuanto a la LCC de gestación se observó para el grupo de RCIUN una media 69.3 mm para los controles con un valor mínimo de 58.7 mm y máximo de 84 mm y una LCC media de 68.0 mm para los casos con un mínimo de 48.4mm y 83.5mm(tabla 4).

Tabla 3 Estadísticos descriptivos de fetos con RCIUP para LCC

LCC	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Control	35	54.40	77.70	65.2971	8.03172
Casos	3	55.00	75.20	65.0000	10.10149
N válido (según lista)	3				

Tabla 4 Estadísticos descriptivos d LCC para fetos con RCIUN

LCC	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Controles	30	58.70	84.00	69.3067	6.71544
Casos	15	48.40	83.50	68.6067	9.55088
N válido (según lista)	15				

El porcentaje de pacientes vistas por semana de gestación completa fue para la semana 11 del 0%, para la semana 12 del 65%, para la semana 13 del 35%, y para la semana 14 del 0% en los fetos con RCIUP y en los que cursaron con RCIUN (FIGURA 4).

El porcentaje de pacientes vistas por semana de gestación completa fue para la semana 11 del 2%, para la semana 12 del 18%, para la semana 13 del 8%, y para la semana 14 del 0% en los fetos con RCIUP y en los que cursaron con RCIUN (FIGURA 5).

FIGURA 4.

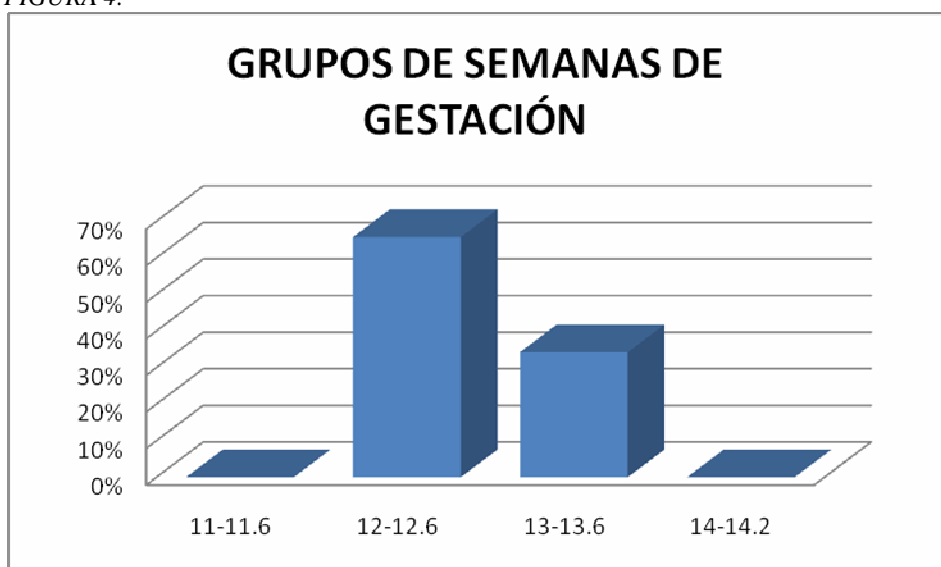


Figura 4 : Distribucion de las semanas de gestación en grupos y expresados en porcentajes.

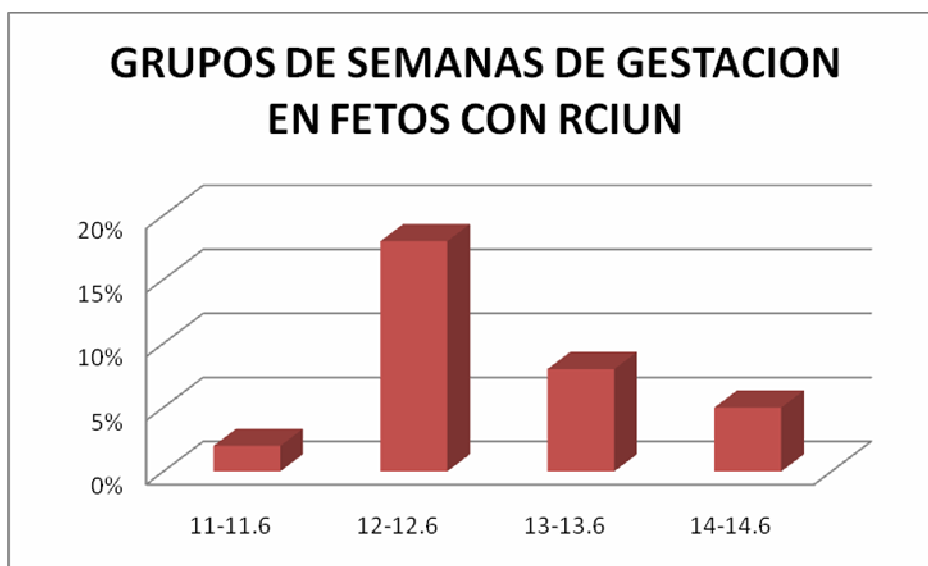


Figura 5: Distribucion de las semanas de gestación en grupos y expresados en porcentajes.

En cuanto a los antecedentes obstétricos en el grupo de RCIUP, la media de las gestaciones fue de 2.64 para los controles con límites máximos de 5 y mínimos de 1; de y 3.33 para los casos, con límites máximos de 4 y mínimos de 2, para los partos controles un máximo de 2 y para los casos de 1, abortos controles un máximo de 3 y 1 para los casos, en el caso de las cesáreas se observó un máximo para los controles de 3 y para los casos de 1.

En cuanto a los antecedentes obstétricos en el grupo de RCIUN, la media de las gestaciones fue de 2.47 para los controles con límites máximos de 5 y mínimos de 1; de y 2.27 para los casos, con límites máximos de 4 y mínimos de 1, para los partos controles un máximo de 3 y para los casos de 2, abortos controles un máximo de 3 y 1 para los casos, en el caso de las cesáreas se observó un máximo para los controles de 2 y para los casos de 2.

Se calculó la media para los valores de TEI para los controles del grupo de RCIUP encontrando una media de .37 con una desviación estándar de .15 y para los casos una media de .39 con una desviación estándar de .07

Se calculó la media para los valores de TEI para los controles del grupo de RCIUN encontrando una media de .42 con una desviación estándar de .13 y para los casos una media de .44 con una desviación estándar de .22.

Tabla 5: Valores de TEI fetos con RCIUP

TEI	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Controles	35	.16	.75	.3791	.13870
Casos	3	.32	.46	.3933	.07024
N válido (según lista)	3				

Tabla 6 Índice de TEI en fetos con RCIUN

TEI	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Controles	30	.28	.79	.4200	.10891
Casos	15	.23	.93	.4480	.17101
N válido (según lista)	15				

Se realizaron pruebas para ver que tipo de distribución sigue la población en el grupo de RCIUP , entre estas pruebas utilizamos la de K-S de normalidad en la cual encontramos una Z de Kolmogorov-Smirnov de 0.911, con una probabilidad de 0.378 se concluye que la variable índice de Tei si sigue una distribución normal, lo cual podemos observar con los gráficos P-P (figura 6)

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

Tabla 7

		Tei control
N		35
Parámetros normales(a,b)	Media	.3729
	Desviación típica	.15770
Diferencias más extremas	Absoluta	.154
	Positiva	.154
	Negativa	-.107
Z de Kolmogorov-Smirnov		.911
Sig. asintót. (bilateral)		.378

a La distribución de contraste es la Normal.

b Se han calculado a partir de los datos.

Gráfico P-P Normal de teicontrol

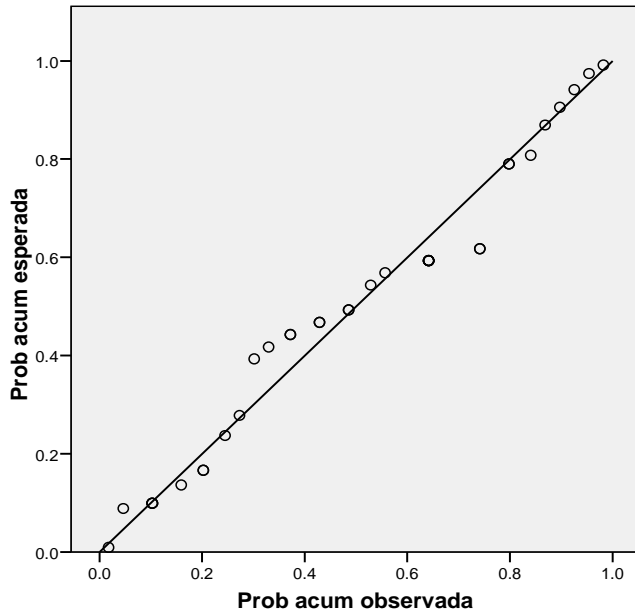


Figura 6 .DISTRIBUCION DE TEI EN LOS CONTROLES DE RCIU DX PRENATAL

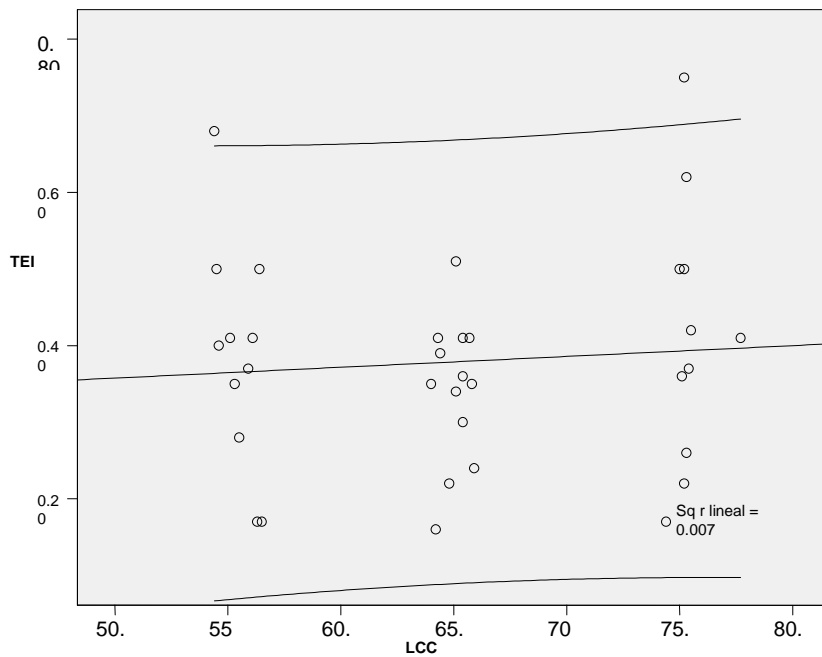
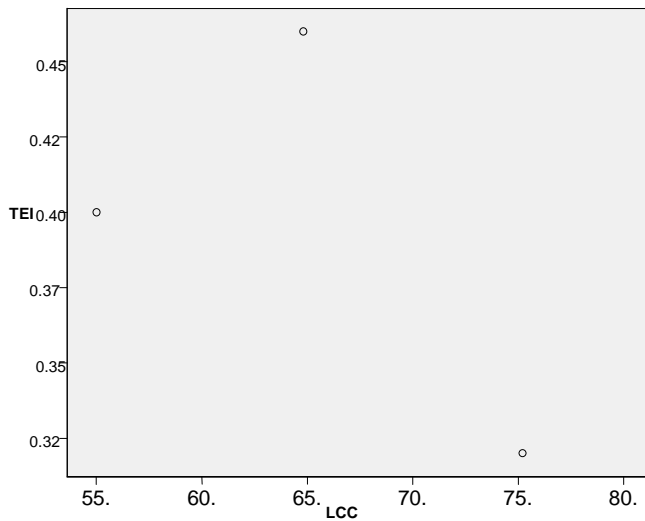


Figura 7. Comportamiento del índice de TEI en fetos con RCIUP en los controles de acuerdo a LCC

Figura 8: Comportamiento del índice de TEI en fetos con RCIUP en los casos



Se realizó cálculo de diferencia de medias mediante Prueba de T para muestras independiente en los fetos con RCIUP , para comprobar si las varianzas de los grupos son iguales se utiliza la prueba de Levene F, que en este caso es de 1.93 con $p = .282$ asumiendo con estos resultados que las varianzas son iguales, obteniendo una t de .221 con una $p = .826$ debido a que la P es mayor a 0.05 se concluye que no existe diferencia significativa entre las medias, o que las medias de ambos grupos son iguales.

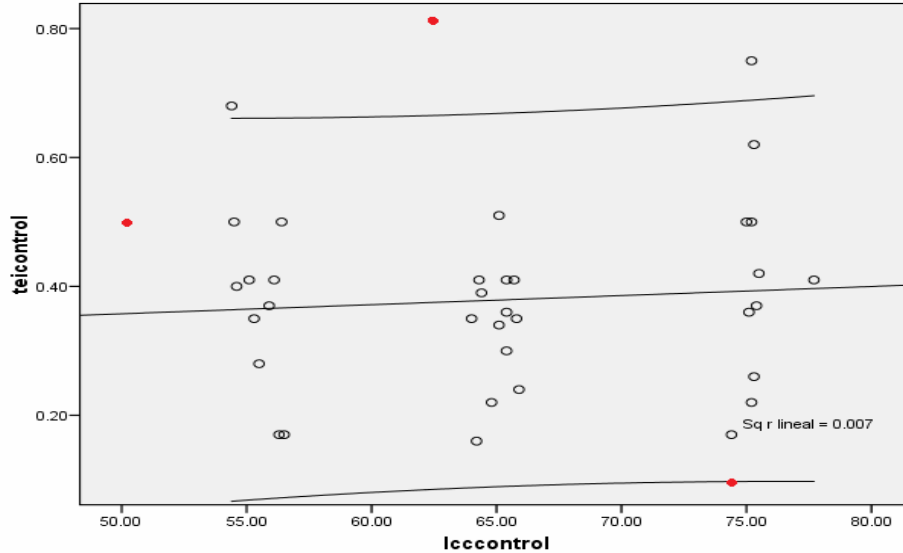
Tabla 8 Estadísticos de grupo

	RCIU	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TEI total	Con	3	.3933	.07024	.04055
	Sin	35	.3729	.15770	.02666

Tabla 9 Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% intervalo de confianza para la diferencia	
									Superior	Inferior
Teitotal	Se han asumido varianzas iguales	1.193	.282	.221	36	.826	.02048	.09273	-.16759	.20854
	No se han asumido varianzas iguales			.422	4.057	.694	.02048	.04853	-.11351	.15447

FIGURA 9: Distribución de TEI en fetos con RCIUP (rojo) y fetos normales.



En la tabla 9 podemos observar que solo uno de los casos se encuentra por arriba de los valores obtenidos para fetos sin patología.

También se realizaron pruebas para ver que tipo de distribución sigue la población en el grupo de RCIUN, entre estas pruebas utilizamos la de K-S de normalidad en la cual encontramos una Z de Kolmogorov-Smirnov de 0.764, con una probabilidad de 0.603 se concluye que la variable índice de Tei si sigue una distribución normal, lo cual podemos observar con los gráficos P-P (figura 10)

Tabla 10 fetos control en el grupo de RCIUN
Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		TEI
N		30
	Media	.4200
Parámetros normales(a,b)	Desviación típica	.10891
Diferencias más extremas	Absoluta	.140
	Positiva	.140
	Negativa	-.123
Z de Kolmogorov-Smirnov		.764
Sig. asintót. (bilateral)		.603

a La distribución de contraste es la Normal.

b Se han calculado a partir de los datos.

Gráfico P-P Normal de teicontrol

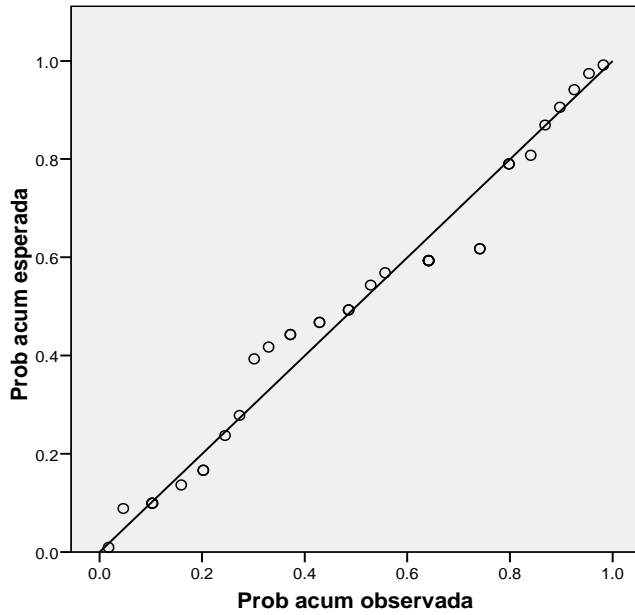


Figura 10 .DISTRIBUCION DE TEI EN LOS CONTROLES DE RCIU DX POSTNATAL

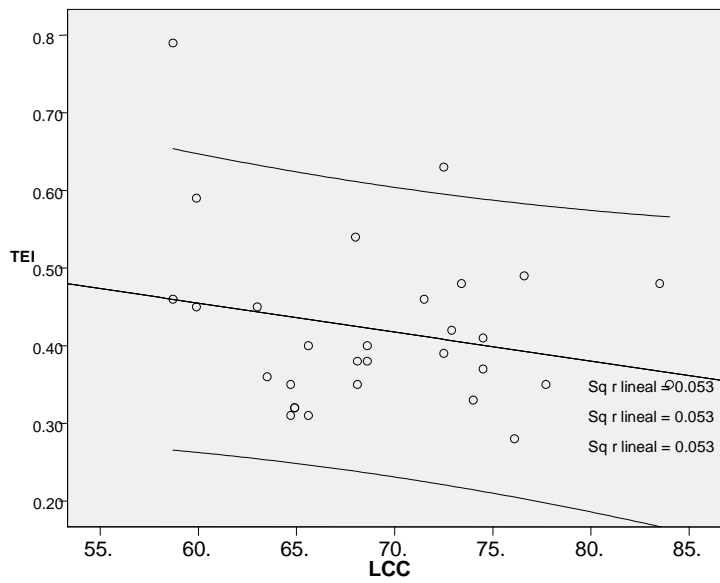
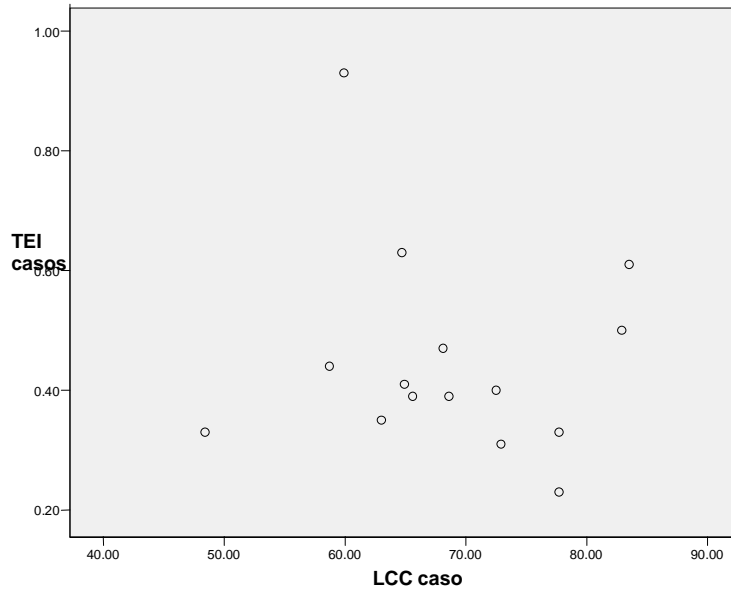


Figura 11. Comportamiento del índice de TEI en fetos con RCIUN en los controles de acuerdo a LCC

Figura 12: Comportamiento del índice de TEI en fetos con RCIUN en los casos



Se realizó calculo de diferencia de medias mediante Prueba de T para muestras independiente en los fetos con RCIUN, para comprobar si las varianzas de los grupos son iguales se utiliza la prueba de Levene F, que en este caso es de 1.99 con $p = .165$ asumiendo con estos resultados que las varianzas son iguales, obteniendo una t de .699 con una $p = .507$ debido a que la P es mayor a 0.05 se concluye que no existe diferencia significativa entre las medias, o que las medias de ambos grupos son iguales.

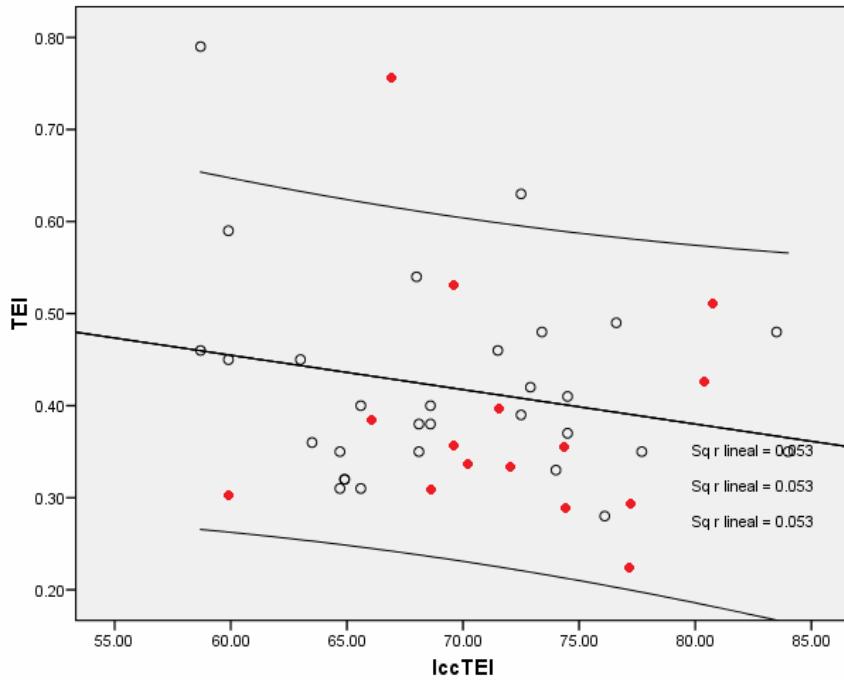
Tabla 11 Estadísticos de grupo

	RCIU	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TEI total	Con	3	.3933	.07024	.04055
	Sin	35	.3729	.15770	.02666

Tabla 12 Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Superior	Inferior
TEI total	Se han asumido varianzas iguales	1.992	.165	.669	43	.507	.02800	.04186	-.05642	.11242
	No se han asumido varianzas iguales			.578	19.860	.570	.02800	.04843	-.07306	.12906

FIGURA 13: Distribución de TEI en fetos con RCIUN (rojo) y fetos normales.



En la tabla 13 podemos observar que solo uno de los casos se encuentra por arriba de los valores obtenidos para fetos sin patología.

DISCUSION

Se observó que la distribución de la edad materna fue homogénea en ambos grupos estudiados, con una edad media para RCIUP de 28.5 años, donde los extremos de la vida reproductiva estuvieron representados por el 5.2% para las pacientes menores de 20 años y para las paciente mayores de 38 años 2.6%, para los RCIUN la media de edad fue de 30, con un 2.2% para pacientes de 15 años y un 11.1% para pacientes mayores de 35 años.

En cuanto a las semanas de gestación estudiada, la semana que contó con mayor número de pacientes en el grupo de RCIP en la semana 12 (contando casos y controles) con un 65% y para el grupo de RCIUN fue mas frecuente el número de pacientes a las 13 SDG con un 57%.

Este es el primer estudio que se realiza sobre la identificación del índice de desempeño miocárdico modificado de TEI derecho medido durante el primer trimestre en fetos que posteriormente presentaron RCIU con diagnóstico realizado prenatalmente o al nacimiento, el estudio se realizó utilizando la técnica descrita por el Dr. Hernández Andrade et al, para identificar en un solo momento las ondas y clicks característicos para lograr con esto una mejor reproducibilidad.

Debido a que es el primer estudio que se realiza para tratar de evaluar la utilidad el índice de TEI en fetos que posteriormente presentaron RCIU, lo primero que se tiene que realizar es una diferencia de medias, para tratar de establecer si existe una diferencia estadísticamente significativa y en caso de resultar que sí existe tal diferencia realizar un estudio posterior para tratar de utilizarlo como un marcador pronóstico de RCIU. El presente estudio consta de esta primera fase para tratar de establecer la diferencia significativa entre grupos con RCIU y sin dicho desenlace, tomando en cuenta que en la literatura existen estudios realizados en fetos sanos en segundo trimestre que muestra que los valores de TEI van aumentando de acuerdo a las semanas de gestación según el estudio realizado por Henández Andrade et al, sin embargo tanto los antecedentes de la fisiología normal de la circulación fetal esperaríamos un aumento progresivo del volumen cardiaco conforme avanza la gestación, siendo mayor el aumento del gasto cardiaco para el ventrículo derecho con el avance de la gestación, en condiciones normales la postcarga del VD es menor y la del VI es mayor por lo que esperaríamos que el índice de TEI disminuya con el avance de la gestación.

En nuestro estudio observamos para ambos grupos controles una distribución normal, se observa un comportamiento variable con tendencia a su aumento, comparando el TEI en fetos con RCIUP y RCIUN encontramos para el primer grupo una media de .37 para los controles y para los casos de .39, y en el caso de RCIUN una mediade TEI para los controles de .42 y para los casos de .44, como podemos observar en ambos casos tenemos un ligero aumento de las cifras en los casos, sin embargo al realizar el análisis estadístico, se realizó calculo de diferencia de medias mediante Prueba de T para muestras independiente en los

fetos con RCIUP , encontrando una t de 0.221 con una $p=.0826$ debido a que la P es mayor a 0.05 se concluye que no existe diferencia significativa entre las medias, en el caso de fetos con RCIUN la t fue de .699 con una $p=0.507$ debido a que la P es mayor a 0.05 se concluye igualmente que no existe diferencia de medias.

Con los resultados obtenidos vemos que si existe un ligero aumento en el índice de TEI en fetos con RCIU de acuerdo a ambas clasificaciones, sin embargo estos cambios no presentaron una diferencia significativa, por lo que podemos decir que no es útil tratar de utilizar el índice de TEI como marcador pronóstico para RCIU.

En la actualidad es importante no solo limitarnos a realizar una revisión estructural fetal con el USG 2D, mas bien es de vital importancia realizar flujometría doppler en todos los fetos, desde el primer trimestre, para tratar de encontrar alguna alteración en los vasos evaluados, y así saber cual de estos fetos puede tener un mayor riesgo de complicación, en el caso de los fetos con restricción del crecimiento intrauterino existe una alteración a nivel vascular susceptible de ser evaluada desde etapas tempranas de la gestación con flujometría doppler, lo cual no va a permitir un vigilancia mas estrecha en estos casos y si es posible realizar una intervención oportuna para mejorar el resultado perinatal.

CONCLUSIONES

El ventrículo derecho, durante la vida fetal es el que tiene mayor importancia, esto debido a la configuración de la circulación fetal, en la cual presenta dominancia el ventrículo derecho, al haber un aumento en las resistencias periféricas, hay un aumento en la postcarga del VD dando como consecuencia un aumento en el índice de TEI. Sin embargo los resultados que obtuvimos no muestran que exista un aumento estadísticamente significativo del índice de TEI en fetos que desarrollaron RCIU, a pesar de esto no podemos concluir que no exista tal aumento en fetos afectados, ya que la muestra que se utilizó en este estudio fue pequeño, por lo que considero que este protocolo puede servir para abrir nuevas líneas de investigación con un número de muestra adecuado y entonces evaluar realmente su utilidad.

ANEXO I
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE ÍNDICE DE TEI DERECHO
MODIFICADO EN FETOS DE 11-14 SDG
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL
Dr. Mario Guzmán Huerta. Jefe Servicio Medicina Materno Fetal
Dra. Magnolia Castro Rios R6 Medicina Materno Fetal

Fecha de captura: _____ Nombre: _____

Registro: _____
Edad gestacional en semanas _____
Edad:____(años) Talla:____(m) Peso:____(Kg)
IMC:____(Kg/m2)
Dx de ingreso a INPer: _____
APP: _____

AGO: FUM:(__/__/__) G: __ P: __ C: __ A: __ E: __
USG: de primer trimestre Fecha: __/__/__ SDG: _____ TEI
derecho:_____

USG: Si / No Fecha: __/__/__ SDG: _____
USG: Si / No Fecha: __/__/__ SDG: _____
USG: Si / No Fecha: __/__/__ SDG: _____

Diagnóstico de RCIU en que semanas se realizó y si hubo o no repercusión
doppler (Índice cerebro placentario mayor a 1.03 y/o IP de arterias uterinas mayor
a 1.2 y/o IP arteria umbilical mayor a la P95)

Fecha _____ Flujometría doppler: IP _____

RESOLUCION DEL EMBARAZO:

Fecha: __/__/__
Vía de resolución:
Edad gestacional por FUM: ____ (SDG) Sexo: _____ Peso: ____ (grs)
Talla: ____ (cm) Capurro: ____ (SDG) Apgar: ____ (1 min) / ____ (5 min)
Complicaciones maternas: (Si) / (No) Cuales: _____
Preeclampsia: Si / No

ANEXO II. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ÍNDICE DE DESEMPEÑO MIOCÁRDICO EN FETOS CON RCIU

Usted está siendo invitada a participar en un estudio llevado a cabo por el servicio de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Perinatología, el cual consiste en evaluar el índice de Tei o desempeño miocárdico modificado derecho, para evaluar la función del ventricular del corazón de su bebé, y determinar posteriormente el desenlace perinatal (al nacimiento de su bebé) buscando fetos que hubieran desarrollado restricción del crecimiento intrauterino.

Se realizará la medición de dicho índice durante la realización del USG de primer trimestre en la unidad de investigación de medicina materno fetal

SI USTED ACEPTA PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO:

1. Responderá a preguntas necesarias para obtener datos importantes sobre su embarazo.
 2. Se citará en 8 semanas para revisión estructural y evaluar crecimiento fetal
- Procedimiento

ÍNDICE DE DESEMPEÑO MIOCÁRDICO MODIFICADO (Tei modificado)

Al momento de realizar el USG 1er trimestre se medirá el índice de Tei derecho modificado, en ausencia de movimientos fetales y en ausencia de movimientos respiratorios maternos, en una imagen axial de cuatro cámaras en proyección apical, con visualización de la válvula tricúspide y la válvula pulmonar, posicionando el tamaño de muestra de forma que se representara un ángulo menor de 30 grados del eje respecto a la disposición de las válvulas y con una amplitud de la muestra a 3 mm, se inicia un registro de la onda doppler, manteniendo el índice térmico y mecánico por debajo de 1. se realizará esta medición solo en una ocasión.

Realizará un ultrasonido para observar estado fetal, características de líquido amniótico y placenta y se tomarán muestras séricas en la Unidad de Investigación en Medicina Fetal.

En caso de que por medio de ultrasonido sospechemos alguna alteración en el bienestar de su bebé usted autorizará los estudios necesarios para investigar el diagnóstico final de su bebé.

RIESGOS: Mayor al mínimo.

Beneficios: Es posible que no produzca ningún beneficio directo alguno para usted al participar en este estudio, pero el estudio que se realice permitirá a los médicos del Instituto estudiar el comportamiento del índice de Tei derecho y su relación con RCIU.

DERECHO A RETIRARSE: La decisión de participar en el estudio, no afectará la forma como usted o su recién nacido serán tratados dentro de éste Instituto. Si

decidiera entrar al estudio y retirarse después puede hacerlo sin dar ninguna explicación al respecto y sin tener consecuencias sobre su atención médica en el instituto.

CONFIDENCIALIDAD: Todos los documentos obtenidos, serán tratados forma discreta. Los resultados de nuestra estudio se reportarán sin que se conozcan sus nombres y presentados de manera que nadie sea identificado.

CONSENTIMIENTO: Si usted firma esta hoja, está reconociendo que tiene una copia de éste formulario y que ha recibido toda la información sobre el estudio, aclarándole todas las preguntas referentes a su participación. En caso de que usted lo requiera, durante el curso del estudio se le dará toda la información necesaria sobre nuevas dudas que puedan surgir.

Yo reconozco que mi participación en éste estudio es voluntaria y que soy libre de participar. Certifico que los médicos me han explicado todo lo referente al estudio y han respondido claramente a todas mis preguntas. Ellos me han dado información complementaria acerca del proyecto y me han dado tiempo para tomar mi decisión.

México, DF a _____ de _____ del 200_____

PACIENTE (Nombre y Firma)

MÉDICO (Nombre y firma)

TESTIGO (Nombre y Firma)

TESTIGO (Nombre y Firma)

ANEXO III
TECNICA DE MEDICION
ÍNDICE DE DESEMPEÑO MIOCÁRDICO MODIFICADO (Tei modificado)

En ausencia de movimientos fetales y en ausencia de movimientos respiratorios maternos, en una imagen axial de cuatro cámaras en proyección apical, con visualización de la válvula tricuspídea y la válvula pulmonar, posicionando el tamaño de muestra de forma que se representara un ángulo menor de 30 grados del eje respecto a la disposición de las válvulas y con una amplitud de la muestra a 3 mm, se inicia un registro de la onda doppler, manteniendo el índice térmico y mecánico por debajo de 1. Se utilizará una máxima velocidad de 15cm/s del barrido doppler para poder observar de manera clara los clicks de apertura y cierre de la válvula tricuspídea y pulmonar, las ganancias fueron reducida y se utilizarán filtros de pared altos, para disminuir los movimientos de sangre lentos. Una vez realizada la onda de velocidad de flujo, con los componentes claramente visibles se coloca el cursor de tiempo, al comienzo de cada clic registrado en la onda. El tiempo de contracción isovolumétrica estará constituido por el inicio del cierre de la válvula tricuspídea al inicio de la apertura de la válvula pulmonar, el tiempo de eyección a partir de la apertura al cierre de la válvula pulmonar y finalmente el tiempo de relajación isovolumétrica se constituye de del cierre de la válvula pulmonar a la apertura de la válvula tricuspídea. El índice se realiza de acuerdo a la siguiente fórmula: Tiempo de contracción isovolumétrica + tiempo de relajación isovolumétrica dividido por el tiempo de eyección.

BIBLIOGRAFIA

1. Lubchenco L, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37: 403-408.
2. Baschat A.; Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivesessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 1-8.
3. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, Illanes S, Arraztoa J, Acosta-Rojas R, Gratacós E. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29: 321-325.
4. Arduini D., Rizzo G. Doppler echocardiographic studies of deteriorating growth-restricted fetuses. Chapter 36; 537-546.
5. Spinillo A, Bergante C, Gardella B, Mainini R, Montanari L.; Interaction between risk factors for fetal growth retardation associated with abnormal umbilical artery Doppler studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 431-435.
6. Baschat A.; Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivesessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 1-8.
7. Verburg, Bero O, Jaddoe, Wladimiroff, Hofman, et al. Fetal hemodynamic adaptive changes related to intrauterine growth. *American heart association*; 5 february 2008; 649-659.
8. Victoria P: Doppler ultrasonography assessment in maternal fetal medicine. *Revista colombiana de obstetricia y ginecologia*; 2006; 57: 190-200.
9. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, Illanes S, Arraztoa J, Acosta-Rojas R, Gratacós E. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29: 321-325.

10. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glicksteins J. Fetal Cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003; 21: 33-36.
11. Raboisson M, Bourdages M, Fouron J. Measuring left ventricular myocardial performance index in fetuses. *Am J Cardiol* 2003;91:919-921
12. Eidem B, Edwards J, Cetta F. Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography* 2001, 18:9-13
13. Mäkikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Human fetal cardiac function during the first trimester of pregnancy. *Heart* 2005; 91: 334-338.
14. Tei C, Nishimura R, Seward J, Tajik A. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization, measurement. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:722-727.
15. E. Hernandez-Andrade, J. Lopez Tenorio, H. Figueroa-Diesel, J. Sanin-Blair: A modified myocardial performance (Tei) index base on the use of valve clicks improves reproductibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2005; 26:227-232.
16. Ichilhashi K, Yada Y, Takahashi N, Honma Y, Momoi M. Utility of a doppler derivez index combining systolic and diastolic performance (Tei index) for detecting hypoxic cardiac damage in newborn. *J. Perinat. Med* 2005; 33: 549-552.
17. Malacan-Rad, Momtazmanesh N. Doppler derived right ventricular myocardial performance index in neonates: Normal values. *Acta Medica Iranica* 2002; 40: 226-229.
18. Huggon I, Turan O, Allan D. Doppler assessmemnt of cardiac function at 11-14 weeks gestational in fetuses with normal and increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 390-398.
19. Bashat A.; Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for Diagnosis and Surveillance. *Obstet and Gynecol Survey* 2004; 59: 617-627.

20. Creasy RK, Resnik R. Maternal-fetal medicine. 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania. Saunders, 2004:537-561.
21. Baschat A, Harman C.; Antenatal assessment of growth restricted fetus; *Obstet Gynecol* 2001; 13: 161-168.
22. Baschat A, Galan H, Bhides A, Berg C, Kush L, Oepkes D: Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetus: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 441-447.
23. Reed k, Meijboom E, Sahn D, Scagnelli S, Vales L, Shenker L. Cardiac Doppler flow velocities in human fetuses. *Pathophysiology and Natural History, Fetal Physiology*. 1986; 74(1): 41-46.
24. 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: 549-552.
25. Kiyotake I, Ryu M, Junichi H, Nahoko S, Masatoshi J, Katsufumi O, Akihiko S, Farina A, Okai T. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Human Development*. 2005; 81: 273-279.
26. Deng J, Rodeck C. Current applications of fetal cardiac imaging technology. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2006; 18: 177-184.
27. Guzmán M, Protocolo de Manejo Restricción en el Crecimiento Intrauterino (RCIU) versus Pequeño para la Edad Gestacional (PEG). 2006.

