

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 A
13.6 SEMANAS DE GESTACIÓN EN FETOS CON
CROMOSOMOPATÍAS”***

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA:

DR. PABLO ALBERTO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y DIRECTOR DE TESIS:

DR: MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA



México, D.F. 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

A Dios y a la Virgen María.

A mis abuelos Francisco y María Cristina, Salvador y Adelfa por inspirarme a hacer las cosas como se deben y enseñarme a procurar por sobre todas las cosas llegar a ser un hombre de bien.... vivirán en mi por siempre.

A mis Padres por su infinito y sincero amor, dedicación, ejemplo de vida, apoyo total e incondicional..... Este logro va especialmente dedicado a ustedes. Mil gracias. Los quiero muchísimo.

A Violeta.... Mi amor, no es una dedicatoria a usted, este logro es más suyo que mío. La amo.

A mi hijo Pablo Esteban... sos el amor de mi vida. Gracias por hacerme sonreír con solo el hecho de acordarme de vos, te adoro!!.

A mis hermanos Delia, Salvador y Marco; por que junto a sus familias, sabemos que su corazón y oraciones estuvieron aquí con nosotros en todo momento. Gracias.

Muy especialmente a mis suegros, tíos, primos y demás familiares, ya que sin su apoyo no hubiera sido posible. Un agradecimiento eterno a ustedes.

A mis compañeros Residentes de Medicina Materno Fetal.....porque compartimos juntos preocupaciones, dudas, alegrías, miedos y sueños.... Sé que me llevo amistades que durarán por siempre. Un efusivo abrazo y felicidades.

A mis maestros Dr. Mario Guzmán, Dr. Juan M. Gallardo, Dra. Sandra Acevedo, Dra. Berenice Velázquez, Dra. Lizbeth Camargo, Dr. Andrés Benavides, Dra. Dulce Camarena.... Un agradecimiento eterno y el mayor de mis respetos y admiraciones hacia sus conocimientos y dones de gente. No tendría palabras para transmitirles lo agradecido que me encuentro con ustedes.

Al Instituto Nacional de Perinatología (INPer) por mantenerse a la vanguardia de la salud perinatal y permitirme ser parte de esta gran institución.

Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca otorgada por la Secretaría de Relaciones Exteriores del Gobierno de México.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	12
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	13
UNIVERSO DE ESTUDIO.....	14
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	14
TIPO DE MUESTREO.....	14
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
ASPECTOS ÉTICOS.....	16
RECURSOS ECONÓMICOS.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	24
ANEXOS.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	29

RESUMEN

Antecedentes: El índice de desempeño miocárdico modificado derecho (Tei derecho), se ha utilizado en diferentes contextos clínicos, y actualmente se ha incluido en la valoración cardíaca fetal del primer trimestre. Hasta el momento no existe en la literatura mundial ningún estudio en el que se realice este tipo de evaluación en fetos portadores de cromosopatías a edades gestacionales tan tempranas.

Objetivo: Determinar si el índice de Tei derecho medido a las 11 a 13.6 semanas de gestación en fetos con cromosopatías es diferente que el de aquellos fetos sanos de igual edad gestacional.

Diseño: Casos y Controles

Metodología: Se revisó la base de datos de Primer Trimestre construida en la Unidad de Investigación en Medicina Materno Fetal (UNIMEF) del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) para identificar a los fetos a quienes se hizo el diagnóstico de cromosopatía estructural o numérica (n=7). Posteriormente se comparó los valores obtenidos de los Índices de Tei derecho de estos fetos contra aquellos fetos de igual edad gestacional (pareados por LCR) y que no desarrollaron ningún tipo de complicación perinatal (n=42). Una vez caracterizada la población, se procedió a observar el comportamiento de la distribución de los valores obtenidos del Índice de Desempeño Miocárdico Modificado Derecho en los 42 fetos control mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov obteniéndose una distribución de contrastes Paramétrica. En base al tipo de distribución que obtuvimos se aplicó la Prueba de T Independiente para contrastar las variables de interés (índice de Tei modificado derecho en fetos con cromosopatías contra el índice de Tei modificado derecho en fetos sanos).

Resultados: Se identificó un total de 7 fetos portadores de alteraciones cromosómicas (n=7); 6 trisomias 21 regulares y 1 trisomia 13 por translocación. En todas estas pacientes se obtuvo una adecuada valoración del índice de Tei modificado derecho durante el examen rutinario de Primer Trimestre cuyo valor medio fue 0.4157 (mínimo:0.2612; máximo:0.6448). Cada una de estas pacientes fue pareada con 6 pacientes controles (n=42) en base a la LCR. El valor promedio del índice de Tei modificado derecho en esta población fue de 0.3614 (valor mínimo:0.2122; valor máximo:0.7502). En base al tipo de distribución que obtuvimos (Paramétrica) se aplicó la Prueba de T Independiente obteniéndose una p=0.335.

Conclusión: En el presente estudio no se logró demostrar una diferencia de medias estadísticamente significativa. Esto consideramos que es consecuencia del tamaño de muestra estudiada por lo que recomendamos que se deberá continuar con este estudio hasta lograr una muestra más representativa y solo así arribar a conclusiones definitivas sobre la utilidad del Índice de Tei en fetos con cromosopatías.

SUMMARY

Antecedents: The index of modified miocardic performance (right Tei index) has been used in different clinical contexts, and nowadays it has been included in the cardiac fetal evaluation on first trimester. Up to the moment there does not exist in the world literature any study in which this type of evaluation is realized in carrying fetuses of aneuploidy to ages gestational so early.

Objective: To determine if the Tei right index measured at 11 to 13.6 weeks of gestation in fetuses with aneuploidy is different than those healthy fetuses of equal gestational age.

Design: Cases and Controls

Methodology: We checked the database of The First Trimester constructed in the Unit of Investigation in Maternal Fetal Medicine (UNIMEF) of The National Institute of Perinatology (INPer) to identify the fetuses to whom was done the diagnosis of aneuploidy structural or numerical (n=7). Later there were compared the values obtained of the Right Indexes Myocardial Performance (Tei index) of these fetuses against those fetuses of equal gestational age (rhyming couplets for LCR) and that did not develop any kind of perinatal complication (n=42). Once characterized the population, it was proceeded to observe the behavior of the distribution of the values obtained of the Index of right modified miocardic performance in 42 fetuses control by means of Kolmogorov-Smirnov's test there being obtained a distribution of parametric contrasts. Based on the type of distribution that we obtained T Independent's Test was applied to confirm the variables of interest (index of modified right Tei in fetuses with cromosomopatias against the index of modified right Tei in healthy fetuses).

Results: There was identified a whole of 7 carrying fetuses of chromosomal alterations (n=7); 6 trisomies regular 21 and 1 trisomy 13 for translocation. In all these patients there was obtained a suitable valuation of the index of modified right Tei during the routine examination of The First Trimester which average value was 0.4157 (minimum:0.2612; maximum:0.6448). Each of these patients were prepared with 6 patient controls (n=42) on the basis of the LCR. The average value of the index of modified right Tei in this population was of 0.3614 (minimum value: 0.2122; maximum value: 0.7502). On the basis of the type of distribution that we obtained (Parametric) T Independent's Test was applied one being obtained $p=0.335$.

Conclusion: In the present study it was not managed to demonstrate a statistically significant difference of averages. This we considered that it is consequence of the average studied reason why we recommended that will be due to continue with this study until obtaining a more representative sample and by this means to arrive at definitive conclusions on the utility of the Index of Tei in fetuses with aneuploidy.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

La finalidad de realizar valoraciones ecográficas a edades gestacionales cada vez más tempranas tiene como objetivo optimizar el manejo perinatal y ofrecer en los casos en que esté disponible, opción de tratamiento prenatal. Dentro del manejo perinatal se incluye además, la preparación de los padres para un desenlace perinatal adverso.

La asociación entre cromosomopatías y enfermedad cardíaca congénita ha sido muy bien establecida desde 1950. Desde esa fecha muchos estudios de cohorte como el *Washington-Baltimore Infant Study (BWIS)* y el *New South Wales Study* contribuyeron de manera muy significativa a establecer la relación existente entre cromosomopatías y enfermedad cardíaca congénita. Estos y otros estudios demostraron además que el tipo de malformación más frecuentemente asociada a cromosomopatías son los defectos auriculo-ventriculares y los defectos del septo interventricular, representando juntos hasta el 76% de los defectos cardíacos en estos neonatos con aneuploidias. Solo una minoría de estos infantes con cromosomopatías tuvieron otras lesiones como son: tetralogía de Fallot (7%) y coartación de la aorta (2%). (1)

Fue hasta cuando la ecocardiografía se introdujo en la práctica clínica que se pudo estudiar todo el espectro de las lesiones asociadas con las cromosomopatías en la vida prenatal. Desde entonces muchos autores han reportado la alta incidencia de anomalías cromosómicas en fetos con cardiopatías congénitas.

En particular, los cariotipos anormales se han reportado entre el 16-45% de los fetos con cardiopatía congénita comparado con solo el 5-10% de los recién nacidos con enfermedad cardíaca congénita, denotando la alta mortalidad de este tipo de complicaciones en esta población. (2) (3)

Circulación Fetal

La circulación fetal presenta importantes cambios directamente relacionados con la edad gestacional. Una vez que embriológicamente el corazón ha terminado su proceso de formación, este continúa su crecimiento adaptativo a mayores demandas. El miocardio crece por división celular hasta el nacimiento y posteriormente lo hace por crecimiento celular. La densidad de las miofibrillas se incrementa, particularmente en el primer trimestre del embarazo; pero la contractilidad continúa cambiando y es hasta la segunda mitad del embarazo que se alcanza características deseadas. (3)

Hasta la semana 6 de gestación los flujos de salida cardíacos son monofásicos, mientras que después de la semana 12 los flujos tienen la onda característica bifásica con su correspondiente onda E (llenado ventricular temprano) y la onda A (llenado que ocurre durante la contracción atrial) mostrando un incremento estadísticamente significativo de la onda E. Asimismo, la velocidad media del flujo de salida cardíaco se incrementa de 3.6 a 8.8 cm/segundo ($p < 0.05$) y el tiempo de contracción isovolumétrico disminuye de

13.2 a 8.5%, existiendo un incremento de flujos de salida a través de la válvula tricuspídea y mitral, mientras que la velocidad máxima de los flujos de salida de la aorta y pulmonar se incrementan ($p < 0.05$). Se ha postulado que estos incrementos son debidos a una reducción en la resistencia vascular, que ocurre a este periodo de la gestación. (3)(4)(5)

En un estudio realizado en fetos de la semana 10 a la 20 de gestación, *Van Splunder y cols* mediante la utilización de flujometría Doppler demostraron que existe un incremento lineal estadísticamente significativo de la longitud del ciclo cardíaco de 373 mm a 406 mm, siendo probablemente debido al desarrollo del sistema parasimpático. Así mismo encontró que existe: un incremento estadísticamente significativo del tiempo de llenado ventricular de 35% a 38.6% del ciclo cardíaco, un decremento del tiempo de eyección de 45.9% a 38.9% del ciclo cardíaco. Se observó también un decremento del tiempo de relajación isovolumétrico, mientras que el tiempo de contracción isovolumétrico no se ve modificado por la edad gestacional, el cual representa aproximadamente el 8-9% del ciclo cardíaco. (6)

El tiempo de relajación isovolumétrico refleja el tiempo necesario del ventrículo para llevar su presión de un nivel sistémico a un nivel atrial, así este tiempo puede ser utilizado para describir la función diastólica del corazón, especialmente durante la etapa temprana de la diástole. Mientras que el tiempo de contracción isovolumétrico se refiere al intervalo de tiempo necesario para que el ventrículo incremente su presión a la de la circulación sistémica; por ello nos brinda información acerca de la contractilidad ventricular y la presión generada durante la etapa de la contracción. (2)

En cuanto a la medición del desempeño sistólico-diastólico miocárdico, se ha empleado la ecografía bidimensional; la cual está basada en modelos geométricos de la forma ventricular. Sin embargo esta forma de evaluación de la fracción de eyección y los volúmenes puede ser difícil de obtener ya que ultrasonográficamente los bordes endocárdicos no son perfectos y también por la compleja geometría de las estructuras observadas en las enfermedades congénitas fetales. (7)

El índice de desempeño miocárdico 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. Es modificado por utilizar los *clicks* de las válvulas como puntos de referencia para mejorar la reproducibilidad de las mediciones. Es obtenido por la fórmula $TCI + TRI / TE$. En el caso del corazón izquierdo, el TCI está dado por el cierre de la válvula mitral y apertura de la válvula aórtica, el tiempo de relajación por el cierre de la aorta y apertura de la válvula mitral y el tiempo de eyección representado por la apertura de la aorta al cierre de la aorta. (8)

El índice de Tei ha sido utilizado tradicionalmente para valorar la función miocárdica en pacientes adultos con infarto 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.

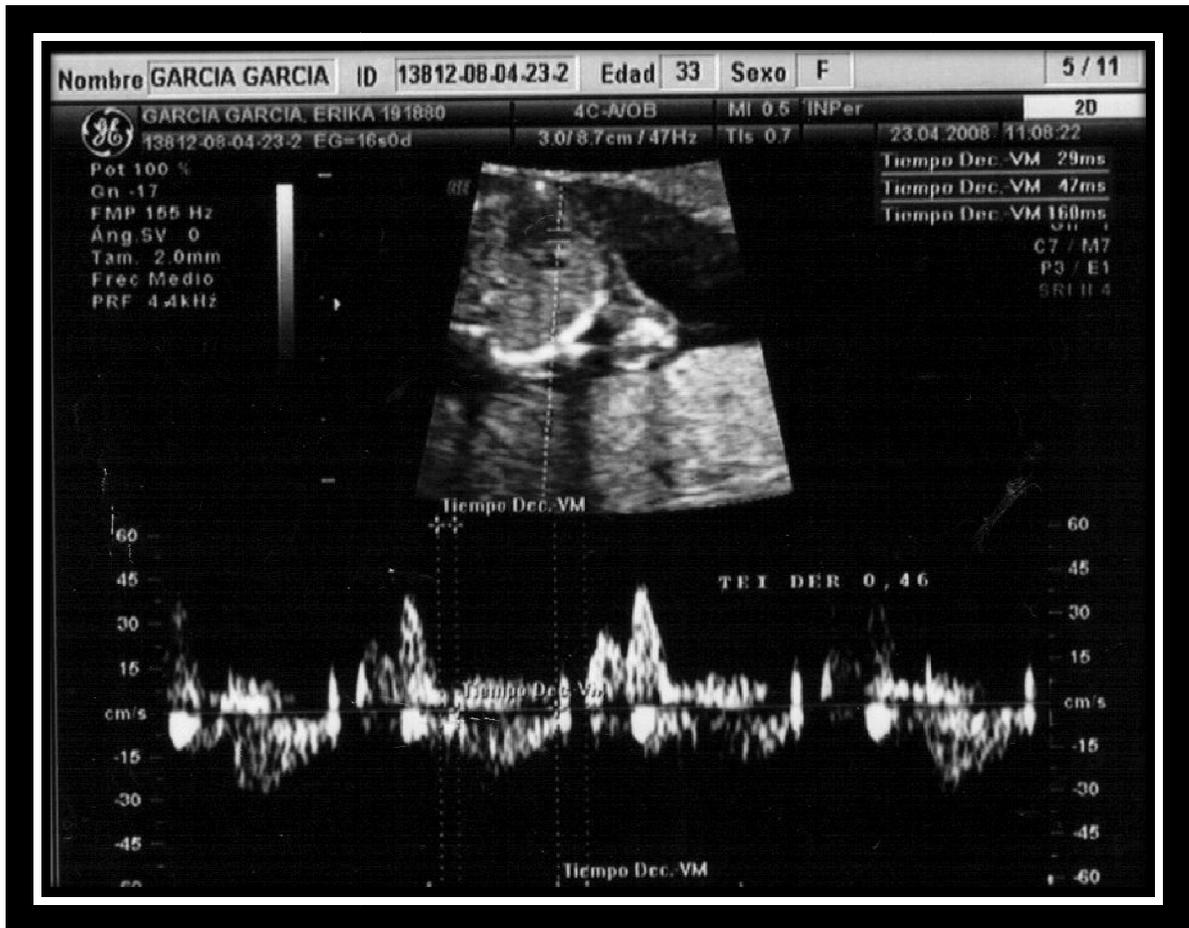


Figura 1. *Clics de referencia para el cálculo del índice desempeño miocárdico derecho. (UNIMEF/INPer)*

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 con cromosopatías, fetos hijos de madre diabética, fetos con falla cardíaca incluyendo fetos hidrópicos y fetos con isoimmunización. (9)

El índice original de *Tei* (descrito en adultos) incluía la medición del tiempo isovolumétrico y de eyección en dos tiempos diferentes. El primer período (isovolumétrico) era calculado entre el final de la onda A y el comienzo de la siguiente

onda E durante la fase de llenado ventricular. El segundo periodo, (tiempo de eyección) era medido en los tractos de salida de la aorta o de la pulmonar, así el índice era calculado. Tiempo después *Friedman* al aplicarlo en población fetal, sugirió que el índice en el ventrículo izquierdo puede ser revaluado en una sola medición en la onda de velocidad de flujo, con la ventaja que la estimación en una sola onda de velocidad de flujo. *Raboisson y cols*, propusieron después una modificación al índice original de *Tei*, modificado por *Friedman* incorporando el eco de la apertura de la válvula aórtica como una marca para estimar de forma precisa los límites entre los periodos de tiempo en el cálculo del índice. *Hernández-Andrade* incorpora a esta última modificación, la aplicación del *click* de la válvula mitral, mejorando la reproducibilidad del índice. (8) (10) (18)

La correcta evaluación de la función miocárdica tiene una importancia crítica cuando se evalúa a fetos de alto riesgo. El reconocimiento temprano de cambios sutiles en el desempeño miocárdico pueden perfectamente caracterizar a aquellos fetos con falla cardíaca secundaria a cromosomopatías. La alteración en la función ventricular es precedida por una alteración en la función diastólica y luego una disfunción sistólica. Por lo tanto, mediante la utilización del índice de *Tei* modificado se estará evaluando tanto la función sistólica como la función diastólica, pudiéndonos anticipar a resultados perinatales adversos. (11)

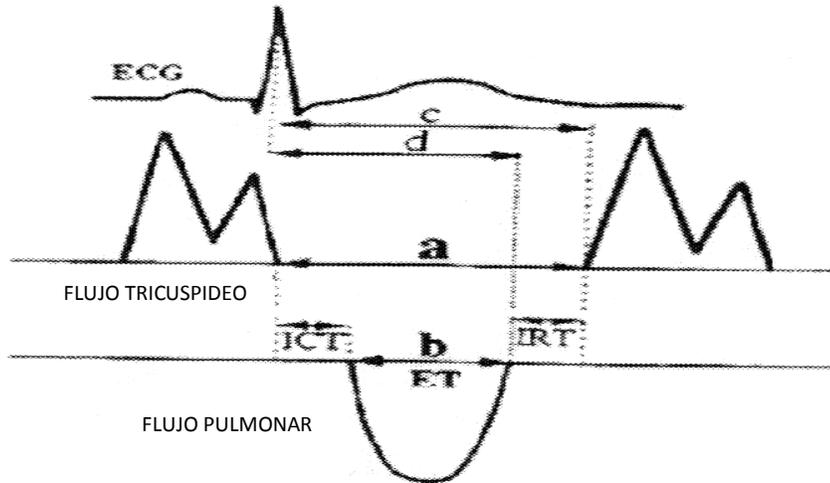
Tutsumi y cols fueron los primeros en reportar el uso del índice de *Tei* para evaluar la función miocárdica fetal; encontrando un índice de desempeño miocárdico de 0.62 ± 0.07 (18-26 semanas), observándose una disminución posterior a las 34 semanas (0.43 ± 0.03). Posteriormente *Friedman et al* reporta cifras muy similares (0.53 ± 0.13) para las 18-31 semanas de gestación. (12)

La función cardíaca anormal está asociada con una prolongación del periodo isovolumétrico y una reducción en el tiempo de eyección, resultando en un incremento en el índice de desempeño miocárdico, por lo que el índice de desempeño miocárdico modificado, puede ser utilizado para entender los cambios adaptativos cardíacos en presencia de complicaciones asociadas al embarazo, como es el caso de las cromosomopatías. (13)

Es hasta más o menos la semana 22 de gestación que el gasto cardíaco fetal depende del corazón izquierdo (válvulas aórtica y mitral), que es adonde se han realizado la mayoría de las intervenciones para caracterizar al índice de desempeño miocárdico modificado. Antes de esta edad, el desempeño cardíaco depende casi con exclusividad de las cavidades cardíacas derechas (válvulas pulmonar y tricuspídea) por lo que es a este nivel en el que teóricamente se debe evaluar el desempeño cardíaco fetal a edades gestacionales tempranas.

Malakan-Rad y cols describieron con la técnica original de *Tei*, un índice de desempeño miocárdico del ventrículo derecho en neonatos (48 a 72 horas de vida prenatal) de 0.23 ± 0.14 , mientras que otros autores han reportado valores en este periodo de la vida de 0.24 ± 0.04 y 0.32 ± 0.03 . (14)

Huggon y cols durante evaluaciones de primer trimestre (LCR 38 a 82 mm) encontró que a estas semanas de gestación los valores de los índice de Tei derecho e izquierdo presentaban valores muy similares; reportandose 0.352 ± 0.115 para el ventriculo derecho y de 0.378 ± 0.110 para el ventriculo izquierdo. (15)



$$TCI = (a-b) - TRI$$

$$TRI = c-d$$

$$\text{ÍNDICE} = a-b/b = (TCI+TRI)/TE$$

Figura 2. Representación gráfica de los componentes del índice de Tei derecho. El índice de desempeño miocárdico es definido como $(a-b)/b$. (ICT=tiempo de contracción isovolumétrica, IRT=tiempo de relajación isovolumétrica, ET=tiempo de eyección, a=fin de la onda A al inicio de la onda E, b=flujo de salida de la aorta pulmonar).

Recientemente en el departamento de medicina materno fetal del instituto nacional de perinatología (INPerIER) se construyeron curvas de referencia para el índice de desempeño miocárdico derecho (Tei derecho) de las 11 a 13.6 semanas de gestación con una media de 0.58 cm/segundo a las 11 semanas y de 0.34 a las 14 semanas de gestación. (16)

En base a la utilización de estos parámetros pretendemos valorar si existe o no diferencias en el índice de Tei modificado derecho entre fetos sanos y aquellos con cromosopatías.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El entendimiento temprano de la función cardíaca en fetos con cromosopatías es fundamental para caracterizar a esta población con elevado riesgo de presentar

morbilidad cardíaca agregada; pues de esta manera será posible establecer una vigilancia mucho más efectiva así como poder ofrecer un pronóstico a corto o mediano plazo.

Hasta el momento no existe en la literatura mundial ningún estudio en el que se haya intentado inferir sobre el desempeño cardíaco en fetos con cromosomopatías de manera tan temprana.

JUSTIFICACIÓN

Las cromosomopatías por si solas son unas de las principales causas de mortalidad neonatal en los sistemas de salud terciarios. Diferentes series han reportado que estos índices llegan a duplicarse en los casos en que coexiste una alteración cardíaca funcional.

En base a lo anterior, la caracterización de este parámetro temprano que nos proporciona una perspectiva del funcionamiento cardíaco global se torna imperativo para así potenciar la calidad del seguimiento que se lleva a cabo en estos fetos en la actualidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es el índice de Tei derecho medido a las 11 a 13.6 semanas de gestación en fetos con cromosomopatías diferente que el de aquellos fetos sanos de igual edad gestacional?

HIPÓTESIS

El índice de Tei derecho medido a las 11 a 13.6 semanas de gestación en fetos con cromosomopatías es diferente que el de aquellos fetos sanos de igual edad gestacional.

OBJETIVO

Determinar si el índice de Tei derecho medido a las 11 a 13.6 semanas de gestación en fetos con cromosomopatías es diferente que el de aquellos fetos sanos de igual edad gestacional.

CAPÍTULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Casos y Controles

DESCRIPCIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

(Variable independiente)

Índice de Tei modificado derecho

Definición conceptual: Marcador indirecto de la función ventricular, tanto del componente sistólico como del diastólico e independiente de la forma cardíaca. 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 tras realizar la siguiente operación matemática: $(TCI+TRI)/TE$.

Definición operacional: Índice obtenido al colocar el volumen muestra por debajo de la válvula pulmonar y por encima de la válvula tricuspídea. El ultrasonografista calculó los tiempos de contracción, tiempos de relajación y tiempos de eyección utilizando los *clicks* de las válvulas pulmonar y tricuspídea. Manualmente se realizó la suma del tiempo de contracción mas el tiempo de relajación y se dividió entre el tiempo de eyección.

Tipo de Variable: Cualitativa Continua.

Escala de Medición: Unidades y centésimas.

(Variable Dependiente)

Feto/Recién Nacido con Cromosomopatías

Definición conceptual: Feto o Recién Nacido que presenta un cambio en el material hereditario como consecuencia de la reordenación de una parte de sus cromosomas, existiendo conjuntos anormales en el complemento normal del individuo. Esta mutación cromosómica es una fuente importante de variabilidad en el Feto y/o el Recién Nacido tanto en el número como en la estructura de los cromosomas, de modo que pueden en ocasiones manifestarse con cambios fenotípicos.

Definición Operacional: Todo aquel feto a quien mediante realización de Biopsia de Vellosidades Coriales o Amniocentesis y posterior estudio cromosómico se le haya

hecho el diagnóstico de alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales. O bien, todo aquel Recién Nacido a quién mediante la realización de un cariotipo en linfocitos se le haya hecho el diagnóstico de alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales.

Tipo de Variable: Dicotómica

Escala de Medición: Presente o Ausente

UNIVERSO DE ESTUDIO

Fetos de 11 a 13.6 semanas de gestación con diagnóstico de alteración cromosómica numérica o estructural.

POBLACIÓN ACCESIBLE

Fetos de 11 a 13.6 semanas de gestación con diagnóstico de alteración cromosómica numérica o estructural que se presentaron al servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología para realización de ultrasonido de I trimestre.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

(Inclusión)

1. Fetos que cumplieron con los criterios para ser aceptados en programa de I trimestre (vitalidad fetal al momento del estudio, edad gestacional de 11 a 13.6 semanas y/o Longitud Cráneo Caudal (LCC) de 45-84 mm)
2. Fetos que cuenten con valoración satisfactoria del índice de Tei modificado derecho
3. Fetos a quienes se les haya diagnosticado cromosomopatía estructural o numérica (in útero o en la vida post natal)

(No inclusión)

1. Expedientes que no contaron con la información necesaria.
2. Fetos que desarrollen en cualquier momento de la gestación complicaciones perinatales como ser: aborto, parto de pretérmino, preeclampsia, RCIU, muerte perinatal.

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio de Casos y Controles en pacientes referidas a la Unidad de Investigación en Medicina Materno Fetal (UNIMEF) del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) para realización de ultrasonido de I trimestre (semanas 11 a 13.6 de gestación).

Además de la medición de la Longitud Cráneo Caudal (LCC) y a la Translucencia Nucal (TN) recomendadas por la *Fetal Medicine Foundation* se determinó entre otros marcadores el Índice de Desempeño Miocárdico Modificado Derecho (Tei Derecho) a todos los fetos.

Todas las evaluaciones se llevaron a cabo por sub especialistas en Medicina Materno Fetal certificado por la *Fetal Medicine Foundation* y con estandarización previa para la determinación del índice de Tei derecho (correlación Intraclase Intraobservador 0.8 [IC 95% 0.56-0.90] e Interobservador 0.0 [IC 95% -0.90 - +0.09]) (16)

En todos los casos se utilizó equipos de ultrasonido de alta resolución marca General Electric Voluson 730 Expert; General Electric Medical System Europe-78.

El cariotipo fetal fue establecido mediante Biopsia de Vellosidades Coriales (BVC) o Amniocentesis o mediante realización de cariotipo en linfocitos de aquellos recién nacidos con características clínicas subjetivas de anomalías cromosómicas.

Cada paciente fue incluido en una sola ocasión.

Se obtuvo consentimiento informado de todas y cada una de las pacientes.

Posteriormente se comparó los valores obtenidos de los Índices de Tei derecho de aquellos fetos a quienes se les diagnosticó cromosomopatías contra aquellos fetos de igual edad gestacional (pareados por LCR) y que no desarrollaron ningún tipo de complicación perinatal.

Con la utilización del programa de computación SPSS para Windows versión 15.0, se realizó análisis mediante Prueba de T Independiente para ver si los valores obtenidos eran significativamente distintos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva y análisis descriptivo para las características generales de la población.

Posteriormente se aplicaron las pruebas estadísticas P-P, Kolmogorov-Smirnov y Asimetría/Curtosis para observar el comportamiento de la distribución de los valores obtenidos del Índice de Desempeño Miocárdico Modificado Derecho de aquellos fetos que no desarrollaron ninguna complicación perinatal.

En base a lo anterior, obtuvimos una distribución paramétrica por lo que utilizamos prueba de T para muestras independientes.

Se procedió entonces a realizar el análisis de los valores de este índice tanto en los fetos que no desarrollaron complicaciones perinatales (controles n=42) como en aquellos fetos a quienes se les hizo el diagnóstico de cromosomopatía estructural o numérica (casos n=7) mediante la utilización de la Prueba de T independiente, realizándose así contraste de variables.

ASPECTOS ÉTICOS

Riesgo menor al mínimo, ya que se obtuvo la información de una base de datos de la Unidad de Investigación en Medicina Materno Fetal (UNIMEF) del Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

RECURSOS ECONÓMICOS

Se utilizaron los equipos de ultrasonido propios de la Unidad de Investigación en Medicina Materno Fetal (UNIMEF) del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) para la realización de los estudios dentro de la revisión rutinaria del programa de Primer Trimestre.

El cariotipo fetal se obtuvo mediante BVC o amniocentesis en base a los resultados del tamiz ultrasonográfico de Primer Trimestre. En una sola ocasión se realizó estudio en linfocitos en sangre del recién nacido. Todas las muestras fueron procesadas y analizadas en el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

Computadora, Software del programa estadístico SPSS y material extra aportados con recursos propios del investigador.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

Se identificó un total de 7 fetos portadores de alteraciones cromosómicas (n=7); 6 trisomías 21 regulares y 1 trisomía 13 por translocación. Todas con tamíz ultrasonográfico de primer trimestre positivo que condujo a la realización de estudio citogenético invasivo temprano. Una sola paciente a quien también se le ofreció la realización de estudio citogenético prenatal rechazó la realización de este; y en base a las características fenotípicas del recién nacido se practicó cariotipo en linfocitos, haciéndose el diagnóstico de trisomía 21 regular de manera post natal.

REGISTRO	LCR (mm)	EG(sem)	EDAD(años)	TEI	CARIOTIPO
135372	70.5	13.2	33	0.64	47,XX+21
195902	77	13.6	44	0.26	46,XX t(13;14) (q10;q10)
163626	77	13.6	44	0.53	47,XY +21
192454	53	12	40	0.37	47,XX+21
98291	63	12.5	41	0.40	47, XY+21
165632	84	14.2	37	0.36	47,XX+21
195524	53	12	39	0.35	47,XX+21

La edad de estas pacientes estuvo comprendida entre 33 y 44 años, con una media de 39.7 años. Todas estas pacientes eran multigestas (en promedio 3.7 embarazos) y ninguna de ellas tenía el antecedente de hijos previos con cromosomopatías. No se identificaron antecedentes personales patológicos en ninguna de estas pacientes.

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
LCRCASO	7	53.00	84.00	68.2143	12.24016
EGCCASO	7	12.00	14.20	13.0143	.86106
PESOCASO	3	420.00	2950.00	1966.6667	1355.81464
GESTA_CAS	7	3.00	5.00	3.7143	.75593
EMCASO	7	33.00	44.00	39.7143	3.90360
N válido (según lista)	3				

En todas estas pacientes se obtuvo una adecuada valoración del índice de Tei modificado derecho durante el examen rutinario de Primer Trimestre cuyo valor medio fue 0.4157 (mínimo:0.2612; máximo:0.6448). La edad gestacional promedio al momento de realizar dicha valoración fue 13.01 semanas (rango de 12.0 - 14.1 semanas) en base a LCR promedio de 68.21 mm (rango de 53.00 - 84.00 mm).

Cada una de estas pacientes fue pareada con 6 pacientes controles (n=42) en base a la LCR al momento del estudio de Primer Trimestre y procurando que estas tuvieran características similares en cuanto a edad, ausencia de antecedentes patológicos y cuyo embarazo haya transcurrido sin ninguna complicación perinatal. Esta población estuvo conformada por pacientes cuya edad promedio al momento de la valoración fue 28.8 años (rango de 15-41 años); con antecedentes obstétricos promedio de 3.04 embarazos por paciente. La edad gestacional promedio al momento del estudio fue 13.01 semanas (11.3 - 14.1 semanas) en base a LCR media de 68.33 mm (mínimo:49 mm y máximo 84 mm). El valor promedio del índice de Tei modificado derecho en esta población fue de 0.3614 (valor mínimo:0.2122; valor máximo:0.7502).

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
LCR	42	49.00	84.00	68.3333	10.43602
EG	42	11.30	14.20	13.0143	.79498
EDMATER	42	15.00	41.00	28.8095	6.11770
PESONAC	42	2520.00	4115.00	3082.1667	374.00912
GESTA	42	1.00	5.00	3.0476	1.26785
N válido (según lista)	42				

Una vez caracterizada la población, se obtuvo la Asimetría y Curtosis de la variable Índice de Tei Derecho esperando encontrar valores de cero si suponemos que la variable sigue una distribución normal.

ASIMETRÍA Y CURTOSIS

TEI Derecho

N	Válidos	42
	Perdidos	14
Media		.3743
Asimetría		1.208
Error típ. de asimetría		.365
Curtosis		4.238
Error típ. de curtosis		.717

Como encontramos valores positivos nos sugiere que los valores tienden a estar a la izquierda con una cola delgada hacia la derecha y con más altura en el centro, por lo que posteriormente para comprobar si la distribución de la variable Índice de Tei Derecho sigue una distribución determinada, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov,

obteniéndose una Z de K-S= 0.588 $p \leq 0.879$ lo cual significa que la distribución de contrastes es Normal o Paramétrica.

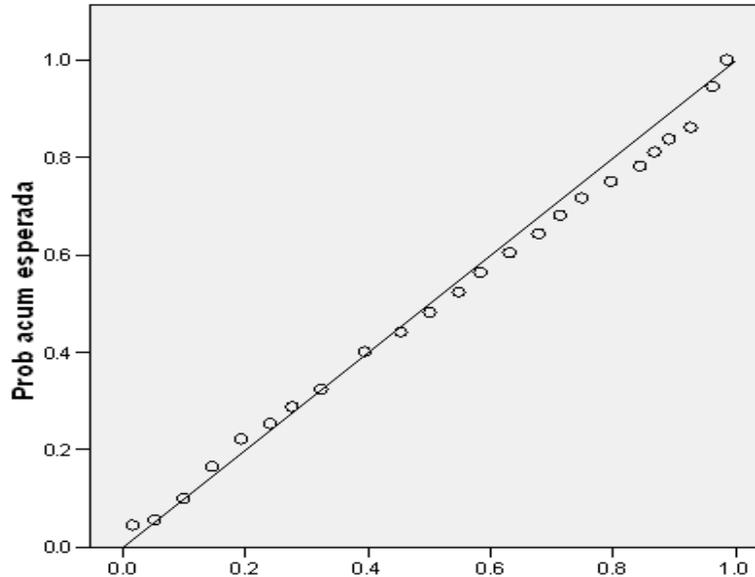
Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		TEI
N		42
Parámetros normales(a,b)	Media	.3743
	Desviación típica	.09721
Diferencias más extremas	Absoluta	.091
	Positiva	.091
	Negativa	-.056
Z de Kolmogorov-Smirnov		.588
Sig. asintót. (bilateral)		.879

a La distribución de contraste es la Normal.
 b Se han calculado a partir de los datos.

Lo anterior puede corroborarse visualmente al observar el gráfico P-P para el índice de Tei modificado derecho.

Gráfico P-P Normal de TEI



Parámetros de distribución estimados

		TEI
Distribución normal	Ubicación	.3743
	Escala	.09721

Basados en lo anterior, en el análisis estadístico para comparación de medias se utilizó una prueba paramétrica: Prueba de T para muestras independientes; encontrando:

Estadísticos de grupo

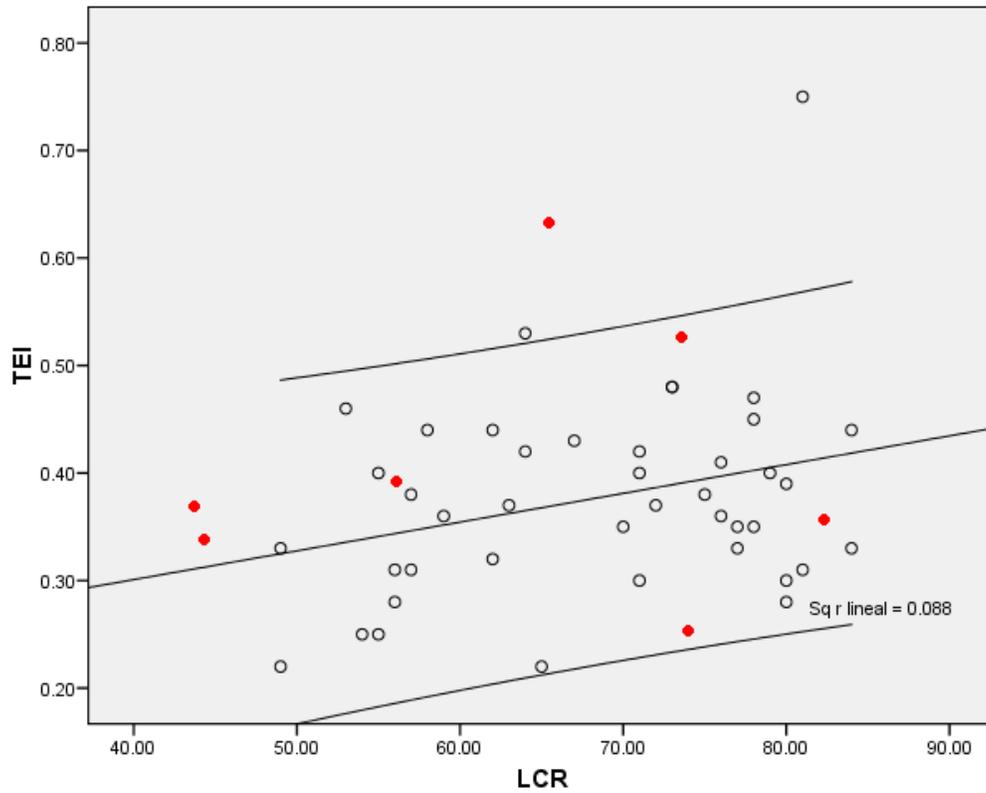
	CARIOTIPI	N	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media
TEITOTAL	1.00	42	.3614	.14819	.02287
	2.00	7	.4157	.12739	.04815

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
TEITOTAL	Se han asumido varianzas iguales	.139	.711	-.913	47	.366	-.05429	.05948	-.17394	.06537
	No se han asumido varianzas iguales			-1.018	8.945	.335	-.05429	.05330	-.17498	.06641

Debido a que la prueba de Levene fue de 0.139 $p \leq 0.711$ (mayor a 0.05) no se puede asumir que las varianzas sean iguales por lo que se tomaron los valores de la fila inferior. Encontramos el valor de T en -1.018 con 5 grados de libertad y una $p < 0.335$ por lo que no existe una diferencia significativa entre medias.

Se presenta en seguida un grafico de dispersión de puntos con ajuste lineal y un IC 95% para visualmente ubicar la distribución de casos y controles:



- : Casos
- : Controles

Debido a no encontrar Diferencia de Medias en el índice de Tei Modificado Derecho entre casos y controles, (fetos con cromosopatías y fetos sanos) no se puede continuar con el análisis estadístico hasta obtener un mayor número de muestra.

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

La circulación fetal presenta importantes cambios directamente relacionados con la edad gestacional. Una vez que embriológicamente el corazón ha terminado su proceso de formación, este continúa su crecimiento adaptativo a mayores demandas.

Hasta la semana 6 de gestación los flujos de salida cardíacos son monofásicos, mientras que después de la semana 12 los flujos tienen la onda característica bifásica con su correspondiente onda E (llenado ventricular temprano) y la onda A (llenado que ocurre durante la contracción atrial) mostrando un incremento estadísticamente significativo de la onda E.

Es hasta más o menos la semana 22 de gestación que el gasto cardíaco fetal depende del corazón izquierdo (válvulas aórtica y mitral). Antes de esta edad, el desempeño cardíaco depende casi con exclusividad de las cavidades cardíacas derechas (válvulas pulmonar y tricuspídea) por lo que es a este nivel en el que teóricamente se debe evaluar el desempeño cardíaco fetal a edades gestacionales tempranas.

Con lo anteriormente expuesto, queda plenamente demostrado que con la evaluación ecográfica bidimensional habitual estaremos evaluando únicamente aspectos meramente anatómicos, por lo que es mandatorio introducir al examen rutinario cardíaco una evaluación funcional mediante estudio con flujometría Doppler.

El Índice de Desempeño Miocárdico Modificado Derecho (Tei derecho), 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 global. Este índice se ha utilizado en diferentes contextos clínicos, y actualmente se ha incluido en la valoración cardíaca fetal.

La presente investigación es el primer estudio que se realiza sobre la identificación del índice de Tei Derecho en fetos con cromosomopatías durante el Primer Trimestre utilizando la técnica descrita por *Hernandez-Andrade y cols*, para identificar en un solo momento las ondas y los *clicks* característicos y alcanzar así una mejor precisión y reproductibilidad de los resultados.

En la actualidad está plenamente establecida la asociación existente entre cromosomopatías y enfermedad cardíaca congénita, por lo que el entendimiento temprano de la función cardíaca en fetos con cromosomopatías se torna fundamental para caracterizar a esta población con elevado riesgo de presentar morbilidad cardíaca agregada. Se encontró en el presente estudio una prevalencia de cromosomopatías en Primer Trimestre del 0.53%, similar a los reportes de la literatura internacional que fluctúan entre 0.2 y 0.6%.

El Índice de Tei en fetos normales se ha reportado prácticamente constante a lo largo de la gestación, con valores que oscilan entre 0.62 ± 0.07 a las 18-26 semanas y de

0.43±0.03 de la semana 34 hasta el término. Esto denota, a pesar de la poca variación reportada, una tendencia descendente conforme aumenta la longitud cráneo-cauda fetal.

En el presente estudio no se logró demostrar una diferencia de medias estadísticamente significativa. Esto consideramos que es consecuencia del tamaño de muestra con el que pudimos contar; por lo que recomendamos se deberá continuar con este estudio hasta incluir un mayor número de valoraciones y solo así arribar a conclusiones definitivas sobre la utilidad del Índice de Tei en fetos con cromosomopatías.

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES

Durante la evaluación fetal de hoy en día es mandatorio agregar a la evaluación estructural cardíaca bidimensional una valoración funcional con la utilización de flujometría Doppler.

Debido a la configuración de la circulación fetal, el ventrículo derecho es el principal determinante del desempeño cardíaco global durante el primer trimestre de gestación.

El índice de desempeño miocárdico modificado derecho (Tei Derecho) durante el primer trimestre de la gestación nos permite valorar de manera objetiva el funcionamiento cardíaco global.

En el presente estudio no se logró demostrar una diferencia de medias estadísticamente significativa entre el índice de Desempeño Miocárdico Modificado Derecho (Tei derecho) de aquellos fetos portadores de cromosomopatías y aquellos fetos sanos.

La falta de diferencias estadísticamente significativas consideramos que es consecuencia del tamaño de muestra con el que pudimos contar; por lo que recomendamos continuar con este estudio hasta incluir un mayor número de valoraciones y solo así arribar a conclusiones definitivas sobre la utilidad del Índice de Tei en fetos con cromosomopatías.

CAPÍTULO 6. ANEXOS

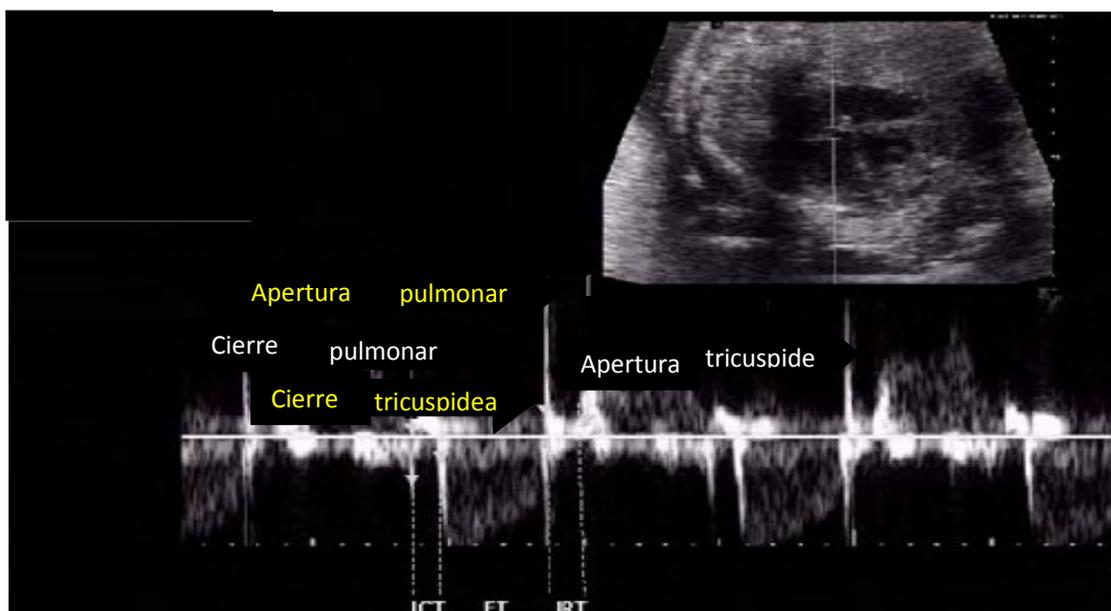
ANEXO 1 (DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA)

La medición se efectuó en tres equipos ultrasonográficos Voluson 730 Expert (GE Medical Systems Europe 78) a través de transductores abdominales multifrecuencia.

Con la paciente en decúbito supino, en ausencia de movimientos respiratorios suspendidos de manera voluntaria por la madre y sin movimientos fetales, se obtuvo un corte axial de las 4 cámaras cardíacas en proyección apical, visualizándose la válvula tricuspídea y la válvula pulmonar. Se posicionó el volumen muestra de forma que se respete 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 iniciaba el registro de la onda Doppler, manteniendo el índice térmico por debajo de 1.

Para poder observar de forma clara los *clicks* de apertura y cierre de las válvulas tricuspídea y pulmonar se utilizó la máxima velocidad (15cm/seg). El barrido del Doppler y las ganancias del mismo fueron reducidas y se utilizan los filtros de pared alto, para disminuir los movimientos de sangre lentos. Una vez realizada la onda de velocidad de flujo, con los componentes plenamente visibles se colocó el cursor del tiempo, al comienzo de cada *click* registrado en la onda. Así el tiempo de contracción isovolumétrica estuvo constituida por el inicio del cierre de la válvula tricuspídea al inicio de la apertura de la válvula pulmonar, el tiempo de eyección se conformó para la apertura al cierre de la Válvula pulmonar y finalmente el tiempo de relajación isovolumétrica se constituyó por el cierre de la válvula pulmonar a la apertura de la válvula tricuspídea.

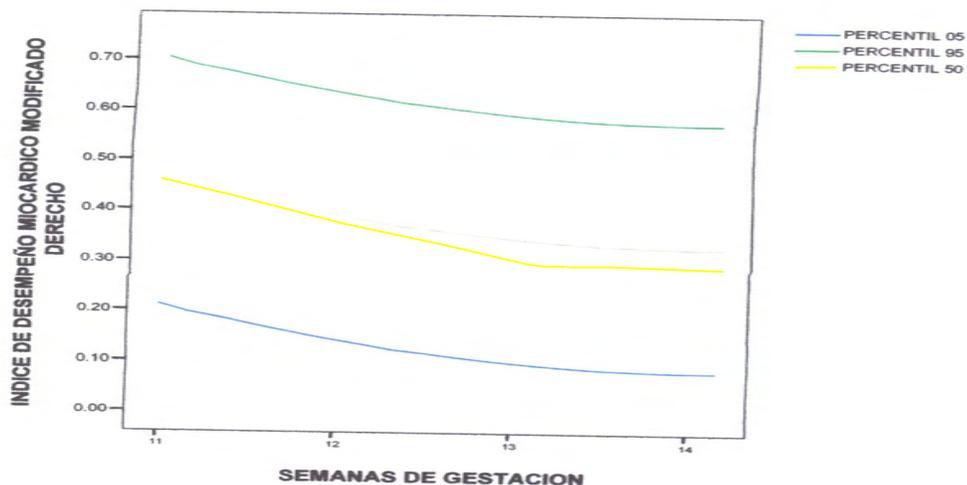
El índice se realizó de acuerdo a la fórmula: tiempo de contracción isovolumétrica + tiempo de relajación isovolumétrica dividido por el tiempo de eyección.



ANEXO 2 (Media, Mediana, valor máximo (V max), valor mínimo (V min) y Desviación Estándar (DE) por semanas de gestación y días del índice de desempeño miocárdico derecho modificado basados en datos crudos). *Enciso-Meraz J, Guzman-Huerta M, Gallardo-Gaona J, Acevedo-Gallegos S, Velazquez-Torres B, Camargo-Marín L. Curvas de referencia del índice de desempeño miocárdico modificado de Tei derecho en fetos de 11 a 14 semanas de gestación. (TESIS INPerIER 2007).*

Semana y Día	Media	Mediana	V Max.	V Min.	DE
11.3	0.58	0.58	0.58	0.58	
11.4	0.49	0.46	0.62	0.39	0.117898
11.5	0.43	0.38	0.57	0.34	0.122882
11.6	0.471	0.44	0.69	0.34	0.122706
12	0.43	0.42	0.84	0.20	0.208473
12.1	0.4343	0.43	0.84	0.16	0.195987
12.2	0.4792	0.45	0.83	0.17	0.221226
12.3	0.397	0.42	0.71	0.21	0.148851
12.4	0.4622	0.44	0.96	0.19	0.184956
12.5	0.4433	0.46	0.70	0.19	0.141152
12.6	0.3785	0.41	0.55	0.16	0.109031
13	0.3708	0.35	0.75	0.18	0.141507
13.1	0.4037	0.40	0.72	0.15	0.136652
13.2	0.4178	0.46	0.69	0.14	0.152015
13.3	0.4666	0.42	0.80	0.20	0.146301
13.4	0.3757	0.37	0.75	0.16	0.151387
13.5	0.3905	0.40	0.62	0.18	0.126885
13.6	0.3786	0.38	0.75	0.16	0.127375
14	0.3418	0.36	0.56	0.18	0.119985

ANEXO 3 (Curva de referencia del índice de desempeño miocárdico modificado derecho (Tei derecho) a través de regresión polinomial de segundo grado por semana de gestación y días, con representación de percentiles 5, 50 y 95) *Enciso-Meraz J, Guzmán-Huerta M, Gallardo-Gaona J, Acevedo-Gallegos S, Velázquez-Torres B, Camargo-Marín L. Curvas de referencia del índice de desempeño miocárdico modificado de Tei derecho en fetos de 11 a 14 semanas de gestación. (TESIS INPerIER 2007).*



ANEXO 4 (Percentiles 5, 50 y 95 por semanas y días de gestación del índice de desempeño miocárdico modificado derecho (Tei derecho). Datos modelados por regresión polinomial cuadrática. DE: Desviación Estándar) *Enciso-Meraz J, Guzman-Huerta M, Gallardo-Gaona J, Acevedo-Gallegos S, Velazquez-Torres B, Camargo-Marín L. Curvas de referencia del índice de desempeño miocárdico modificado de Tei derecho en fetos de 11 a 14 semanas de gestación. (TESIS INPerIER 2007).*

Semana	P 5	P 50	p 95	DE
11.4	0.21	0.46	0.60	.12
11.5	0.20	0.44	0.55	.12
11.6	0.19	0.43	0.65	.12
12	0.17	0.42	0.75	.21
12.1	0.16	0.41	0.74	.20
12.2	0.15	0.40	0.81	.22
12.3	0.14	0.39	0.64	.15
12.4	0.13	0.38	0.91	.18
12.5	0.12	0.37	0.63	.14
12.6	0.12	0.36	0.55	.11
13	0.11	0.36	0.66	.14
13.1	0.11	0.35	0.66	.14
13.2	0.10	0.35	0.64	.15
13.3	0.10	0.34	0.71	.15
13.4	0.09	0.34	0.67	.15
13.5	0.09	0.33	0.61	.13
13.6	0.09	0.33	0.60	.13
14	0.08	0.33	0.52	.12

ANEXO 5 (CONSENTIMIENTO INFORMADO)

PROTOCOLO: “ÍNDICE DE DESEMPEÑO MIOCÁRDICO DERECHO DE LAS 11 A 13.6 SEMANAS DE GESTACIÓN EN FETOS CON CROMOSOMOPATÍAS”

Usted está siendo invitada a participar en el estudio llevado a cabo por el servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología, en el cual por medio de un ultrasonido 2D y flujometría Doppler se evaluará el índice de Desempeño Miocárdico Derecho (Tei derecho) para tratar de caracterizar dicho índice en fetos a quienes se les haga el diagnóstico de cromosomopatía estructural o numérica.

Procedimientos

Si usted acepta participar en el estudio:

- 1, Responderé preguntas sobre mi historia médica, durante un tiempo aproximado de 5 minutos.
2. Me realizarán un ultrasonido para revisión de mi bebé, de primer trimestre, donde se hará una evaluación general, posteriormente la medición del volumen placentario que busca el estudio, lo cual tomará aproximadamente 5 minutos.

Beneficios

Es posible que no se produzca beneficio directo alguno para mí en participar en el estudio, Se me hará un estudio de ultrasonido donde podrán los médicos del Instituto estudiar el volumen placentario, permitiendo conocer su valor en el diagnóstico de algunas alteraciones cromosómicas.

Riesgos

Debido a que se utilizará flujometría Doppler, el estudio es considerado como riesgo mayor al mínimo.

Confidencialidad

Con excepción de esta revelación toda información obtenida en este estudio será considerada confidencial y será usada sólo a efectos de investigación. Mi identidad será mantenida confidencialmente.

Preguntas

_____colaborador en la investigación, ha discutido esta información conmigo y se ha ofrecido a responder mis preguntas. Si tengo más dudas, puedo ponerme en contacto con él en el teléfono 55 20 99 00 Ext. 112-114.

Derecho a Rehусar o abandonar

Mi participación en el estudio es enteramente voluntaria y soy libre de rehusar a tomar parte o a abandonar en cualquier momento, sin afectar ni poner en peligro mi atención médica futura.

Consentimiento

Consiento en participar en este estudio. He tenido la oportunidad de leerlo. Se me ha proporcionado información suficiente acerca de todo lo referente al estudio, han respondido todas mis preguntas y me han otorgado información complementaria del proyecto y me han dado tiempo para tomar mi decisión.

MEXICO, D. F a _____ de _____ del _____

Nombre y firma del paciente.

Nombre y firma del médico

CAPÍTULO 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Respondek M, Binotto C, Smith S, Donnenfeld S. Extracardiac anomalies, aneuploidy and growth retardation in 100 consecutive fetal congenital heart defects. *Ultrasound Obstet and Gynecol* 4 (1994) 272-278.
2. Simpson L. Screening for congenital heart disease. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31 (2004) 51-59.
3. Collins N, Mc Lauglin P. How congenital heart disease originates in fetal life. *Cardiol Clin* 20 (2002) 367-383.
4. Allan L, Cardiac anatomy screening: what is the best time for screening in pregnancy?. *Curr Opin Obstet Gynecol* 15 (2003) 143-146.
5. Mäkikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Human fetal cardiac function during the first trimester of pregnancy. *Heart* 91 (2005) 334-338.
6. Van Splunder I, Wladimiroff W. Cardiac functional changes in the human fetus in the late first and early second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7 (1996) 411-415.
7. Friedman D, Buyon J, Kim M. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei index). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2 (2003) 33-36.
8. 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 reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 26 (2005) 227-232.
9. 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.* 33 (2005) 549-552.
10. Raboisson M, Bourdages M, Fouron J. Measuring left ventricular myocardial performance index in fetus. *Am J Cardiol* 91 (2003) 919-921.
11. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glicksteins J. Fetal Cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21 (2003): 33-36.
12. 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.* 33 (2005) 549-552.
13. 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.* 29 (2007) 321-325.
14. Malakan R, Momtazmanesh N. Doppler derived right ventricular myocardial performance index in neonates: Normal values. *Acta Médica Iránica* 40 (2002) 226-229.
15. Huggon I, Turan O, Allan D. Doppler assessment of cardiac function at 11-14 weeks gestational in fetuses with normal and increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24 (2004) 390-398.

16. Enciso-Meraz J, Guzman-Huerta M, Gallardo-Gaona J, Acevedo-Gallegos S, Velázquez-Torres B, Camargo-Marín L. Curvas de referencia del índice de desempeño miocárdico modificado de Tei derecho en fetos de 11 a 14 semanas de gestación. (TESIS INPerIER 2007).
17. 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*. 81 (2005) 273-279.
18. 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 reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 26 (2005)227-232.