



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3
“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”**

TESIS

**REMODELAMIENTO Y DISFUNCIÓN CARDÍACA FETAL ASOCIADOS A
RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL TEMPRANA Y TARDÍA.**

REGISTRO: R-2021-3504-019

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

**PRESENTA:
DRA. DIANA YAHAIRA VALDEZ NATERA**

**INVESTIGADORA RESPONSABLE:
DRA. ZARELA LIZBETH CHINOLLA ARELLANO**

**INVESTIGADORA ASOCIADA:
DRA. ALEJANDRA MÁRQUEZ DÁVILA.**



Ciudad de México, Octubre 2021



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.

**REMODELAMIENTO Y DISFUNCIÓN CARDÍACA FETAL ASOCIADOS A
RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL TEMPRANA Y TARDÍA. REGISTRO: R-
2021-3504-019**

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefe de la División de Educación en Salud

Dr. Juan Antonio García Bello
Jefe de la División de Investigación en Salud

Dra. Mary Flor Díaz Velázquez
Profesora Titular del Curso de Medicina Materno Fetal

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
Jefe del Servicio de Medicina Materno Fetal
(Tutora)

Dedicatoria

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis padres, que siempre han estado conmigo apoyándome y creyendo en mí. Ahora puedo decir que gracias a ellos he concluido una etapa de mi vida para dar comienzo a una nueva.

En especial a mi madre por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional, por haber sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, y quién más que una buena madre ha sido mi mejor amiga, me ha consentido y apoyado en lo que me he propuesto; agradezco también a mi padre por ser el apoyo en mi carrera, en mis éxitos y fracasos, que, aunque estando lejos, lo llevo siempre en mi corazón y en mi mente.

A Carlos, gracias por estar ahí, por animarme a continuar y nunca renunciar, gracias por su amor incondicional y confianza en mi proyecto.

Y gracias a todos los que no mencione, pero que siempre creyeron en mí y me brindaron su apoyo para culminar esta etapa de mi vida.

Agradecimientos

A la Dra Zarela Lizbeth Chinolla Arellano y a la Dra. Alejandra Márquez Dávila, maestras y asesoras de tesis quienes estuvieron guiándome académicamente con su experiencia y profesionalismo, gracias por su paciencia y orientación.

A la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia Número 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza; por ser sede de todo el conocimiento adquirido en estos años de formación.

¡Muchas Gracias!

INVESTIGADORA RESPONSABLE

Nombre: Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

Área de adscripción: Servicio de Medicina Materno Fetal

Domicilio: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono: 55 5724 5900 Extensión: 23718

Correo electrónico: zchinolla@gmail.com

Matrícula IMSS 99383968

INVESTIGADORAS ASOCIADAS

Nombre: Alejandra Márquez Dávila

Área de adscripción: Servicio de Medicina Materno Fetal

Domicilio: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono: 55 5724 5900 Extensión: 23718

Correo electrónico: md.alemarquez@gmail.com

Matrícula IMSS 98320868

Nombre: Diana Yahaira Valdez Natera.

| | |
|------------------------------|---|
| Área de adscripción: | Residente de Primer Año de Medicina Materno Fetal |
| Domicilio: | Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. |
| Teléfono: | 55 5724 5900 Extensión: 23718 |
| Correo electrónico: | diana_valdeznat89@hotmail.com |
| <u>Matrícula IMSS</u> | 97155366 |

Unidades y departamentos donde se realizará el proyecto

| | |
|-------------|---|
| Unidad: | UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN "La Raza" IMSS. Ciudad de México. Servicio de Medicina Materno Fetal. |
| Delegación: | Norte DF |
| Dirección: | Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. |
| Ciudad: | Ciudad de México |
| Teléfono | 55-57-24-59-00 |



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3504**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 002 136**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 009 2018072**

FECHA **Miércoles, 26 de mayo de 2021**

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **REMODELAMIENTO Y DISFUNCIÓN CARDÍACA FETAL ASOCIADOS A RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL TEMPRANA Y TARDÍA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2021-3504-019

texto

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Rosa María Arce Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

| | | PÁGINA |
|-----------------------------------|---|--------|
| Resumen | | 9 |
| Marco Teórico | | 11 |
| Planteamiento del problema | | 36 |
| Justificación | | 37 |
| Pregunta de investigación | | 39 |
| Objetivo(s) General y específicos | | 39 |
| Hipótesis | | 40 |
| Material y métodos | | 40 |
| | Tipo de estudio | 40 |
| | Diseño | 40 |
| | Lugar o sitio del estudio | 41 |
| | Universo de trabajo | 41 |
| | Criterios de selección | 41 |
| | Criterios de exclusión | 42 |
| | Criterios de eliminación | 42 |
| | Forma de selección de las pacientes | 42 |
| | Descripción general del estudio | 43 |
| | Aspectos estadísticos | 44 |
| | Tamaño de muestra | 44 |
| | Definición de las variables del estudio | 46 |
| Aspectos éticos | | 52 |
| Cronograma | | 54 |
| Resultados | | 55 |
| Discusión | | 65 |
| Conclusiones | | 68 |
| Referencias bibliográficas | | 69 |
| Anexos | | 72 |

RESUMEN: REMODELAMIENTO Y DISFUNCIÓN CARDÍACA FETAL ASOCIADOS A RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL TEMPRANA Y TARDÍA.

Chinolla-Arellano ZL; Márquez-Dávila A; Valdez-Natera DY.

Centro Médico Nacional. “La Raza” UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” Departamento de Medicina Materno Fetal.

Antecedentes: La restricción del crecimiento fetal (RCIU) es la incapacidad del feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento. Afecta al 5 al 10% de todos los embarazos. Muchos de los fetos afectados presentan remodelamiento y disfunción cardíaca sistólica o diastólica lo que condiciona un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal, por lo que la ecocardiografía de estos pacientes es importante durante el seguimiento ultrasonográfico habitual.

Objetivo: Comparar la frecuencia de remodelamiento y de disfunción cardíaca en fetos que presenten restricción del crecimiento fetal temprana vs aquellos que presenten restricción del crecimiento fetal tardía.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, ambiespectivo y analítico en pacientes con restricción del crecimiento intrauterino temprana o tardía del Servicio de Medicina Materno Fetal. A partir de la aprobación del protocolo por los Comités hospitalarios: para las pacientes prospectivas, previa obtención de consentimiento informado, se realizó interrogatorio dirigido para conocer las variables demográficas (edad, gestas, paras, abortos, cesáreas) y se realizó ecocardiografía fetal avanzado incluyendo parámetros morfométricos y de función sistólica y diastólica. Para las pacientes retrospectivas, se revisaron los archivos de estudios de ultrasonido realizados en los equipos Voluson desde el 01 de diciembre del 2019 y cuyos estudios que contarán con ecocardiografía avanzada completa realizado por la Dra. Alejandra Márquez Dávila. Se incluyó un grupo de pacientes embarazadas sanas, cuyos datos demográficos y ultrasonográficos fueron obtenidos de forma ambiespectiva. Posteriormente se llevó a cabo el análisis estadístico con el programa SPSS para Mac. Las variables cualitativas se expresaron en forma de frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas se expresaron en forma de medias y desviación estándar. El análisis inferencial con X^2 con tablas de contingencia o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y ANOVA o Kruskal Wallis para las variables cuantitativas según corresponda.

Resultados: Se revisaron 190 pacientes del total de casos contemplados, divididos en RCIU temprana (n 59), RCIU tardía (n 59) y fetos sanos (n 63). La edad gestacional media para los casos con RCIU temprana fue de 29.9 sdg, entre los casos sanos fue de 32.5 sdg y para el grupo de RCIU tardía fue de 34.1 sdg (p 0.45). La media del percentil de peso entre los casos con RCIU temprana fue de 2.02, para el caso de RCIU tardía de 3.12 y para los casos sanos un percentil

medio de 41.6 (p 0.000). La edad gestacional al diagnóstico fue hasta las 31.5 sdg promedio para los casos con RCIU temprana, de 32.5 sdg para los casos “sanos” y de 34.1 sdg para la RCIU tardía (p 0.000). En el estudio cardiofetal se identificaron diferencias significativas en el valor de tiempo de relajación isovolumétrica (TRI) con un valor mayor para los casos de RCIU de 36 vs 33 en los otros 2 grupos. El tiempo de eyección (TE) en cambio fue más comprometido en el grupo de pacientes RCIU temprana, observando un fenotipo más alargado con un promedio de 174.84 (p 0.010), el ratio E/A, se observó en el límite de valor 0.922 para el grupo de RCIU tardía (0.002) en comparación con los otros 2 grupos que aparecieron en valores promedio de 0.7, respecto al grosor de la pared septal, se identificó para los casos con RCIU temprana un valor más alto en 2.5 vs 2.3 en RCIU tardía y 1.9 en pacientes sanos (0.001). Finalmente, el grosor de la pared del VI fue mayor para los casos de RCIU temprano (p 0.001).

Conclusiones: La frecuencia de remodelamiento cardíaco fue mayor en fetos que presentaron RCIU temprana (17.5%) en comparación con RCIU tardía (10.2%), siendo principalmente de tipo fenotipo “alargado”. Dentro de la evaluación de los pacientes con RCIU temprana, se identificó también la presencia de mayores frecuencias de derrame pericárdico, disfunción cardíaca y cardiomegalia severa en comparación con el resto de los pacientes.

Palabras clave: *Remodelamiento cardíaco fetal, Disfunción cardíaca, Restricción del crecimiento temprana, Restricción del crecimiento tardía.*

MARCO TEÓRICO

La restricción del crecimiento fetal (RCIU) es definida como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento. Representa una preocupación importante en la salud pública, ya que afecta al 5 al 10% de todos los embarazos, correspondiendo a una causa principal de morbilidad y mortalidad perinatal con alto riesgo de desarrollo de discapacidades a largo plazo, como el deterioro cognitivo y las enfermedades cardiovasculares en la edad adulta ^(1, 2, 3).

CLASIFICACIÓN DE LA RCIU

Tradicionalmente, la literatura se ha centrado en la RCIU temprana, ya que es la forma más severa de RCIU con peores resultados, pero la investigación actual se concentra en la RCIU de inicio tardío debido a su alta prevalencia (que representa el 70-80% de los casos de RCIU) y de resultados cardiovasculares y neurológicos subóptimos ⁽⁴⁾. Tanto los casos de inicio temprano como tardío de RCIU presentan remodelación cardiovascular pre y posnatal ^(4, 5, 6, 7).

Por lo tanto, la detección de RCIU es clínicamente relevante porque, en su conjunto, este grupo de fetos está asociado con un peor resultado perinatal, y esto representa oportunidades para prevenir casos de muerte fetal intrauterina, lesión cerebral perinatal y sufrimiento fetal severo intraparto ⁽⁸⁾.

La RCIU de inicio temprano representa el 20-30% de todos los casos de RCIU. Se presenta en asociación con la preeclampsia (PE) temprana en hasta el 50%. Está muy relacionada con insuficiencia placentaria grave e hipoxia fetal crónica. La RCIU grave temprana se asocia con lesiones graves y/ o muerte fetal antes del parto en muchos casos. El manejo es desafiante y tiene como objetivo lograr el mejor equilibrio entre los riesgos de dejar al feto en el útero versus las complicaciones de la prematuridad. La RCIU tardía generalmente se define como aquella diagnosticada en embarazos > 32 semanas de gestación. La RCIU de

inicio tardío representa el 70-80% de todos los casos de RCIU. Una primera distinción con las formas de inicio temprano es que la asociación con la PE tardía es baja, aproximadamente 10%. El grado de enfermedad placentaria es leve, por lo que el Doppler de la AU es normal en casi todos los casos ⁽¹⁾.

FISIOLOGÍA CARDÍACA FETAL

Al realizar la evaluación de la función cardíaca fetal, es importante tener en cuenta y comprender el ciclo cardíaco en condiciones normales. La función principal del corazón es expulsar sangre y proporcionar una perfusión adecuada de los órganos. Los componentes principales involucran inicialmente la etapa de llenado diastólico o ventricular con el movimiento de sangre desde las aurículas hasta los ventrículos. El período sistólico implica el movimiento sanguíneo desde los ventrículos hasta la aorta y las arterias pulmonares. El ciclo cardíaco se puede subdividir en cinco períodos:

- Período de relajación isovolumétrica (RTI): Período de tiempo después del cierre de la válvula aórtica/pulmonar y apertura de las válvulas mitral y tricúspide. Es la primera fase de la diástole, mientras que el miocardio comienza a relajarse, pero las válvulas auriculoventriculares aún no están abiertas y, por lo tanto, la sangre aún no ingresa a los ventrículos.
- Diástole temprana: Después de la apertura de las válvulas mitral / tricúspide, la sangre de las aurículas llena el ventrículo de forma pasiva debido a las diferencias de presión.
- Período de contracción auricular (diástole tardía): La aurícula se contrae y completa el llenado del ventrículo.
- Período de contracción isovolumétrica (CTI): Período de tiempo después del cierre de las válvulas mitral / tricúspide y antes de la apertura de las válvulas aórtica / pulmonar. Es el comienzo de la sístole con el miocardio comenzando a contraerse, pero la presión dentro del ventrículo no es lo suficientemente alta como para abrir las válvulas aórtica / pulmonar.

- Período de eyección (PE): La presión ventricular aumenta lo suficiente como para abrir las válvulas aórtica / pulmonar y la sangre es expulsada del ventrículo ⁽⁹⁾.

Los cambios en la función y forma cardíacas son principalmente determinados por:

- Contractilidad miocárdica: Definida como la capacidad del músculo cardiaco para desarrollar fuerza para una longitud muscular dada esencialmente durante la sístole. La contractilidad miocárdica se puede evaluar midiendo el movimiento o la deformación de la fibra mediante ultrasonido. La distancia cubierta por un punto, determinada por el desplazamiento y la velocidad, se define como movimiento miocárdico. El cambio en la longitud o grosor de un segmento (entre dos puntos) se denomina deformación.
- Orientación de la fibra: Determinada por la compleja geometría de las fibras miocárdicas que implican movimiento y deformación longitudinal, radial y circunferencial.
- Condiciones de carga de volumen y presión: La precarga es la longitud muscular previa a la contractilidad determinada principalmente por el llenado ventricular o el volumen sanguíneo en la diástole final. La poscarga es la tensión contra la cual el ventrículo debe contraerse, determinada principalmente por la presión de las arterias pulmonar y aórtica ⁽¹⁾.

EVALUACIÓN DE LA MORFOMETRÍA CARDIACA FETAL

El tamaño de las cavidades cardíacas fetales aumenta con la edad gestacional (EG) y el peso fetal, y por lo tanto, necesita ser normalizado. Estudios anteriores han proporcionado nomogramas para el tamaño cardíaco, auricular y ventricular ajustado por edad gestacional y peso fetal estimado (ANEXO 3).

El tamaño relativo de la cámara (relaciones corazón-ventricular y corazón-auricular) permitira evaluar la remodelación específica de la cámara (dilatación o hipoplasia). Además, la evaluación de la geometría del corazón fetal también es

esencial para describir la remodelación. Esto incluye la evaluación de la globularidad (esfericidad), cociente de dimensión ventricular de derecha a izquierda (dominancia ventricular), relación de espesor de pared septal vs ventricular libre (asimetría de espesor de pared) y la relación entre el espesor de la pared y la dimensión de la cavidad (espesor relativo de la pared).

La mayoría de las mediciones se realizan al final de la diástole, con la excepción de las dimensiones auriculares medidas al final de la sistóle. La telediástole se define como el marco en el que las válvulas auriculoventriculares están cerrados, cuando los ventrículos alcanzaron su mayor tamaño. La sístole final es definida por la apertura de las válvulas auriculoventriculares, cuando las aurículas alcanzan su tamaño más grande. Los diámetros y el área cardíacos se miden en imágenes 2D en distensión máxima desde una vista apical o basal de cuatro cámaras al final de la diástole.

La relación cardiorádica se calcula como la relación entre el área del corazón y la del tórax medida mediante el método de la elipse. Los puntos de referencia para el corazón son el ápice cardíaco y el borde superior del septo auricular, y para el tórax, la pared torácica anterior y el borde posterior de las vértebras fetales, incluidas las costillas. (Figura 1)

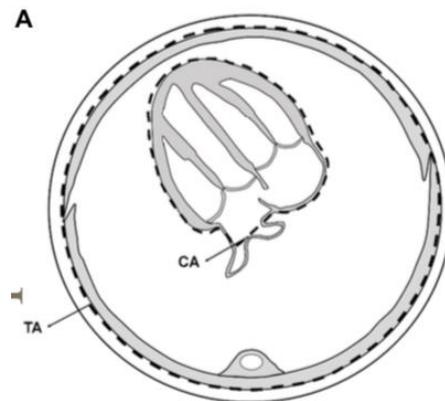


Figura 1: Medición de la relación cardiotorácica. García, L. (2020). Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 weeks of gestation. ⁽²⁴⁾ Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959925/>

El diámetro longitudinal cardíaco se mide a lo largo del eje cardíaco, dividiendo el tabique interventricular por igual. El diámetro transversal cardíaco se mide perpendicularmente al diámetro longitudinal cardíaco desde el epicardio del ventrículo izquierdo hasta el epicardio del ventrículo derecho (externo a externo) en la mayor dimensión, generalmente en o justo debajo de los niveles de las válvulas auriculoventriculares. El índice de esfericidad cardíaca se calcula como el diámetro longitudinal cardíaco dividido por el diámetro transversal cardíaco. (Figura 2)

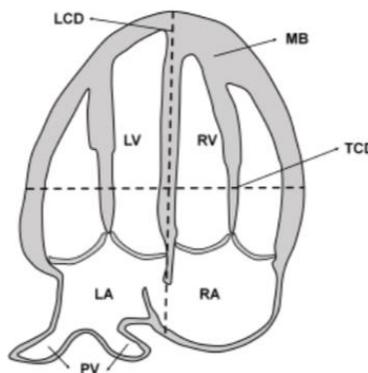


Figura 2: Medición del índice de esfericidad cardíaca. García, L. (2020). Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 weeks of gestation. ⁽²⁴⁾ Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959925/>

Los diámetros y áreas auriculares se miden en imágenes 2D en la distensión máxima auricular desde una vista apical o basal de cuatro cámaras al final de la sístole. Las mediciones auriculares no incluyen las venas / arterias pulmonares ni el anillo de la válvula auriculoventricular. Se utilizan líneas longitudinales y

transversales que dividen las aurículas en 4 cuadrados casi idénticos para evaluar los diámetros auriculares longitudinales y transversales. Las áreas auriculares se miden mediante rastreo manual (Figura 3).

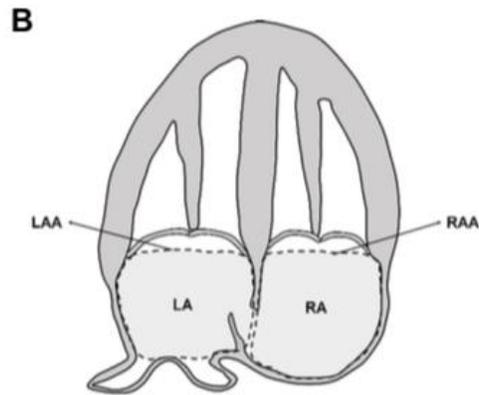


Figura 3: Medición de las áreas auriculares. García, L. (2020). Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 weeks of gestation. ⁽²⁴⁾ Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959925/>

Las relaciones entre la aurícula izquierda y derecha se calculan dividiendo el área auricular por el área cardíaca (Figura 4).

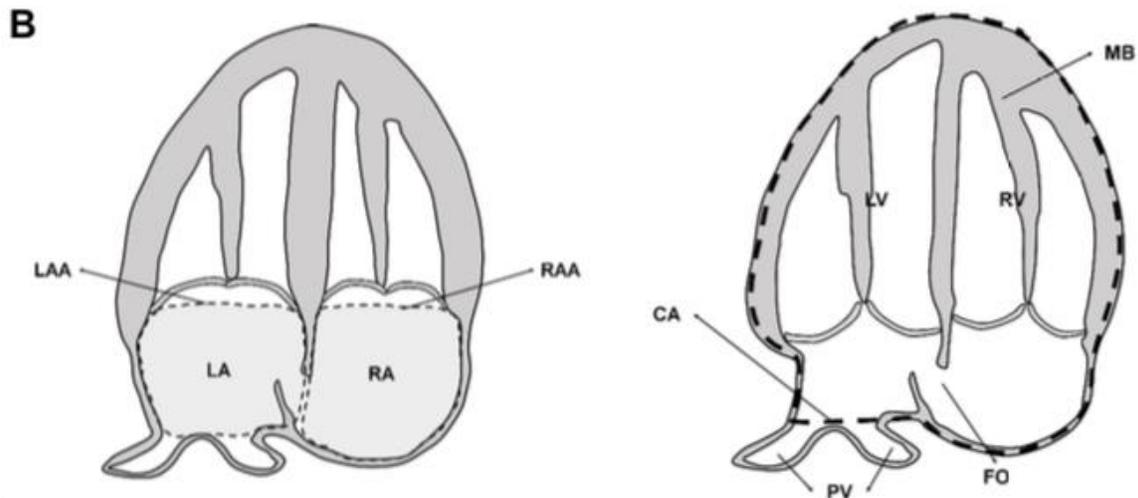


Figura 4: Medición de la relación de la aurícula izquierda y derecha con el corazón. García, L. (2020). Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 weeks of gestation. ⁽²⁴⁾ Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959925/>

Los índices de esfericidad auricular izquierda y derecha se calculan dividiendo el diámetro auricular longitudinal por el transversal (Figura 5).

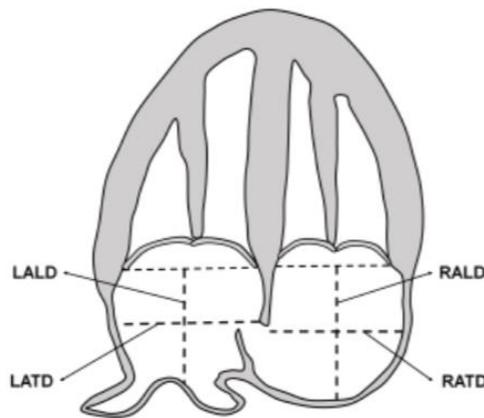


Figura 5: Medición de los índices de esfericidad auricular izquierda y derecha. García, L. (2020). Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 weeks of gestation. ⁽²⁴⁾ Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959925/>

Los diámetros y áreas ventriculares se miden en imágenes 2D desde una vista apical o basal de cuatro cámaras al final de la diástole. Los diámetros longitudinales basales de los ventrículos izquierdo y derecho se miden a nivel de las válvulas auriculoventriculares. Los diámetros medioventriculares se miden debajo de las valvas de las válvulas auriculoventriculares y los diámetros longitudinales se miden desde el diámetro basal hasta el ápice (miocardio interno).

Las áreas ventriculares izquierda y derecha se miden mediante el rastreo manual a lo largo del borde verdadero del miocardio interno, incluido el endocardio, las trabeculaciones musculares y la banda moderadora dentro de la cavidad ventricular. Las relaciones ventricular derecho e izquierdo / corazón se calculan dividiendo el área ventricular por el área cardíaca (Figura 6).

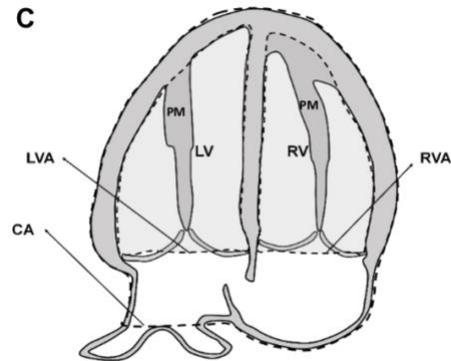


Figura 6: Medición de las relaciones ventricular derecho e izquierdo / corazón. García, L. (2020). Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 weeks of gestation. ⁽²⁴⁾ Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959925/>

Los índices de esfericidad del ventrículo izquierdo y derecho se calculan dividiendo las dimensiones del ventrículo longitudinal entre los diámetros basales del ventrículo (esfericidad basal) o por los diámetros medioventriculares del ventrículo (esfericidad medioventricular) (Figura 7).

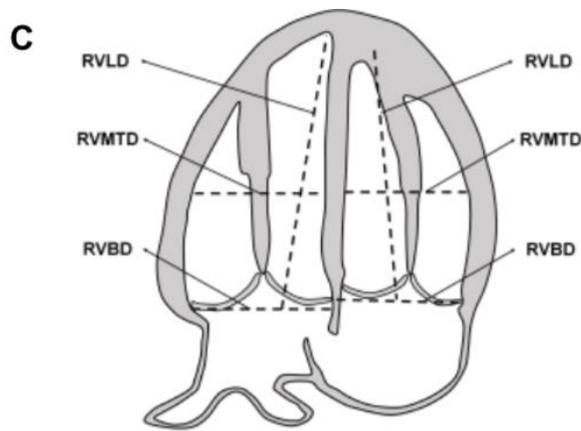


Figura 7: Medición del índice de esfericidad basal y medioventricular del ventrículo derecho e izquierdo. García, L. (2020). Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 weeks of gestation. ⁽²⁴⁾ Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959925/>

La relación ventricular derecha-izquierda se calcula dividiendo los diámetros transversos (basal o medioventricular) del ventrículo derecho por el izquierdo.

Con el fin de mejorar la definición de los bordes endocárdicos, se mide el grosor de la pared del miocardio (grosor de la pared libre septal, izquierda y derecha) utilizando el modo M desde una vista transversal de cuatro cámaras, al final de la diástole. La relación entre el espesor de la pared libre septal (izquierda o derecha) se calcula como el espesor de la pared del tabique miocárdico / espesor de la pared libre. Los espesores relativos de la pared izquierda y derecha (RWT) se calculan como el espesor de la pared septal + el espesor de la pared libre dividido por el diámetro transversal ventricular (Figura 8) ^(10, 24).

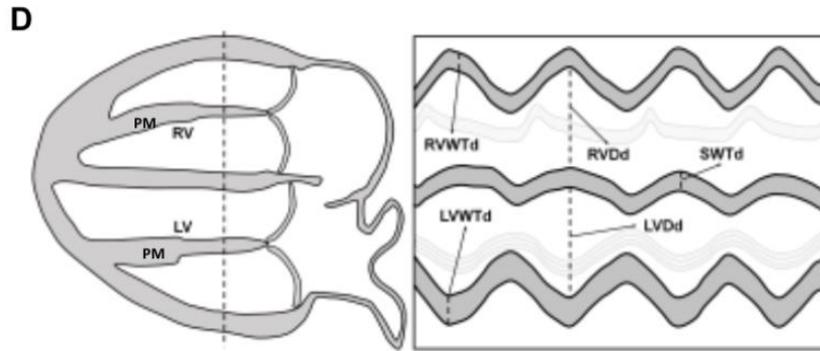


Figura 8: Medición de la relación entre el espesor de la pared libre septal y espesores relativos de la pared izquierda y derecha. García, L. (2020). Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 weeks of gestation. (24) Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959925/>

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDÍACA FETAL.

Los parámetros más adecuados para evaluar la función cardíaca fetal estarán determinados principalmente por la causa de la disfunción cardíaca. La evaluación de la función cardíaca fetal se ha propuesto para ayudar en el diagnóstico, monitoreo o pronóstico en varias afecciones fetales, incluidas la enfermedad cardíaca primaria o las anomalías extracardiacas.

FUNCIÓN CARDIACA SISTÓLICA.

La función sistólica se puede evaluar midiendo el flujo de salida de los ventrículos. Los diámetros de las válvulas aórtica y pulmonar se obtienen en imágenes congeladas en tiempo real durante la sístole temprana por el método de punta a punta. Las integrales de velocidad-tiempo se calculan mediante el seguimiento manual del área Doppler espectral y se pueden multiplicar por el área de la onda de salida para calcular el volumen sistólico que representa la cantidad de sangre expulsada por latido cardíaco. La combinación de esta información con la frecuencia cardíaca fetal permite la estimación del gasto cardíaco izquierdo y

derecho. En el feto, la suma de ambos se denomina gasto cardíaco combinado (figura 9), que normalmente debe expresarse como el índice cardíaco (gasto cardíaco dividido por el peso fetal estimado).

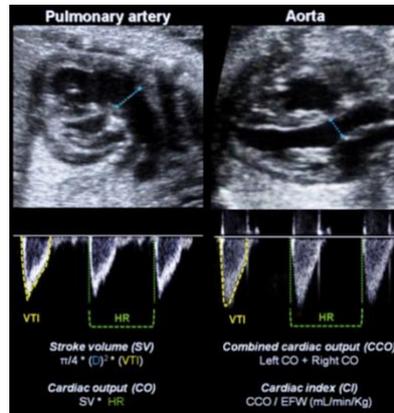


Figura 9: Ilustración de los tractos de salida del ventrículo derecho e izquierdo para medir el volumen sistólico (VS) y el gasto cardíaco (GC). Crispi, F. (2013). Ultrasound assessment of fetal cardiac function. [Australas J Ultrasound Med.](https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x) (1) Recuperado de <https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x>

Los valores anormales de la fracción de eyección o el gasto cardíaco generalmente se encuentran en etapas tardías de deterioro y, por lo tanto, se han propuesto parámetros más sensibles para un diagnóstico y monitoreo más temprano de la disfunción cardíaca fetal (1).

El índice de perfusión miocárdica (MPI Myocardial performance index) o Índice TEI en teoría es un índice global de rendimiento sístolodiastólico, pero hoy sabe que no es así, y se trata más de un índice de función del VI (mitral) y de función sistólica principalmente. Se calcula: TEI o MPI = TCI + TRI / TE (b – a / b), TCI: tiempo de contracción isovolumétrica, TRI: tiempo de relajación isovolumétrica, TE: tiempo de eyección. Su valor aumenta a lo largo de la gestación y en teoría se afecta precozmente en condiciones de disfunción, es un método de poca

reproductibilidad y mucha variabilidad, principalmente dado por el rango de normalidad de la frecuencia cardíaca fetal (FCF). Su valor de corte para normalidad también se ubica de manera general en torno a 40-45%. En condición de insuficiencia cardíaca se alargan los tiempos de relajación y contracción y disminuye el de eyección ^(1, 20).

El índice de rendimiento miocárdico (MPI o índice Tei) proporciona información sobre los diferentes períodos de tiempo durante las fases sistólica y diastólica explicadas anteriormente. Estos períodos de tiempo son el tiempo de contracción isovolumétrica (TCI), el tiempo de expulsión (TE) y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRI). El MPI generalmente se mide en una sección transversal del tórax fetal en la vista de 4 cámaras, colocando el volumen de la muestra Doppler en la pared medial de la aorta ascendente, incluidas las válvulas aórtica y mitral. Los clics valvulares en la onda Doppler se pueden usar como puntos de referencia para calcular los tres períodos de tiempo. El TCI se miden desde el cierre de la válvula mitral hasta la apertura de la válvula aórtica, el TE desde la apertura hasta el cierre de la aorta y el TRI desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral. El índice de Tei se calcula como $(ICT + IRT) / ET$. Los valores normales aumentan durante la gestación ^(1, 2, 9, 15).

La literatura actualmente disponible contiene una amplia variación en los valores reportados de MPI para la evaluación cardíaca fetal izquierda. Falkensammer et al. informaron un MPI cardíaco fetal izquierdo medio de 0,41 que permaneció constante durante todo el embarazo. Por el contrario, Tsutsumi et al. describieron una reducción gradual en el MPI izquierdo con el avance de la gestación, con valores normales superiores a 0.6, y Eidem et al. informaron un valor normal de MPI izquierdo de 0.35 sin cambios durante la gestación. Además, Hugon et al. informaron un valor normal del MPI izquierdo de 0,38 en fetos normales a las 11–14 semanas de gestación.

Se ha propuesto un MPI modificado (Mod-MPI) que incluye los ecos Doppler de la válvula mitral (VM) y los movimientos auriculoventriculares (clics) como puntos de referencia para medir los diferentes períodos de tiempo para el cálculo de MPI. Este MPI modificado se obtiene colocando el volumen de la muestra Doppler en la pared medial de la aorta ascendente que incluye la válvula aórtica y la MV, por lo tanto, los movimientos de ambas válvulas se registran simultáneamente en el Doppler espectral. (Figura 10). Los percentiles se estimarán a partir de normalidades publicadas en Cruz-Martinez et al. Comas et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:57-64 (anexo 4) ⁽¹⁾.

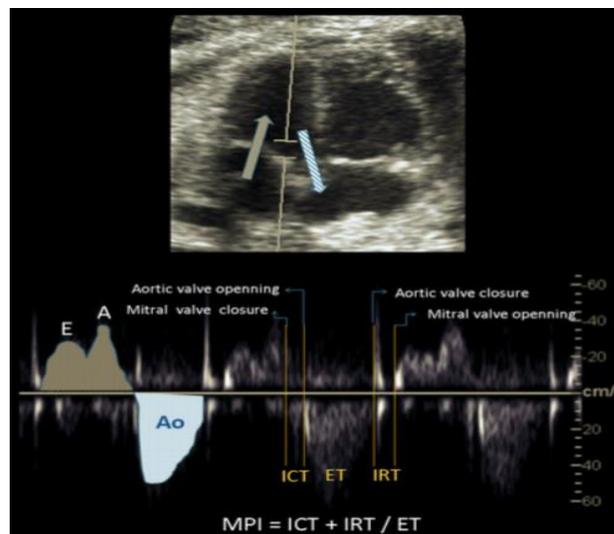


Figura 10. Medición del índice de rendimiento miocárdico (MPI o Tei) mediante Doppler espectral. Crispi, F. (2013). *Ultrasound assessment of fetal cardiac function.* ⁽¹⁾ [Australas J Ultrasound Med.](https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x) Recuperado de <https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x>

FUNCIÓN CARDIACA DIASTÓLICA

La diástole cardíaca se puede dividir en cuatro períodos: (1) tiempo de relajación isovolumétrica, (2) relajación activa (componente E de la forma de onda E / A), que corresponde al momento en que el sarcoplasma miocárdico reabsorbe calcio después de la contracción ventricular (3) diástole, o el período de tiempo entre el final de la relajación activa (velocidad máxima (onda E) y el comienzo de la

contracción auricular, y (4) contracción auricular (onda A). La relación entre las velocidades diastólicas máximas (relación E / A) es el parámetro más utilizado para la evaluación diastólica cardíaca fetal.

La relación E / A (figura 11) refleja el patrón de entrada ventricular y se utiliza para evaluar la función diastólica o la relajación ventricular. Se evalúa mediante el volumen de muestra Doppler espectral debajo de las válvulas auriculoventriculares (AV), donde se muestra una onda bifásica en el feto normal. El primer componente de la onda, la onda E (diástole temprana o pasiva) representa la relajación miocárdica y la presión negativa del ventrículo. La onda A (diástole activa, auricular o tardía) representa la contracción auricular durante el llenado ventricular. La proporción se obtiene mediante la división de las velocidades máximas de la E sobre la forma de onda A y, por lo general, el valor es <1.28 . Las velocidades E / A aumentan a medida que avanza el embarazo, con velocidades más altas en la válvula tricúspide en comparación con la mitral ^(1, 9, 10, 14).

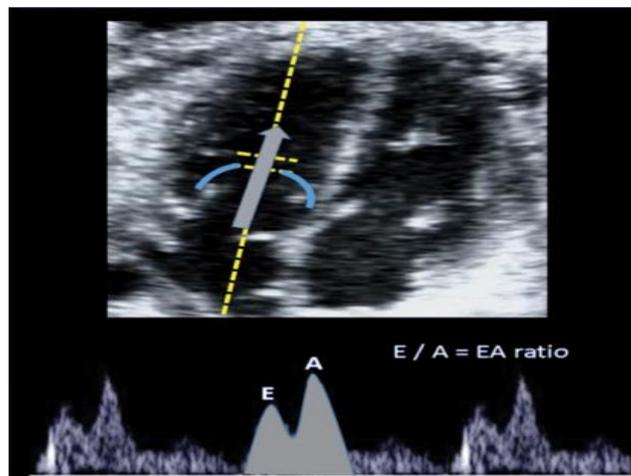


Figura 11: Evaluación de la relación E / A. Crispi, F. (2013). Ultrasound assessment of fetal cardiac function. ⁽¹⁾ [Australas J Ultrasound Med](https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x). Recuperado de <https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x>

El RTI representa la resistencia pasiva cuando la sangre ingresa al ventrículo sin propulsión por la presión ventricular negativa de la fase de relajación activa, o por la contracción auricular (figura 11). En fetos normales, la velocidad máxima E y el CTI aumentan hacia el final del embarazo, volviéndose similar a la velocidad máxima A. Este incremento del RTI podría ser una manifestación de reducción de la rigidez ventricular y aumento de la distensibilidad. Por el contrario, en los fetos con restricción de crecimiento severamente afectados, la diferencia entre los picos E y A es más notable debido a la reducción del RTI. Un CTI bajo puede estar relacionado con una mayor resistencia ventricular asociada con la hipoxia crónica (11, 16).

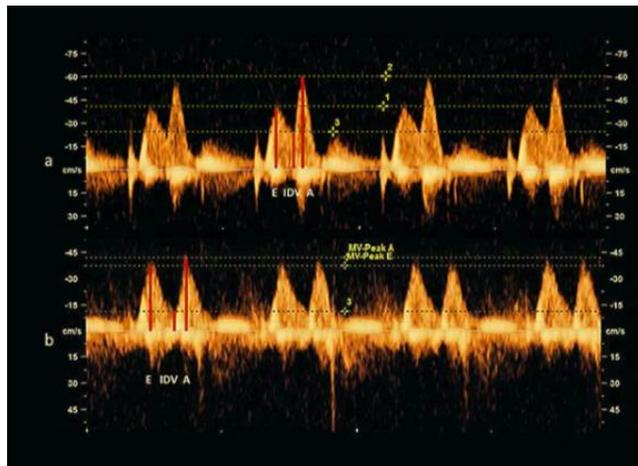


Figura 11. a) Forma de onda auriculoventricular Doppler del ventrículo derecho a que muestra la E, A y la RTI en un feto de crecimiento normal y en un feto con RCIU. Crispi, F. (2013). Ultrasound assessment of fetal cardiac function. (1) [Australas J Ultrasound Med](https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x). Recuperado de <https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x>

El ductus venoso se puede estudiar en un plano sagital medio o transverso oblicuado del abdomen fetal. El plano transverso facilita los ángulos inferiores a 30° grados. Nace de la VU y al ser un vaso de alta velocidad, se observa fácilmente con Doppler color. Manipulando la escala de color puede observarse su trayecto de forma diferenciada por el aumento de velocidad (casi amarillo, y si se

utilizan escala bicromáticas se observa el cambio de color). Es fácil identificar falsamente una vena hepática como un DV de aspecto patológico, dado que se sitúan en un plano superior a una distancia mínima del DV, se diferencia por su localización anatómica y porque sus velocidades son menores. Además de optimizar la escala de velocidad, debe reducirse el tamaño del volumen de muestra del Doppler pulsado para evitar la contaminación con vasos adyacentes. El plano transverso facilita los ángulos inferiores a 30°.

Aspectos técnicos de la medición (Figura 12):

- El zoom tiene que ser suficiente para que el área de interés ocupe >50% de la pantalla.
- La muestra de Doppler pulsado debería ser colocada en el punto más próximo a la salida de la umbilical, que corresponde al de máxima velocidad.
- El ángulo de insonación debe ser inferior a los 30°
- Ausencia de movimientos fetales y maternos.
- Se utilizarán escalas de velocidad altas (40-60 cm/s).
- Deben obtenerse tres o más OVF de similares características para la medición, con una escala adecuada de Doppler pulsado (PRF), ocupando al menos tres cuartas partes del eje de las “y”, con la línea de base en el cuarto inferior.
- La velocidad de barrido debe permitir mostrar en pantalla 5-10 ondas.
- Se repetirá la adquisición y medida de la onda en tres ocasiones (idealmente en planos diferentes), y a efectos clínicos consideraremos la mejor (menos pulsátil) de las observaciones.

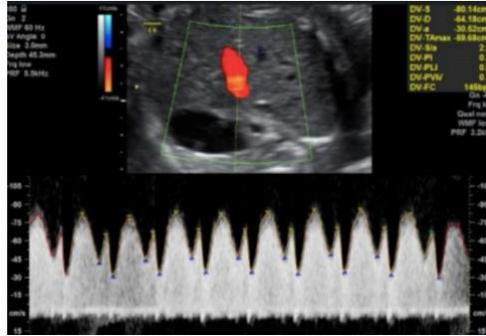


Figura 12: Insonación y obtención de la onda de velocidad del ductus venoso. Mazarico, E. (2020). Doppler en Medicina Materno Fetal. Clinic Barcelona. (21) Recuperado de https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia_fetal/defectos-del-crecimiento-fetal.html

Parámetros utilizados en la práctica clínica (21).

- (1) IP: Se considerará patológico si IP DV > percentil 95.
- (2) Presencia o ausencia de flujo durante la onda atrial. Debe ser constante (más del 50% de los ciclos) y persistente (en 2 ocasiones separadas >12 horas. (ANEXO 5).

DISFUNCIÓN CARDIACA Y REMODELAMIENTO CARDIACO FETAL EN LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO.

El corazón es un órgano central en el feto y participa en los mecanismos adaptativos a la insuficiencia placentaria e hipoxia (5).

Aunque los fetos rara vez entran en insuficiencia cardíaca, la implementación de nuevas tecnologías cardíacas permite identificar cambios sutiles en la función cardíaca en la fase subclínica. La insuficiencia cardíaca se define como la incapacidad del corazón para suministrar un flujo sanguíneo suficiente para satisfacer las necesidades del cuerpo y generalmente es un evento tardío que puede ser fácilmente reconocido por la cardiomegalia, la insuficiencia atrio-ventricular e hidropesía fetal. Sin embargo, en las etapas iniciales de una

patología, el corazón generalmente logra adaptarse y hay un largo período subclínico de disfunción cardíaca antes de la insuficiencia cardíaca en etapa terminal. Se han observado signos ecocardiográficos de disfunción sistólica y diastólica fetal, demostrado tanto en la RCIU temprana como en la tardía. Durante este período de adaptación cardíaca, se pueden determinar los cambios en la función cardíaca, así como en la forma y el tamaño del corazón. Estos cambios son el intento del corazón de adaptarse al daño, un proceso conocido como remodelación cardíaca ^(1,17, 19).

Se ha demostrado que la ecocardiografía funcional ayuda en la selección de poblaciones de alto riesgo y se asocia con el resultado en varias afecciones fetales, incluida la restricción del crecimiento intrauterino. El monitoreo de la función cardíaca se propone como un complemento de los métodos actuales para predecir el resultado adverso y la muerte en RCIU; sin embargo, quedan parámetros por establecer ⁽¹⁾.

Clínicamente, los fetos con RCIU se estratifican en etapas de gravedad, de acuerdo con el deterioro secuencial de los patrones de Doppler fetoplacentario. Sin embargo, no se ha establecido el inicio y la progresión de la disfunción cardíaca fetal a través de las etapas de gravedad en RCIU. Recientemente, Girsen et al. evaluaron los péptidos natriuréticos auriculares y de tipo B de sangre del cordón umbilical en fetos en diferentes etapas de deterioro Doppler y sugirieron que la disfunción cardíaca subclínica podría constituir un evento temprano en el curso de la enfermedad. Además de la función cardíaca, se desconoce si el daño celular miocárdico ocurre en cualquier etapa del deterioro fetal ⁽⁵⁾.

La disfunción cardíaca generalmente refleja un problema en el proceso de remodelación, definido como un cambio estructural o de la forma primaria del corazón para adaptarse a una lesión. Los estudios de los años 90 sugirieron que la cardiomegalia es un signo típico de RCIU grave, pero también se han reportado

incremento, preservación o disminución de las dimensiones cardíacas fetales en esta patología ^(6,10).

El diagnóstico de remodelado o disfunción cardíaca son por lo tanto, la integración de todos los parámetros morfométricos y funcionales que se miden en el corazón fetal. El tipo de parámetro que se verá afectado depende sobre todo de la patología subyacente, por lo que es difícil simplificar o seleccionar un sólo parámetro. Sin embargo, de forma general se puede definir:

- **Función cardíaca normal:** Si todos los parámetros son normales.
- **Disfunción cardíaca leve:** Cuando existe un parámetro de función cardíaca alterado. Según si el parámetro alterado es un parámetro sistólico o diastólico, hablaremos de disfunción sistólica o diastólica.
- **Disfunción cardíaca moderada:** Cuando existen dos parámetros de función cardíaca alterados. Según si el parámetro alterado es un parámetro sistólico o diastólico, será disfunción sistólica o diastólica.
- **Disfunción cardíaca severa:** Cuando existen más de dos parámetros de función cardíaca alterados.
- **Fallo cardíaco:** Cuando exista presencia de hidrops junto con dos o más parámetros de función cardíaca alterados.

Además de clasificar a los fetos según los parámetros funcionales, también se describe si existen signos de remodelamiento cardíaco, describiendo los cambios de tamaño (cardiomegalia) y forma (forma de tamaño ventricular y auricular, y grosor de paredes miocárdicas) que se observen en la ecografía ^(20, 29).

En la RCIU, muchos estudios clínicos y experimentales sugieren que la remodelación cardíaca y la disfunción se atribuyen a la adaptación fetal a la desnutrición y la hipoxia, en presencia de sobrecarga de presión / volumen debido al aumento de la resistencia placentaria. La observación de los cambios cardiovasculares en fetos de madres con PE que crecen normalmente desafía

estas nociones. Una posible explicación es la existencia de insuficiencia placentaria relativa, que puede ocurrir incluso en fetos con Doppler fetoplacentario normal o la aparición de inflamación decidual y aterosclerosis aguda asociada al final del embarazo. Alternativamente, o en combinación con los compuestos cardiotóxicos anteriores, como los factores antiangiogénicos o las especies reactivas de oxígeno originadas por el estrés oxidativo.

Se tiene reporte que la estructura y la función cardíaca fetal se encuentra alterada en fetos con RCIU con o sin PE. Estos fetos presentan corazones más grandes e hipertróficos con ventrículos derechos más esféricos. También se han determinado cambios significativos en el nivel funcional. Es de destacar que el índice de rendimiento miocárdico es mayor en todos los grupos de estudio, pero con un patrón diferente de los períodos de tiempo involucrados en el cálculo de este índice. Los fetos con RCIU muestran un tiempo de eyección disminuido y un tiempo de relajación isovolumétrico prolongado que indica disfunción sistólica y diastólica, mientras que el tiempo de contracción isovolumétrica prolongado es más característica PE sin RCIU que refleja principalmente la disfunción sistólica. El tiempo de contracción isovolumétrica prolongado se ha descrito en circunstancias de aumento de la poscarga, como la hipertensión, donde la contracción del miocardio tarda más en generar suficiente presión dentro del corazón para abrir la válvula aórtica ⁽³⁾.

Varios estudios han documentado que el MPI es independiente de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la geometría ventricular o la poscarga y precarga de insuficiencia valvular auriculoventricular. El MPI aumenta en la hipervolemia y en la poscarga cardíaca alta. Los fetos con RCIU pueden mostrar flujo sanguíneo preferencial al cerebro (preservación del cerebro). La ecografía Doppler de onda pulsada de las arterias cerebrales fetales y la arteria umbilical se pueden utilizar para determinar estos cambios. En la RCIU, se incrementa el índice de pulsabilidad de la AU ^(8, 21).

En un estudio se realizaron un total de 62, 65 y 47 exploraciones de ultrasonido en los estadios 1, 2 y 3 de RCIU, respectivamente. El Mod-MPI fue significativamente mayor en la etapa 1 y mostró un aumento progresivo a través de etapas adicionales de deterioro. Todos los períodos de tiempo que se usaron para el cálculo del MPI fueron significativamente diferentes en los fetos RCIU. Los valores de E / A en ambas válvulas auriculoventriculares fueron significativamente mayores desde la etapa 2 en adelante. Los valores de gasto cardíaco fueron similares en los sujetos control y en los fetos RCIU en todas las etapas de gravedad. El análisis estadístico de tendencia mostró una tendencia significativa a resultados diferentes con etapas crecientes de RCIU para todos los parámetros, con excepción de la salida cardíaca (valor de probabilidad de tendencia: Mod-MPI, contracción isovolumétrica, tiempo de eyección, tiempo de relajación, E / A izquierda, y E / A derecha, P.001; gasto cardíaco, P 0.375) ⁽⁵⁾.

Series clínicas previas han informado que los fetos de RCIU con flujo diastólico invertido de istmo aórtico tienen un deterioro de la función cardíaca y un peor resultado perinatal. El istmo aórtico tiene un papel dinámico en la conexión de los sistemas circulatorios derecho e izquierdo del feto, y se ha propuesto como una herramienta de monitoreo potencial para los fetos de RCIU.

Se ha observado recientemente que las relaciones E/A izquierda y derecha aumentaron significativamente en la RCIU con respecto a los controles, lo que respalda la existencia de un llenado ventricular anormal durante la diástole ⁽¹⁰⁾.

Crispi et al. mostraron signos ecocardiográficos y bioquímicos de disfunción cardíaca en RCIU con y sin preeclampsia. Otro estudio mostró velocidades más bajas de la onda mitral E y A y una velocidad sistólica pico aórtica más baja resultante del aumento de la poscarga cardíaca en fetos de madres severamente preeclámpicas. Las relaciones mitral E / A y tricúspide E / A fueron similares en los dos grupos, pero las relaciones mitral y tricúspide mediante la medición de la relación de la velocidad pico de onda E del anillo mitral (Ea) y de la contracción

auricular (Aa) fueron significativamente más bajas en el grupo de fetos preeclámpico que en el grupo de fetos sanos ⁽⁸⁾.

La insuficiencia placentaria, una causa común de RCIU, desencadena mecanismos compensatorios fetales y finalmente puede conducir a un compromiso cardíaco fetal y una perfusión tisular inadecuada. La insuficiencia placentaria con un número reducido de vellosidades arteriales terciarias se asocia con anormalidades en la velocimetría de la UA. En la insuficiencia placentaria, la redistribución de la salida cardíaca fetal, la hipertrofia miocárdica, la alteración de la función cardíaca diastólica y sistólica, la insuficiencia tricuspídea, la cardiomegalia y las formas de onda anormales de la velocidad de la sangre venosa sistémica se pueden encontrar en el examen ecocardiográfico fetal. Los estudios longitudinales sobre los fetos de crecimiento restringido con insuficiencia placentaria han demostrado que el perfil de forma de onda de la velocidad sanguínea del conducto venoso (DV) anormal es uno de los cambios tardíos que preceden al deterioro del bienestar fetal ^(12, 22).

Los parámetros que reflejan la función longitudinal (como el desplazamiento anular o las velocidades) generalmente se ven afectados en las primeras etapas en comparación con la función radial (como la fracción de eyección). Del mismo modo, los parámetros diastólicos como el ductus venoso (DV) o el tiempo de relajación isovolumétrica (TRI) son los primeros en ser alterados, lo que refleja la relajación y el cumplimiento alterados debido a un corazón más rígido o menos efectivo ⁽¹⁾.

Se ha demostrado también que la hipoxia reduce el rendimiento cardíaco en embriones. La evaluación de la función cardíaca in vivo por ecocardiografía revela una reducción de las fracciones de eyección del ventrículo izquierdo y confirma la presencia de dilatación del ventrículo izquierdo (VI) en embriones hipóxicos.

Un estudio reciente sobre la RCIU en fetos humanos indicó que los aumentos en la poscarga cardíaca y la presión de llenado diastólico final fueron los efectos más importantes en el sistema cardiovascular. Estas alteraciones pueden potencialmente programar al feto con retraso del crecimiento para la hipertrofia cardíaca y la hipertensión. La remodelación aórtica, la hiperinervación simpática y las alteraciones del tono vascular en los embriones hipóxicos pueden contribuir al aumento de la poscarga cardíaca. Un efecto independiente de la poscarga del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en el desarrollo de enfermedad cardíaca se respalda al encontrar que la administración de VEGF a embriones normóxicos, que teóricamente disminuyen la poscarga cardíaca, también indujo dilatación del VI y disfunción contráctil ⁽¹³⁾.

Los resultados en la ecocardiografía fetal confirman datos previos sobre movimiento longitudinal reducido y relajación alterada en fetos pequeños a corto plazo con Doppler de la arteria umbilical normal y confirman la evidencia reciente de disfunción cardíaca en fetos pequeños independientemente del Doppler fetoplacentario, el percentil de crecimiento o la edad gestacional ⁽⁴⁾.

Se ha descrito la presencia de tres fenotipos diferentes de remodelación cardíaca fetal dentro de la RCIU. En particular, la RCIU de inicio temprano fue asociado a una respuesta "hipertrófica" y peores resultados perinatales y postnatales, mientras que la RCIU de inicio tardío mostró fenotipos "globulares" o "alargados" con mejores resultados ⁽¹⁾. Los cambios cardiovasculares son más prominentes en la RCIU temprana y grave, pero también se observan en casos leves de restricción del crecimiento tardía ⁽⁴⁾.

Rodríguez et al. en su estudio de 126 casos de RCIU y 64 fetos apropiados para la edad gestacional, demostraron que la mayoría de los casos de RCIU (54%) se caracterizaron por un corazón "globular" con el índice de esfericidad ventricular más bajo, pero también tenían aumento de las dimensiones cardíacas y de los grosores de sus paredes. El 29% de los casos de RCIU mostraron un ventrículo

izquierdo "alargado" (índice de esfericidad más alto) con un ventrículo derecho de morfología casi normal con disminución de la relación ventricular derecha / izquierda y aumento del área cardíaca y de los grosores de la pared ventricular izquierda. Finalmente, el 17% de los fetos con RCIU presentó un fenotipo "hipertrófico" con los valores más altos de espesor de pared y de las dimensiones cardíacas junto con valores reducidos en los índices de esfericidad. Todos los fenotipos cardíacos presentaron movimiento longitudinal reducido (medido por modo M y Doppler tisular) y TRI prolongada en comparación con los fetos de peso adecuado para edad gestacional. Los casos de RCIU de inicio temprano se asocian con una respuesta hipertrófica y peores resultados perinatales con el percentil de peso al nacer más bajos, la edad gestacional al momento del parto y la puntuación de Apgar y la presión arterial posnatal y el grosor de la íntima-media de la aorta más altos. Esta clasificación fenotípica cardíaca puede mejorar la identificación de los casos de RCIU con los mayores riesgos cardiovasculares perinatales y a largo plazo.⁽⁶⁾.

El grupo "hipertrófico" presenta un miocardio extenso con hipertrofia, cardiomegalia, forma esférica y disfunción sistólica y diastólica. Esta adaptación cardíaca es relacionada con RCIU de inicio temprano, el Doppler feto placentario anormal, los peores resultados perinatales y los valores más altos de presión arterial postnatal y alMT. El puntaje que incluye medidas ecográficas estándar permitió una alta precisión para identificar los casos con una respuesta "hipertrófica". Esto podría abrir la oportunidad para la detección de aquellos casos con el peor deterioro fetal, adaptación cardiovascular, resultado perinatal y postnatal. Lo más probable es que esta adaptación cardíaca refleje un efecto más severo y / o prolongado de la exposición a la insuficiencia placentaria que requiere varios mecanismos para compensar. La reducción inicial en el índice de esfericidad podría no ser suficiente para compensar la hipoxia y el aumento de la resistencia placentaria. Entonces, la hipertrofia será inducida para aumentar la contractilidad, así como para disminuir el estrés de la pared local; y la cardiomegalia puede hacer frente a la sobrecarga de volumen persistente. Esta

respuesta de la RCIU temprana es consistente con informes de los años 90 (centrados principalmente en RCIU de inicio temprano) que sugieren cardiomegalia y un "efecto ahorrador de corazón" como un signo típico de RCIU.

Las adaptaciones cardíacas de tipo "globular" observadas entre los fetos con RCIU, afectan a ambos ventrículos. Estos fenotipos se asociaron con un aumento leve pero significativo en las dimensiones y del grosor del corazón cardíaco fetal junto con signos sutiles de disfunción sistólica y diastólica. Se relacionaron con formas de RCIU de inicio tardío con signos leves de insuficiencia placenta y un resultado perinatal ligeramente peor en comparación con los controles sanos. Muestran también un pequeño aumento en la presión sanguínea y del grosor de la íntima de las coronarias a los 6 meses después del nacimiento ⁽⁶⁾.

Estos cambios pueden explicarse muy probablemente por insuficiencia placentaria leve que conduce a hipoxia fetal sutil, desnutrición y sobrecarga de presión durante las últimas semanas de embarazo a finales de la RCIU. Los cardiomiocitos operan de manera más eficiente en un rango limitado de estrés mecánico. Este estrés está determinado por la presión en el ventrículo, pero cambia por el radio de curvatura y grosor de la pared. Un ventrículo normal es en gran parte elipsoide, con un radio de curvatura mucho mayor en la dirección longitudinal versus la dirección circunferencial (excepto en el vértice). Esto implica que la tensión de la pared en la dirección longitudinal es mucho mayor que la circunferencial. Por lo tanto, las tensiones más altas de la pared se encuentran en la dirección longitudinal y en los segmentos 'más planos' (tabique basal-medio). Si la forma cambia de elipsoide a esférica, el radio de la curvatura (y, por lo tanto, la tensión de la pared) en la dirección circunferencial aumenta, pero el radio de curvatura en la dirección longitudinal disminuye, disminuyendo así la tensión de pared longitudinal (= máxima). Por lo tanto, cuando un ventrículo se vuelve más esférico, las tensiones de la pared se vuelven más similares en todas las direcciones ⁽²³⁻²⁵⁻²⁸⁾.

En un estudio preliminar, un puntaje cardiovascular compuesto por el MPI integrado con otros índices Doppler han mejorado la predicción a corto plazo de muerte fetal, en comparación con el ductus venoso solo. Por lo tanto, la disfunción cardíaca es un evento temprano en la RCIU y su magnitud aumenta en proporción a la gravedad de la afección fetal. Por lo tanto, la disfunción cardíaca subclínica está presente en los fetos con RCIU y grados leves de deterioro Doppler, que actualmente se considera que tiene un buen resultado general a largo plazo ⁽⁵⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconocen los mecanismos subyacentes que relacionan la RCIU y la enfermedad cardiovascular. Una causa común de RCIU en la práctica clínica es la hipoxia intrauterina debido a insuficiencia uteroplacentaria. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el estrés intrauterino, reflejado por la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer, aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en la vida adulta. Sin embargo, hay pocos estudios donde se determine la incidencia real de esta asociación en pacientes afectados por restricción del crecimiento intrauterino temprano y tardío y la remodelación cardíaca fetal.

Se ha demostrado que en la vida post natal algunos de estos pacientes presentan datos clínicos de cardiopatía asociada al desarrollo intrauterino. Dentro de la evaluación de estos pacientes se incluye el análisis de diversos parámetros ultrasonográficos que determinan la función cardíaca sistólica y diastólica así como la morfología cardíaca. Todas estas evaluaciones son importantes en el seguimiento de estos pacientes, permitiendo el diagnóstico temprano de disfunción cardíaca fetal y de remodelamiento cardíaco lo cual ameritará una vigilancia ultrasonográfica más estrecha debido a la mayor morbi-mortalidad en esta patología y cuyos cambios pueden persistir aún en la vida postnatal ya que se sabe que los niños que sufrieron RCIU tienen signos vasculares de disfunción,

incluido el aumento de la presión arterial (PA) y el espesor de la íntima media de la carotídea (cIMT) que son factores de riesgo cardiovascular bien conocidos en la vida adulta.

Por lo tanto, las consecuencias adversas del crecimiento fetal alterado no se limitan al período perinatal y el concepto de un importante origen del desarrollo de la enfermedad en adultos puede tener un profundo impacto en las estrategias de salud pública para prevención de enfermedades graves.

JUSTIFICACIÓN

La RCIU constituye una causa importante de mortalidad y morbilidad perinatal a nivel mundial, y puede tener diferentes formas clínicas por lo que el seguimiento oportuno de este grupo de riesgo, es con la finalidad de mejorar los resultados perinatales. Se ha reportado que los fetos con RCIU pueden tener la presencia de una función cardíaca anormal, la cual se asocia con un peor resultado perinatal, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares a corto y largo plazo, incluidas la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y la enfermedad coronaria. La caracterización del remodelado y de la disfunción cardíaca en cualquiera de sus grados es relevante para el manejo clínico de estos pacientes ya que ameritan una vigilancia más estrecha debido al riesgo de desarrollo de falla cardíaca.

La detección prenatal de fetos con mayor riesgo de remodelado cardíaco en el útero es fundamental ya que puede permitir acometer diferentes estrategias encaminadas a mejorar el resultado cardiovascular a largo plazo en estos niños. De hecho, existe evidencia de que la lactancia materna y el consumo de una dieta con una alta proporción de grasas poliinsaturadas: saturadas en la primera infancia mejoran la remodelación cardiovascular en los individuos que nacen con FGR. Los hallazgos de este estudio confirman la investigación publicada

anteriormente sobre el papel de la ecocardiografía fetal en la identificación de un subconjunto de fetos pequeños con mayor riesgo de deterioro cardiovascular. A pesar de esto, aún debe determinarse si la evaluación ecocardiográfica de la morfología cardíaca puede adaptar el tratamiento y mejorar el resultado de los embarazos complicados por la FGR tardía. La ecocardiografía fetal se utiliza principalmente en el ámbito de la investigación y requiere una experiencia peculiar que puede no estar disponible fuera de los centros de medicina fetal. Además, la variabilidad interobservador de la mayoría de estos signos no se ha explorado sistemáticamente en estudios grandes, por lo que se cuestiona la aplicabilidad clínica de dichos parámetros una vez exportados a una gran población. Finalmente, la gran mayoría de estos estudios simplemente informan sus resultados como diferencias de medias, lo que dificulta extrapolar cualquier punto de corte significativo para un parámetro ecocardiográfico dado para usar en la práctica clínica. Se necesitan más estudios para desarrollar modelos predictivos multiparamétricos que integren características ecocardiográficas, Doppler y de embarazo con el objetivo de identificar fetos con retraso del crecimiento restringido con mayor riesgo de compromiso cardiovascular y para dilucidar si la evaluación ecocardiográfica sistemática de embarazos complicados por RCIU temprana y tardía puede mejorar el resultado a largo plazo en estos niños.

Por otro lado, actualmente en nuestra Unidad de Evaluación Fetal no contamos con estrategias específicas para el seguimiento de los fetos con crecimiento alterado y que además presenten remodelamiento y disfunción cardíaca, por lo que la evaluación ecocardiográfica de forma rutinaria en los exámenes ultrasonográficos de las pacientes con RCIU temprana o tardía en búsqueda de remodelamiento y de disfunción cardíaca y la posibilidad de elucidar los mecanismos potenciales que contribuyen a las alteraciones en la adaptación cardíaca perinatal podría mejorar el manejo y ayudar al desarrollo de mejores estrategias terapéuticas para reducir el riesgo de resultados adversos en el embarazo. Por lo que para lograr un progreso significativo en esta área del conocimiento y teniendo en cuenta las diferencias pronósticas y de

morbimortalidad entre la RCIU temprana y tardía, es necesario determinar el grado de asociación de cada una de ellas con el remodelamiento y la disfunción cardíaca, por lo que nuestro estudio pretende buscar los cambios cardiovasculares que mayor frecuencia se presentan en la valoración ultrasonográfica dirigida en estos pacientes y determinar en cuál de los dos grupos de crecimiento alterado se presentan con mayor gravedad estos cambios. Esto podría determinar una mayor vigilancia fetal a través del seguimiento ultrasonográfico así como determinar el pronóstico al nacimiento para generar una estrategia de seguimiento a corto y largo plazo de estos pacientes. Por lo que surge la siguiente pregunta:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes del Servicio de Medicina Materno de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”:

¿Es significativamente diferente la frecuencia de remodelamiento y de disfunción cardíaca en fetos que presentan restricción del crecimiento temprana vs aquellos que presentan restricción del crecimiento tardía?

OBJETIVOS

En pacientes del Servicio de Medicina Materno de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco y Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”:

Comparar la frecuencia de remodelamiento y de disfunción cardíaca en fetos que presenten restricción del crecimiento intrauterino temprana vs aquellos que presentan restricción del crecimiento intrauterino tardía.

Específicos:

- Comparar la frecuencia de *remodelamiento cardíaco* en fetos que presentan restricción del crecimiento intrauterino temprana vs aquellos que presentan restricción del crecimiento intrauterino tardía.
- Comparar la frecuencia de *disfunción cardíaca* en fetos que presentan restricción del crecimiento intrauterino temprana vs aquellos que presentan restricción del crecimiento intrauterino tardía.

Secundarios:

- Describir la frecuencia de remodelamiento cardíaco fetal en RCIU temprana.
- Describir la frecuencia de remodelamiento cardíaco fetal en RCIU tardía.
- Describir la frecuencia de disfunción cardíaca fetal en RCIU temprana.
- Describir la frecuencia de disfunción cardíaca fetal en RCIU tardía.
- Describir la edad materna.
- Describir la edad gestacional al momento del diagnóstico de la RCIU temprana.
- Describir la edad gestacional al momento del diagnóstico de la RCIU tardía.
- Describir el percentil de peso fetal estimado al momento del diagnóstico de la RCIU temprana.
- Describir el percentil de peso fetal estimado al momento del diagnóstico de la RCIU tardía.

HIPÓTESIS

- La frecuencia de remodelamiento cardíaco es significativamente mayor en fetos que presentan RCIU temprana (30%) en comparación con RCIU tardía (20%)
- La frecuencia de disfunción cardíaca fetal es mayor en la RCIU temprana en comparación con la RCIU tardía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Cohorte.

Diseño:

Observacional, transversal, ambiespectivo, analítico.

Lugar o sitio del estudio:

Servicio de Medicina Materno Fetal de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinoza Reyes de Los Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza.

Universo de trabajo:

Mujeres con embarazo único con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino temprana o tardía evaluadas en la Unidad de Evaluación Fetal del Servicio de Medicina Materno Fetal de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinoza Reyes de Los Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza desde el 01 de diciembre del 2019 (fecha de llegada de equipos Voluson E6 a la unidad) y hasta la fecha del 10 de octubre del 2021. Se incluyó un grupo de pacientes con embarazo sano cuyos datos demográficos y ultrasonográficos fueron obtenidos de forma ambiespectiva.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Embarazos únicos sin patología materna ni fetal y con crecimiento fetal de acuerdo a edad gestacional.
- Embarazos únicos con diagnósticos de RCIU temprana o tardía.
- Embarazos no complicados con patología fetal adicional.

- En el Servicio de Medicina Materno Fetal de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinoza Reyes de Los Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza.
- Para el caso de las pacientes prospectivas, aquellas que aceptaron participar en el estudio previo consentimiento informado.
- Para el caso de las pacientes retrospectivas aquellas que contaron con registros clínicos completos a las variables de estudio.
- Para el caso de las pacientes sanas, todas aquellas que de forma retrospectiva contaron con registros clínicos completos a las variables de estudio y para las pacientes prospectivas, aquellas que aceptaron participar en el estudio previo consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Malformaciones congénitas y/o cromosómicas del feto.
- Evidencia de infección fetal.
- Fetos con frecuencia cardíaca anormal (taquicardia o bradicardia).
- Embarazos múltiples.
- Antecedente de técnicas de reproducción asistida.
- Madres con obesidad en cualquiera de sus grados donde la evaluación ecocardiográfica fetal no sea adecuada.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no contaron con imágenes ultrasonográficas de calidad y donde no fue factible su adecuada evaluación.

Forma de selección de las participantes

Se incluyó un total de 190 pacientes, de las cuales, 63 correspondieron a RCIU temprana, 59 a RCIU tardía y 68 fetos sanos, que contaron con evaluaciones

ultrasonográficas previas completas realizadas por la Dra. Alejandra Márquez Dávila en equipos Voluson E6 y pacientes que fueron evaluadas en la Unidad de Evaluación Fetal del Servicio de Medicina Materno Fetal con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino, que cumplieron con los criterios de selección y que desearon participar en el estudio desde la autorización del protocolo y las cuales se eligieron de forma no aleatorizada de casos consecutivos por conveniencia.

Descripción general del estudio

Los médicos residentes de Medicina Materno Fetal en turno:

1. Identificaron los embarazos complicados con restricción del crecimiento intrauterino temprana o tardía que se encontraron en el área de hospitalización y los que acudieron a evaluación de forma externa.
2. Explicaron el protocolo de estudio actual a las pacientes y en caso de que éstas aceptaron participar, se les entregó la carta de consentimiento informado para su firma y autorización.

La Dra Zarela Chinolla Arellano, la Dra Alejandra Márquez Dávila y la Dra Diana Yahaira Valdez Natera:

a) Para las pacientes prospectivas:

3. Realizaron interrogatorio dirigido para conocer las variables demográficas (edad, gestas, paras, abortos, cesáreas).
4. Realizaron los estudios de ecocardiografía fetal avanzada en embarazos sanos y en embarazos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino temprana o tardía para determinar la morfometría cardíaca y los parámetros de función sistólica y diastólica en pacientes que acudieron de primera vez o a seguimiento ultrasonográfico en la Unidad de Evaluación Fetal (ANEXO 6).

b) Para las pacientes retrospectivas:

- 5. Buscaron en los equipos de ultrasonido Voluson E6 los estudios de ecocardiografía fetal avanzada que fueron realizadas en embarazos sanos a partir del 01 de diciembre del 2019 con diagnóstico de embarazo sano y de restricción del crecimiento intrauterino temprana o tardía y se determinó en las imágenes guardadas, la morfometría cardíaca y los parámetros de función sistólica y diastólica (ANEXO 6).

c) En todos los casos:

6. Llenaron las hojas de recolección de datos.
7. Transcribieron estos datos a una hoja de Excel creada para tal fin.
8. Elaboraron y transcribieron los datos a SPSS y llevaron a cabo el análisis estadístico.
9. Redactaron el informe final y el manuscrito para la publicación de los resultados.

Aspectos estadísticos:

Las variables cuantitativas se expresarán en forma de media y desviación estándar o mediana y rango según fue apropiado en base a su distribución paramétrica o no normal. Las variables cualitativas o categóricas se expresarán en forma de frecuencia y porcentaje. Para comparar entre los 3 grupos (control y grupo I “temprano” y entre control y grupo II “tardío”) se utilizó X^2 con tablas de contingencia o prueba exacta de Fisher según corresponda. Las variables cuantitativas se expresarán en forma de medias y desviación estándar. Para comparar entre los 3 grupos (control y grupo I “temprano” y entre control y grupo II “tardío”) se utilizó ANOVA o Kruskal Wallis según corresponda. Se consideró significativo un valor de $p = <0.05$. Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS versión 23, Chicago, IL, EUA.

Tamaño de muestra.

Considerando que según los antecedentes expuestos donde no contamos con referencias porcentuales que engloben la prevalencia de disfunción cardíaca y de remodelamiento cardíaco en fetos con RCIU temprana y tardía, se estimó que la proporción de pacientes con remodelamiento cardíaco para la RCIU temprana será del 30% y para la RCIU tardía de al menos 20%.

Por lo que se llevó a cabo una recolección de datos de forma continua no aleatoria, de todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y un grupo representativo de fetos sanos (sin patología de crecimiento o fetal). Por lo que la muestra fue conformada por 190 pacientes. Se calculó un tamaño de muestra de 290 pacientes por grupo, sin embargo, las condiciones actuales de la pandemia y la reconversión de hospitales en atención de los casos COVID 19, disminuyó de manera importante el número de gestantes que se atendieron en el hospital de Ginecología y Obstetricia # 3, "Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez" Centro Médico Nacional "La Raza".

Variables

| Variable Independiente | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de variable/ Escala de medición | Unidades de medición o posibles valores |
|--|--|--|--------------------------------------|--|
| Tipo de restricción del crecimiento intrauterino | Se define como: (i) la presencia de un peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 3; o (ii) la presencia de PFE inferior al percentil 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas. | Lo reportado en el ultrasonido obstétrico al momento de la evaluación fetal donde se haya diagnosticado la RCIU. | Cualitativa categórica | <ul style="list-style-type: none">• Control sano• RCIU temprana• RCIU tardía |

| | | | | |
|-------------------------------|--|---|---|--|
| | (26) | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • RCIU temprana: <31.6 sdg • RCIU tardía: >32.0 sdg | | | |
| Variables dependientes | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de variable/ Escala de medición | Unidades de medición o posibles valores |
| Remodelamiento cardíaco | Período de adaptación cardíaca en el que se encuentran cambios en la función cardíaca, así como en la forma y el tamaño del corazón, como un intento de éste último de adaptarse al daño intrafetal. (1, 23) | Para las pacientes prospectivas, fue lo reportado en el ultrasonido obstétrico al momento de la evaluación ecocardiográfica fetal durante el diagnóstico o seguimiento de la RCIU. Para las pacientes retrospectivas, se tomó en cuenta el último archivo de ultrasonido con ecocardiografía fetal completa y que presenten uno o más de los siguientes parámetros -Índice | Cualitativa Nominal Dicotómica | Sí No |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | <p>cardiotorácico.</p> <p>-Área auricular derecha.</p> <p>-Área auricular izquierda.</p> <p>-Relación de la aurícula derecha / corazón.</p> <p>-Relación de la aurícula izquierda / corazón.</p> <p>-Índice de esfericidad auricular derecha.</p> <p>-Índice de esfericidad auricular izquierda.</p> <p>-Índice de esfericidad cardiaca</p> <p>-Índice de esfericidad basal del ventrículo derecho.</p> <p>-Índice de esfericidad medioventricular del ventrículo derecho.</p> <p>-Índice de esfericidad basal del ventrículo izquierdo.</p> <p>-Índice de esfericidad medioventricular del ventrículo izquierdo.</p> <p>-Relación</p> | | |
|--|--|--|--|--|

| | | | | |
|---------------------------|--|--|---------------------|--|
| | | <p>ventricular derecha / corazón.</p> <p>-Relación ventricular izquierda / corazón.</p> <p>-Relación ventricular basal transversal derecha a izquierda.</p> <p>-Relación ventricular media derecha – izquierda.</p> <p>-Grosor de la pared libre septal derecha.</p> <p>-Grosor de la pared libre septal izquierda.</p> <p>-Grosor relativo de la pared ventricular derecha.</p> <p>- Grosor relativo de la pared ventricular izquierda.</p> <p>-Ratio E/A</p> | | |
| Disfunción cardiaca fetal | Presencia de uno o más parámetros de función cardiaca alterados. Según si el parámetro alterado es un parámetro sistólico o diastólico, corresponderá a una disfunción sistólica o | Lo reportado en el ultrasonido obstétrico al momento de la evaluación fetal y que presentaron uno o más de los siguientes parámetros | Cualitativa Ordinal | <p>1: Leve</p> <p>2: Moderada</p> <p>3: Severa</p> <p>4.Fallo cardiaco</p> |

| | | | | |
|--|----------------------------------|--|--|--|
| | diastólica ^(23, 28) . | alterados: -Índice de pulsatibilidad del ductus venoso. -Tiempo de contracción isovolumétrica. -Tiempo de eyección. -Tiempo de relajación isovolumétrica. -Índice de Tei. -Relación E/A. -Presencia de derrame pericárdico. | | |
|--|----------------------------------|--|--|--|

| Variables descriptoras | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de variable/ Escala de medición | Unidades de medición o posibles valores |
|------------------------|--|--|---|---|
| Edad materna | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento. ⁽²³⁾ | Para las pacientes prospectivas fue el dato referido al interrogatorio directo de la paciente para . Para las pacientes retrospectivas se tomó el dato del primer ultrasonido que se encuentra reportado en el | Cuantitativa Discreta | Años |

| | | | | |
|----------|--|--|--------------------------|---------|
| | | sistema His-Web y que correspondió al diagnóstico de RCIU temprana, tardía o embarazo sano. | | |
| Gestas | Número de embarazos confirmados en una paciente. ⁽²⁷⁾ | Número de embarazos confirmados en una paciente, determinados en la historia clínica de las pacientes. | Cuantitativa Discreta | Número |
| Partos | Número de partos ocurridos en una paciente. ⁽²⁷⁾ | Número de partos ocurridos en una paciente, determinados en la historia clínica de las pacientes. | Cuantitativa Discreta | Número |
| Abortos | Número de abortos ocurridos en una paciente. ⁽²⁷⁾ | Número de abortos ocurridos en una paciente, determinados en la historia clínica de las pacientes | Cuantitativa Discreta | Número |
| Cesáreas | Número de cesáreas ocurridos en una paciente. ⁽²⁷⁾ | Número de cesáreas ocurridos en una paciente y expresado por la paciente al interrogatorio directo. | Cuantitativa Discreta | Número |
| Edad | Duración del embarazo | Edad gestacional | Cualitativa | 24-27.6 |

| | | | | |
|-----------------------------------|---|--|--------------------------|---|
| gestacional al diagnóstico | calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta e evento gestacional en estudio, lo cual se expresa en semanas y días completos. ⁽²⁷⁾ | calculada por longitud craneo caudal en el ultrasonido de primer trimestre o diámetro biparietal en el ultrasonido de segundo trimestre o por fecha de última regla. | ordinal | semanas 28-31.6 semanas 32-35.6 semanas 36-37.0 semanas |
| Percentil del peso fetal estimado | Tablas de referencia para controlar la medida del feto y su correcto desarrollo a lo largo del embarazo. ⁽²⁶⁾ | Para las pacientes prospectivas, fué el percentil reportado en el ultrasonido obstétrico al momento de la evaluación ecocardiográfica fetal durante el diagnóstico o seguimiento de la RCIU. Para las pacientes retrospectivas, se tomó en cuenta el último reporte de ultrasonido que se encuentre en el sistema His-Web. | Cuantitativa Discreta | Número del 1 al 99 en porcentaje. |

ASPECTOS ÉTICOS

- a) De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerado con riesgo mínimo para las pacientes prospectivas pero sin riesgo para las retrospectivas.
- b) Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevó a cabo en plena conformidad con los principios de la “Declaración de Helsinki” y sus enmiendas.
- c) Dado que se trató de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardó y se resguardará de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, se propuso y aceptó por los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se llevara a cabo sin consentimiento informado para las pacientes retrospectivas. Para las pacientes prospectivas que fueron candidatas a participar en el estudio, se les explicó verbalmente y de forma amplia pero sencilla la fisiopatología de la restricción del crecimiento intrauterino, los posibles cambios ultrasonográficos en relación a la presencia de remodelamiento y de disfunción cardíaca y la importancia de su diagnóstico oportuno para general una mayor vigilancia a través de ultrasonido. Al mismo tiempo, se le explicó a la paciente el consentimiento informado expresándole que en caso de no entender algún punto, podía preguntar y expresar dudas y comentarios antes de la firma.
- d) El consentimiento informado fue solicitado por personal ajeno a la atención médica, siempre después de que el paciente hubo recibido la atención médica motivo de su asistencia si fue el caso. De igual forma, los testigos no fueron personas que pudieran ser influenciadas por quien solicite el consentimiento informado.
- e) Las pacientes no obtuvieron algún beneficio, sin embargo, los resultados obtenidos nos permiten conocer mejor la información sobre los cambios

ultrasonográficos de remodelamiento cardiaco fetal en RCIU temprana y tardía, la información generada ayudará a identificar áreas de oportunidad donde podremos incidir en cada una de ellas de acuerdo a cada paciente.

- f) En todo momento se preservó y preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contienen información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.
- g) La muestra fue conformada por las 190 pacientes seleccionadas en la revisión del periodo de estudio.
- h) Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

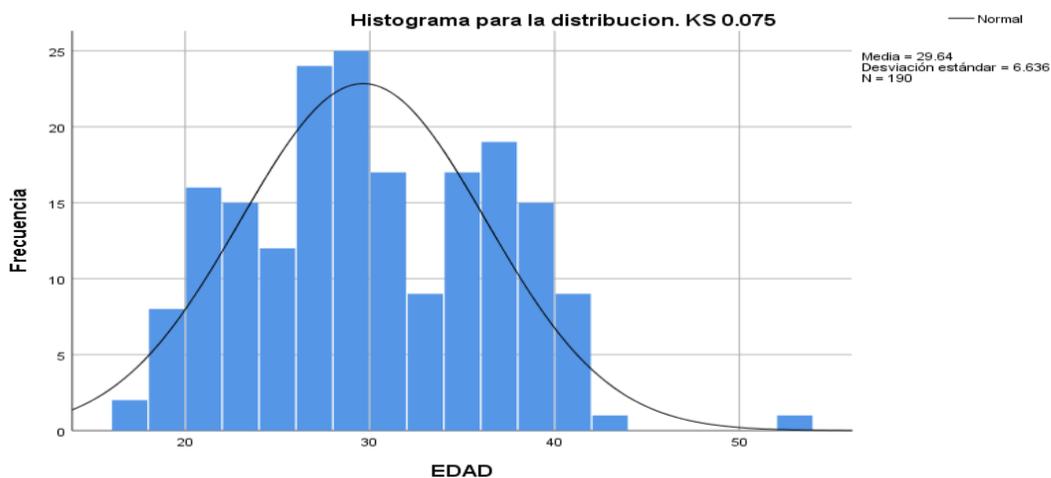
CRONOGRAMA

| <u>Actividad</u> | <u>Fecha programada</u> | <u>Fecha realizado</u> |
|--|---------------------------|-------------------------------|
| Elaboración de protocolo | Octubre 2020 - Abril 2021 | Octubre 2020 – Diciembre 2020 |
| Solicitud de registro del protocolo ante los Comités de la UMAE | Abril – Mayo 2021 | Mayo 2020 |
| Colección de Información | Junio 2021 | Junio 2021 |
| Captura de datos | Octubre 2021 | Agosto 2021 |
| Análisis de Datos | Octubre 2021 | Septiembre 2021 |
| Interpretación de Resultados | Octubre 2021 | Octubre 2021 |
| Formulación de reporte | Diciembre 2021 | Octubre 2021 |
| Redacción de artículo científico | Enero 2022 | Octubre 2021 |

RESULTADOS

En base al tamaño de muestra calculado, y considerando los criterios de inclusión y exclusión del protocolo se revisaron finalmente 190 pacientes del total de casos contemplados, los cuales correspondieron a 68 pacientes con fetos sanos, 63 pacientes con diagnóstico de RCIU temprano y 59 pacientes con RCIU tardía. Se esperaba contar con un tamaño de muestra más representativo, sin embargo, las condiciones actuales de la pandemia y la reconversión de hospitales en atención de los casos COVID 19, disminuyo de manera importante el número de gestantes que se atendieron en el hospital de Ginecología y Obstetricia # 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional “La Raza”, por lo cual presentamos el análisis con la muestra que fue posible recabar.

En función de la edad materna de los casos, se encontró una distribución normal para la muestra observando un estadístico de Kolmogorov smirnof de 0.075 sin diferencia entre los grupos de comparación respecto a la edad de la madre (distribución normal grafico 1)



Para las características descriptivas de la población, se determinó presentar la descripción de las variables en la comparación de 3 grupos de pacientes,

divididos en aquellas que presentaron criterios para RCIU de forma temprana y tardía, así como un grupo de controles sanos; la comparación de los grupos se observó de la siguiente forma; la edad, como se había mencionado se presentó dentro de los 3 grupos con datos similares, con una media de 29.6 años (rango de 17 a 52). Los datos en relación a los antecedentes obstétricos también fueron similares donde la media de gestas no tuvo una diferencia estadística significativa, siendo para el grupo de RCIU temprana de 2.2, para los fetos con RCIU tardía de 2.19 y para el grupo control de 2.26 gestas. Los 3 grupos comparados, se observan en la Tabla 1.

Tabla 1. Descriptivos en los antecedentes maternos

| | | P | Media | De | 95% del intervalo de confianza para la media | | Mínimo | Máximo |
|-----------------|----------------------|------|-------|-------|--|-----------------|--------|--------|
| | | | | | Límite inferior | Límite superior | | |
| Edad | RCIU tardía | .428 | 29.37 | 6.360 | 27.72 | 31.03 | 18 | 41 |
| | RCIU temprana | | 29.00 | 5.817 | 27.53 | 30.47 | 18 | 41 |
| | Sano | | 30.46 | 7.536 | 28.63 | 32.28 | 17 | 52 |
| Gestas | RCIU tardía | .883 | 2.29 | 1.099 | 2.00 | 2.57 | 1 | 4 |
| | RCIU temprana | | 2.19 | 1.216 | 1.88 | 2.50 | 0 | 5 |
| | Sano | | 2.26 | 1.101 | 2.00 | 2.53 | 1 | 4 |
| Partos | RCIU tardía | .838 | .80 | .924 | .56 | 1.04 | 0 | 3 |
| | RCIU temprana | | .70 | .961 | .46 | .94 | 0 | 4 |
| | Sano | | .76 | .916 | .54 | .99 | 0 | 3 |
| Abortos | RCIU tardía | .228 | .32 | .507 | .19 | .45 | 0 | 2 |
| | RCIU temprana | | .49 | .693 | .32 | .67 | 0 | 2 |
| | Sano | | .35 | .540 | .22 | .48 | 0 | 2 |
| Cesáreas | RCIU tardía | .872 | .20 | .484 | .08 | .33 | 0 | 2 |
| | RCIU temprana | | .16 | .482 | .04 | .28 | 0 | 2 |
| | Sano | | .18 | .455 | .07 | .29 | 0 | 2 |

Dentro de las características de los fetos, la edad gestacional media para el diagnóstico de RCIU para la de tipo temprana fue de 29.9 sdg (rango 26.4 a 31.2 semanas) y para el grupo de RCIU tardía fue de 34.1 sdg (rango de 323.2 a 32.6 semanas) ($p 0.46$). La media del percentil de peso entre los casos con RCIU temprana fue de 2.02 (rango de 1 a 9), para el caso de RCIU tardía de 3.12 (rango 1 a 9) y para los casos sanos un percentil medio de 41.6 (rango de 15 a 99) ($p 0.000$). La edad gestacional al momento de realizar la ecocardiografía fue de 31.5 sdg para los casos con RCIU temprana (rango 26.6 a 31.4 semanas), de 32.5 sdg para los casos sanos (rango 26.4 a 37.5 semanas) y de 34.1 sdg para la RCIU tardía (rango 33.1 a 37.5 semanas) ($p 0.000$). (Tabla 2)

Tabla 2: Antecedentes del feto

| | | P | Media | De | 95% del intervalo de confianza para la media | | Mínimo | Máximo |
|--------------------------|----------------------|------|--------|---------|--|-----------------|--------|--------|
| | | | | | Límite inferior | Límite superior | | |
| Edad gestacional | RCIU tardia | .046 | 34.147 | 37.9855 | 29.448 | 49.247 | 32.2 | 32.6 |
| | RCIU temprana | | 29.989 | 2.2030 | 29.434 | 30.544 | 26.4 | 31.2 |
| | Sano | | 32.578 | 3.0718 | 31.834 | 33.321 | 26.4 | 37.5 |
| Percentil de peso | RCIU tardia | .000 | 3.12 | 2.513 | 2.46 | 3.77 | 1 | 9 |
| | RCIU temprana | | 2.02 | 1.972 | 1.52 | 2.51 | 1 | 9 |
| | Sano | | 41.63 | 21.258 | 36.49 | 46.78 | 15 | 99 |
| EG al diagnóstico | RCIU tardia | .000 | 34.183 | 1.8332 | 33.705 | 34.661 | 33.1 | 37.5 |
| | RCIU temprana | | 31.552 | 2.9284 | 30.815 | 32.290 | 26.6 | 31.4 |
| | Sano | | 32.578 | 3.0718 | 31.834 | 33.321 | 26.4 | 37.5 |

En el estudio cardio-fetal se identificaron diferencias significativas en el valor de tiempo de relajación isovolumétrica (TRI) con un valor mayor para los casos de RCIU de 36 vs 33 en los otros 2 grupos. El tiempo de eyección (TE) en cambio fue más comprometido en el grupo de pacientes RCIU temprana, con un promedio de

174.84 ($p 0.010$). El ratio E/A, se observó en el límite de valor 0.922 para el grupo de RCIU tardía (0.002) en comparación con los otros 2 grupos que aparecieron en valores promedio de 0.7. Determinando así que los fetos con RCIU temprana presentaron disfunción cardíaca en 9/63 casos (14.3%), siendo la disfunción de tipo moderada en 7/9 (77.7%) casos y la severa en 2/9 (22.2%). En el grupo de RCIU tardía se identificó disfunción cardíaca en 6/59 (10.1%), sin existir diferencia estadística entre los tres tipos de disfunción con 2/6 casos para el tipo de disfunción leve, 2/6 para la de tipo moderada y 2/6 para el tipo severo. En el grupo de fetos a término, se identificó disfunción cardíaca en 3/68 (4.4%) de los casos, siendo de tipo moderada en 2/3 (66.6%) y leve en 1/3 (33.3%).

No hubo diferencia estadística significativa en los valores de las áreas auricular derecha e izquierda, relación de la aurícula izquierda / corazón, relación de la aurícula derecha / corazón, índice de esfericidad de la aurícula derecha e izquierda, índice de esfericidad basal del ventrículo derecho, índice de esfericidad medioventricular del ventrículo derecho, índice de esfericidad basal del ventrículo izquierdo, índice de esfericidad medioventricular del ventrículo izquierdo, relación ventricular derecha e izquierda / corazón ni de la relación ventricular basal transversal derecha e izquierda.

Respecto al grosor de la pared septal, se identificó para los casos con RCIU temprano un valor más alto en 2.5 vs 2.3 en RCIU tardía y 1.9 en pacientes sanos (0.001). Finalmente, el grosor de la pared del VI fue mayor para los casos RCIU temprano ($p 0.001$).

Tabla 3. Descripción de las variables del estudio cardíofetal

| | P | Media | De | 95% del intervalo de confianza para la media | | Mínimo | Máximo |
|-------------|------|-------|-------|--|-----------------|--------|--------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior | | |
| TRI | | | | | | | |
| RCIU tardía | .015 | 33.93 | 6.594 | 32.21 | 35.65 | 18 | 48 |

| | | | | | | | | |
|--|----------------------|-------------|---------------|---------------|--------|--------|------|------|
| (Tiempo de relajación isovolumétrica) | RCIU temprana | | 36.11 | 6.302 | 34.52 | 37.70 | 18 | 53 |
| | Sano | | 33.06 | 5.452 | 31.74 | 34.38 | 19 | 48 |
| TE (Tiempo de eyección) | RCIU tardía | .010 | 165.49 | 15.881 | 161.35 | 169.63 | 132 | 196 |
| | RCIU temprana | | 174.84 | 15.251 | 171.00 | 178.68 | 141 | 201 |
| | Sano | | 170.75 | 18.775 | 166.21 | 175.29 | 64 | 198 |
| TCI | RCIU tardía | .498 | 31.14 | 3.812 | 30.14 | 32.13 | 23 | 39 |
| | RCIU temprana | | 31.14 | 4.738 | 29.95 | 32.34 | 22 | 49 |
| | Sano | | 30.35 | 4.534 | 29.26 | 31.45 | 22 | 49 |
| Ratio E/A | RCIU tardía | .002 | .922 | .4720 | .799 | 1.045 | .4 | 3.8 |
| | RCIU temprana | | .759 | .3504 | .670 | .847 | .4 | 3.2 |
| | Sano | | .701 | .2127 | .650 | .753 | .3 | 1.7 |
| Índice de esfericidad cardíaca | RCIU tardía | .775 | 1.161 | .3322 | 1.074 | 1.248 | .5 | 2.4 |
| | RCIU temprana | | 1.210 | .3613 | 1.119 | 1.301 | .5 | 2.4 |
| | Sano | | 1.185 | .4198 | 1.084 | 1.287 | .5 | 2.4 |
| Grosor de la pared septal | RCIU tardía | | 2.3605 | 1.28380 | 2.0230 | 2.6981 | .70 | 7.00 |
| | RCIU temprana | .001 | 2.5508 | .65694 | 2.3853 | 2.7162 | 1.00 | 3.70 |
| | Sano | | 1.9384 | .79320 | 1.7464 | 2.1304 | .70 | 4.10 |
| Grosor pared libre VD | RCIU tardía | .775 | 2.692 | .6998 | 2.509 | 2.874 | .8 | 4.1 |
| | RCIU temprana | | 2.570 | .8750 | 2.349 | 2.790 | .8 | 4.4 |
| | Sano | | 2.318 | .7590 | 2.134 | 2.501 | .8 | 3.5 |
| Grosor pared VI | RCIU tardía | | 2.537 | .8790 | 2.308 | 2.766 | 1.0 | 4.5 |
| | RCIU temprana | .001 | 2.613 | .8396 | 2.401 | 2.824 | 1.0 | 4.5 |
| | Sano | | 2.554 | .9229 | 2.331 | 2.778 | .8 | 4.5 |
| Área auricular | RCIU tardía | | 44.3 | .9790 | 42.1 | 44.3 | 42.1 | 44.5 |

| | | | | | | | | |
|--|---------------|------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| derecha | RCIU temprana | .006 | 44.1 | .7396 | 43.2 | 45.0 | 43.1 | 45.1 |
| | Sano | | 43.1 | .8229 | 41.3 | 46.4 | 41.1 | 46.5 |
| Área auricular izquierda | RCIU tardía | | 46.1 | .7790 | 45.2 | 45.9 | 44.1 | 46.3 |
| | RCIU temprana | .005 | 45.1 | .8393 | 46.1 | 47.0 | 46.0 | 47.1 |
| | Sano | | 47.3 | .8228 | 44.2 | 46.1 | 44.0 | 48.1 |
| Relación de la aurícula derecha / corazón | RCIU tardía | | 2.637 | .8790 | 2.307 | 2.750 | 1.1 | 4.4 |
| | RCIU temprana | .005 | 2.313 | .8396 | 2.302 | 2.817 | 0.9 | 4.3 |
| | Sano | | 2.554 | .9229 | 2.331 | 2.617 | 0.8 | 4.1 |
| Relación de la aurícula izquierda / corazón | RCIU tardía | | 2.616 | .9790 | 2.108 | 2.668 | 1.1 | 4.4 |
| | RCIU temprana | .005 | 2.713 | .9396 | 2.500 | 2.924 | 0.9 | 4.5 |
| | Sano | | 2.664 | .7229 | 2.400 | 2.677 | 1.0 | 4.5 |
| Índice de esfericidad auricular derecha | RCIU tardía | | 2.637 | .8790 | 2.408 | 2.766 | 1.1 | 4.7 |
| | RCIU temprana | .008 | 2.713 | .8396 | 2.500 | 2.824 | 1.0 | 4.4 |
| | Sano | | 2.554 | .0229 | 2.331 | 2.801 | 0.9 | 4.3 |
| Índice de esfericidad auricular izquierda | RCIU tardía | | 2.638 | .9790 | 2.400 | 2.848 | 1.1 | 4.4 |
| | RCIU temprana | .007 | 2.700 | .7396 | 2.601 | 2.816 | 1.1 | 4.8 |
| | Sano | | 2.454 | .9267 | 2.731 | 2.777 | 0.9 | 4.3 |
| Índice de esfericidad basal de | RCIU tardía | | 2.837 | .8615 | 2.408 | 2.114 | 1.1 | 4.7 |
| | RCIU temprana | .005 | 2.417 | .7746 | 2.701 | 2.173 | 1.2 | 4.4 |

| | | | | | | | | |
|--|---------------|------|-------|--------|-------|-------|-----|-----|
| ventrículo derecho | Sano | | 2.620 | .9119 | 2.482 | 2.789 | 1.5 | 4.3 |
| Índice de esfericidad medioventricular VD | RCIU tardía | | 2.617 | .8880 | 2.178 | 2.847 | 1.0 | 4.5 |
| | RCIU temprana | .006 | 2.718 | .8467 | 2.184 | 2.837 | 1.0 | 4.4 |
| | Sano | | 2.817 | .9378 | 2.184 | 2.381 | .8 | 4.8 |
| Índice de esfericidad basal VI | RCIU tardía | | 2.183 | .8590 | 2.484 | 1.766 | 1.4 | 4.4 |
| | RCIU temprana | .005 | 2.182 | .893 | 1.934 | 2.874 | 1.1 | 4.1 |
| | Sano | | 2.194 | .983 | 1.331 | 2.193 | 1.0 | 4.7 |
| Índice de esfericidad medioventricular del VI | RCIU tardía | | 2.183 | .9790 | 2.139 | 2.134 | 0.9 | 3.3 |
| | RCIU temprana | .005 | 2.133 | .198 | 2.817 | 2.194 | 1.1 | 3.9 |
| | Sano | | 2.193 | .9038 | 2.183 | 2.194 | 1.0 | 1.5 |
| Relación ventricular derecha / corazón | RCIU tardía | | 1.537 | .9801 | 2.921 | 2.197 | 1.2 | 4.6 |
| | RCIU temprana | .006 | 3.614 | .7281 | 2.391 | 2.194 | 1.4 | 4.6 |
| | Sano | | 2.538 | .7891 | 2.194 | 2.891 | 1.0 | 4.9 |
| Relación ventricular / izquierda / corazón | RCIU tardía | | 2.937 | .8921 | 2.241 | 1.789 | 1.1 | 4.6 |
| | RCIU temprana | .008 | 2.313 | .9829 | 2.294 | 2.827 | 1.3 | 4.9 |
| | Sano | | 2.654 | .81288 | 2.287 | 2.729 | 1.0 | 4.1 |
| Relación ventricular – basal | RCIU tardía | | 1.547 | .8891 | 2.279 | 2.198 | 1.1 | 3.9 |
| | RCIU temprana | .007 | 2.172 | .8336 | 2.281 | 2.198 | 1.4 | 3.1 |

| | | | | | | | | |
|---|---------------|------|-------|-------|--------|-------|-----|-----|
| transversal derecha / izquierda | Sano | | 2.789 | .9259 | 2.1983 | 2.198 | 1.0 | 4.0 |
| Relación ventricular – media derecha / izquierda | RCIU tardía | | 2.431 | .7790 | 2.408 | 2.796 | 0.9 | 4.4 |
| | RCIU temprana | .005 | 2.813 | .9396 | 2.301 | 2.834 | 1.1 | 4.1 |
| | Sano | | 2.450 | .6229 | 2.231 | 2.718 | 1.4 | 3.9 |

Cabe destacar que las alteraciones del funcionamiento cardíofetal no presentaron valores de significancia estadística, sin embargo; en todos los diagnósticos, derrame, disfunción o remodelación cardíaca se identificaron también en pacientes dentro del grupo de control “sanos” (Gráfico 1), lo que pudiera identificar que existen otras variables que inciden como factores para el desarrollo de patología cardíofetal, que probablemente no fueron consideradas en el presente estudio. (Tabla 4).

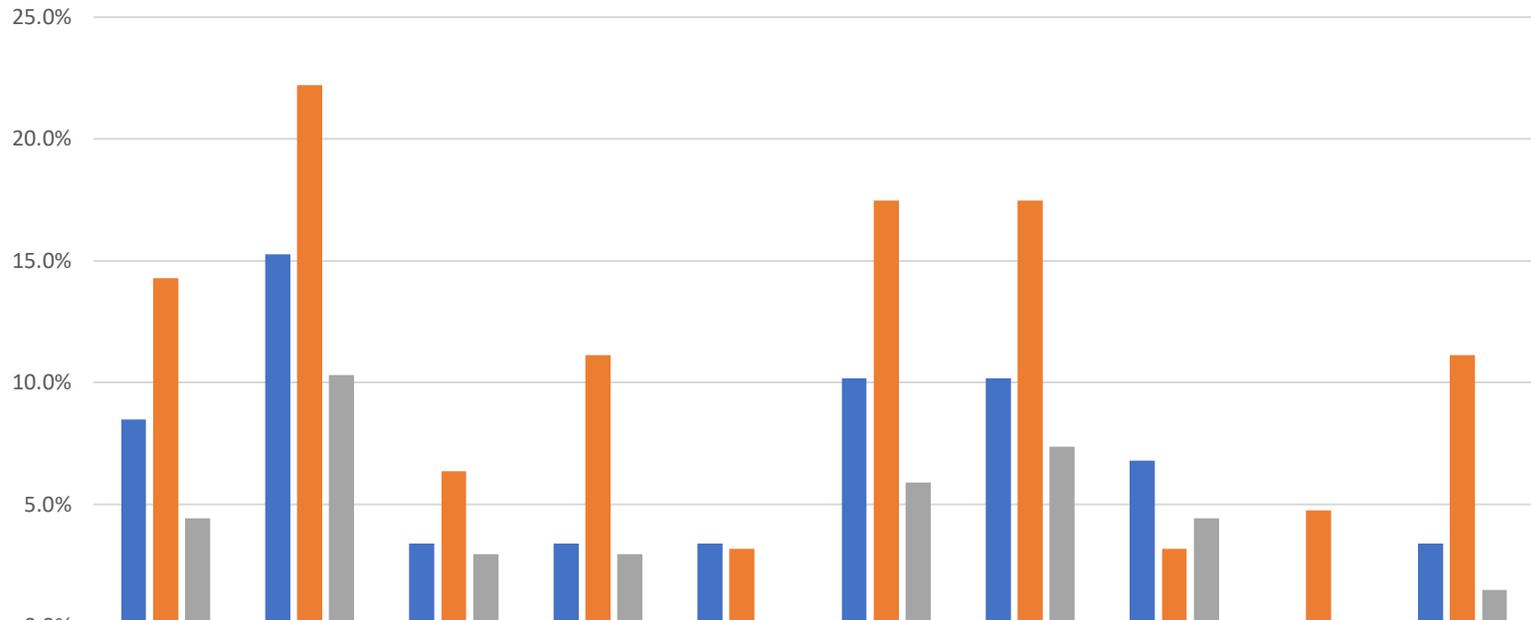
Tabla 4. Patología cardíofetal

| | | Diagnóstico | | | Total | P |
|------------------------------------|----------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|-------|
| | | RCIU tardía | RCIU temprana | Sano | | |
| Derrame pericárdico | No | 54 91.5% | 54 85.7% | 65 95.6% | 173 91.1% | 0.140 |
| | Si | 5 8.5% | 9 14.3% | 3 4.4% | 17 8.9% | |
| Disfunción cardíaca | No | 50 84.7% | 49 77.8% | 61 89.7% | 160 84.2% | 0.172 |
| | Si | 9 15.3% | 14 22.2% | 7 10.3% | 30 15.8% | |
| Tipo de disfunción cardíaca | Leve | 2 3.4% | 4 6.3% | 2 2.9% | 8 4.2% | 0.189 |
| | Moderada | 2 3.4% | 7 11.1% | 2 2.9% | 11 5.8% | |
| | Severa | 2 3.4% | 2 3.2% | 0 0.0% | 4 2.1% | |
| | Na | 53 89.8% | 50 79.4% | 64 94.1% | 167 87.9% | |

| | | | | | | |
|---|--------------|-------------|---------------------------|-------------|--------------|-------|
| Cardiomegalia severa | No | 53 89.8% | 52 82.5% | 64 94.1% | 169 88.9% | 0.104 |
| | Si | 6 10.2% | 11 17.5% | 4 5.9% | 21 11.1% | |
| Re modelamiento cardiaco | No | 53 89.8% | 52 82.5% | 63 92.6% | 168 88.4% | 0.180 |
| | Si | 6 10.2% | 11 17.5% | 5 7.4% | 22 11.6% | |
| Fenotipo de re modelamiento cardiaco | Alargado | 4 6.8% | 2 3.2% | 3 4.4% | 9 4.7% | 0.031 |
| | Globular | 0 0.0% | 3 4.8% | 0 0.0% | 3 1.6% | |
| | Hipertrófico | 2 3.4% | 7 11.1% | 1 1.5% | 10 5.3% | |
| | Na | 53 89.8% | 51 81.0% | 64 94.1% | 168 88.4% | |

En el reporte descriptivo de los pacientes, se pudo identificar que los pacientes con RCIU temprana presentaron los valores más altos para la presentación de alteraciones en el examen cardiofetal, considerando un fenotipo de remodelación hipertrófico con carácter estadísticamente significativo.

Alteracion cardiofetal segun los grupos de comparacion



| | DERRAME PERICARDICO | DISFUNCION CARDIACA | DISFUNCION CARDIACA LEVE | MODERADA | SEVERA | Cardiomegalia severa | REMODELAMIENTO CARDIACO | FENOTIPO ALARGADO | GLOBULAR | HIPERTROFICO |
|---------------|---------------------|---------------------|--------------------------|----------|--------|----------------------|-------------------------|-------------------|----------|--------------|
| RCIU TARDIA | 8.5% | 15.3% | 3.4% | 3.4% | 3.4% | 10.2% | 10.2% | 6.8% | 0.0% | 3.4% |
| RCIU TEMPRANA | 14.3% | 22.2% | 6.3% | 11.1% | 3.2% | 17.5% | 17.5% | 3.2% | 4.8% | 11.1% |
| SANO | 4.4% | 10.3% | 2.9% | 2.9% | 0.0% | 5.9% | 7.4% | 4.4% | 0.0% | 1.5% |

■ RCIU TARDIA ■ RCIU TEMPRANA ■ SANO

DISCUSIÓN

Hace más de una década que Crispi et al identificó que clínicamente, los fetos con RCIU se estratifican en etapas de gravedad, de acuerdo con el deterioro secuencial de los patrones de Doppler feto placentario. Sin embargo, y como se identificó en el presente, se ha establecido la progresión de la disfunción cardíaca fetal a través de las etapas de gravedad en la RCIU, específicamente en el remodelamiento. Los autores en la bibliografía evaluaron los péptidos natriuréticos auriculares y de tipo B de sangre del cordón umbilical en fetos en diferentes etapas de deterioro Doppler y sugirieron que la disfunción cardíaca subclínica podría constituir un evento temprano en el curso de la enfermedad. Cabe mencionar que una proporción importante de nuestros pacientes “sanos” presentaron alteraciones en la evaluación cardiofetal ⁽⁵⁾.

Rodríguez et al, así como Crispi en 2009 determinaron que la disfunción cardíaca generalmente refleja un problema en el proceso de remodelación, definido como un cambio estructural o de la forma primaria del corazón para adaptarse a una lesión. Los estudios de los años 90 sugirieron que la cardiomegalia es un signo típico de RCIU grave, pero también se han reportado incremento, preservación o disminución de las dimensiones cardíacas fetales en esta patología. ^(6,10) Al respecto como se ha descrito, nuestros resultados pudieron identificar la presencia de remodelamiento.

Paules y Youssef en sus estudios concordaron con lo observado en el presente estudio en el que se han identificado signos ecocardiográficos de disfunción sistólica y diastólica fetal, demostrado tanto en la RCIU temprana como en la tardía. Durante este período de adaptación cardíaca, se pueden determinar los cambios en la función cardíaca, así como en la forma y el tamaño del corazón. Estos cambios son el intento del corazón de adaptarse al daño, un proceso conocido como remodelación cardíaca ^(17, 19)

Tal como lo refiere Crispi et al en el 2013, se ha demostrado que la ecocardiografía funcional ayuda en la selección de poblaciones de alto riesgo y se asocia con el resultado en varias afecciones fetales, incluida la restricción del crecimiento intrauterino. El monitoreo de la función cardíaca se propone como un complemento de los métodos actuales para predecir el resultado adverso y la muerte en RCIU; sin embargo, quedan parámetros por establecer, que como se ha comentado, el remodelamiento se pudo identificar con seguridad estadística en las diferencias de los grupos comparados, no así los diagnósticos específicos ⁽¹⁾.

En el estudio mencionado de Crispi, se realizaron un total de 62, 65 y 47 exploraciones de ultrasonido en los estadios 1, 2 y 3 de RCIU, respectivamente. Tal como lo que observamos en nuestros resultados, los valores de E / A en ambas válvulas auriculoventriculares fueron significativamente mayores desde el estadió 2 en adelante, tardía para nuestros pacientes. ⁽⁵⁾.

Un estudio reciente realizado por Tintu A y cols, sobre la RCIU indicó que los aumentos en la poscarga cardíaca y la presión de llenado diastólico final fueron los efectos más importantes en el sistema cardiovascular. Estas alteraciones pueden potencialmente programar al feto con retraso del crecimiento para la hipertrofia cardíaca y la hipertensión postnatal. La remodelación aórtica, la hiperinervación simpática y las alteraciones del tono vascular en los embriones hipóxicos pueden contribuir al aumento de la poscarga cardíaca. Un efecto independiente de la poscarga del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en el desarrollo de enfermedad cardíaca se respalda al encontrar que la administración de VEGF a embriones normóxicos, que teóricamente disminuyen la poscarga cardíaca, también indujo dilatación del VI y disfunción contráctil, donde nuestra población se observó también frecuencias considerables para la presentación de cardiomegalia severa incluso dentro de los pacientes sanos hasta en el 5.9% de los pacientes. ⁽¹³⁾.

Al igual que los resultados observados en nuestra población respecto al fenotipo de remodelación Pérez y cols, describen la presencia de tres fenotipos diferentes de remodelación cardíaca fetal dentro de la RCIU. En particular, la RCIU de inicio temprano fue asociado a una respuesta "hipertrófica" y peores resultados perinatales y postnatales, mientras que la RCIU de inicio tardío mostró fenotipos "globulares" o "alargados" con mejores resultados. Los cambios cardiovasculares son más prominentes en la RCIU temprana y grave, pero también se observan en casos leves de restricción del crecimiento tardía ⁽⁴⁾

Así mismo, y refiriendo una población de estudio con corazones globulares entre los casos con RCIU temprano, Rodríguez et al. en su estudio de 126 casos de RCIU y 64 fetos apropiados para la edad gestacional, demostraron que la mayoría de los casos de RCIU (54%) se caracterizaron por un corazón "globular" con el índice de esfericidad ventricular más bajo, pero también tenían aumento de las dimensiones cardíacas y del grosor de sus paredes. Los autores refieren que el 17% de los fetos con RCIU presentó un fenotipo "hipertrófico" con los valores más altos de espesor de pared y de las dimensiones cardíacas junto con valores reducidos en los índices de esfericidad, lo que concuerda con nuestros pacientes con RCIU tardío. Pérez mencionan que los casos de RCIU de inicio temprano se asocian con una respuesta hipertrófica y peores resultados perinatales con el percentil de peso al nacer más bajos, la edad gestacional al momento del parto y la puntuación de Apgar y la presión arterial posnatal y el grosor de la íntima-media de la aorta más altos. Aunque no se evaluaron este tipo de resultados en nuestro grupo de estudio. Los autores refieren que esta clasificación fenotípica cardíaca puede mejorar la identificación de los casos de RCIU con los mayores riesgos cardiovasculares perinatales y a largo plazo. ⁽⁶⁾.

CONCLUSIONES

- La frecuencia de remodelamiento cardíaco fue mayor en fetos que presentaron RCIU temprana (17.5%) en comparación con RCIU tardía (10.2%), siendo principalmente de tipo fenotipo “alargado”. Dentro de la evaluación de los pacientes con RCIU temprana, se identificó también la presencia de mayores frecuencias de derrame pericárdico, disfunción cardíaca y cardiomegalia severa en comparación con el resto de los pacientes
- Se encontraron en pacientes con fetos sanos datos en menor proporción, sin embargo; las características que pudieron condicionar la presencia de los diagnósticos de patología cardíofetal no pudieron ser identificadas en la población, por lo que consideramos se requiere de estudios con una casuística más ampliada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Crispi F, Valenzuela B, Cruz M. Ultrasound assessment of fetal cardiac function. *Australas J Ultrasound Med*. 2013; 16 (4): 158–167.
- 2.- Paules C, Rovira C, Crovetto F, et al. Distinctive patterns of placental lesions in pre-eclampsia vs small-for-gestational age and their association with fetoplacental Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 54 (5): 609-616.
- 3.- Youssef L, Miranda J, Paules C, et al. Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both preeclampsia and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222 (1): 79-81.
- 4.- Pérez M, Crispi F, Fernández M, et al. Cord blood biomarkers of cardiac dysfunction and damage in term growth-restricted fetuses classified by severity criteria. *Fetal Diagn Ther*. 2018; 44 (4): 271-276.
- 5.- Crispi F, Hernández E, Pelsers M, et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199 (3): 254.
- 6.- Rodríguez M, Cruz M, Valenzuela B, et al. Descriptive analysis of different phenotypes of cardiac remodeling in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50 (2): 207-214.
- 7.- Jansson T, Powell T. Human placental transport in altered fetal growth: Does the placenta function as a nutrient sensor? - A Review. *Placenta*. 2006; 27 (4): 91-97.
- 8.- Balli S, Esin A, Ece I, Burhan M, Yilmaz O. Assessment of fetal cardiac function in mild preeclampsia. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34 (7): 1674-1679.
- 9.- Bhorat E, Bagratee J, Reddy T. Assessment of fetal myocardial performance in severe early onset pre-eclampsia (EO-PET) with and without intrauterine growth restriction across deteriorating stages of placental vascular resistance and links to adverse outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 210 (5): 325-333.
- 10.- Crispi F, Hernández E, Eixarch E, et al. Does pre-eclampsia influence fetal cardiovascular function in early-onset intrauterine growth restriction?. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 34 (6): 660-665.
11. Tang X, Hernandez E, Ahn H, et al. Intermediate diastolic velocity as a parameter of cardiac dysfunction in growth-restricted fetuses. *Fetal Diagn Ther*. 2016; 39 (1): 28-29.
- 12.- Girsén A, Ala-Kopsala M, Makikallio K, Vuolteenaho O, Rasanen J. Cardiovascular hemodynamics and umbilical artery N-terminal peptide of proB-type

natriuretic peptide in human fetuses with growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29 (3): 296-303.

13.- Tintu A, Rouwet E, Verlohren S, et al. Hypoxia induces dilated cardiomyopathy in the chick embryo: mechanism, intervention, and long-term consequences. *PLoS One.* 2009; 4 (4): 51-55.

14.- Rodríguez M, Osorio L, Acosta R, et al. Influence of breastfeeding and postnatal nutrition on cardiovascular remodeling induced by fetal growth restriction. *Pediatric Research.* 2016; 79 (3): 100-106.

15.- Hernández E, López J, Figueroa H, et al. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26 (3): 227-232.

16.- Scheider c, McCrindle B, Carvalho J, et al. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26 (6): 55-56.

17.- Tay J, Masini G, Bennet P, et al. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: insights from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218 (5): 517.

18.- Imre S, Rodriguez M, Nuñez M, et al. Persistence of Cardiac Remodeling in Preadolescents With Fetal Growth Restriction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017; 10 (1): 52-70.

19.- Api O, Oten E, Ozkan S, et al. Does preeclampsia have any adverse effect on fetal heart?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2015; 29 (14): 2312-2315.

20.- Zurita J, Sosa Alberto, Zielinsky P. Sonographic fetal cardiac function evaluation. *Rev. Latin. Perinat.* 2017; 20 (2): 69-75.

21.- Mazarico E, Meler E, Figueras F. Doppler en Medicina Materno Fetal. *Clinic Barcelona.*
<https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/defectos-del-crecimiento-fetal.html>

22.- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand J. Myocardial Infarction Redefined. *J Am Coll Cardio.* 2000; 36 (3): 959.

23.- Crispi F, Sepulveda-Martinez A, Crovetto F, Gomez O, Bijmens B GE. Main patterns of fetal cardiac remodeling. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47 (5): 337-344.

24.- García L, Soveral I, Sepúlveda Á, et al. Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall

asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Publicado en línea Septiembre 2020:22 doi: 10.1002 / uog.23127.

25.- Schneider C, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger LK, McCarthy KP, Daubeney PEF. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 26 (6): 599-605.

26.- Figueras F, Gómez L, Eixarch E, et al. Defectos del crecimiento fetal. *Clinic Barcelona*. <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologiafetal/defectos-del-crecimiento-fetal.html>

27.- Sirilert S, Tongprasert F, Srisupundit K, Tongsong T, Luewan S. Z Score Reference Ranges of Fetal Cardiothoracic Diameter Ratio. *J Ultrasound Med*. 2019; 38 (4): 999-1007

28.- Crispi F, Gómez O, Bennasar M, et al. Ecocardiografía funcional fetal. *Clinic Barcelona*. https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/ecocardiografia_funcional_fetal.pdf

ANEXO 1.- Instrumento de recolección de datos.

FECHA: _____

| INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL REMODELAMIENTO Y DISFUNCIÓN CARDÍACA FETAL ASOCIADOS A RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL TEMPRANA Y TARDÍA. | |
|---|-------------------|
| FOLIO | |
| | Evaluación |
| Características maternas | |
| Edad | |
| Gestas | |
| Partos | |
| Abortos | |
| Cesáreas | |
| Ultrasonido fetoplacentario | |
| Edad gestacional | |
| Percentil del peso fetal | |
| Ecocardiografía | |
| Edad gestacional al diagnóstico | |
| Índice de pulsatibilidad del ductus venoso (Percentil) | |
| Tiempo de contracción isovolumétrica (percentil) | |
| Tiempo de eyección (percentil) | |
| Tiempo de relajación isovolumétrica (percentil) | |
| Tei (percentil) | |
| Índice cardiorácico (DE) | |
| Áreas auricular derecha (DE) | |
| Áreas auricular izquierda (DE) | |
| Relación de la aurícula derecha / corazón (DE) | |
| Relación de la aurícula izquierda / corazón (DE) | |

| | |
|--|--|
| Índice de esfericidad auricular derecha (DE) | |
| Índice de esfericidad auricular izquierda (DE) | |
| Índice de esfericidad cardiaca (DE) | |
| Índice de esfericidad basal del ventrículo derecho (DE) | |
| Índice de esfericidad medioventricular del ventrículo derecho (DE) | |
| Índice de esfericidad basal del ventrículo izquierdo (DE) | |
| Índice de esfericidad medioventricular del ventrículo izquierdo (DE) | |
| Relación ventricular derecha / corazón (DE) | |
| Relación ventricular izquierda / corazón (DE) | |
| Relación ventricular basal transversal derecha – izquierda (DE) | |
| Relación ventricular media derecha – izquierda (DE) | |
| Grosor de la pared libre septal derecha (DE) | |
| Grosor de la pared libre septal izquierda (DE) | |
| Grosor relativo de la pared ventricular derecha (DE) | |
| Grosor relativo de la pared ventricular izquierda (DE) | |
| Ratio E/A | |
| Derrame pericárdico | |
| Dra. Diana Yahaira Valdez Natera | |



ANEXO 2. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

| | |
|--|---|
| INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD | |
| CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS) | |
| CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN | |
| Nombre del estudio: | REMODELAMIENTO Y DISFUNCIÓN CARDÍACA FETAL ASOCIADOS A RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL TEMPRANA Y TARDÍA. |
| Patrocinador externo (si aplica): | Ninguno |
| Lugar y fecha: | |
| Número de registro: | |
| Justificación y objetivo del estudio: | La restricción del crecimiento intrauterino corresponde a una enfermedad que se presenta solo cuando el bebé se encuentra dentro del vientre de la madre y que consiste en la falta de crecimiento adecuado de su cuerpo y sus órganos en comparación con otros bebés sanos y que puede ser causado por múltiples alteraciones tales como la deficiencia de las arterias de la madre para llevar una adecuada cantidad de sangre a su bebé, infecciones fetales, alteraciones de los cromosomas (la información genética del bebé como por ejemplo síndrome de Down), malformaciones (formación anormal del cerebro, cara, corazón, pulmones, riñones y/o intestino), entre algunas otras. La importancia del crecimiento inadecuado del bebé antes de que nazca es que es una causa importante de muerte del bebé antes y después de que nace, así como de diversos daños en sus órganos, siendo el corazón unos de los principales órganos afectados y en donde se pueden presentar alteraciones en la forma, tamaño y función del mismo lo que se conoce como "remodelamiento cardiaco", lo que puede provocar que los bebés mueran antes o después del nacimiento y en caso de sobrevivir condiciona a que en la vida adulta sean personas con mayor riesgo de padecer diabetes mellitus, presión alta, obesidad, ataque cardiaco o muerte. La finalidad de este estudio es determinar los cambios en la forma, tamaño y función en el corazón del bebé antes de que nazca y que ocurren como consecuencia de la falta de crecimiento adecuado del bebé y comprar los datos con otros bebés sanos, así como saber en que grupo de bebés (divididos en dos grupos: antes de las 32 semanas de gestación y después de las 32 semanas de gestación) se presentan los mayores cambios en el corazón tanto en forma como en función. |
| Procedimientos: | Se realizarán mediciones en el corazón del bebé a través de ultrasonido y que incluye mediciones en el tamaño, la forma y la función del corazón del bebé, lo cual se realizará en el momento del diagnóstico o del seguimiento de los bebés con crecimiento inadecuado y de aquellos bebés de mamás que sean reportados como sanos. Así mismo, se buscará en los archivos de los ultrasonidos aquellos estudios donde se hayan realizado las mediciones del corazón del bebé con crecimiento disminuido y con reporte de embarazo sano y se realizarán las mediciones de tamaño, forma y de función en dichos estudios ya guardados en los equipos de ultrasonido. Posteriormente se recolectarán los datos en una hoja de papel, luego se pondrán en un archivo de computadora y finalmente se analizarán. |
| Posibles riesgos y molestias: | En diversos estudios se ha observado que el ultrasonido no es dañino para la madre ni el bebé, sin embargo, existe la posibilidad de sentir cierta incomodidad al momento de realizar el ultrasonido derivado de la posición inadecuada del bebé y en donde se le pedirá a la madre diversos cambios de posición en la camilla de evaluación con la finalidad de poder evaluar mejor el corazón del bebé, así mismo, se necesitará de mayor tiempo de evaluación que el habitual debido a que las medidas del |

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: corazón que se tomarán necesitan tiempo y una correcta posición del corazón del bebé.
 No aplica.

Participación o retiro: Su decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Privacidad y confidencialidad: La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

| | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | No autoriza que se tome la muestra. |
| <input type="checkbox"/> | Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. |
| <input type="checkbox"/> | Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros. |

No aplica

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):
 Beneficios al término del estudio: No aplica

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra Zarela Lizbeth Chinolla Arellano (teléfono 55 5724 5900 ext 23718 de 07:30 a 15:30 horas)

Colaboradores: Dra. Alejandra Márquez Dávila (teléfono 55 5724 5900 ext 23718 de 07:30 a 15:30 horas)
Dra Diana Yahaira Valdez Natera (teléfono 55 5724 5900 ext 23718 de 07:30 a 15:30 horas)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación del IMSS: Av. Antonio Valeriano # S/N, La Raza, Azcapotzalco, 02990 Ciudad de México, CDMX. teléfono 55 57 24 59 00

 Nombre y firma del participante

 Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

 Nombre, dirección, relación y firma

 Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

ANEXO 3: ECUACIONES DE REGRESIÓN PARA NOMOGRAMAS DE GEOMETRÍA Y TAMAÑO RELATIVO CARDÍACO FETAL SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL (EG) EN EL MOMENTO DE LA EXPLORACIÓN.

García, L. (2020). Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 weeks of gestation. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959925/>

| Parameter | Mean | Standard Deviation |
|--|--|--------------------------------|
| Relative size | | |
| Cardio-thoracic ratio (%) | $0,02182345 + 0,01324242 * GA - 0,00017049 * GA^2$ | $0,00058419 * GA + 0,01910969$ |
| ln(Left atria-to-heart ratio (%)) | -1,915712 | 0,251307 |
| SQRT(Right atria-to-heart ratio (%)) | 0,390891 | 0,047321 |
| ln(Left ventricle-to-heart ratio (%)) | -1,444583 | 0,227938 |
| ln(Right ventricle-to-heart ratio (%)) | -1,50858 | 0,250648 |
| Sphericity | | |
| ln(Heart sphericity index) | $-0,00236225 * GA + 0,25505741$ | 0,10022312 |
| 1/(Left atrial sphericity index) | 1,005759 | 0,165131 |
| 1/(Right atrial sphericity index) | 1,116614 | 0,158198 |
| Left ventricular basal sphericity index | $2,437194 + -0,014637 * GA - 84,976701 * GA^2$ | 0,341589 |
| Left mid ventricular sphericity index | $0,918842 + 0,022144 * GA + 301,961397 * GA^2$ | 0,297752 |
| Right ventricular basal sphericity index | $2,869158 + -0,030220 * GA - 245,587912 * GA^2$ | 0,377144 |
| Right mid ventricular sphericity index | $1,321075 + 0,006002 * GA + 159,037735 * GA^2$ | 0,280295 |
| Ventricular dominance | | |
| ln(Right-to-left transverse basal ventricular ratio) | $0,00198602 * GA - 0,038000595$ | 0,11921652 |
| ln(Right-to-left mid ventricular ratio) | $0,002905809 * GA - 0,067568872$ | 0,15119228 |
| Wall thickness asymmetry | | |
| ln(Septal-to-left free wall thickness ratio) | 0,083236 | 0,158158 |
| ln(Septal-to-right free wall thickness ratio) | 0,079312 | 0,154903 |
| Relative wall thickness | | |
| ln(Left relative wall thickness) | $-0,005063448 * GA - 0,449473914$ | 0,21103708 |
| ln(Right relative wall thickness) | $-0,007784408 * GA - 0,391186215$ | 0,2116146 |

ln = natural logarithm

ANEXO 4: VALORES DE REFERENCIA NORMALES DEL ÍNDICE DE TEI (MPI), PERIODO DE CONTRACCIÓN ISOVOLUMÉTRICA (ICT), PERIODO DE RELAJACIÓN ISOVOLUMÉTRICA (IRT) Y TIEMPO DE EYECCIÓN) DE ACUERDO A EDAD GESTACIONAL (PERCENTILES).

| GA | n | MPI | | | ICT | | | IRT | | | ET | | |
|----|----|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | p5 | p50 | p95 | p5 | p50 | p95 | p5 | p50 | p95 | p5 | p50 | p95 |
| 11 | 24 | 0.29 | 0.39 | 0.51 | 18 | 25 | 36 | 30 | 39 | 52 | 145 | 158 | 173 |
| 12 | 31 | 0.30 | 0.39 | 0.51 | 18 | 26 | 36 | 30 | 39 | 52 | 147 | 160 | 175 |
| 13 | 30 | 0.30 | 0.39 | 0.51 | 18 | 26 | 36 | 29 | 39 | 51 | 148 | 162 | 177 |
| 14 | 20 | 0.30 | 0.39 | 0.51 | 18 | 26 | 37 | 29 | 38 | 51 | 149 | 163 | 179 |
| 15 | 21 | 0.30 | 0.39 | 0.51 | 19 | 26 | 37 | 29 | 38 | 51 | 150 | 165 | 181 |
| 16 | 20 | 0.30 | 0.39 | 0.51 | 19 | 26 | 37 | 29 | 38 | 50 | 151 | 166 | 182 |
| 17 | 20 | 0.30 | 0.39 | 0.51 | 19 | 27 | 38 | 29 | 38 | 50 | 152 | 167 | 184 |
| 18 | 20 | 0.30 | 0.39 | 0.50 | 19 | 27 | 38 | 29 | 38 | 50 | 153 | 168 | 185 |
| 19 | 21 | 0.30 | 0.39 | 0.50 | 19 | 27 | 38 | 29 | 38 | 50 | 154 | 169 | 187 |
| 20 | 21 | 0.30 | 0.39 | 0.50 | 19 | 27 | 39 | 29 | 38 | 50 | 154 | 170 | 188 |
| 21 | 22 | 0.30 | 0.39 | 0.50 | 19 | 28 | 39 | 29 | 38 | 50 | 155 | 171 | 189 |
| 22 | 20 | 0.30 | 0.39 | 0.50 | 20 | 28 | 39 | 29 | 38 | 50 | 155 | 172 | 190 |
| 23 | 20 | 0.30 | 0.39 | 0.50 | 20 | 28 | 40 | 29 | 38 | 50 | 155 | 172 | 191 |
| 24 | 27 | 0.30 | 0.39 | 0.50 | 20 | 28 | 40 | 29 | 38 | 50 | 156 | 173 | 191 |
| 25 | 30 | 0.30 | 0.39 | 0.50 | 20 | 28 | 40 | 29 | 38 | 51 | 156 | 173 | 192 |
| 26 | 20 | 0.30 | 0.39 | 0.50 | 20 | 29 | 41 | 29 | 39 | 51 | 156 | 173 | 193 |
| 27 | 20 | 0.30 | 0.39 | 0.50 | 20 | 29 | 41 | 30 | 39 | 52 | 156 | 173 | 193 |
| 28 | 25 | 0.30 | 0.39 | 0.51 | 21 | 29 | 41 | 30 | 39 | 52 | 156 | 173 | 193 |
| 29 | 21 | 0.30 | 0.39 | 0.51 | 21 | 29 | 42 | 30 | 40 | 53 | 155 | 173 | 193 |
| 30 | 22 | 0.30 | 0.39 | 0.52 | 21 | 30 | 42 | 31 | 40 | 53 | 155 | 173 | 193 |
| 31 | 20 | 0.30 | 0.40 | 0.53 | 21 | 30 | 42 | 31 | 41 | 54 | 154 | 173 | 193 |
| 32 | 31 | 0.30 | 0.40 | 0.54 | 21 | 30 | 43 | 31 | 42 | 55 | 154 | 172 | 193 |
| 33 | 21 | 0.31 | 0.41 | 0.55 | 22 | 30 | 43 | 32 | 42 | 56 | 153 | 172 | 192 |
| 34 | 26 | 0.31 | 0.42 | 0.57 | 22 | 31 | 43 | 33 | 43 | 57 | 152 | 171 | 192 |
| 35 | 23 | 0.32 | 0.43 | 0.59 | 22 | 31 | 44 | 33 | 44 | 58 | 151 | 170 | 191 |
| 36 | 25 | 0.32 | 0.44 | 0.61 | 22 | 31 | 44 | 34 | 45 | 59 | 150 | 169 | 190 |
| 37 | 28 | 0.33 | 0.46 | 0.63 | 22 | 31 | 44 | 35 | 46 | 61 | 149 | 168 | 190 |
| 38 | 29 | 0.34 | 0.48 | 0.66 | 22 | 32 | 45 | 35 | 47 | 62 | 148 | 167 | 189 |
| 39 | 30 | 0.35 | 0.50 | 0.70 | 23 | 32 | 45 | 36 | 48 | 64 | 147 | 166 | 187 |
| 40 | 22 | 0.37 | 0.52 | 0.74 | 23 | 32 | 46 | 37 | 49 | 65 | 146 | 165 | 186 |
| 41 | 20 | 0.39 | 0.55 | 0.78 | 23 | 32 | 46 | 38 | 51 | 67 | 144 | 163 | 185 |

p5 = 5th centile; p50 = median; p95 = 95th centile.

ANEXO 5. VALORES NORMALES DEL DUCTUS VENOSO DE ACUERDO A EDAD GESTACIONAL (PERCENTILES).

Mazarico E, Meler E, Figueras F. Doppler en Medicina Materno Fetal. Clinic Barcelona.

[https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia fetal/defectos-del-crecimiento-fetal.html](https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/defectos-del-crecimiento-fetal.html)

| VALORES NORMALIDAD DOPPLER | | | | | | | |
|----------------------------|-------------------------|------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| EG (s) | IPAU (p95) ¹ | IPACM (p5) | ICP ² (p5) | PVS (1.5MoM) ³ | IPDV (p95) ⁴ | IPCVC1 (p95) ⁵ | IPmUt (p95) ⁶ |
| 20 | 2,01 | 1,37 | 0,83 | 38 | 0,89 | 0,81 | 1,61 |
| 21 | 1,96 | 1,4 | 0,91 | 40 | 0,88 | 0,78 | 1,54 |
| 22 | 1,9 | 1,45 | 0,99 | 42 | 0,87 | 0,75 | 1,47 |
| 23 | 1,85 | 1,47 | 1,06 | 44 | 0,86 | 0,72 | 1,41 |
| 24 | 1,79 | 1,5 | 1,12 | 46 | 0,85 | 0,68 | 1,35 |
| 25 | 1,73 | 1,51 | 1,18 | 48 | 0,83 | 0,66 | 1,30 |
| 26 | 1,69 | 1,52 | 1,23 | 50 | 0,82 | 0,64 | 1,25 |
| 27 | 1,64 | 1,53 | 1,27 | 52 | 0,81 | 0,62 | 1,21 |
| 28 | 1,6 | 1,53 | 1,30 | 55 | 0,80 | 0,60 | 1,17 |
| 29 | 1,58 | 1,53 | 1,33 | 58 | 0,79 | 0,57 | 1,13 |
| 30 | 1,54 | 1,52 | 1,35 | 61 | 0,78 | 0,55 | 1,10 |
| 31 | 1,5 | 1,51 | 1,36 | 64 | 0,76 | 0,53 | 1,06 |
| 32 | 1,48 | 1,5 | 1,36 | 67 | 0,75 | 0,52 | 1,04 |
| 33 | 1,46 | 1,47 | 1,36 | 70 | 0,74 | 0,50 | 1,01 |
| 34 | 1,43 | 1,43 | 1,35 | 73 | 0,73 | 0,48 | 0,99 |
| 35 | 1,42 | 1,4 | 1,33 | 76 | 0,72 | 0,47 | 0,97 |
| 36 | 1,41 | 1,37 | 1,31 | 80 | 0,71 | 0,45 | 0,95 |
| 37 | 1,4 | 1,32 | 1,28 | 84 | 0,70 | 0,43 | 0,94 |
| 38 | 1,4 | 1,28 | 1,24 | - | 0,68 | 0,41 | 0,92 |
| 39 | 1,4 | 1,21 | 1,19 | - | 0,89 | 0,40 | 0,91 |
| 40 | 1,4 | 1,18 | 1,14 | - | 0,88 | 0,39 | 0,90 |

ANEXO 6. VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA CON TÉCNICAS ESTANDARIZADAS EN GUÍAS INTERNACIONALES.

Relación cardiotorácica: Se calculará como la relación entre el área del corazón y la del tórax medida mediante el método de la elipse. Los puntos de referencia para el corazón son el ápice cardíaco y el borde superior del septo auricular, y para el tórax, la pared torácica anterior y el borde posterior de las vértebras fetales, incluidas las costillas.

Índice de esfericidad cardíaca: Se calculará como el diámetro longitudinal cardíaco dividido por el diámetro transversal cardíaco.

Diámetros y áreas auriculares: Se medirán en imágenes 2D en la distensión máxima auricular desde una vista apical o basal de cuatro cámaras al final de la sístole. Las mediciones auriculares no incluyen las venas / arterias pulmonares ni el anillo de la válvula auriculoventricular. Se utilizarán líneas longitudinales y transversales que dividen las aurículas en 4 cuadrados casi idénticos para evaluar los diámetros auriculares longitudinales y transversales. Las áreas auriculares se miden mediante rastreo manual.

Relaciones entre la aurícula izquierda y derecha: Se calcularán dividiendo el área auricular por el área cardíaca.

Índices de esfericidad auricular izquierda y derecha: Se calcularán dividiendo el diámetro auricular longitudinal por el transversal.

Diámetros y áreas ventriculares: Se medirán en imágenes 2D desde una vista apical o basal de cuatro cámaras al final de la diástole.

Diámetros longitudinales basales de los ventrículos izquierdo y derecho: Se miden a nivel de las válvulas auriculoventriculares.

Diámetros medioventriculares: se medirán debajo de las valvas de las válvulas auriculoventriculares y los diámetros longitudinales se miden desde el diámetro basal hasta el ápice (miocardio interno).

Áreas ventriculares izquierda y derecha: Se miden mediante el rastreo manual a lo largo del borde verdadero del miocardio interno, incluido el endocardio, las trabeculaciones musculares y la banda moderadora dentro de la cavidad ventricular.

Relaciones ventricular derecho e izquierdo / corazón: Se calcularán dividiendo el área ventricular por el área cardíaca.

Índices de esfericidad del ventrículo izquierdo y derecho: Se calcularán dividiendo las dimensiones del ventrículo longitudinal entre los diámetros basales del ventrículo (esfericidad basal) o por los diámetros medioventriculares del ventrículo (esfericidad medioventricular).

Relación ventricular derecha-izquierda: Se calcularán dividiendo los diámetros transversos (basal o medioventricular) del ventrículo derecho por el izquierdo.

Relación entre el espesor de la pared libre septal (izquierda o derecha): Se calcularán como el espesor de la pared del tabique miocárdico / espesor de la pared libre.

Espesores relativos de la pared izquierda y derecha (RWT): Se calculan como el espesor de la pared septal + el espesor de la pared libre dividido por el diámetro transversal ventricular.

Índice de rendimiento miocárdico (MPI o índice Tei): Se medirá en una sección transversal del tórax fetal en la vista de 4 cámaras, colocando el volumen de la muestra Doppler en la pared medial de la aorta ascendente, incluidas las válvulas aórtica y mitral. Los clics valvulares en la onda Doppler se usarán como puntos de referencia para calcular los tres períodos de tiempo. El TCI se medirá desde el cierre de la válvula mitral hasta la apertura de la válvula aórtica, el TE desde la apertura hasta el cierre de la aorta y el TRI desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral. El índice de Tei se calcula como $(ICT + IRT) / ET$.

Relación E / A: Se evaluará mediante el volumen de muestra Doppler espectral debajo de las válvulas auriculoventriculares (AV), donde se muestra una onda bifásica en el feto normal. La proporción se obtiene mediante la división de las velocidades máximas de la E sobre la forma de onda A.

Ductus venoso: Se estudiará en un plano sagital medio o transverso oblicuado del abdomen fetal. La muestra de Doppler pulsado se colocará en el punto más próximo a la salida de la umbilical, que corresponde al de máxima velocidad. El ángulo de insonación será inferior a los 30°. Se utilizarán escalas de velocidad altas (40-60 cm/s). Se obtendrán tres o más ondas de similares características para la medición, con una escala adecuada de Doppler pulsado (PRF), ocupando al menos tres cuartas partes del eje de las "y", con la línea de base en el cuarto inferior. La velocidad de barrido deberá permitir mostrar en pantalla 5-10 ondas. Se repetirá la adquisición y medida de la onda en tres ocasiones (idealmente en planos diferentes), y a efectos clínicos se considerará la mejor (menos pulsátil) de las observaciones.

Derrame pericárdico: En un corte de 4 cámaras, se considerará como presente cuando la medición transversal sea mayor de 2 mm y que sobrepase las válvulas auriculoventriculares.