



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

**CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO:
VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL LLENADO
VENTRICULAR MEDIANTE EL ÍNDICE E/A**
Trabajo Especial de Grado para optar al título de Especialista en
Medicina Materno Fetal

Rafael Ernesto Rodríguez-Villoria

Tutor: Luis Fernando Cadena

Caracas, agosto de 2022



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

**CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO:
VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL LLENADO
VENTRICULAR MEDIANTE EL ÍNDICE E/A**

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

Rafael Ernesto Rodríguez-Villoria

Tutor: Luis Fernando Cadena

INDICE

Resumen	pág. 1
Introducción	pág. 3
Método	pág. 21
Resultados	pág. 24
Discusión	pág. 26
Referencias	pág. 31
Anexos	pág. 36



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



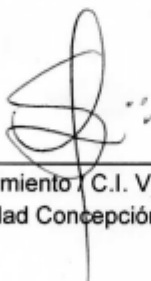
VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **Rafael Ernesto Rodríguez Villoria**, C.I. V-7.007.063, bajo el título **"CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO: VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL LLENADO VENTRICULAR MEDIANTE EL ÍNDICE E/A"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **Especialista en Medicina Materno Fetal, MCP**, dejan constancia de lo siguiente:

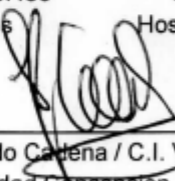
1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 11 de diciembre de 2023 a las (12:30PM), para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que este hizo en el Auditorio de la Policlínica La Arboleda mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

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

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los días 11 de diciembre de 2023, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Luis Fernando Cadena.


Carmen Sarmiento / C.I. V – 12.740.489
Maternidad Concepción Palacios


Carlos Lugo / C.I. V – 17.641.374
Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani"


Luis Fernando Cadena / C.I. V – 7.090.324
Maternidad Concepción Palacios
Tutor(a)

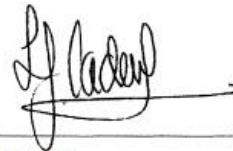
JG 11/12/2023



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

Yo, **LUIS FERNANDO CADENA** portador de la Cédula de identidad
Nº **V-7.090.324**, tutor del trabajo: **CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO:**
VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL LLENADO VENTRICULAR MEDIANTE EL ÍNDICE
E/A
_____, realizado por el (los) estudiante (es)
RAFAEL ERNESTO RODRIGUEZ VILLORIA

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



Firma del Profesor

En caracas a los 11 días del mes de DICIEMBRE de 2023

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, (Nosotros) RAFAEL ERNESTO RODRÍGUEZ VILLORIA
autor(es) del trabajo o tesis, CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO:
VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL LLENADO VENTRICULAR MEDIANTE EL ÍNDICE E/A
Presentado para optar: POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

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

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



Firma(s) autor (es)

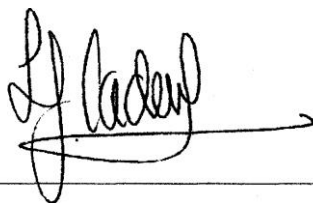
C.I. N° V- 7.0070.63
e-mail: rafaeldoc@gmail.com

C.I. N° _____
e-mail: _____

En Caracas, a los 11 días del mes de DICIEMBRE, de 2023

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

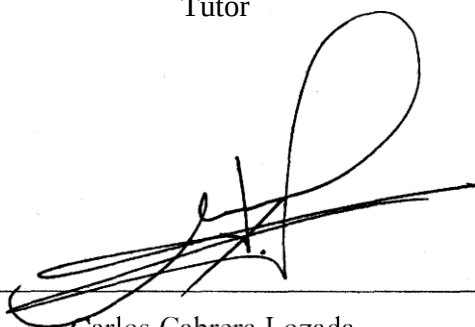
La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Luis Fernando Cadena

CI: 7 090 324 E-mail: lfcadena66@gmail.com

Tutor



Carlos Cabrera Lozada

CI: 3 984 101 E-mail:

carloscabreralozada@gmail.com Director del

Programa



Alexandra Rivero Fraute

CI: V- 15 972 807 E-mail:

doctora_rivero@hotmail.com Coordinadora del

Programa

Dedicatoria

Dedico este logro académico:

Al Creador, por darme todas las herramientas necesarias para alcanzar esta meta.

A mis padres, Maritza Alejandrina y Rafael Oswaldo por darme la vida e iluminar con su sabiduría el camino a seguir desde mi niñez.

A mi esposa Verónica y a mis hijas Gabriela Alexandra y Andrea Isabel, por ser la fuente de inspiración y perseverancia en todos mis actos.

A todo el cuerpo docente del postgrado de Medicina Materno Fetal adscrito a la Universidad Central de Venezuela con sede en la Maternidad Concepción Palacios en especial a mi tutor, asesores técnicos y estadísticos

Y finalmente, a todas las gestantes que acuden diariamente a los Servicios de este centro asistencial en busca de salud y de las cuales recibimos el caudal de conocimientos de inestimable valor para adquirir las competencias necesarias de nuestra especialidad y lograr nuestros objetivos académicos.

CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO: VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL LLENADO VENTRICULAR MEDIANTE EL ÍNDICE E/A

Rafael Ernesto Rodríguez Villoria. CI: V-70070963 Sexo masculino
E-mail: rafaeldoc@gmail.com. Telf. 04242031415. Dirección: Maternidad
Concepción Palacios, Caracas. Programa de Especialización en Medicina
Materno Fetal

Tutor: Luis Fernando Cadenas. V-7.090.324 Sexo: Masculino.
E-mail: lfcadena66@gmail.com. Telf. 0414-3311667 Dirección: Maternidad
Concepción Palacios,
Caracas. Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las características del llenado ventricular cardíaco fetal mediante determinación del índice E/A en un grupo de gestantes con crecimiento fetal restringido (CFR) que acudieron al Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Maternidad Concepción Palacios, entre enero y octubre 2022. **Métodos:** Estudio comparativo prospectivo, descriptivo, transversal, de una muestra no probabilística de 86 gestantes divididas en dos grupos comparables estadísticamente, uno con CFR y otro por gestantes sanas que constituyeron el grupo control. Se determinó el índice E/A entre las semanas 24 y 42. Se realizó un análisis univariante, con medidas de tendencia central y de dispersión de datos (Media y desviación estándar) para aquellas variables continuas; mientras que para las variables categóricas se utilizó el porcentaje y la distribución percentilar. Se compararon estadísticamente las diferentes variables con las pruebas de T de Student, U de Mann-Whitney, ANOVA de una vía, Chi cuadrado de Pearson para un nivel de significancia del $p < 0,05$. **Resultados:** En gestaciones mayores a 32 semanas, el índice E/A del ventrículo derecho fue significativamente menor en los casos de CFR respecto al control ($p = 0,009$) mientras que, para menores a 32 semanas, se encontró una diferencia significativamente mayor en el índice E/A del ventrículo izquierdo en los casos con CFR moderado o grave, en relación al control. En el análisis del índice de pulsatilidad promedio de la arteria uterina para ambos grupos, se encontró una diferencia significativa mayor en el índice E/A del ventrículo izquierdo, solo para aquellas gestaciones con índice de pulsatilidad elevado o patológico.

Palabras clave: Índice E/A, Función ventricular, Crecimiento fetal restringido, Ecocardiografía.

ABSTRACT

RESTRICTED FETAL GROWTH: ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF VENTRICULAR FILLING USING THE E/A INDEX

Objective: To evaluate the characteristics of fetal cardiac ventricular filling by determining the E/A ratio in a group of pregnant women with restricted fetal growth (CFR) who attended the Maternal Fetal Medicine Service of the Concepción Palacios Maternity Hospital,

between January and October 2022. Methods: Prospective, descriptive, cross-sectional comparative study of a non-probabilistic sample of 86 pregnant women divided into two statistically comparable groups, one with CFR and the other with healthy pregnant women who constituted the control group. The E/A index was determined between weeks 24 and 42. A univariate analysis was performed, with measures of central tendency and data dispersion (Mean and standard deviation) for those continuous variables; while for categorical variables the percentage and percentile distribution were used. The different variables were statistically compared with Student's T tests, Mann-Whitney U, one-way ANOVA, and Pearson's Chi square for a significance level of $p < 0.05$. Results: In gestations greater than 32 weeks, the E/A index of the right ventricle was significantly lower in CFR cases compared to the control ($p = 0.009$) while, for less than 32 weeks, a significantly greater difference was found in the E/A ratio of the left ventricle in cases with moderate or severe CFR, in relation to the control. In the analysis of the average pulsatility index of the uterine artery for both groups, a significantly greater difference was found in the E/A index of the left ventricle, only for those pregnancies with a high or pathological pulsatility index.

Keywords: E/A Index, Ventricular Function, Restricted Fetal Growth, Echocardiography.

Introducción

El crecimiento fetal restringido (CFR) se ha convertido hoy en día en un verdadero desafío médico debido a su difícil diagnóstico, alta morbilidad perinatal y grave impacto en la vida adulta. De allí la importancia de su estudio en la prevención primaria, en el diagnóstico adecuado y finalmente en su aspecto terapéutico.

En general, se define como CFR a aquel feto que no ha alcanzado su potencial de crecimiento y desarrollo, cuyo peso es menor al percentil 3 o 10 para su edad gestacional, que sea debido a una noxa y que finalmente presente manifestaciones patológicas al estudio *doppler*, diferenciándolo así del llamado feto pequeño para la edad gestacional (FPEG), cuyo peso también es menor al percentil 10 pero que no presenta ningún tipo de patología o alteración al estudio *doppler*.⁽¹⁾ Se estima que el CFR afecta del 7 % al 10 % de los embarazos.⁽²⁾ Es de hacer notar que, para el correcto diagnóstico de CFR y evitar la probabilidad de falsos diagnósticos, estos cambios se deben evidenciar según el procedimiento Delphi, que toma en cuenta la determinación del tamaño fetal (peso estimado fetal y circunferencia abdominal) y los hallazgos *doppler* anormales de los respectivos índices de pulsatilidad (IP) para las arterias uterinas, umbilical y cerebral media, así como del índice cerebro-placentario, tomando como punto de corte las 32 semanas de gestación, clasificándolo a su vez como de inicio precoz o de inicio tardío.⁽³⁾

El llamado CFR precoz, o diagnosticado antes de las 32 semanas, tiene una prevalencia entre el 0,5 % y el 1 %, es más grave y está asociado a una alta tasa de morbilidad perinatal. En estos casos se observa frecuentemente, una mala perfusión placentaria, la cual puede evidenciarse al estudio *doppler*. Por otra parte, el CFR tardío o diagnosticado después de 32 semanas, posee una prevalencia entre el 5 % y el 10 % y es de mejor pronóstico perinatal.⁽¹⁾ Los fetos con CFR pueden tener complicaciones antenatales, neonatales y posnatales. Dentro de las complicaciones antenatales más graves están el óbito fetal, el desprendimiento prematuro de placenta y el parto pretérmino. En el período posnatal se encuentran complicaciones como la hipoglicemia, la hiperbilirrubinemia, la hipotermia, la enterocolitis necrotizante, las hemorragias intraventriculares, los problemas respiratorios y los trastornos del neurodesarrollo. A largo plazo, esta patología está relacionada con síndrome metabólico, la obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares, entre otras.⁽¹⁾

En relación a la etiología del CFR, las causas o noxas pueden ser de origen materno, fetal y

placentario, dentro de este último grupo, la insuficiencia placentaria es su principal agente causal. ^(2, 4) También destacan como causas importantes, los trastornos hipertensivos del embarazo, la desnutrición, la anemia, la insuficiencia útero-placentaria causada por inflamación crónica o por trastornos vasculares fetales, las alteraciones cromosómicas fetales y las infecciones intrauterinas, entre otras. ⁽¹⁾

Desde el punto de vista fisiopatológico, la insuficiencia placentaria desencadena una falta crónica de oxígeno y nutrientes al feto, lo cual se relaciona directamente con el elevado grado de morbilidad perinatal la cual será más grave, mientras más temprano se inicie el proceso. ⁽⁴⁾ Así mismo, esta insuficiencia persistente, hace que el feto desarrolle una serie de cambios adaptativos o de remodelación tisular en sus órganos y sistemas necesarios para sobrevivir y que a largo plazo tendrán consecuencias en la vida adulta. ^(2, 5)

En cuanto al aspecto cardiovascular, la insuficiencia placentaria tiene dos efectos directos sobre el desarrollo del sistema cardiovascular fetal. En primer lugar y a corto plazo, la disminución de oxígeno y de nutrientes altera a los cardiomiocitos en desarrollo, su crecimiento y finalmente la arquitectura de las fibras cardíacas, teniendo impacto en su distensibilidad o *compliance* y, por ende, en su capacidad contráctil o inotrópica. En segundo lugar, la hipoplasia vellosa y la trombosis placentaria conducen a largo plazo y de manera progresiva, a un aumento en la resistencia vascular y poscarga cardíaca que conducirá a una reducción de su gasto y desencadenará una adaptación estructural de la fibra cardíaca de tipo hipertrófico, tanto en las paredes, como en la forma del corazón (esfericidad). A este cambio histológico del miocardio en crecimiento, se le denomina remodelación cardíaca. Los cambios producidos por esta remodelación, comienzan a ocurrir de manera subclínica y contribuyen a largo plazo al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida adulta. ⁽⁵⁾

Estos cambios hemodinámicos en la función cardíaca pueden detectarse tempranamente e indicarnos el inicio y progreso de estos cambios adaptativos compensatorios. Un ejemplo de ello es la evaluación de la función diastólica ventricular por medio de la determinación ecográfica del índice E/A. Este índice refleja no solo el llenado ventricular, sino también la *compliance* o distensibilidad de sus paredes, la cual es una de las propiedades que se modifican precozmente cuando comienzan estos cambios. ⁽²⁾

En este índice se observa la relación entre dos picos de una onda de velocidad de flujo bifásica obtenida a nivel de las válvulas auriculoventriculares durante la diástole ventricular

por medio de la técnica de *doppler* continuo. La primera parte de esta onda bifásica se denomina onda E y representa el llenado diastólico pasivo temprano (*Early*) dependiente de la relajación de la pared ventricular o *compliance*. La segunda, llamada onda A (*Active*), representa el llenado diastólico activo producto de la sístole o “patada” auricular. En el feto sano, la onda E suele ser menor que la onda A, pero a medida que avanza la gestación, la relación E/A aumenta progresivamente hasta finalmente observar una inversión de esta relación como lo observamos a nivel posnatal. En general, se acepta que el aumento de la relación E/A se debe al aumento de la velocidad de la onda E, mientras que la onda A permanece bastante constante a lo largo de la gestación, aunque existe cierta controversia sobre si la velocidad aumenta linealmente a lo largo de la gestación o solo en el último trimestre. Adicionalmente se acepta que el aumento de esta onda E es el resultado del aumento de la relajación, distensibilidad o *compliance* ventricular. Por otra parte, la reducción sostenida en la relación E/A, se considera un marcador de disfunción cardíaca como lo reportado en gemelos receptores en el síndrome de transfusión de gemelo a gemelo. También, en el CFR se describe una disminución de este índice debido a la disminución de la distensibilidad ventricular y al aumento de la poscarga cardíaca produciendo que el llenado pasivo ventricular no se acrecienta con la edad gestacional y desencadenando una onda E pequeña y una onda A predominante, incluso al término del embarazo. Es bueno agregar que algunos estudios reportan por el contrario un aumento de la relación E/A en situaciones de compromiso cardíaco grave, incluido el CFR y la hidropesía por malformación adenomatoidea quística pulmonar congénita. ⁽⁶⁾

El propósito de esta investigación fue comparar los cambios cardiovasculares fetales precoces más significativos producidos por el CFR a nivel del llenado pasivo ventricular o diastólico, mediante la valoración del índice de E/A en un grupo de gestantes con CFR y que asistieron al Servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios entre enero y octubre del 2022, en relación a un grupo control de gestantes sanas.

Planteamiento del problema

La medicina Materno Fetal, como subespecialidad, implica el entrenamiento y la capacitación del médico en el manejo de patologías complejas del embarazo y así mismo, estar en la capacidad de instaurar una conducta terapéutica adecuada ante un pronóstico perinatal adverso y para reducir al máximo la morbimortalidad. Todas estas acciones y conductas deben estar basadas en la evidencia científica. ⁽⁷⁾

Entendiendo la fisiopatología de la enfermedad y pensando en su diagnóstico precoz mediante un marcador o índice determinado, que en este caso sería el índice E/A, se podrían instaurar medidas perinatológicas efectivas necesarias para que los daños fetales tempranos y tardíos sean evitados, anticipándose al avance de la enfermedad.

En este sentido, en el CFR, debido a una falta crónica de oxígeno y de nutrientes de manera progresiva, se producen cambios adaptativos o compensatorios fetales que, específicamente en el sistema cardiovascular, se manifestarán tanto en su estructura como en su función. Dichos cambios, son necesarios en un principio para mantener la función hemodinámica, pero posteriormente pueden tener un impacto desfavorable, con consecuencias en la vida intrauterina, neonatal y en la adultez. ⁽²⁾

Dentro de la llamada remodelación cardiovascular, inicialmente el corazón desarrolla una forma esférica que permite mantener el volumen sistólico con menos contracción y fuerza, mientras que también reduce la tensión de la pared para tolerar una mayor sobrecarga de presión. Pero en casos más graves, una mayor esfericidad puede no ser suficiente y el feto en estos casos desarrollará una hipertrofia compensatoria para aumentar la contractilidad y disminuir la tensión de la pared local. Por ello, el desarrollo de una cardiomegalia es una característica o cambio que puede tener tres diferentes fenotipos morfológicos (corazones con aspecto alargado, globular o hipertrófico) que sugieren una progresión de la enfermedad. Así, en el CFR de inicio precoz, se observa una asociación con la respuesta de tipo hipertrófica, mientras que, en los fenotipos cardíacos de inicio tardío, por lo general, se desarrolla una forma cardíaca globular o alargada. Estas alteraciones en la forma cardíaca son acompañadas de cierto grado de insuficiencia cardíaca subclínica o disfunción, que puede demostrarse con ecocardiografía fetal. ⁽²⁾

Los cambios adaptativos o de remodelación cardiovascular producidos por el CFR, en su morfología y en su función, se pueden evidenciar a través de diferentes técnicas ultrasonográficas. Mediante su uso, podemos calcular tanto el tamaño cardíaco y de sus estructuras como de las funciones sistólica, diastólica y global del mismo. Así para la función sistólica podemos calcular la Fracción de eyección y la Fracción de acortamiento usando los modos 2D, Modo-M o 2D *speckle tracking*; el Gasto Cardíaco con el modo 2D, *doppler* convencional o el STIC; el Desplazamiento anular o TAPSE y MAPSE, mediante Modo-M o con STIC modo M; el Pico de Velocidad anular Sistólica con el *doppler* tisular espectral o de color; la Deformación Miocárdica (*Strain*) con el 2D *speckle tracking* y finalmente el

cálculo de Velocidad de deformación (*strain-rate*) con el modo TDI color. En la evaluación de la función diastólica podemos evaluar las venas precordiales con el índice de pulsatilidad del ductus venoso, el cociente o índice E/A posvalvular de ambos ventrículos con *doppler* pulsado y el pico de velocidad anular diastólica con el TDI espectral color. Finalmente podríamos evaluar la función cardíaca global del corazón calculando el índice de rendimiento miocárdico mediante *doppler* convencional o TDI espectral o color. Dicho esto, es importante recalcar que la mayoría de estos equipos son muy costosos lo que los hace de uso limitado o no disponibles para el público en general.

En las etapas tempranas del CFR, la alteración de la función diastólica se puede poner de manifiesto con la alteración de varios parámetros cardiovasculares como, por ejemplo: un aumento en el IP del ductus venoso, un índice E/A mitral anormalmente reducido, una prolongación en el tiempo de relajación isovolumétrica, con un aumento del índice de rendimiento miocárdico o con una disminución del pico de velocidad diastólica máxima (E' y A'), entre otros. En el modo B esta disfunción se podría evidenciar, como un acortamiento estructural postsistólico, sugiriendo una deformación anormal del miocardio como respuesta a los cambios adaptativos debido a la presión crónica o sobrecarga. ⁽²⁾

De todos estos parámetros ecocardiográficos, la determinación del índice E/A, pudiese tener cierta ventaja e importancia sobre los otros debido a ciertos puntos dignos de analizar. La determinación del índice E/A se puede realizar con la mayoría de los equipos de ultrasonido disponibles dándonos una amplia cobertura además de ser uno de los primeros parámetros que cambia en las etapas iniciales del CFR. El cálculo es de fácil ejecución con una curva creciente de aprendizaje, además de que la relación entre su alteración con resultados perinatales adversos lo hace un parámetro de importancia para evaluación del pronóstico fetal. Así también, este parámetro informa de manera indirecta sobre la distensibilidad ventricular o *compliance* y sobre el inicio de estos cambios subclínicos precoces que produce el CFR en el feto. Poder identificar a este grupo de fetos podría favorecer el inicio de un manejo terapéutico temprano para mitigar los daños cardiovasculares y sistémicos futuros y disminuir en lo posible, la alta morbilidad perinatal que trae consigo esta patología. ⁽²⁾ Adicionalmente, podría monitorearse el grado de afectación fetal durante el avance de la gestación estudiando los diferentes índices de pulsatilidad vascular por medio del perfil hemodinámico materno fetal y así tomar la conducta terapéutica adecuada según el grado de compromiso de cada caso, evitando en lo posible las complicaciones perinatales futuras. ⁽⁸⁾

El Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Maternidad “Concepción Palacios”, evalúa diariamente embarazos con patologías catalogadas como de alto riesgo obstétrico y dentro de este grupo, las gestaciones con el diagnóstico de CFR toman especial interés debido a su complejo manejo y alta tasa de morbilidad perinatal.

La identificación temprana del CFR, el conocimiento del estado hemodinámico fetal y el establecimiento del grado de afectación funcional cardíaco son elementos fundamentales para establecer una conducta terapéutica apropiada y reducir su morbilidad a corto, mediano y largo plazo.

En vista de lo anteriormente expuesto y con el fin de detectar cambios adaptativos precoces en la función diastólica en fetos que padecen CFR, se planteó la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las diferencias en el índice E/A entre un grupo de gestantes con diagnóstico de CFR, en comparación a un grupo control de embarazadas sanas y sin ninguna patología fetal que acudan al Servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad “Concepción Palacios”, entre octubre 2021 y julio 2022.

Justificación e importancia

En la definición de la especialidad, Cabero Roura dice que un profesional en medicina materno fetal es un especialista en obstetricia y ginecología que, gracias a un proceso de educación complementario, está capacitado para proporcionar la asistencia a las pacientes con complicaciones y patologías complejas del embarazo, parto, puerperio y las propias del feto, así como para proporcionar aquellos cuidados preventivos y de diagnóstico a nivel prenatal. ⁽⁷⁾

En este sentido, las alteraciones precoces funcionales y estructurales de tipo adaptativas producidas en el feto con CFR, justifican su diagnóstico precoz, así como un control y seguimiento estricto para prevenir las complicaciones perinatales antes descritas.

Con el avance de la ecocardiografía fetal en estos últimos años, y en concordancia con la opinión de los investigadores del tema, no hay duda del potencial que la ecocardiografía fetal tiene tanto para la detección de los cambios cardiovasculares precoces de los fetos con CFR como en su utilidad para la identificación de los grupos de riesgo. Esto sería de mucha utilidad, sobre todo para instaurar tratamientos precoces y conductas perinatológicas adecuadas para evitar el avance de la enfermedad. En este sentido, la detección precoz de las pacientes con CFR mediante la identificación de cambios precoces de disfuncionalidad cardiovascular diastólica a través de la determinación del índice E/A, permitiría instaurar

oportunamente tratamientos adecuados y prevenir las complicaciones fetales derivadas de dicha patología reduciendo finalmente sus altas tasas de morbilidad perinatal.

Con esta investigación se busca evidenciar estos cambios precoces cardiovasculares que produce el CFR a nivel funcional diastólico y obtener en lo posible, un marcador ecográfico útil con fines preventivos, diagnósticos y terapéuticos.

Adicionalmente, el médico en medicina materno fetal, tendría una nueva herramienta o marcador precoz para estimar los signos precoces de deterioro fetal causado por la enfermedad, creando así nuevas líneas de investigación, en este sentido.

A nivel institucional, se disminuiría el número de neonatos con afecciones graves causadas por esta compleja patología, permitiendo de alguna manera el ahorro de recursos y su inversión en otras áreas de salud más necesitadas.

Finalmente, la técnica de detección del índice E/A mediante ultrasonido es asequible con los equipos que posee la Unidad de Medicina Materno Fetal del hospital, lo cual hace factible su realización.

Antecedentes

Desde las primeras publicaciones en 1977 de Fitzgerald y Drumm,⁽⁹⁾ sobre la utilización de la velocimetría *doppler* como “nuevo método no invasivo”, hasta la publicación de Mc Callum et al., citados por Maulik,⁽¹⁰⁾ donde estudia la circulación fetoplacentaria, esta técnica ha logrado avances significativos en el estudio de la fisiología y fisiopatología cardiovascular materno fetal.

Fue DeVore et al.,⁽¹¹⁾ quienes, en 1984, a través de la ecocardiografía en modo M de los ventrículos, calculó el tamaño y la contractilidad ventricular en fetos sanos y que permitió a través de estudios comparativos el análisis de patologías que afectaban la estructura y la función cardiovascular.

En la misma línea de investigación Ochi et al.,⁽¹²⁾ en 1999, realizaron importantes hallazgos relacionados con las modificaciones hemodinámicas en fetos de gestantes que padecían trastornos hipertensivos del embarazo, y mediante el ultrasonido *doppler* pudieron llegar a la conclusión de que, en los fetos sanos, las velocidades del flujo a través de la válvula mitral y tricúspide eran mayores durante la sístole auricular (onda A) que durante el llenado diastólico temprano (onda E). Así mismo, que la relación E/A se incrementaba con el avance de la edad de gestación. Afirmaron que el corazón fetal es menos distensible que en la etapa posnatal y que los cambios en la relación E/A durante el embarazo podrían también estar

relacionados con la disminución progresiva de la impedancia a nivel placentario. Estos hallazgos podrían explicar el predominio del pico A durante la vida intrauterina, cuando la precarga cardíaca estaría representada por el flujo de retorno venoso y la poscarga, por la resistencia vascular periférica. En los fetos con CFR encontraron un aumento en la relación E/A a nivel de la válvula mitral y una disminución en la válvula tricúspide, coincidiendo con una menor resistencia en las arterias cerebrales para los valores en el corazón izquierdo (E/A válvula mitral) y un aumento de esta, en el derecho (E/A válvula tricúspide), orientado hacia el ductus arterioso y hacia la aorta descendente. En su experiencia, encontraron una relación entre el aumento del índice de precarga de los fetos y el mal pronóstico fetal perinatal. Esto último, podría ser explicado porque el mecanismo compensatorio de la redistribución de flujo sanguíneo arterial había alcanzado sus límites y ya no se podía mantener el suministro suficiente de oxígeno al cerebro y miocardio. En consecuencia, un alto índice de precarga es un signo tardío y omnipresente en un feto gravemente comprometido.

Debido a su importancia con relación al tema abordado, cabe mencionar el trabajo liderizado por Severi et al., ⁽¹³⁾ quienes, en el año 2000, abordó específicamente el tema del CFR y los cambios en la función cardíaca. Destacó la importancia de la insuficiencia uteroplacentaria como una de las causas más importantes del CFR y su relación con el pronóstico fetal perinatal adverso. Hizo énfasis en la importancia de la técnica ecográfica para la evaluación del estudio del *doppler* cardíaco y, desde el punto de vista hemodinámico refirió que, en la onda de velocidad del flujo de tipo bifásica en la relación E/A, la onda E representa la protodiástole o período de llenado rápido ventricular y la onda A representa la telediástole derivada de la sístole atrial, y que dicha relación está condicionada por factores como la precarga y la distensibilidad cardíaca. Afirmó también, que esta relación aumenta levemente con la edad gestacional y dio a entender que el corazón fetal es menos distensible que el del adulto, justificando en parte, la menor tolerancia del miocardio fetal a la hipervolemia. Expuso que la morfología bifásica observada a nivel de las válvulas auriculoventriculares es representada con una velocidad menor para la onda E en comparación con la onda A, explicando, entre otros factores, que ambos ventrículos experimentan precarga y poscarga diferentes a medida que avanza la gestación y que en los fetos con CFR, la precarga y poscarga juegan un papel preponderante en su morfología. Entonces, la función diastólica podría dañarse en fetos con CFR por llenado ventricular insuficiente que afectaría ambas válvulas auriculoventriculares, derecha e izquierda, de manera diferente debido a que ambos

ventrículos enfrentarían cargas hemodinámicas diferentes.

En 2001, Miyake ⁽¹⁴⁾ publica un artículo original sobre ecocardiografía *doppler* y función diastólica fetal revelando que tanto la relación E/A máxima del ventrículo izquierdo como la del derecho en fetos sanos aumentan gradualmente con el aumento de la edad gestacional. En edad gestacional temprana o entre 18 y 26 semanas de gestación en fetos con CFR, las proporciones máximas de E/A, en ambos ventrículos, no fueron significativamente diferentes de las de los controles. Sin embargo, en la edad gestacional tardía o entre 27 y 34 semanas de gestación, las relaciones E/A máximas en ambos ventrículos, en fetos con CFR fueron significativamente menores que las de gestantes sanas. Concluyendo que, los fetos con CFR pueden tener una función cardíaca diastólica anormal al final de la gestación.

En el año 2002, hubo un gran avance en el estudio de las características particulares de cada vaso de la circulación fetoplacentaria tanto para fetos sanos como los afectados con patologías como el CFR, tomando relevancia los estudios de la relación E/A de ambos ventrículos, la aorta fetal, la vena cava inferior, la arteria cerebral media, el ductus venoso y de la circulación fetoplacentaria en su conjunto.⁽¹⁵⁻²⁰⁾ Destacaron por su implicación clínica, los estudios iniciales de Martin et al., ⁽²¹⁾ en 2001, sobre la estructura y funcionalismo cardíaco y sus trabajos pronósticos sobre el screening para preeclampsia y CFR, evaluando el IP de las arterias uterinas.

La importancia en la evaluación estructural y funcional cardíaca fetal, en gestantes con CFR, fue destacada por investigadores como Figueras et al., ⁽²²⁾ y Friedman et al., ⁽²³⁾ en 2003 y De Vore ⁽²⁴⁾ en 2005, quienes evaluaron los parámetros de normalidad del tamaño ventricular y los cambios en la función cardíaca en fetos con CFR. Particularmente, Figueras et al., ⁽²²⁾ en 2003, tras sus investigaciones relacionadas con la evaluación funcional hemodinámica *doppler* en un grupo de pacientes con CFR, concluyeron que existen datos contradictorios respecto a los cambios en la relación E/A en fetos con restricción de crecimiento: mientras algunos autores han descrito una reducción, que se corresponde con los trabajos del autor, otros no han observado cambios. La considerable variabilidad interobservador mostrada por estos índices podría explicar estas diferencias. También, estos cambios podrían explicarse hemodinámicamente por las condiciones de carga cambiantes durante el avance de la gestación. También, otras variables independientes de la precarga y más relacionadas con la relajación ventricular deberían tomarse en cuenta como el tiempo de desaceleración de la onda E, el tiempo de relajación isovolumétrica entre otras. La conclusión de los autores fue

que en CFR hubo un deterioro pronunciado de la función cardíaca fetal, más del lado derecho que el del izquierdo y más la función diastólica que la sistólica, en fetos monitoreados longitudinalmente.

En 2005, DeVore, ⁽²⁴⁾ revisó el uso metodológico y la utilidad del ultrasonido del modo B, modo M y del *doppler* pulsado para examinar la estructura y función cardíaca y en esa misma línea, en el año 2008, Crispi et al., ⁽²⁵⁾ publicaron los cambios miocárdicos y de disfunción cardíaca en todas las etapas clínicas adaptativas y compensatorias de fetos que padecían de CFR, concluyendo que estos signos eran evidentes desde las primeras etapas de la enfermedad y que se agravan con la progresión de la enfermedad junto con la aparición de signos bioquímicos de daño celular.

En 2012, Hernández-Andrade et al., ⁽²⁶⁾ revelaron los resultados de la evaluación de los grados de disfunción cardíaca de fetos con CFR, en sus diferentes etapas clínicas de gravedad. Afirmaron que, en fetos sanos, los índices E/A suelen ser menores a “1” y muestran un incremento constante durante la gestación, principalmente relacionado con el incremento de la onda E. En los fetos con CFR, las proporciones E/A son más bajas, en comparación con los valores en fetos normales evaluados a la misma edad gestacional.

En ese mismo año, Crispi y Gratacós, ⁽²⁷⁾ analizaron los aspectos técnicos y posibles aplicaciones clínicas de la evaluación de la función cardíaca fetal. Afirmaron que con la ecocardiografía funcional se podrían seleccionar poblaciones de alto riesgo en relación a los resultados perinatales según las patologías fetales como el CFR, recomendando la evaluación cardíaca fetal funcional y estructural para un mejor diagnóstico, monitoreo y predicción de resultados perinatales.

Evalutando aspectos relacionados con el funcionalismo cardíaco, en Crispi et al., ⁽²⁸⁾ manifestaron que la evaluación de la función cardíaca fetal ha demostrado su utilidad en el diagnóstico diferencial de cardiomiopatías y en la predicción de la mortalidad perinatal en cardiopatías congénitas. Confirmaron, así mismo, la importancia en la evaluación del índice E/A que refleja el patrón de flujo ventricular, factor determinante para evaluar la función diastólica o la relajación ventricular en estos fetos.

Cruz-Lemini et al., ⁽²⁹⁾ en 2014, aseveraron que los fetos con CFR experimentan una remodelación cardiovascular que tiene impacto tanto en la infancia como en la edad adulta y también que la hipertensión en la infancia es un fuerte factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares posteriores.

En 2016, Cohen et al., ⁽³⁰⁾ estudiaron el impacto cardiovascular del CFR en la infancia y afirmaron que, siendo la insuficiencia vascular uteroplacentaria su principal causa y bajo circunstancias de privación crónica de oxígeno y nutrientes, el feto, a menudo, muestra cambios circulatorios que representan adaptaciones al ambiente intrauterino subóptimo. Afirman que estas adaptaciones fetales tienen como objetivo preservar el suministro de oxígeno y nutrientes a órganos vitales como el cerebro, el corazón y las glándulas suprarrenales. Dichas adaptaciones circulatorias prenatales conducen a un desarrollo alterado del sistema cardiovascular y programan al feto para morbilidades cardiovasculares de por vida.

Crispi et al., ⁽²⁾ en 2018, evaluaron las consecuencias cardiovasculares a largo plazo del CFR, así como su biología, las implicaciones clínicas y las oportunidades para la prevención de la enfermedad del adulto. Demostraron que el CFR da lugar a una verdadera programación metabólica que puede aumentar el riesgo de padecer de síndrome metabólico en el adulto y por ende, aumentar la morbilidad cardiovascular. Además, que el CFR está fuertemente asociado con una remodelación cardíaca adaptativa y a un estado subclínico de disfunción cardiovascular. Confirmaron que los efectos cardiovasculares que ocurren en la vida fetal, persisten en la infancia y en la adolescencia. Hicieron énfasis en que estos cambios se han descrito en todas las presentaciones clínicas de CFR, desde formas graves de inicio precoz hasta formas más leves de inicio tardío.

En relación a la evaluación del funcionalismo cardíaco en fetos con CFR, es importante destacar a los grupos de Alici et al., ⁽³¹⁾ y Cadena et al., ⁽³²⁾ quienes, en 2020, insistieron en la importancia del análisis de otras variables como índice de rendimiento miocárdico modificado aplicado al feto en estudio, en el sentido de que dicho índice toma en cuenta la onda bifásica transmitral con sus componentes E/A, y el flujo transaórtico para la medición de sus parámetros en su conjunto. Así se obtendría una mejor idea del funcionalismo sistolodiastólico cardíaco. Los primeros afirman que los fetos con CFR precoz y tardío tienen valores de este índice significativamente más altos, independientemente de la edad gestacional, lo que demuestra una disfunción cardíaca prenatal significativa, pero dicho índice no es tan efectivo para predecir un resultado perinatal adverso. Por su parte, Cadena et al., ⁽³²⁾ obtuvieron similares resultados, recomendando incluirlo dentro de la valoración integral de un feto con CFR para determinar riesgo de disfunción cardíaca.

La técnica ideal para evaluar la función cardíaca fetal global e integral sigue esquiva y es así

como en los grandes centros de investigación, la evaluación de la función cardíaca fetal y el estudio del CFR ocupan lugares preponderantes. En 2020, Nakata et al., ⁽³³⁾ introdujeron el concepto de gasto biventricular combinado, necesario, según el autor, para entender de una forma más completa la función cardíaca fetal. Bravo-Valenzuela et al., ⁽³⁴⁾ ese mismo año, describieron la obtención y estudio de la función cardíaca y del volumen ventricular cardíaco fetal por técnicas volumétricas y, en 2021, Luo et al., ⁽³⁵⁾ evaluaron cuantitativamente la función ventricular por ecocardiografía con la técnica del *speckle tracking* o seguimiento de puntos, manchas o motas.

Quedan así abiertos nuevos campos para la investigación perinatal, donde el CFR es objeto de estudio con fines de establecer el protocolo ideal para su correcto diagnóstico y tratamiento.

Marco teórico

El CFR, es una enfermedad que afecta entre 7 % y 10 % de los embarazos, de etiología multifactorial pudiendo identificar factores predisponentes y etiológicos a nivel materno, fetal o placentario, y que registra hoy en día altas tasas de morbilidad perinatal. Se estima que entre el 3 % y 9 % de los embarazos en los países desarrollados se ven afectados con esta patología, y hasta en un 25 % en los países con medianos y bajos ingresos. Se incluyen como causas desencadenantes la desnutrición, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la drogadicción, el nivel socioeconómico bajo, la actividad materna, el estrés durante el embarazo y la carga genética de los progenitores. ^(2,4)

Según el Consenso de Obstetricia de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO) 2017, ⁽³⁶⁾ se le asigna una mortalidad fetal del 50 % en pretérminos y de un 20 % en fetos a término. Produce una morbilidad neonatal amplia que incluye un mayor riesgo de ingreso a las unidades de terapia intensiva neonatal, mayor requerimiento de asistencia respiratoria mecánica y de presencia de enterocolitis necrotizante. Así mismo, en cuanto al desarrollo integral a largo plazo, presentan mayor frecuencia de crecimiento físico alterado, coeficiente intelectual menor a la media para su edad, síndrome metabólico y presencia de enfermedad cardiovascular en el adulto. Durante la adultez, existe un mayor riesgo a desarrollar dislipidemia, síndrome metabólico, diabetes e hipertensión arterial.

El feto afecto con CFR es aquel feto que no ha alcanzado su máximo potencial de crecimiento y desarrollo determinado genéticamente debido a diferentes factores o noxas, y cuyo peso es menor al percentil 10 para la edad gestacional y que además se acompaña de

estudio *doppler* alterado de la circulación útero feto placentaria.

Las causas de esta compleja patología pueden ser de origen materno, fetal y placentario. Dentro de las fetales se describen cromosomopatías, genopatías, malformaciones congénitas, los embarazos múltiples, infecciones y la anemia. Entre las causas placentarias y designadas como una de las causas más frecuentes, se encuentra la insuficiencia uteroplacentaria. Finalmente, entre las causas maternas podemos nombrar como ejemplo trombofilias, nefropatías, vasculopatías hipóxicas, cardiopatías, malnutrición, tóxicos, infecciones y de causas farmacológicas. ^(1,4,33,36)

Como factores de riesgo más importantes del CFR se describen una historia obstétrica previa de alteraciones del crecimiento fetal, antecedentes de muerte perinatal, factores ambientales como el alcohol, tabaco, drogas, radiación ionizante, las infecciones, enfermedades maternas como trombofilias, enfermedades renales y vasculares, obesidad, diabetes, la hipertensión arterial crónica y los antecedentes de preeclampsia anterior entre otros. Es de hacer notar que solo el 30 % de las pacientes tienen factores de riesgo conocidos. ⁽³⁷⁾

Debido a lo anteriormente descrito, se puede afirmar que el correcto manejo perinatal en este tipo de patología comienza con la identificación de estos grupos de riesgo y inicio de un control prenatal precoz. Este proceso debe de continuar con un correcto y adecuado diagnóstico para comenzar con el seguimiento del caso durante el transcurrir de la gestación. De esta forma se podrá instaurar una conducta terapéutica oportuna para la finalización de la gestación en el momento en que las condiciones maternas y fetales sean óptimas. Esto es esencial para un excelente pronóstico perinatal.

La diversidad de conceptos relacionados con el CFR y los diferentes criterios para su clasificación fisiopatológica han hecho que las diferentes sociedades y organizaciones internacionales de la especialidad difieran en algunos aspectos. En 2016, tras la publicación del llamado consenso Delphi, se logró unificar los principales criterios en cuanto a diagnóstico y manejo de la entidad para su aceptación final por las diferentes sociedades científicas de la especialidad. ⁽³⁾

El grupo de expertos del Consenso Delphi, ⁽³⁾ divide a esta patología en dos grupos con un punto de corte a las 32 semanas definiendo como CFR temprano o precoz a embarazos menores de 32 semanas de gestación que presenten fetos con circunferencia abdominal menor al percentil 3 o peso fetal estimado menor al percentil 3 o con ausencia de flujo diastólico en la arteria umbilical, o si presenta, los siguientes parámetros contribuyentes:

1. Circunferencia abdominal o peso fetal estimado < percentil 10, combinado con
2. IP de arteria uterina > percentil 95 y/o.
3. IP de arteria umbilical > percentil 95.

Para el CFR tardío o con edad gestacional mayor o igual a 32 semanas, el mismo Consenso Delphi ⁽³⁾ lo define como aquellos fetos que presenten una circunferencia abdominal o un peso fetal estimado menor al percentil 3 o al menos 2 o 3 de los siguientes criterios:

1. Circunferencia abdominal o peso fetal estimado < percentil 10.
2. Circunferencia abdominal o peso fetal estimado que se reduce al menos 2 cuartiles con relación al peso anterior.
3. Índice Cerebro-Placentario < percentil 5 o IP de arteria umbilical > percentil 95.

Desde el punto de vista fisiopatológico y en la mayoría de los casos, el CFR es consecuencia de una insuficiencia uteroplacentaria. Esta denominación se usa ampliamente para describir la reducción en la transferencia de oxígeno y nutrientes al feto, debido a una inadecuada invasión de los vasos espiralados retroplacentarios de la decidua basal por parte del trofoblasto extravellositario del corion frondoso, dando como resultado una perfusión restringida de sangre, oxígeno y nutrientes al feto, con la consecuente detención de su crecimiento y desarrollo. La correcta invasión de estos vasos por el trofoblasto, traería como consecuencia la transformación de los vasos descritos en vasos de baja resistencia, lo que favorecería el intercambio de oxígeno y nutrientes al feto. Los antecedentes de insuficiencia placentaria incluyen, entre otras causas, la desnutrición materna y la hipertensión, pero en hasta 60 % de los casos, la insuficiencia placentaria es idiopática. Por lo tanto, es importante realizar un diagnóstico certero de esta patología con el fin de llevar a cabo un seguimiento y manejo perinatal adecuado, que pudiera disminuir todas las complicaciones asociadas a esta enfermedad. ^(2,4,32) En esta condición patológica, el feto se ve en la obligación de hacer cambios remodelativos funcionales y estructurales para sobrevivir y para mantener su crecimiento y desarrollo. Estos cambios dan lugar a una desaceleración progresiva en su curva de crecimiento con impacto en órganos y sistemas que repercutirán en su vida intrauterina, posnatal y en la vida adulta. ⁽⁴⁾

En el útero, se pueden evidenciar estos cambios adaptativos cardiovasculares tanto de tipo hemodinámico como los de tipo estructural como por ejemplo: la redistribución de flujo hacia órganos esenciales como el *brain sparing* o el *heart sparing*, la alta resistencia vascular en tejidos no esenciales y vasos periféricos, la remodelación cardiovascular a nivel de los

cardiomiocitos con modificaciones en el grosor de las paredes ventriculares, los cambios de tamaño auricular y forma del corazón y finalmente las diferentes manifestaciones de disfunción miocárdica tanto sistólicas como diastólicas. A nivel histológico se describe una disminución en el número y tamaño tanto de células neuronales y como de nefronas, alteración en la maduración y retardo en la mielinización en estructuras cerebrales, mal desarrollo de los cardiomiocitos con alteración de la forma y función cardíaca, y en casos más severos, llegar hasta la muerte fetal. ^(2,4)

A nivel posnatal se evidencia el deterioro cardiovascular causado evidentemente por la disfunción endotelial, la alteración en la distensibilidad de los vasos, el engrosamiento, rigidez y alteración en su estructura y finalmente con la reducción de su función. Desde el punto de vista neurológico, hay disminución del tamaño del cerebro, tanto de la sustancia gris como de la blanca, deterioro de funciones neurológicas, así como de su grado de conectividad. ⁽⁴⁾

La importancia en la evaluación de la función cardíaca fetal es que pone en evidencia precozmente dichos cambios adaptativos compensatorios fetales con CFR. La hipoxia crónica y la falta de nutrientes esenciales al feto alteraría la estructura miocárdica con impacto en la función ventricular que finalmente se evidenciaría con una relación o índice E/A alterado. Dicha importancia ha sido destacada por muchos autores dentro de los cuales se destacan las de Godfrey *et al.*, ⁽⁶⁾ y Crispi *et al.*, ^(27,28) quienes confirman la importancia de esta evaluación tanto para el diagnóstico de cardiopatías congénitas como para el diagnóstico de los cambios precoces compensatorios a nivel cardiovascular producidos en el feto con CFR en sus diferentes grados de gravedad. También, mediante la determinación del índice E/A se obtiene una información determinante para evaluar aspectos pronósticos perinatales de utilidad para la terapéutica preventiva.

Godfrey *et al.*, ⁽⁶⁾ explican claramente que este índice E/A se refiere a la relación de los dos picos de velocidad de flujo observados en la onda bifásica a nivel de las válvulas auriculoventriculares durante la diástole, por lo tanto, es una verdadera representación de la función diastólica. La onda E representaría el llenado diastólico pasivo temprano, que depende de la distensibilidad de la pared ventricular, *compliance*. La onda A por su parte representa el llenado diastólico activo como consecuencia de la contracción auricular. Durante la vida intrauterina las paredes cardíacas muestran poca distensibilidad lo cual hace que la onda E sea pequeña al inicio de la gestación, pero, que a medida que aumenta la edad

gestacional, esta distensibilidad va aumentando obteniendo valores de la onda E mayores lo cual hace que esta relación aumente. En condiciones normales en la vida fetal y al contrario de lo que sucede al nacimiento, la onda E es menor que la onda A, dada la baja distensibilidad ventricular del corazón fetal, siendo el índice E/A menor a 1. A medida que la gestación avanza, la relajación ventricular o aumento de la *compliance* mejora y con ello la onda E incrementa su velocidad, sin aparentes cambios de la onda A, por lo que el índice E/A se va incrementando con la edad gestacional. En los fetos con CFR, la remodelación adaptativa hace que persista por más tiempo esta poca distensibilidad haciendo un ventrículo más rígido y poco adaptable a las exigencias hemodinámicas del feto a medida que avanza la gestación. Este trastorno se atribuye a una disfunción en el mecanismo de relajación de la fibra miocárdica, mediada posiblemente por una alteración en el sistema de transporte de calcio intracelular, lo cual se refleja en una reducción de relación E/A, que se mantiene incluso cerca del término. Los valores de esta relación o índice E/A en fetos con CFR varían según diferentes autores, pero se acepta que existe una mayor rigidez, con menor distensibilidad en las paredes ventriculares manifestada con una onda E pequeña a pesar del avance de la edad gestacional.

En 2010, Crispi *et al.*,⁽³⁷⁾ dieron un paso más allá en cuanto al efecto cardiovascular del CFR y su relación directa con morbilidad cardiovascular en la edad adulta. Aseveran que esta programación estructural y metabólica fetal, así como los cambios adaptativos que se producen debido a la alta resistencia a nivel placentario, inducirían finalmente a cambios permanentes tanto a nivel cardiovascular como en otros sistemas y que persistirían posteriormente en la infancia y en la vida adulta.

Todos estos mecanismos adaptativos y de remodelación de los diferentes tejidos, órganos y sistemas fetales son detectables al ultrasonido. Estructuralmente, se observa, por ejemplo, la disminución del peso fetal estimado por medio de sus parámetros biométricos. Se observa, también, cómo el feto realiza modificaciones hemodinámicas cardiovasculares en su circulación como mecanismo adaptativo de sobrevivencia, como el *brain sparing* o el *heart sparing*, que son detectables con la técnica del *doppler*. El *doppler*, por tanto, se ha convertido en un instrumento de gran importancia, tanto para la valoración integral de la salud fetal como para seguimiento clínico del CFR. Estas modificaciones representan una condición grave y se establecen de manera progresiva tras agotarse los mecanismos de adaptación compensatorios del feto elevando el riesgo de muerte o de desarrollar secuelas

permanentes al nacimiento y en la vida futura. Estudios epidemiológicos que se han publicado en las últimas décadas, demuestran lo anteriormente dicho y confirman que el bajo peso al nacer se asocia con un mayor riesgo de muerte por enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, hipertensión, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus no insulino dependientes. El fenómeno para explicar esta relación fue denominado programación fetal. (4,38-40)

Las alteraciones cardíacas de tipo compensatorio, al inicio acompañadas de disfunción subclínica, pueden ser evidenciadas mediante la ecocardiografía fetal. Su evidencia nos daría un margen de acción amplio con fines terapéuticos, buscar las noxas causantes y tratar cada caso en particular según el estudio integral materno y fetal.

Finalmente, con la determinación del índice E/A, tanto para las gestantes portadoras de CFR como para las sanas, buscará demostrar la presencia de estos cambios precoces de tipo adaptativo que se desarrollan en ciertos fetos con CFR. Si se encontraran diferencias significativas entre ambos grupos, se podría utilizar dicho índice para la selección de las poblaciones de riesgo y poder implementar de esta forma medidas terapéuticas perinatológicas adecuadas desde el punto de vista preventivo y curativo para reducir los altos índices de morbilidad y mortalidad que presenta esta patología.

Objetivos

a) Objetivo General

Evaluar la función diastólica ventricular por medio de la determinación del índice E/A mitral y tricuspídeo utilizando el *doppler* pulsado en el estudio ecocardiográfico en fetos con CFR de un grupo de gestantes que asistan a consulta del Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Maternidad Concepción Palacios entre enero y octubre 2022 en relación a un grupo control constituido por gestantes portadoras de fetos sanos.

b) Objetivos Específicos

1. Determinar los valores del índice E/A en fetos con CFR, según la edad gestacional
2. Comparar los valores del índice E/A en fetos con CFR, con aquellos fetos que presentan un crecimiento adecuado
3. Comparar los valores en el índice E/A en fetos con crecimiento fetal restringido de inicio precoz con aquellos que manifiestan un inicio tardío
4. Establecer si existen diferencias significativas en los grupos de estudio
5. Relacionar los valores del índice E/A, con los resultados de otros parámetros al *doppler*

de la circulación útero feto placentaria.

Aspectos éticos

Para realizar este Trabajo Especial de Grado, se solicitó la aprobación del Comité de Bioética de la Institución. En el desarrollo de la investigación se cumplirán con los aspectos éticos señalados en la Declaración de Helsinki, ⁽⁴¹⁾ y se respetaron los cuatro principios bioéticos fundamentales que debe cumplir todo trabajo de investigación clínico y que están centradas en la no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia, los cuales se resumen en el respeto al ser humano y a sus derechos individuales sin importar credo, raza, sexo, edad, religión ni ningún tipo de discriminación, tomando a la igualdad del ser humano por sentado.

A las pacientes seleccionadas se les explico en qué consistía el estudio, sus objetivos y alcances. Se les informo además sobre la confidencialidad de los datos por ellas suministrados u obtenidos del estudio. Luego de proporcionarle la explicación necesaria a cada paciente, se firmó el consentimiento informado (anexo 1) como garante de su debida autorización, respetando así el principio de autonomía. Se informó de manera detallada que en cualquier momento del estudio, la paciente podría retirar su deseo de participar en el mismo sin que esto afecte su atención en la institución.

El principio de beneficencia observó durante el estudio debido a que se planteó el problema teniendo como uno de los objetivos fundamentales la mejora de procedimientos médicos diagnósticos que llevarían beneficios a una población afecta de una patología hasta ahora sin solución. Tal es el caso de la evaluación de la función ventricular diastólica por medio del índice E/A de los fetos con CFR. Aquí se propuso una mejora en los términos del diagnóstico precoz para la consecución de tratamientos preventivos derivados de esa información. Cuando se detectó alguna anormalidad, la misma le fue informada a la paciente y recibió la asesoría necesaria para el manejo adecuado del caso. Dicho procedimiento diagnóstico se realizó a través de la ecocardiografía fetal, procedimiento que se efectúa comúnmente en el embarazo y es completamente inocuo, por lo que se respetó el principio de no maleficencia. Finalmente, el principio de justicia social se observó por cuanto se incluyó para el estudio a todas las gestantes que acudieron al servicio de medicina materno fetal de la institución sin tomar en cuenta discriminación alguna de tipo político, religiosa, condición económica o social, etc.

Métodos

- Tipo de estudio

Estudio prospectivo, descriptivo, transversal, de casos y controles.

- Población y muestra

La población estuvo conformada por gestantes que acudieron a la Unidad de Ecografía del Servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios en el período enero y octubre 2022. Se estimó una muestra no probabilística de 86 gestantes de las cuales el 25,6 % (22 casos) presentaron CFR y el 74,4 % (64 casos) conformó el grupo control, el cual estuvo constituido por gestantes sanas con un crecimiento fetal adecuado, con pesos fetales estimados entre los percentiles 10 al 90 para su edad gestacional y con registros al *doppler* de la evaluación hemodinámica útero feto placentaria en rangos de normalidad.

- Criterios de inclusión:

- 1 Embarazos entre las 24 semanas hasta las 42 semanas de gestación.
- 2 Diagnóstico de crecimiento fetal restringido según el consenso Delphi.
- 3 Diagnóstico de embarazo con crecimiento normal según peso estimado fetal entre los percentiles 10 al 90 para su edad gestacional
- 4 Estudio de perfil hemodinámico *doppler* de la circulación útero feto placentaria

- Criterios de exclusión

- 1 Feto con alguna malformación estructural, aneuploidía cromosómica y/o una infección perinatal.
- 2 Parto en una institución diferente a la Maternidad Concepción Palacios.

Procedimiento

Previo aprobación del Comité Académico del Programa y del Comité de Bioética de la institución, se seleccionaron las pacientes según los criterios de inclusión establecidos tanto para el grupo en estudio, gestantes con CFR, como para las pacientes del grupo control. Una vez explicados los objetivos del estudio procedimiento a seguir, firmaron de manera voluntaria el consentimiento informado (anexo 1).

Se recogió en una ficha los datos clínicos pertinentes a la investigación (anexo 2). La edad gestacional se calculó con base a la fecha de última menstruación y fue corroborada con la medición ecográfica de la longitud cráneo rabadilla.

Se realizó una ecografía transabdominal, utilizando un ecógrafo *Hitachi Aloka Arietta S70* con un traductor convexo multifrecuencial de 1,0 a 5,0 MHz. Una vez en decúbito dorsal y

aplicado el gel para mejor transmisión ultrasonográfica, se practicó una valoración anatómica del feto comenzando con la verificación de su vitalidad mediante el cálculo de su frecuencia cardíaca. A continuación, se realizó la estimación de la edad gestacional mediante la determinación de datos antropométricos que incluyeron medidas de biometría fetal, tales como: el diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur. Se utilizaron los nomogramas convalidados por la institución. ⁽⁴²⁾ Se calculó el peso estimado fetal mediante la fórmula de Hadlock *et al.* ⁽⁴³⁾ Se estableció el percentil de crecimiento ponderal fetal según la edad gestacional. Luego se realizó un perfil hemodinámico *doppler* materno fetal siguiendo los lineamientos de la *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (ISUOG). ⁽⁴⁴⁾

A continuación, se practicó una ecocardiografía fetal básica y extendida con medición de los índices E/A de las válvulas tricúspide y mitral donde se evaluó la onda de velocidad de flujo a nivel de ambas válvulas aurículo-ventriculares. Para ello se obtuvo un corte axial de cuatro cámaras, con visión apical o basal del corazón fetal, con un ángulo de isonación lo más cercano a 20°. Con el *doppler* pulsado activado, se ubicó el volumen de muestra, de 2 a 3 mm, distal a la válvula tricúspide, en el ventrículo derecho, con la línea cursor lo más paralela posible al tabique interventricular, hasta obtener un trazado mayor de 3 o 4 ondas pulsadas similares demostrando un patrón bifásico homogéneo. Se valoró la velocidad máxima del primer pico u onda E (llenado pasivo temprano en cm/s) así como, del segundo pico u onda A (llenado activo tardío). Luego se calculó el índice E/A, dividiendo la velocidad obtenida para la onda E entre la velocidad de la onda A. El mismo proceso se repitió en el ventrículo izquierdo, reubicando el volumen de muestra esta vez distal a la válvula mitral. Se establecieron los percentiles correspondientes para los valores obtenidos según edad gestacional.

Una vez practicados los estudios, se tabularon los datos obtenidos en el sistema de recolección de datos correspondiente. Se informó a cada paciente el resultado de dicha evaluación entregando dicho resultado con informe escrito. Las gestantes fueron asesoradas y referidas a la consulta prenatal y de alto riesgo del Servicio de Prenatal para la conducta médica pertinente. La atención del parto se planificó para ser realizada en el Servicio de Sala de Partos donde cada recién nacido fuera valorado por el Servicio de Neonatología o de Pediatría. Todos los procedimientos descritos serán realizados dentro del propio hospital. Luego de los estudios estadísticos comparativos correspondientes se redactaron las

conclusiones de los análisis de los resultados, comparaciones y asociaciones que fueron planificadas para establecer las conclusiones correspondientes.

Tratamiento estadístico

Se realizó un análisis univariante, con medidas de tendencia central y de dispersión de los datos (Media y desviación estándar), para aquellas variables continuas; mientras que las variables categóricas se utilizó el porcentaje y la distribución percentilar de los datos. Adicionalmente, se realizó un análisis de comparación de medias a través de la prueba T de Student para muestras independientes en el caso de variables paramétricas, mientras que aquellas que no seguían la curva normal, se compararon con la prueba U de Mann-Whitney. Adicionalmente, en los casos con 3 o más grupos, se aplicó la prueba ANOVA de 1 vía. Los resultados de las variables categóricas se dispusieron en tablas de dos y tres entradas. Los contrastes entre 2 variables nominales se realizaron con la prueba de independencia: Chi cuadrado de Pearson (X^2). En todos los casos se consideró una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$. Los datos fueron procesados el paquete estadístico para ciencias sociales SPSS® en su versión 23.

Resultados

En relación a las características generales de las pacientes evaluadas en ambos grupos (Tabla 1) se observó que, en lo referente a edad materna, número de gestas, partos, abortos y edad gestacional no hubo diferencia significativa entre los grupos pudiendo afirmar que ambos grupos eran estadísticamente comparables.

Se evaluaron un total de 86 casos, de los cuales 64 (74,4 %) presentaron crecimiento normal y 22 (25,6 %) presentaron crecimiento restringido.

Entre los grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a edad de la madre, ni paridad. La diferencia en la edad gestacional fue analizada por estadística no paramétrica, por no seguir una curva normal, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Tabla 1).

En la Tabla 2 se presenta la distribución porcentual de los grupos de pacientes a comparar realizando un punto de corte a las 32 semanas de gestación para delimitar CFR precoz y tardío según Consenso Delphi ⁽³⁾

En la Tabla 3 se presenta la distribución del índice E/A (relación entre las fases temprana y tardía del llenado diastólico, función diastólica) de la válvula tricúspide (VT) y de la válvula mitral (VM) según la alteración del crecimiento fetal por edad gestacional, donde observamos que, en el grupo de edad gestacional menor a 32 semanas, no se encontraron diferencias significativas en el índice E/A de la VT ni de la VM entre los casos con crecimiento fetal normal y restringido. En el grupo de edad gestacional mayor a 32 semanas, se encontró que el índice E/A de la VT fue significativamente menor en los casos con crecimiento fetal restringido en comparación con los casos con crecimiento fetal normal ($p=0,009$), mientras que para la VM No hubo diferencias significativas en el índice E/A de la VM entre ambos grupos. En el análisis de todos los casos, no se encontraron diferencias significativas en el índice E/A de la VT ni de la VM entre los casos con crecimiento fetal normal y restringido.

La Tabla 4 presenta la distribución de los componentes individuales (onda E y onda A) de los índices E/A de la válvula tricúspide (VT) y la válvula mitral (VM) según la alteración del crecimiento fetal por edad gestacional. En líneas generales, no se encontraron diferencias significativas en la onda E, ni en la onda A, de la VT ni de la VM entre los casos con crecimiento fetal normal y restringido, tanto en el grupo de edad gestacional mayor a 32 semanas, como el menor a 32 semanas. En el análisis de todos los casos, tampoco se

encontraron diferencias significativas entre los casos con crecimiento fetal normal y restringido.

La tabla 5, presenta la distribución del índice E/A de la válvula tricúspide (VT) y la válvula mitral (VM) según el percentil de peso fetal estimado por edad gestacional. En la primera parte de la tabla, se presentan los valores medios del índice E/A de la VT para los casos con crecimiento fetal normal, CFR moderado y CFR grave, y se muestran los valores de P correspondientes a la comparación entre los tres grupos por la prueba ANOVA de 1 vía, seguida de la prueba *post hoc* de Duncan. En general, no se encontraron diferencias significativas en el índice E/A de la VT entre los tres grupos de crecimiento fetal. En la segunda parte de la tabla, se presentan los valores medios del índice E/A de la VM en los 3 grupos estudiados. En aquellos pacientes con edad gestacional menor a 32 semanas, se encontró una diferencia significativa en el índice E/A de la VM entre los casos con crecimiento fetal normal en el percentil 90-10 y los casos con crecimiento fetal restringido moderado o grave, siendo el índice E/A de la VM menor en el primer grupo.

La tabla 6, se presenta la distribución del índice E/A de la válvula tricúspide (VT) y la válvula mitral (VM) según las alteraciones del *doppler* útero feto placentario en fetos con crecimiento restringido. En la tabla se presentan los valores medios del índice E/A de la VT y la VM para los casos con parámetros *doppler* útero feto placentarios normales y patológicos, y se muestran los valores de p correspondientes a la comparación entre ambos grupos.

En la mayoría de los casos, no se encontraron diferencias significativas en el índice E/A de la VT ni de la VM entre los casos con parámetros *doppler* fetoplacentarios normales y patológicos. Sin embargo, en el análisis del índice de pulsatilidad promedio de la arteria uterina, se encontró una diferencia significativa en el índice E/A de la VM, siendo mayor en los casos con índice patológico. En el caso del índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media y el índice cerebroplacentario, se encontró una tendencia en el índice E/A de la VT, a tener valores mayores en los casos con índice normal, aunque estos resultados no alcanzaron significancia estadística.

Las tablas 7 y 8, presentan la asociación del índice E/A de la válvula tricúspide (VT) y de la válvula mitral (VM), respectivamente, según su percentil y las alteraciones del *doppler* feto placentario en fetos con crecimiento restringido.

En estas relaciones entre el índice E/A de la VT y VM con indicadores del *doppler*, no se encontraron asociaciones significativas entre el índice E/A de la VT y VM, con la presencia o ausencia de alteraciones en los índices.

Discusión

El CFR es una patología obstétrica importante de compleja fisiopatología y etiología multifactorial que mediante un adecuado cribado en el primer trimestre tiene una tasa de predicción entre 59 % y 67 %, y una tasa de falsos positivos que varía entre 5 % y 10 %. ⁽⁴⁵⁾ Los cambios adaptativos que observamos durante el transcurso de la afección en los fetos con CFR ante la disminución crónica de oxígeno y nutrientes, tienen un efecto directo sobre el crecimiento y desarrollo de sus órganos y sistemas en desarrollo. En el sistema cardiovascular en particular, observamos cambios estructurales y funcionales hemodinámicos los cuales a medida que progresa la enfermedad, modificarán tanto la función sistólica y diastólica del corazón, así como la resistencia vascular en diferentes áreas del cuerpo. Estas modificaciones hemodinámicas se realizan para distribuir de manera más eficiente el oxígeno y los nutrientes necesarios para sobrevivir, como lo observado en el *brain sparing* o el *heart sparing*, detectables mediante ecografía *doppler*. Además, estructuralmente observamos cambios remodelativos que van desde la alteración histológica de los cardiomiocitos hasta el desarrollo de corazones con cambios en su esfericidad, con la finalidad de manejar eficientemente las diferentes cargas hemodinámicas a las cuales se enfrenta el músculo cardíaco durante la noxa. Estas adaptaciones estructurales cardíacas hacen que el órgano adquiera inicialmente una forma globular, seguida de una hipertrofia miocárdica progresiva y finalizando con cambios hipertróficos con cardiomegalia en las etapas más graves de la enfermedad. Cada cambio estructural cardíaco se acompaña a su vez de cambios funcionales característicos que al inicio son subclínicos pero que a medida que avanza la patología se manifestarán de una forma más evidente. ⁽⁴⁶⁾

En el presente estudio se evidenció que, en el grupo de gestantes con edad gestacional mayor a 32 semanas, el índice E/A de la VT fue significativamente menor en el grupo con CFR tardío en comparación con los fetos que presentaron un crecimiento normal ($p=0,009$). Este hallazgo confirma que, en gestaciones avanzadas con crecimiento fetal normal, los cambios fisiológicos fetales tendrán un impacto directo en la función diastólica del corazón expresada en el índice E/A. Los cambios observados en el grupo de gestantes con CFR son contrarios a los cambios observados en fetos sanos. Los cambios que observamos en fetos sanos se

caracterizan principalmente por el aumento en la distensibilidad ventricular (onda E) y la disminución de la poscarga en ambos ventrículos producto de la disminución de la resistencia periférica en el lecho placentario y pulmonar, lo que justificaría el aumento del índice E/A haciendo que su valor se aproxime cada vez más a los del estado postnatal a medida que el feto alcanza la madurez. Es decir, a nivel ventricular, el aumento en la distensibilidad o *compliance* permitiría una mayor contractilidad permitiendo así un mayor gasto o volumen de sangre expulsada durante la sístole con una mayor eficiencia según la ley de Frank-Starling, y a nivel del lecho pulmonar, la disminución progresiva de la resistencia vascular durante el último trimestre de la gestación, favorecería a la disminución de la poscarga del ventrículo derecho. Este proceso se evidencia de manera progresiva durante el último trimestre de la gestación, aumentando por consiguiente el índice E/A. Por el contrario, en el CFR la disminución en la distensibilidad o *compliance* ventricular debida a la remodelación o cambios adaptativos antes descritos, mantendrían el llenado ventricular comprometido por un ventrículo más rígido y con menor volumen al final de la diástole manifestado por una onda E pequeña y con un índice E/A con valores menores a uno y que persistiría hasta después del nacimiento con resultados perinatales desalentadores. En los casos de CFR, se sumaría una resistencia periférica más elevada atribuible principalmente al lecho placentario. A este respecto, Godfrey *et al* ⁽⁶⁾ explican que, en el CFR, una menor distensibilidad ventricular produciría una menor contractilidad cardíaca y, por ende, una disminución en los valores del índice E/A, el cual persistiría de manera patológica durante el transcurso de la gestación. En estas condiciones, las únicas variaciones del índice E/A serían aquellas dependientes de la onda A (contracción auricular) y de otras variables derivadas de la pre y poscarga cardíaca. Una reducción en el índice E/A tanto mitral como tricúspide se ha observado en gemelos receptores en el síndrome de transfusión de gemelo a gemelo junto con otros marcadores de disfunción diastólica. ⁽⁶⁾

En este sentido y de acuerdo a los trabajos K van der Mooren citado por Crispi *et al.*, ⁽⁴⁷⁾ las velocidades en el índice E/A en los embarazos normales aumentan a medida que avanza el embarazo reportando velocidades más altas en la válvula tricúspide en comparación con la mitral es decir, que en las velocidades promediadas en el tiempo, las ondas E máximas y las ondas A máximas fueron más altas a nivel tricuspídeo que a nivel de la válvula mitral, mientras que las proporciones E/A fueron más altas a nivel mitral. Estos resultados sugieren que durante la segunda mitad de embarazo se produce un aumento del volumen sistólico y

del gasto ventricular y una reducción de la poscarga ventricular explicada por una menor resistencia periférica. La poscarga del ventrículo izquierdo parece ser menor que la poscarga del ventrículo derecho. Los mismos autores observaron durante el deterioro cardiovascular en fetos con CFR, un aumento significativo del índice E/A en ambas válvulas auriculoventriculares, pero solamente cuando en la onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical, mostraba una diástole en cero o en reversa, es decir cuando el deterioro fetal era grave y por ende una función cardíaca comprometida.⁽²⁵⁾

Entonces se podría concluir que, al comparar los cambios cardiovasculares subclínicos producidos en fetos con CFR tardío (>32 sem) con el grupo control de fetos sanos, se debe considerar que mientras en los fetos sanos el índice E/A debido a los cambios fisiológicos tiende a aumentar durante la gestación debido a un aumento en la distensibilidad ventricular con una disminución de las resistencias periféricas pulmonar y placentaria, en los fetos con CFR tardío se observa lo contrario, o sea una disminución progresiva de la *compliance* ventricular y un aumento de la resistencia periférica principalmente en el lecho placentario, lo que estaría acorde a los resultados del estudio y explicaría los valores bajos de dicho índice en los casos de CFR respecto al grupo control.

En la presente investigación se reflejó que, para las gestantes con fetos menores a 32 semanas, hubo una diferencia significativa en el índice E/A en la VM siendo mayor en el grupo con CFR grave de instauración precoz con respecto al grupo control. Esto es de esperar en los CFR de inicio precoz ya que los cambios adaptativos cardíacos y hemodinámicos se iniciarían evidentemente en las etapas tempranas de la gestación. La disminución en la distensibilidad ventricular que acompañaría a estos fetos, afectaría las funciones cardíacas sistólicas y diastólicas de manera progresiva y los cambios hemodinámicos por redistribución de flujo sobre todo hacia el lecho cerebral conducirían a una disminución de la poscarga principalmente en el ventrículo izquierdo, hallazgo que se corresponde con los resultados obtenidos, esto aunado al aumento en la resistencia periférica del lecho placentario. Godfrey et al.,⁽⁶⁾ encontraron similares hallazgos observando este aumento en el índice E/A en situaciones de compromiso cardíaco severo incluido CFR e hidrops fetal causado por malformación adenomatoidea quística pulmonar congénita. Similares conclusiones obtuvieron Ochi et al.,⁽¹²⁾ quienes demostraron que en los fetos con CFR y redistribución de flujo arterial cerebral o *brain sparing* se favorecería una disminución de la poscarga en el ventrículo izquierdo mientras que el derecho con el flujo orientado a través

del conducto arterioso hacia la aorta descendente, se enfrentaría al aumento en la resistencia vascular del lecho placentario, lo cual estaría acorde a los presentes resultados. El mismo grupo explica que habiendo una disminución de la resistencia en el lecho vascular cerebral con una disminución de la distensibilidad ventricular, es probable que el llenado auricular pudiese disminuir al enfrentar altas presiones ventriculares, presentando inclusive contracciones auriculares con flujo inverso, reverso o retrógrado. La elevación de la presión intraauricular provocaría el aumento de este flujo inverso y disminuiría entonces la velocidad de llenado auricular. Como el índice de precarga es la relación entre estos flujos, la elevación de la presión intraauricular en los fetos comprometidos (disminución de onda A) y la redistribución de flujo en el lecho cerebral (elevación de onda E) pudiera explicar el aumento el índice E/A encontrado en la presente experiencia. El hallazgo de un aumento en la relación E/A nivel de la válvula mitral y una disminución en la tricúspide, coincide con una menor resistencia en el lecho cerebral para los valores en el corazón izquierdo (E/A válvula mitral) y un aumento de esta relación, en el derecho (E/A válvula tricúspide), orientado hacia la circulación sistémica y lecho placentario con alta resistencia. Adicionalmente, los mismos autores señalan que encontraron una relación entre el aumento del índice de precarga de los fetos afectados y su mal pronóstico perinatal explicando que probablemente esto sucedería debido a que el mecanismo compensatorio de la redistribución de flujo sanguíneo arterial en los diferentes lechos habría alcanzado sus límites y ya no se podía mantener el suministro suficiente de oxígeno al cerebro y miocardio. En consecuencia, un alto índice de precarga es un signo tardío y omnipresente en un feto gravemente comprometido. En este orden de ideas Crispi et al.,⁽²⁵⁾ afirman que, solo en aquellos fetos con CFR y onda de velocidad de flujo *doppler* de la arteria umbilical con diástole borrada o en reversa observaron un aumento del índice E/A de manera significativa referente a fetos sanos y con tendencia a aumentar a medida que avanzaba el deterioro fetal. Esto último se corresponde con los resultados obtenidos en el presente estudio donde al analizar el índice de pulsatilidad de la arteria uterina de ambos grupos, se obtuvo una diferencia significativa mayor en el índice E/A de la VM en los casos de CFR respecto al grupo control.

De la anteriormente señalado podríamos concluir que este estudio proporciona evidencia de que la disfunción cardíaca subclínica diastólica representada en la alteración del índice E/A es un evento temprano en el CFR sobre todo en aquellos de inicio precoz o de comienzo antes de las 32 semanas de gestación y que su magnitud aumenta en proporción al tiempo de

inicio de la patología y al deterioro del bienestar fetal sobre todo en aquellos con IP de Arteria uterina patológica. Esto datos relacionan el deterioro de la función diastólica producido por la remodelación de las células miocárdicas ante la noxa y las etapas avanzadas de deterioro hemodinámico. Es fundamental establecer en próximos estudios el seguimiento y evolución de cada caso en particular y establecer estudios comparativos para tomar conclusiones pronósticas y terapéuticas aceptables.

Al analizar los resultados obtenidos se pone en evidencia que, para la correcta evaluación de gestaciones de alto riesgo, debemos partir un adecuado control prenatal para la detección de las poblaciones de riesgo y seguir con el empleo de las herramientas perinatológicas diagnósticas para el estudio del bienestar materno fetal. Desde el punto de vista cardiovascular, el perfil hemodinámico y la ecocardiografía avanzada son importantes herramientas las cuales debemos interpretar de manera particular con cada paciente para escoger de una manera más objetiva la conducta perinatológica a seguir.

Se hace evidente entonces que, para una evaluación adecuada tanto del bienestar como del pronóstico fetal, la evaluación de un solo parámetro de función cardíaca es insuficiente y la alteración de algún parámetro detectado durante el inicio de una patología como el CFR debería de ser la señal para el inicio de una evaluación fetal integral o multiparamétrica. Una alteración en el estudio de la función diastólica mediante el índice E/A en CFR justificaría el inicio de una evaluación cardíaca y fetal de manera integral. Si bien sería ideal hallar un parámetro a nivel subclínico que pudiese determinar con certeza el grado de remodelación estructural y funcional del feto incluyendo su pronóstico, hasta ahora este parámetro se ha mantenido esquivo. La evaluación multiparamétrica estructural y funcional nos daría una aproximación más realista del estado de bienestar fetal y su pronóstico, considerando siempre la particularidad de cada caso.

Se reconoce que con el estudio comparativo de muestras de mayor tamaño se pudieran inferir resultados con un margen de seguridad aceptables sin embargo las conclusiones a las que llegamos nos hacen confirmar que estamos en la dirección correcta para poder realizar protocolos tanto de diagnóstico precoz como de tratamientos útiles a corto y largo plazo. En el presente ensayo, además, la aparición de cambios funcionales precoces de remodelación estructural y funcional para fetos con CFR precoz o tardío no se ha evidenciado en el 100 % de los casos. Las respuestas adaptativas dependientes del grado de desarrollo y edad gestacional nos hacen no estandarizar las respuestas fetales ante las noxas. El seguimiento

particular de cada feto con controles subsecuentes desde el momento del diagnóstico es fundamental para el correcto diagnóstico de la detección precoz de dichos cambios ya que, al promediar los estudios de cada caso, se pierde su particularidad haciendo generalizaciones que podría acercarnos al error. De igual modo, los cambios que ocurren hacia su madurez fetal producen varias variables hemodinámicas en el sistema cardiovascular, pulmonar y placentario que hay que tomar en cuenta para sacar conclusiones sólidas y perdurables en el tiempo.

Finalmente es tentador especular que el grado y la duración de la disfunción cardíaca producto de un CFR pudiese tener impacto directo y relacionarse con la enfermedad cardiovascular y metabólica en la edad adulta a través de la llamada programación fetal, pero estudios recientes así lo confirman. La importancia de esta área de estudio perinatólógico es fundamental para el avance y desarrollo de la salud humana y el seguimiento a corto, mediano y largo plazo, queda en nuestras manos.

Referencias

1. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, *et al.* FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Initiative on fetal growth: Best Practice Advice for Screening, Diagnosis, and Management of Fetal Growth Restriction. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;152 (Suppl 1):3-57. doi: 10.1002/ijgo.13522.
2. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S869-S879. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.012.
3. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, *et al.* Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333-9. doi: 10.1002/uog.15884.
4. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:55. doi: 10.3389/fendo.2019.00055.
5. Verburg BO, Jaddoe VW, Wladimiroff JW, Hofman A, Witteman JC, Steegers EA. Fetal hemodynamic adaptive changes related to intrauterine growth: The Generation R Study. *Circulation.* 2008;117(5):649-659. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709717.
6. Godfrey ME, Messing B, Cohen SM, Valsky DV, Yagel S. Functional assessment of the fetal heart: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Feb;39(2):131-144. doi: 10.1002/uog.9064.

7. Cabero L, Di Renzo JC. La formación de especialistas. En: Cabero L, Saldívar D, Cabrillo E, editores. *Obstetricia y Medicina Materno-Fetal*. Madrid: Médica Panamericana; 2007. p5-26.
8. Donoso B, Oyarzún E. Restricción del crecimiento intrauterino. *Medwave*. 2012; 12(6):e-5433. doi: 10.5867/medwave.2012.06.5433.
9. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J*. 1977 Dec 3;2(6100):1450-1. doi: 10.1136/bmj.2.6100.1450.
10. Maulik D. Doppler Sonography: A Brief History. En: Maulik D y Zalud I, editores. *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Segunda Edición. Nueva York: Springer Verlag; 2005. p.1-7.
11. DeVore GR, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography. IV. M-mode assessment of ventricular size and contractility during the second and third trimesters of pregnancy in the normal fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Dec 15;150(8):981-8. doi: 10.1016/0002-9378(84)90395-8.
12. Ochi H, Matsubara K, Kusanagi Y, Furutani K, Katayama T, Ito M. Fetal compromise assessed by Doppler ultrasound of venous flow in pregnancy-induced hypertension. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47(4):235-8. doi: 10.1159/000010112.
13. Severi FM, Rizzo G, Bocchi C, D'Antona D, Verzuri MS, Arduini D. Intrauterine growth retardation and fetal cardiac function. *Fetal Diagn Ther*. 2000 Jan-Feb;15(1):8-19. doi: 10.1159/000020969.
14. Miyake T. Doppler echocardiographic studies of diastolic cardiac function in the human fetal heart. *Kurume Med J*. 2001;48(1):59-64. doi: 10.2739/kurumemedj.48.59.
15. Eik-Nes SH, Marsal K, Brubakk AO, Kristofferson K, Ulstein M. Ultrasonic measurement of human fetal blood flow. *J Biomed Eng*. 1982;4(1):28-36. doi: 10.1016/0141-5425(82)90023-1.
16. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, *et al*. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet*. 1983 Mar 26;1(8326 Pt 1):675-7. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91970-0.
17. Chiba Y, Utsu M, Kanzaki T, Hasegawa T. Changes in venous flow and intra tracheal flow in fetal breathing movements. *Ultrasound Med Biol*. 1985;11(1):43-9. doi: 10.1016/0301-5629(85)90006-7.
18. Maulik D, Nanda NC, Saini VD. Fetal doppler echocardiography: Methods and characterization of normal and abnormal hemodynamics. *Am J Cardiol*. 1984 Feb 1;53(4):572-8. doi: 10.1016/0002-9149(84)90033-x.

19. Brito J, Cadena LF, Duque F, Guevara F, Angulo D. Perfil hemodinámico en comparación con perfil biofísico como prueba de bienestar fetal. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2001;61:229-37.
20. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986 May;93(5):471-5.
21. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):583-86. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x.
22. Figueras F, Puerto B, Martinez JM, Cararach V, Vanrell JA. Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Oct 10;110(2):159-63. doi: 10.1016/s0301-2115(03)00123-4.
23. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein JS. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(1):33-6. doi: 10.1002/uog.11.
24. DeVore GR. Assessing fetal cardiac ventricular function. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(6):515-41. doi: 10.1016/j.siny.2005.08.009.
25. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, *et al.* Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;199(3): 254.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.056.
26. Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla-Ramirez J. Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):22-9. doi: 10.1159/000330792.
27. Crispi F, Gratacós E. Fetal cardiac function: technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):47-64. doi: 10.1159/000338003.
28. Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M, Gratacós E. Ultrasound assessment of fetal cardiac function. *Australas J Ultrasound Med.* 2013 Nov;16(4):158-167. doi: 10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x.
29. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Figueras F, Gómez O, Sitges M, *et al.* A fetal cardiovascular score to predict infant hypertension and arterial remodeling in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Jun;210(6):552.e1-552.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.031.

30. Cohen E, Wong FY, Horne RS, Yiallourou SR. Intrauterine growth restriction: impact on cardiovascular development and function throughout infancy. *Pediatr Res.* 2016 Jun;79(6):821-30. doi: 10.1038/pr.2016.24.
31. Alici E, Ozel A, Oztunc F, Madazli R. Modified myocardial performance index and its prognostic significance for adverse perinatal outcome in early and late onset fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jun;33(2):277-282. doi: 10.1080/14767058.2018.1489534
32. Cadena L, Cabrera C, Gómez J, Cadena G, García F. Valoración Doppler del crecimiento intrauterino restringido: comportamiento del índice de rendimiento miocárdico modificado. *Gac Méd Caracas* 2022;130(1):53-65. doi: 10.47307/GMC.2022.130.1.7
33. Nakata M, Sakuma J, Takano M, Nagasaki S. Assessment of fetal cardiac function with echocardiography. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Jan;46(1):31-38. doi: 10.1111/jog.14143.
34. Bravo-Valenzuela NJ, Peixoto AB, Mattar R, Melo Júnior JF, da Silva Pares DB, Araujo Júnior E. Fetal cardiac function and ventricular volumes determined by three-dimensional ultrasound using STIC and VOCAL methods in fetuses from pre-gestational diabetic women. *Pediatr Cardiol.* 2020 Aug;41(6):1125-1134. doi: 10.1007/s00246-020-02362-7.
35. Luo L, Liu H, Zhou S, Zhao F, Zhu Q, Guo N, *et al.* Quantitative evaluation of fetal ventricular function by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2021 Nov;38(11):1924-1931. doi: 10.1111/echo.15240.
36. Valenti E, Ávila N, Amenábar S, Zaluttini E, Crespo H. Actualización de Consenso de Obstetricia FASGO 2017: RCIU (Restricción de Crecimiento Intrauterina) [Internet]. Buenos Aires: Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia; 2017 [consultado 16 de abril de 2022]. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Actualizacion_consenso_RCIU_FASGO_2017.pdf
37. Crispi F, Bijnsens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, *et al.* Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation.* 2010 Jun 8;121(22):2427-2436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937995.
38. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989 Sep 9;2(8663):577-80. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90710-1.
39. Barker DJ. The Wellcome Foundation Lecture, 1994. The fetal origins of adult disease. *Proc Biol Sci.* 1995 Oct 23;262(1363):37-43. doi: 10.1098/rspb.1995.0173.
40. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ.* 1993 Feb 13;306(6875):422-6. doi: 10.1136/bmj.306.6875.422.

41. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
42. Apéndice A. En: Callen PW, editor. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. 5ta ed. Barcelona (España): Editorial Elsevier Masson: 2009. p. 1159-1173
43. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-a prospective study. Am J Obstet Gynecol. 1985 Feb 1;151(3):333-7. doi: 10.1016/0002-9378(85)90298-4.
44. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernández-Andrade E, *et al.* ISUOG practice guidelines: Use of Doppler ultrasonography in obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Feb;41(2):233-39. doi: 10.1002/uog.12371.
45. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodríguez-Sureda V, Dominguez C, Figueras F, Gratacos E. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Mar;49(3):349-356. doi: 10.1002/uog.15919.
46. Crispi F, Sepúlveda-Martínez Á, Crovetto F, Gómez O, Bijmens B, Gratacós E. Main Patterns of Fetal Cardiac Remodeling. Fetal Diagn Ther. 2020;47(5):337-344. doi: 10.1159/000506047.
47. Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M and Gratacós E. Ultrasound assessment of fetal cardiac function. Australasian Journal of Ultrasound in Medicine. 2015 Dec 31; 16(4): 158-167. doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x

Anexos

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Caracas, ____/____/ 2022_

Título del trabajo: **CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO: VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL LLENADO VENTRICULAR MEDIANTE EL**

ÍNDICE E/A - Investigador responsable: Dr. Rafael E. Rodríguez-Villoria – Programa de Especialización Medicina Materno-Fetal. Maternidad “Concepción Palacios” - Universidad Central de Venezuela

Se me ha solicitado autorización para incluir los datos de mi historia clínica en un proyecto de investigación, que consiste en evaluar por **ECOCARDIOGRAFÍA** un aspecto de la función cardíaca fetal mediante el llamado **ÍNDICE E/A**, según los criterios de los especialistas en obstetricia que laboran en el servicio de sala parto de la Maternidad Concepción Palacios durante el periodo de estudio. Los resultados obtenidos buscarán identificar la conducta médica más adecuada para cada paciente evaluada en la institución, cumpliendo así con el principio de beneficencia. Me han explicado que los resultados de este estudio, permitirán determinar la importancia del diagnóstico y la instauración de un tratamiento oportuno y adecuado para las pacientes con **CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO** y de esta manera garantizar el bienestar materno- fetal y neonatal. El proceso identificado arriba, me ha sido explicado con detalle y todas mis preguntas e inquietudes han sido contestadas y aclaradas por el médico que me realizará la evaluación ecosonográfica.

Entiendo que:

- 1.- Este estudio no afectará la evolución de mi embarazo, y mi participación o no, no afectará en ningún momento la calidad de atención hacia mi persona.
- 2.- Podré retirarme de este estudio en cualquier momento de mi elección, sin necesidad de dar razones o explicar motivos, y sin que esto me perjudique en modo alguno.
- 3.- Autorizo a las personas encargadas de este proyecto, a que mis resultados formen parte del estudio, y que los mismos sean publicados según lo crean conveniente, sin embargo, mi identidad no será revelada en forma alguna y bajo ningún concepto, siendo mis datos anónimos y permaneciendo en forma confidencial, a menos que la ley, demande lo contrario.
- 4.-Declaro que mi consentimiento está dado voluntariamente, sin que haya sido forzada u obligada.
- 5.-No recibiré beneficios materiales por mi participación. Los beneficios derivados del estudio y del análisis de sus resultados, están reservados para el enriquecimiento intelectual y el provecho de la comunidad en general.

NOMBRE DEL PACIENTE:

TELÉFONO:

CÉDULA IDENTIDAD:

FIRMA:

Anexo 2

FICHA DE REGISTRO DE DATOS

CRECIMIENTO FETAL RESTRINGIDO: VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL LLENADO VENTRICULAR MEDIANTE EL ÍNDICE E/A	
Nombre: _____	Historia: _____
Número telefónico: _____	
CFR: Sí: _____	No: _____
Características clínicas:	
Edad gestacional: _____	Edad gestacional al diagnóstico de CFR: _____
Causa del CFR: Maternas: _____	
Fetales: _____	
Placentarias: _____	
ÍNDICE E/A: _____ cm/seg	

Tabla 1
Características generales

Variables	Crecimiento Normal (n = 64)	Crecimiento Restringido (n = 22)	<i>p</i>
Edad de la madre (años) $\bar{X} \pm DE$	25,1 $\pm$ 6,9	26,2 $\pm$ 7,9	0,547
Gestas*	2,5 (1-6)	2,6 (1-6)	-
Partos*	1,3 (1-3)	1,5 (1-3)	-
Cesáreas*	1,1 (1-2)	1 (1-1)	-
Abortos*	1,2 (1-2)	1 (1-1)	-
Edad gestacional (sem) mediana (RIC)	27 (25-29)	29 (26-31)	0,136

* Valores presentados como número promedio (mínimo-máximo).

RIC = Rango intercuartílico (percentil 25 y percentil 75).

Tabla No. 2

Grupos de estudio distribuidos en porcentaje según edad gestacional con punto de corte 32 semanas diferenciando crecimiento fetal restringido precoz y tardío

Edad gestacional (semanas)	No CFR n (%)	Si CFR n (%)	Total %
< 32	57 (66,27)	(CFR precoz) 18 (20,93)	75 (87,20)
> 32	7 (8,14)	(CFR tardío) 4 (4,65)	11 (12,79)
Total %	64 (74,41)	22 (25,58)	86 (100)

CFR: crecimiento fetal restringido

Tabla No. 3

Distribución del E/A válvula tricúspide y E/A válvula mitral (cm/seg) según la alteración del crecimiento fetal por edad gestacional

Edad gestacional (semanas)	E/A VT		<i>p</i>	E/A VM		<i>p</i>
	Crecimiento normal (n = 60)	Crecimiento restringido (n = 21)		Crecimiento normal (n = 63)	Crecimiento restringido (n = 21)	
< 32	0,69 ± 0,08	0,69 ± 0,12	0,954	0,67 ± 0,11	0,68 ± 0,13	0,652
≥ 32	0,81 ± 0,08	0,66 ± 0,04	0,009	0,68 ± 0,13	0,73 ± 0,03	0,494
Todos	0,71 ± 0,09	0,69 ± 0,11	0,462	0,67 ± 0,11	0,69 ± 0,12	0,480

VT: válvula tricúspide; VM: válvula mitral

Tabla No. 4

Distribución de los componentes de onda E y onda A de las válvulas tricúspide y mitral (cm/seg) según la alteración del crecimiento fetal por edad gestacional

Onda E						
E VT			<i>p</i>	E VM		<i>p</i>
Edad Gestacional (semanas)	Crecimiento normal (n = 62)	Crecimiento restringido (n = 20)		Crecimiento normal (n = 62)	Crecimiento restringido (n = 21)	
< 32	30,8 ± 9,5	28,7 ± 11,7	0,467	26,4 ± 8,1	25,7 ± 7,9	0,752
≥ 32	33,0 ± 8,9	34,3 ± 5,8	0,798	27,3 ± 5,2	32,1 ± 6,0	0,242
Todos	31,0 ± 9,4	29,8 ± 10,9	0,629	26,5 ± 7,8	26,6 ± 7,8	0,955
Onda A						
A VT			<i>p</i>	A VM		<i>p</i>
Edad gestacional (semanas)	Crecimiento normal (n = 62)	Crecimiento restringido (n = 20)		Crecimiento normal (n = 62)	Crecimiento restringido (n = 21)	
< 32	43,8 ± 12,7	40,1 ± 12,2	0,313	39,4 ± 11,0	38,7 ± 8,4	0,781
≥ 32	48,8 ± 12,0	47,8 ± 9,9	0,890	44,6 ± 7,7	45,2 ± 4,1	0,903
Todos	44,3 ± 12,7	41,7 ± 11,9	0,408	40,0 ± 10,8	39,5 ± 8,2	0,865

VT: válvula tricúspide; VM: válvula mitral

Tabla No. 5

Distribución del E/A válvula tricúspide y E/A válvula mitral (cm/seg) según el percentil de peso fetal estimado por edad gestacional

E/A VT				
Edad gestacional (semanas)	Crecimiento normal $P_{90} - P_{10}$ (n = 60)	CFR moderado $P_9 - P_3$ (n = 14)	CFR grave < P_3 (n = 7)	<i>p</i>
< 32	0,69 ± 0,08	0,70 ± 0,13	0,69 ± 0,13	0,997
≥ 32	0,81 ± 0,08	0,65 ± 0,06	0,68 ± 0,02	0,903
Todos	0,71 ± 0,09	0,69 ± 0,12	0,69 ± 0,11	0,764
E/A VM				
Edad gestacional (semanas)	Crecimiento normal $P_{90} - P_{10}$	CFR moderado $P_9 - P_3$	CFR grave < P_3	<i>p</i>
< 32	0,66 ± 0,11 ^a	0,68 ± 0,14 ^b	0,68 ± 0,12 ^b	0,039
≥ 32	0,68 ± 0,12	0,71	0,74 ± 0,04	0,787
Todos	0,67 ± 0,11	0,68 ± 0,13	0,70 ± 0,11	0,748

Valores con letras diferentes en una misma línea, indican una diferencia estadísticamente significativa según la prueba *Post Hoc* de Duncan.

VT: válvula tricúspide; VM: válvula mitral

Tabla No. 6

Distribución del E/A válvula tricúspide y E/A válvula mitral según las alteraciones del *doppler* útero-feto-placentario en fetos con crecimiento restringido

Parámetro <i>doppler</i>	E/A VT		<i>p</i>	E/A VM		<i>p</i>
	Normal	Patológico		Normal	Patológico	
IP _{Prom.} arteria uterina *	0,68 ± 0,12 (n = 14)	0,71 ± 0,09 (n = 5)	0,566	0,65 ± 0,11 (n = 15)	0,79 ± 0,08 (n = 4)	0,038
IP arteria umbilical †	0,69 ± 0,11 (n = 17)	0,59 ± 0,10 (n = 2)	0,209	0,67 ± 0,13 (n = 17)	0,70 ± 0,01 (n = 2)	0,790
IP arteria cerebral media ‡	0,70 ± 0,10 (n = 15)	0,56 ± 0,06 (n = 2)	0,095	0,69 ± 0,13 (n = 14)	0,67 ± 0,01 (n = 3)	0,836
Índice cerebro placentario	0,70 ± 0,11 (n = 17)	0,59 ± 0,10 (n = 2)	0,209	0,67 ± 0,13 (n = 17)	0,70 ± 0,01 (n = 2)	0,790
IP <i>ductus</i> venoso ¶	0,70 ± 0,09 (n = 10)	0,59 ± 0,17 (n = 4)	0,154	0,69 ± 0,12 (n = 10)	0,66 ± 0,16 (n = 4)	0,765

VT: válvula tricúspide; VM: válvula mitral

* Índice de pulsatilidad promedio de la arteria uterina: Normal: ≤ percentil 95, Patológico: > percentil 95.

† Índice de pulsatilidad de la arteria umbilical: Normal: ≤ percentil 95, Patológico: > percentil 95.

‡ Índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media: Normal: ≥ percentil 5, Patológico: < percentil 5.

|| Índice cerebroplacentario: Normal: ≥ percentil 5, Patológico: < percentil 5.

¶ Índice de pulsatilidad del *ductus* venoso: Normal: ≤ percentil 95, Patológico: > percentil 95.

Tabla No. 7

Asociación del E/A válvula tricúspide según su percentil y las alteraciones del *doppler* útero-feto-placentario en fetos con crecimiento restringido

Parámetro <i>doppler</i>	Normal ($\geq P_5$) n (%)	Patológico ($< P_5$) n (%)	<i>p</i>
IP _{Prom} arteria uterina			
$\leq P_{95}$	8 (57,1)	4 (80,0)	0,603
$> P_{95}$	6 (42,9)	1 (20,0)	
IP arteria umbilical			
$\leq P_{95}$	12 (70,6)	0 (0,0)	0,050
$> P_{95}$	5 (29,4)	2 (100,0)	
IP arteria cerebral media			
$\geq P_5$	10 (66,7)	0 (0,0)	0,072
$< P_5$	5 (33,3)	2 (100,0)	
Índice cerebro placentario			
$\geq P_5$	12 (70,6)	0 (0,0)	0,050
$< P_5$	5 (29,4)	2 (100,0)	
IP <i>ductus</i> venoso			
$\leq P_{95}$	7 (70,0)	1 (25,0)	0,124
$> P_{95}$	3 (30,0)	3 (75,0)	

Tabla No. 8

Asociación del E/A válvula mitral según su percentil y las alteraciones del *doppler* útero-feto-placentario en fetos con crecimiento restringido

Parámetro <i>doppler</i>	Normal ($\geq P_5$)		Patológico ($< P_5$)		<i>p</i>
	E/A VT	E/A VM	E/A VT	E/A VM	
	n (%)		n (%)		
IP _{Prom} arteria uterina					
$\leq P_{95}$	10 (66,7)		3 (100,0)		0,239
$> P_{95}$	5 (33,3)		0 (0,0)		
IP arteria umbilical					
$\leq P_{95}$	11 (68,8)		2 (100,0)		0,267
$> P_{95}$	5 (31,2)		0 (0,0)		
IP arteria cerebral media					
$\geq P_5$	9 (69,2)		3 (100,0)		0,267
$< P_5$	4 (30,8)		0 (0,0)		
Índice cerebro placentario					
$\geq P_5$	11 (68,8)		2 (100,0)		0,352
$< P_5$	5 (31,2)		0 (0,0)		
IP <i>ductus</i> venoso					
$\leq P_{95}$	6 (66,7)		3 (75,0)		0,764
$> P_{95}$	3 (33,3)		1 (25,0)		