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

VALORACIÓN *DOPPLER* DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO: COMPORTAMIENTO DEL ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO MODIFICADO

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

Luis Fernando Cadena León

Tutor: Carlos Cabrera Lozada

Caracas, junio 2021

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	vii
INTRODUCCIÓN	1
MÉTODOS	28
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN	35
AGRADECIMIENTOS	41
REFERENCIAS	42
ANEXOS	47

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: **CADENA LEÓN, LUIS FERNANDO de Cédula de Identidad V- 7 090 324,** bajo el título **"VALORACIÓN *DOPPLER* DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO: COMPORTAMIENTO DEL ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO MODIFICADO"**, 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 **02 de junio de 2021** a las **10:00 am**, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que este hizo en la Sala Interactiva del Instituto Anatómico "José Izquierdo", de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, ubicado en la Ciudad Universitaria, avenida los Ilustres, municipio Libertador, Distrito Capital, mediante un resumen 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 de las ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de EXCELENTE al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad, por ser un importante aporte para el estudio del crecimiento intrauterino restringido.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumplió con lo establecido en las normas para presentación de trabajos especiales de grado.

En fe de lo cual se levanta la presente acta, a los 2 días del mes de junio del año 2021, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como coordinador del jurado Carlos Cabrera Lozada.

Alexandra Rivero Fraute/C.I. N° 15.972.807
Maternidad Concepción Palacios

Judith Toro Merlo/C.I. N° 3.796.316
Hospital General Oeste "José Gregorio Hernández"

Carlos Cabrera Lozada/C.I. N° 3.984.101
Maternidad Concepción Palacios
Tutor

NO/no/ 02-06-2021

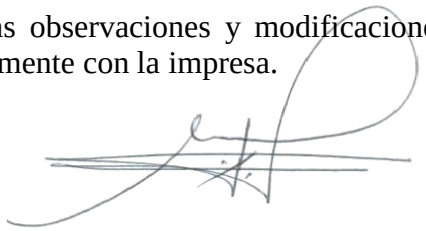
CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO

EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Carlos Cabrera Lozada, portador de la Cédula de identidad Nº 3.984.101, tutor del trabajo: **VALORACIÓN *DOPPLER* DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO: COMPORTAMIENTO DEL ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO MODIFICADO**, realizado por el estudiante: Luis Fernando Cadena León

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 4 días del mes de junio de 2021

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO YTESIS DOCTORAL DE LA FECULTAD DE MEDICINA.

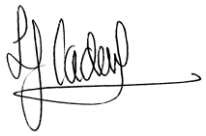
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, Luis Fernando Cadena León, autor del trabajo o tesis, **VALORACIÓN *DOPPLER* DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO: COMPORTAMIENTO DEL ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO MODIFICADO**

Presentado para optar: al 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 Nº 4.638 Extraordinaria, 01- 10-1993).

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



Firma(s) autor (es)

C.I. Nº 7.090.324

e-mail: Lfcadena66@gmail.com

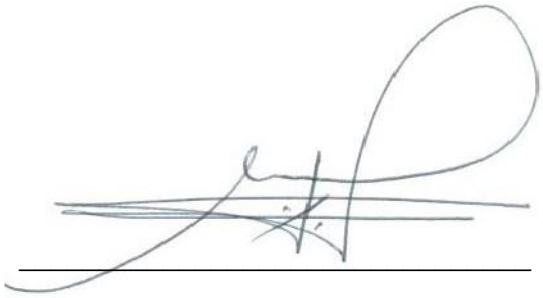
C.I Nº _____

e-mail: _____

En Caracas, a los 4 días del mes de junio de 2021

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.

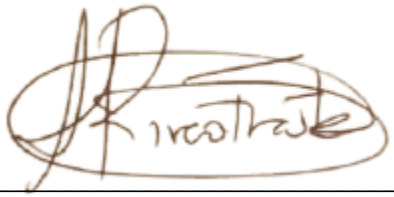
La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Carlos Cabrera Lozada

C.I.: 3.984.101 E-mail: carloscabreralozada@gmail.com

Tutor y Director del Programa



Alexandra Rivero Fraute

C.I.: 15.972.807 E-mail: doctora_rivero@hotmail.com

Coordinadora del Programa

Josefa Orfila

C.I.: 2.643.220 E-mail: josefaorfila@gmail.com

Asesora Metodológica

VALORACIÓN *DOPPLER* DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO: COMPORTAMIENTO DEL ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO MODIFICADO

Luis Fernando Cadena León, C.I.7.090.324. Sexo: Masculino, E-mail: lfcadena66@gmail.com . Telf.: 0414-331667. Dirección: Edificio de Consulta Externa "Negra Matea". Avenida San Martin. Caracas. Especialista en Obstetricia y Ginecología.

Tutor: **Carlos Cabrera Lozada**, C.I.3.984.101. Sexo: Masculino, E-mail: carloscabreralozada@gmail.com . Telf.: 0412-2372732. Dirección: Maternidad "Concepción Palacios". Avenida San Martin. Caracas. Doctor en Ciencias de la Salud

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar el comportamiento del índice de rendimiento miocárdico (IRM) modificado en la valoración *doppler* de los fetos complicados con crecimiento intrauterino restringido (CIR) en pacientes embarazadas que acudieron al Servicio de Ecografía y de Medicina Materno Fetal de la Maternidad "Concepción Palacios" entre agosto y noviembre de 2020. **Métodos:** Estudio prospectivo, descriptivo, transversal, de casos y controles. Incluyó 30 gestantes con CIR y 30 con crecimiento adecuado, a las cuales se le practicó una biometría fetal y estimación del peso. Una velocimetría *doppler* para valoración de arterias uterinas, arteria umbilical, arteria cerebral media, *ductus* venoso e índice cerebroplacentario y una ecocardiografía fetal para medición del IRM. **Resultados:** Se observó un incremento estadísticamente significativo (p<0,005) en los valores del IRM modificado, en los fetos con CIR, independientemente de la edad gestacional. Los valores de IRM patológicos se presentaron significativamente, en aquellos casos, con edades gestacionales menores a 34 semanas. Al analizar los componentes del IRM por separado, los valores de TCIV y TRIV se incrementaron y TE, estuvo reducido, independientemente de la edad. El IRM resultó ser estadísticamente más elevado en aquellos fetos restringidos que presentaron un índice cerebroplacentario alterado, sin embargo, no hubo una correlación entre el IRM patológico con los distintos parámetros *doppler* útero feto placentarios. **Conclusiones:** Se recomienda incluir el IRM dentro de la valoración integral de un feto con CIR para determinar riesgo de disfunción cardíaca.

Palabras clave: Crecimiento intrauterino restringido, disfunción cardíaca, índice de rendimiento miocárdico modificado, ecocardiografía fetal, *doppler*.

ABSTRACT

DOPPLER ASSESSMENT IN FETAL GROWTH RESTRICTION: BEHAVIOR OF THE MODIFIED MYOCARDIAL PERFORMANCE INDEX

Objective: To characterize the behavior of the modified Myocardial Performance Index (MPI) in the doppler assessment of complicated fetuses with growth restriction (FGR) in pregnant patients who underwent medical evaluation in the Ultrasound Unit and the Maternal-Fetal Medicine Service of the Maternity "Concepcion Palacios" between August

and November 2020. **Methods:** Prospective, descriptive, cross-sectional, case and control study. It included 30 pregnant women with FGR and 30 with adequate growth. The initial evaluation included: fetal biometry, weight estimation, doppler velocimetry assessment of the uterine arteries, umbilical artery, mean cerebral artery, ductus venosus, and the cerebroplacental ratio. Also fetal echocardiography for MPI measurement. **Results:** A statistically significant increase ($p<0.005$) of the values of the modified MPI was observed in FGR group, regardless of gestational age. Pathological MPI values were significantly present, in cases, at gestational ages less than 34 weeks. When analyzing MPI components separately, IVCT and IVRT values increased and the ET was reduced, regardless of age. MPI turned out to be statistically higher in those restricted fetuses that had an altered cerebroplacental ratio, however, there was no correlation between pathological MPI with the different placental fetus doppler parameters. **Conclusions:** The recommendation to include MPI within the comprehensive assessment of pregnancy with FGR to determine the risk of cardiac dysfunction.
Keywords: Fetal growth restriction, cardiac dysfunction, modified myocardial performance index, fetal echocardiography, doppler.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) es una entidad nosológica, de causas multifactoriales, que complica aproximadamente un 5 % a 10 % de todos los embarazos.[1] Su progreso inadvertido durante la gestación se ha correlacionado con un pronóstico perinatal adverso y un aumento asociado de la morbimortalidad del producto de la gestación.[2] También se han descrito complicaciones en el desarrollo neuromotor del recién nacido afecto, a corto y mediano plazo, así como, un mayor riesgo cardiovascular y metabólico durante la adultez.[3] Tal vez una de las dificultades para establecer un diagnóstico certero está relacionada con la diversidad de criterios propuestos para identificar adecuadamente a esta patología.

En este sentido un feto pequeño para edad gestacional (PEG) normal, se define como aquel que presenta un peso estimado por ecografía que se ubica entre el percentil 3 y el percentil 10 para su edad gestacional. El PEG normal logra alcanzar su máximo potencial genético de crecimiento, en ausencia de una patología materna, fetal o placentaria. También se le conoce como feto constitucionalmente pequeño. Existe otro grupo de fetos PEG, con un peso estimado entre el percentil 3 y el percentil 10, pero que evolucionan de una manera mucho más tórpida, a los cuales se le agrega el calificativo de anormal, solo cuando se identifica una causa fetal intrínseca que compromete su crecimiento. Las causas intrínsecas pueden ser: un síndrome genético, una malformación congénita, una aneuploidía cromosómica o una infección perinatal. El término de CIR, se reserva única y exclusivamente, a aquellos fetos que cumplen con cualquiera de los dos criterios que se mencionan a continuación: 1) un peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 3, o 2) un feto cuyo peso oscila entre el percentil 3 al 10, pero donde se confirma por velocimetría *doppler* la presencia de una insuficiencia placentaria, demostrada por alteraciones en la resistencia vascular de la arteria uterina (AUt) o de un parámetro *doppler* combinado como es el índice cerebroplacentario (ICP).[4,5]

La principal etiopatogenia de la insuficiencia placentaria está relacionada con una hipoperfusión sostenida del espacio intervelloso, producto de una invasión inapropiada de los vasos espirales retroplacentarios de la decidua basal, por parte del trofoblasto extravellositario del corión frondoso. Los vasos espirales son ramas terminales de las arterias uterinas y por tanto cualquier cambio en su impedancia vascular tendrá repercusiones

inmediatas en su vaso matriz. Las arterias espirales sufren durante el proceso de placentación, un fenómeno de remodelaje estructural de las capas que componen su pared vascular, donde el revestimiento endotelial, la lámina elástica y la túnica muscular media, son invadidos y modificados por células trofoblásticas endovasculares. Estas capas serán substituidas progresivamente por un tejido fibrinoide, el cual es refractario a la acción de sustancias vasoactivas. En un embarazo normal este proceso se inicia a finales del primer trimestre y se prolonga hasta las 16 a 18 semanas de gestación; afecta la porción decidual de los vasos espirales, hasta alcanzar su segmento miometrial, en el tercio interno de la pared uterina. Estas arterias terminales espirales se transformarán ulteriormente en vasos uteroplacentarios, de mayor calibre y de menor impedancia vascular. El aumento de la capacitancia vascular de estos vasos asegura un ingreso creciente de sangre, cargada de oxígeno y nutrientes, hacia la placenta para que se produzca un intercambio materno-fetal vigoroso que garantice un adecuado crecimiento y desarrollo del feto.[6-8]

Por el contrario, en los fetos con CIR, estos cambios estructurales a nivel de los vasos espirales son incompletos, ya que, el proceso de remodelaje solo afecta una fracción de los mismos y la extensión de la invasión trofoblástica es superficial, es decir, solo abarca parcialmente hasta la porción decidual, sin alcanzar su segmento miometrial más profundo. El resultado fisiopatológico en la circulación útero feto placentaria, es la persistencia durante toda la gestación, de un patrón de alta resistencia y de bajo flujo sanguíneo. Desde el punto de vista hemodinámico el sostenimiento de este patrón conduce a una perfusión inadecuada del espacio intervelloso, y a un proceso de isquemia e hipoxemia crónica que termina ocasionando un daño endotelial in situ, afectando la proliferación y la maduración de las vellosidades placentarias.

Esta remodelación defectuosa de la vasculatura materna desencadena entonces una disfunción endotelial, de origen e inicio placentario, con repercusiones importantes a nivel de la microcirculación vellositaria. Una de ellas es la reducción en la producción normal de óxido nítrico, a partir de L-arginina, por parte de enzimas sintetasas presentes en células endoteliales y del sincitiotrofoblasto vellositario. Este óxido nítrico juega un papel esencial en el mantenimiento de la circulación feto placentaria como vasodilatador y antiagregante plaquetario local. También se compromete la síntesis de prostaciclina, que es una prostaglandina endotelial, que cumple funciones equivalentes al óxido nítrico y que

contrarresta la acción vasoconstrictora y agregante del tromboxano, otra prostraglandina de origen plaquetario. Igualmente, ocurre un desbalance entre la producción trofoblástica de proteínas proangiogénicas, esenciales para el desarrollo vascular vellositario, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PlGF), y de proteínas antiangiogénicas contrareguladoras, como la forma soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1) y la endoglina soluble (sEnd). Aunado a las repercusiones antes descritas, se sabe que la persistencia de un microambiente hipóxico isquémico de la placenta promueve la liberación inconveniente de citoquinas proinflamatorios por parte de linfocitos y macrófagos locales y la activación exagerada de fenómenos de estrés oxidativo. Todos estos eventos fisiopatológicos se acumulan de manera sinérgica para producir una lesión focalizada en el endotelio vascular, que en un inicio afecta a un segmento de la placenta, pero que se va expandiendo paulatinamente hacia otras vellosidades coriales adyacentes, ocasionando con el avance de la gestación un proceso de trombosis e infartos generalizados. El deterioro progresivo del árbol vascular microvellositario, reduce significativamente la superficie de intercambio materno-fetal y la transferencia de oxígeno y nutrientes.[9,10]

Frente a este escenario el feto afectado por CIR responde inicialmente con una desaceleración progresiva de su curva de crecimiento ponderal, que se acompaña de una reducción de su perímetro abdominal. Posteriormente se activan ciertos mecanismos de adaptación hemodinámica con el fin de compensar el déficit de la perfusión placentaria. Inicialmente se redirecciona el flujo de sangre recién oxigenada, proveniente de la placenta, el cual circula por la vena umbilical y que en condiciones normales se dirige mayoritariamente hacia el seno portal, para luego distribuirse en las venas portales tributarias, derecha e izquierda, que terminan irrigando al hígado. Este desvío ocurre a nivel del primer cortocircuito vascular del feto, el *ductus* venoso, el cual es una ramificación venosa, que parte del seno portal y se dirige hacia la vena cava inferior. El objetivo es desviar la mayor cantidad de sangre oxigenada hacia el cerebro y corazón sin que pase por el hígado.[11-13]

Durante el proceso de adaptación hemodinámico frente a la hipoxia crónica, el *ductus* venoso, cumple dos funciones: modifica su calibre, restándole flujo sanguíneo al hígado y lo redirecciona hacia el corazón. Aparte su disposición anatómica en forma de trompeta, le confiere la capacidad de actuar como un acelerador hemodinámico de la sangre que circula a través de él. La corriente rápida de sangre oxigenada impulsada desde el *ductus* venoso,

transita brevemente por el interior de la vena cava inferior, en su camino hacia el corazón, sin mezclarse con el contenido de sangre desoxigenada que trascurre habitualmente dentro de su cauce, el cual fluye más lentamente. Al llegar a la aurícula derecha, este chorro sanguíneo choca contra la cresta dividens, la cual actúa como una suerte de tobogán anatómico y le proyecta hacia el segundo cortocircuito, el foramen oval. El foramen oval, es una comunicación fisiológica del septo interauricular cubierta por una valva, que se comporta como una compuerta de vaivén, que se abre exclusivamente de derecha a izquierda. El torrente rápido de sangre proveniente del *ductus*, impacta contra la valva y ejerce la suficiente presión hemostática, como para aperturarla. Este efecto permite el paso unidireccional de sangre, de manera expedita, desde la aurícula derecha hacia la aurícula izquierda. Una vez en la aurícula izquierda, la sangre pasa posteriormente a través de la válvula mitral, hacia el ventrículo izquierdo, por un proceso de llenado pasivo y luego activo. El propósito final es que la sangre que acaba de llegar desde el espacio intervelloso, con un alto contenido en oxígeno, sea eyectada de manera preferencial desde el ventrículo izquierdo hacia la circulación cerebral y miembros superiores, vía aorta ascendente y vasos supraaórticos.[14]

El resto de la sangre menos oxigenada del feto que retorna del intercambio gaseoso tisular sistémico y cerebral, fluye lentamente por las venas cavas superior e inferior con destino a la aurícula derecha. Su baja velocidad y poca presión hemostática le imposibilita abrir la valva del foramen oval, motivo por el cual, este torrente sanguíneo se dirige mayoritariamente hacia el ventrículo derecho, a través de la válvula tricúspide, de donde será eyectada posteriormente hacia la arteria pulmonar. Una pequeña fracción del gasto sanguíneo del ventrículo derecho se dirige hacia los lechos vasculares pulmonares, aun reducidos e inmaduros, mientras que el grueso de su volumen atraviesa el tercer cortocircuito fetal, el *ductus* arterioso, para dirigirse hacia la aorta descendente.

En la aorta descendente esta sangre se distribuye al resto del cuerpo, para oxigenar a vísceras y miembros inferiores, y una porción importante de su afluente se dirige por ambas arterias umbilicales hacia la placenta, con destino final al espacio intervelloso, donde se producirá el intercambio de gases y nutrientes. Es importante recalcar que a nivel del istmo aórtico la corriente de sangre pobremente oxigenada que procede del ventrículo derecho se mezcla con la corriente de sangre ricamente oxigenada proveniente del ventrículo izquierdo, conformando en su conjunto un flujo, de origen biventricular, moderadamente oxigenado.[15]

A medida que progresa la insuficiencia placentaria y aumenta el daño del árbol vellositario, el intercambio homeostático entre madre y feto se va comprometiendo. Comienzan a acumularse ciertas sustancias de desecho provenientes del catabolismo anaeróbico, principalmente ácido láctico, lo cual genera una reducción del pH sanguíneo. Esta acidosis metabólica activa ciertos quimiorreceptores periféricos presentes en los cuerpos carotídeos, los cuales envían señales al centro cardiovascular presente en el bulbo raquídeo del tallo cerebral del feto. Se desencadena una repuesta neurovegetativa mediada inicialmente por el sistema parasimpático, el cual envía un estímulo colinérgico al corazón induciendo una bradicardia fetal y disminuyendo los movimientos respiratorios. Estas acciones temporales tienen como objetivo reducir momentáneamente el consumo de oxígeno por parte del feto para intentar paliar la situación. Al cabo de unos minutos se activa una segunda respuesta adaptativa, mucho más duradera, pero donde prevalece el sistema simpático. Se liberan entonces catecolaminas que inducen una vasoconstricción selectiva en ciertos campos vasculares, como esplácnico, renal y musculoesquelético. Mientras que en otros se produce el fenómeno contrario, es decir, una vasodilatación. Tal es el caso, del cerebro, el corazón y las glándulas suprarrenales. Este proceso de redistribución vascular se ha denominado como el "Efecto de Ahorro Cerebral" (en inglés "*Brain Sparring Effect*") o de "Centralización Inicial". El objetivo es desviar la mayor cantidad del gasto cardíaco hacia ciertos órganos calificados como prioritarios en detrimento de otros considerados menos relevantes.[16]

Estos cambios hemodinámicos adaptativos también tienen repercusiones a nivel del funcionalismo cardíaco. El daño progresivo del árbol microvellositario de la placenta la convierten ulteriormente en un sistema de alta resistencia, lo que se refleja en la velocimetría *doppler*, como un aumento progresivo de la impedancia vascular de las arterias umbilicales. Simultáneamente se sabe que como respuesta adaptativa frente a la hipoxia se produjo una vasoconstricción de los campos vasculares de las vísceras y de la carcasa fetal, que repercuten en el ascenso de la resistencia vascular periférica de su principal vaso aferente, la arteria aorta descendente. Estos dos elementos actúan en conjunto para aumentar la poscarga que deben vencer ambos ventrículos cardíacos del feto, durante la eyección sistólica, siendo el ventrículo derecho el más afectado de los dos. Consecuentemente también se compromete el retorno venoso hacia el corazón desde la vena umbilical y el *ductus* venoso, lo cual reduce la precarga. Finalmente, la hipoxia crónica sostenida que se produce debido a un déficit en el

intercambio gaseoso a nivel del espacio intervelloso, termina por comprometer la capacidad de distensibilidad y contractilidad de las fibras miocárdicas del corazón.[17]

Planteamiento del problema

La presencia de un CIR aumenta la morbimortalidad perinatal durante el embarazo. Estas complicaciones están fuertemente asociadas al estado de hipoxemia crónica y de acidemia que se genera en el feto debido a la hipoperfusión tisular asociada a la insuficiencia placentaria. Como ya fue expuesto, en estos casos, existe una reducción progresiva de las vellosidades coriales y de su superficie de intercambio, lo cual imposibilita a la placenta a proveer un adecuado suministro de oxígeno y nutriente necesarios para el crecimiento apropiado del producto de la concepción. De prolongarse en el tiempo esta acidosis, tendrá repercusiones nocivas permanentes en diferentes órganos y sistemas, por mencionar entre otras, la encefalopatía y cardiopatía hipóxico isquémica o a la enterocolitis necrotizante. El dilema es que, en ocasiones, estas complicaciones surgen antes del término y generalmente su aparición en el feto constituyen una evidencia de su afectación, lo cual, instaría al equipo médico tratante a contemplar la decisión de tener que interrumpir precozmente el embarazo. Por tanto, el norte de la vigilancia antenatal en un feto con CIR, busca tratar de prolongar al máximo el embarazo, pero con la garantía para el feto y futuro recién nacido de quedar libre de las secuelas inherentes a una asfixia perinatal, pero también, exento de las potenciales complicaciones derivadas de una interrupción prematura.[18]

Esta disyuntiva ha obligado a la comunidad obstétrica internacional a publicar guías de trabajo diseñadas para servir como “hojas de ruta”, tendientes a lograr un diagnóstico certero de un feto complicado con CIR, ofrecer pautas de vigilancia y de seguimiento antenatal, así como también, listas de chequeo que faciliten la detección ecográfica de los marcadores sugestivos de asfixia perinatal; todo con el objetivo final de poder decidir cuándo es el momento más oportuno para la interrupción del embarazo.

Como ya fue expuesto, esta estrategia intenta lograr que el feto alcance su mayor grado de madurez, que lo libere de las complicaciones inherentes a una interrupción prematura, pero sin comprometer su integridad y bienestar físico, por el hecho, de mantenerlo innecesariamente dentro de un vientre que se torna cada vez más inhóspito y hostil.

Estos protocolos recomiendan que, durante el control prenatal, debe hacerse énfasis en la detección a través del interrogatorio de factores de riesgo asociados al CIR. Particularmente en lo relacionado con patologías médicas crónicas que cursen con vasculopatía, este es el caso, de la hipertensión y la diabetes. Desde el punto de vista obstétrico, hay que dirigir la atención hacia antecedentes previos de un CIR y/o de trastornos hipertensivos del embarazo. El examen físico debe hacer énfasis en la correlación de la altura uterina con la edad gestacional y en la ganancia ponderal materna. Por supuesto registrar en la historia prenatal cualquier aumento súbito y sostenido de la tensión arterial, así como, la aparición de cualquier síntoma o signo sugestivo de una preeclampsia.

La evaluación ecográfica debe incluir una valoración sistematizada de la anatomía fetal descartando la presencia de malformaciones congénitas y/o de marcadores sugestivos de aneuploidías. Se debe reportar en cada visita el peso fetal estimado y establecer el percentil según edad gestacional, utilizando nomogramas convencionales basados en la población general o idealmente tablas referenciales customizadas que tomen en cuenta la raza de la madre, sus características étnicas, paridad, peso pregestacional y sexo fetal. La recomendación actual es la de ir construyendo una curva personalizada de crecimiento ponderal cada vez que se realice un control ecográfico. Una tendencia a la desaceleración en la pendiente de esta curva de crecimiento servirá de alerta y podrá ayudar a predecir la sospecha de un CIR incluso antes de que el peso del feto se ubique por debajo del umbral patológico, es decir, del percentil 10. La cuantificación del líquido amniótico es importante pues uno de los efectos indeseados de la redistribución vascular compensatoria es el oligohidramnios, producto de la disminución de la perfusión renal del feto al ser desviada hacia otros órganos vitales.[19,20]

El *doppler* es sin duda una de las herramientas más útiles para el diagnóstico y manejo de los fetos afectados por CIR y se recomienda que un perfil hemodinámico integral debería incluir los vasos que conforman la circulación útero feto placentaria, dígase arterias uterinas, arteria umbilical, arteria cerebral media y el *ductus* venoso. En este sentido, la valoración de un aumento del valor promedio de la impedancia vascular de las dos arterias uterinas por encima de su punto de corte establecido (> percentil 95), así como, la persistencia bilateral de las muescas o incisuras protodiastólicas, presentes en las morfologías de las ondas de velocidad de flujo de ambas arterias, durante el primer y parte del segundo trimestre del embarazo, han

sido calificados como marcadores predictores de preeclampsia y/o del desarrollo de un CIR, con alta especificidad y moderada sensibilidad.

El aumento de la resistencia de la arteria umbilical en gestaciones de alto riesgo fue considerado durante años una condición subrogada para la insuficiencia placentaria relacionada con el CIR, pues el aumento patológico de la impedancia vascular de esta arteria tenía una relación directa con la magnitud de la destrucción vellositaria observada en esta patología. Se pensaba que la alteración del *doppler* en la arteria umbilical tenía un valor diagnóstico y pronóstico indiscutido, para el manejo de los fetos con CIR. Posteriormente, autores como Savchev *et al.*,[21] refutaron esta premisa, al señalar que el incremento de la resistencia umbilical solo permitía identificar adecuadamente a un grupo particular de CIR, que presentaron un inicio precoz de su enfermedad, antes de las 34 semanas de gestación. Por el contrario, en el grupo que manifestó el CIR más tardíamente, es decir, posterior a las 34 semanas, esta arteria solo exhibió un discreto aumento de su impedancia vascular, pero sin rebasar su umbral patológico (> percentil 95). Por lo tanto, el valor clínico indiscutido del uso universal del *doppler* de la arteria umbilical, para el diagnóstico de certeza de un CIR, se ha puesto en duda, particularmente en aquellos casos que surgen en el tercer trimestre del embarazo. Ahora no existe ninguna duda acerca de la utilidad de este vaso, en la valoración de casos con una insuficiencia placentaria severa, donde la presencia al *doppler* de un flujo diastólico ausente o reverso en la onda pulsada de la arteria umbilical, es una indicación formal irrefutable para la interrupción inminente del embarazo, en vista del alto riesgo asociado de acidosis y de muerte perinatal.[22]

Durante la evaluación rutinaria de una insuficiencia placentaria con velocimetría *doppler*, el estudio de la arteria cerebral media, permite identificar el comienzo de la etapa de vasodilatación cerebral o de centralización inicial, dentro del repertorio de mecanismos hemodinámicos compensatorios que el feto activa como respuesta frente a una hipoxia crónica. Hoy en día se sabe que este mecanismo de adaptación que se suponía fisiológico y aparentemente benigno, no está exento de complicaciones, pues se han reportado alteraciones en el neurodesarrollo, en aquellos neonatos y lactantes con el antecedente de CIR, que sufrieron de una vasodilatación cerebral durante su vida intrauterina.[23]

Cabe mencionar un parámetro mixto, relativamente novedoso que correlaciona la resistencia de la arteria cerebral media entre la resistencia de la arteria umbilical, el llamado índice cerebroplacentario (ICP) o también conocido como cerebroumbilical. La importancia de este índice es que un descenso en su resultado por debajo del umbral de corte patológico (< percentil 5), permite detectar los CIR, tanto de inicio precoz, como aquellos de inicio tardío. Por tal motivo, el ICP substituyó a la resistencia de la arteria umbilical como el estándar de oro para diagnosticar una insuficiencia placentaria y por ende el CIR. Además, se ha demostrado que el Índice Cerebroplacentario es un mejor predictor de un resultado perinatal adverso que sus componentes vasculares, vistos por separado.

En el CIR precoz un ICP bajo se ha asociado con: prematuridad, peso al nacer por debajo del percentil 10, mayor tasa de cesárea de emergencia por un sufrimiento fetal intraparto, bajo puntaje de Apgar a los 5 minutos, una mayor tasa de acidosis neonatal, un mayor número de admisiones a la unidad de terapia intensiva neonatal y una mayor tasa de morbi-mortalidad neonatal. Mientras que en el CIR tardío, este índice comparte con la presentación precoz una mayor incidencia de sufrimiento fetal intraparto y de la necesidad de una cesárea de emergencia, un pH bajo de cordón y una mayor tasa de admisiones a la unidad de terapia neonatal.[24]

El *doppler* del *ductus* venoso se caracteriza por una onda pulsada trifásica, que presenta dos picos, la onda "S", que corresponde a la sístole ventricular, y la onda "D", que anuncia el inicio de la diástole con el llenado pasivo del ventrículo derecho. El tercer componente, es el valle u onda "a", que marca el final de la diástole con el llenado activo del ventrículo derecho, producto de la contracción auricular. En fetos normales esta onda presenta un flujo con un patrón trifásico anterógrado durante todo el ciclo cardíaco, mientras que, en aquellos CIR con enfermedad placentaria avanzada, asfícticos e hipóxicos, donde la capacidad inotrópica del corazón fetal se ve comprometida, su volumen de eyección se reduce y el volumen ventricular al final de la sístole aumenta. Este evento fisiopatológico propio de la disfunción cardíaca en el feto, repercute en la morfología de onda de velocidad de flujo del *ductus*, ocasionando la ausencia o el reverso de la onda "a". Existe el consenso que este patrón reverso del *ductus* venoso indica un compromiso tardío del funcionamiento cardíaco, un aumento del riesgo de mortalidad perinatal y sin duda, una indicación formal para interrumpir

el embarazo y el trámite del posible ingreso del recién nacido a una unidad de terapia neonatal.[25]

Actualmente ha cobrado interés la valoración ecocardiográfica del funcionamiento del corazón fetal en fetos afectados por CIR. Es un hecho que, a diferencia de la circulación en serie del adulto, en el feto se cumple una circulación en paralelo, donde el ventrículo derecho impulsa una fracción minoritaria de su gasto hacia el lecho vascular pulmonar, mientras que el mayor porcentaje del mismo, se desvía vía *ductus* arterioso, hacia la aorta descendente, con dirección hacia el lecho vascular sistémico que incluye: vísceras, placenta y miembros inferiores. Por su parte, el ventrículo izquierdo, eyecta sangre mayoritariamente hacia las arterias coronarias, la cabeza y los miembros superiores, vía vasos supraaórticos, y el remanente confluye en el istmo aórtico con el gasto del ventrículo derecho. Por este motivo es que el gasto en la aorta descendente tiene un origen biventricular.[26]

Poniendo en perspectiva estos conocimientos fisiológicos de la circulación fetal podemos decir que uno de los principales contribuyentes de la poscarga del corazón fetal es sin duda la placenta. En fetos normales la placenta constituye un sistema vascular de baja resistencia y de alto flujo, por tanto, la poscarga es baja. Por el contrario, en el CIR, el remodelaje inadecuado de las arterias espirales por parte del trofoblasto extravellositario, ocasiona una reducción en la perfusión placentaria, que, debido a múltiples mecanismos ya mencionados, desencadena un daño de los vasos microvellositarios y, por ende, una insuficiencia placentaria. Los vasos microvellositarios, son afluentes terminales de las arterias umbilicales, por lo tanto, su colapso ocasionará un aumento progresivo de las impedancias vasculares de sus dos arterias matrices. Este aumento de la resistencia vascular umbilical, afectará a la aorta descendente y finalmente repercutirá a nivel de ambos ventrículos, ocasionando una intensificación de la poscarga, la cual, en última instancia, derivará en una disfunción cardíaca.[27]

Por estas razones se ha señalado la importancia de valorar a través de la ecocardiografía el funcionamiento adecuado del corazón en los fetos con CIR. Muchos parámetros se han propuesto para este fin. Uno de ellos es la valoración del flujo sanguíneo a través de las válvulas atrio ventriculares. Esta técnica consiste en la cuantificación con *doppler* pulsado de las ondas bifásicas E/A de llenado ventricular, las cuales valoran la función diastólica del

corazón. En fetos normales, la relación E/A es generalmente menor de "1", pero muestran un incremento constante durante la gestación, principalmente relacionado con el incremento de la onda E. Igualmente se puede estimar la función sistólica estudiando el flujo de eyección a través de las válvulas sigmoideas de los tractos de salida de las arterias aorta y pulmonar, cuantificando con *doppler* pulsado la velocidad máxima (pico sistólico) y la relación del tiempo de aceleración con el tiempo de eyección (TA/TE) de estas ondas. En estos casos los volúmenes de muestra se deben colocar inmediatamente después de las válvulas. En teoría, uno supondría que un aumento de la resistencia de los lechos perfundidos por un ventrículo se traduciría en un aumento de su pico sistólico y en una reducción del tiempo de aceleración. En el caso contrario, la reducción de la resistencia debería mostrar, más bien, un descenso de la velocidad máxima y un aumento del tiempo de aceleración. Sin embargo, este comportamiento hemodinámico no se ha logrado demostrar en fetos con CIR.[28,29]

El modo M también se ha utilizado para valorar indirectamente la función ventricular sistólica en el feto. Caben mencionar la cuantificación obtenida en un corte apical o basal de las cuatro cámaras, de la excursión longitudinal en sístole del anillo tricuspídeo o del anillo mitral, que conocemos por los acrónimos en inglés (f-TAPSE y f-MAPSE). Se ha descrito que en fetos afectados por CIR estos dos parámetros se ven reducidos.[30,31] Igualmente, la medición de la fracción de acortamiento (siglas FS del término en inglés "*Fractional Shortening*"), adquirida a partir de un corte subcostal de cuatro cámaras, donde se pueden cuantificar los diámetros del ventrículo al final de la diástole y de la sístole, y a partir de ellos, calcular un índice que expresa el porcentaje de la reducción sistólico del diámetro ventricular. La reducción de la fracción de acortamiento solo se aprecia tardíamente en los estadios finales del compromiso del CIR.[32]

Los métodos diagnósticos antes descritos valoran tardíamente, por separado, o la función diastólica o la función sistólica del corazón fetal. Recientemente cobra interés la medición del Índice de Rendimiento o Funcionamiento Miocárdico (Siglas IRM o IFM), originalmente conocido como Índice Tei. Este parámetro fue propuesto por primera vez, en 1996, por Tei *et al.*,[33] para evaluar la función cardíaca de pacientes adultos afectados por una miocardiopatía dilatada. La ventaja de este índice sobre los demás parámetros, es que permite hacer una estimación global precoz, tanto de la función sistólica, como de la diastólica, de ambos ventrículos utilizando *doppler* pulsado. El fundamento de este método es la relación

del trabajo no eyectivo del ventrículo, que incluye el tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV) y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), con el trabajo eyectivo, determinado por el tiempo de eyección (TE) sistólico.

La principal limitante del Índice Tei en el adulto fue que las mediciones no se podían realizar durante un mismo ciclo cardíaco, pues requería cuantificar tiempos del *doppler* espectral obtenidos a partir de (2) planos ecocardiográficos diferentes. En el caso del ventrículo izquierdo, en un corte se evaluaba el flujo diastólico transmitral y en el otro, el flujo sistólico transaórtico. Lo mismo aplicaba con el flujo transtricuspídeo y transpulmonar del ventrículo derecho. Aunque la técnica en el adulto se enfocó hacia ambos ventrículos, en el feto el IRM se ha limitado a valorar fundamentalmente al ventrículo izquierdo, por la ventaja anatómica de poder obtener simultáneamente en un mismo corte, y por ende en un mismo ciclo, los flujos transmitral y transaórtico.

Una modificación reciente a la técnica original (el IRM modificado) fue especificar un corte ecocardiográfico de elección y definir el posicionamiento del volumen de muestra para lograr visualizar un trazado *doppler* idóneo, que mostrara los ecos o chasquidos producidos por los movimientos de cierre y apertura de las válvulas mitral y aórtica. El objetivo era que estos chasquidos sirvieran como puntos de referencia para la medición sistematizada de los tiempos que conforman el índice. Este avance logró reducir la variabilidad y aumentar la reproducibilidad del método.[34]

La disfunción cardíaca constituye una de las complicaciones tardías, más temidas, de un feto afectado por un CIR, pues su manejo ulterior, por lo general, requiere la interrupción programada del embarazo. Su incidencia no solo repercute en el pronóstico perinatal inmediato del feto, aumentando su riesgo de muerte, sino también provoca secuelas congénitas en el corazón del recién nacido que pueden evolucionar y empeorar durante la adultez. En el CIR se ha descrito la afectación del llenado diastólico, debido a un aumento de la rigidez ventricular, que se explica por una disminución de la capacidad de distensibilidad de la fibra miocárdica, producto de la hipoxia y de la acidosis crónica ocasionadas por la insuficiencia placentaria severa. Igualmente, en el CIR se compromete el volumen de eyección sistólico, ya que el incremento progresivo de la poscarga asociado al aumento el daño vellositario, se traduce en un incremento de la resistencia vascular periférica,

contra la cual ambos ventrículos deberán enfrentarse para impulsar la sangre. Aquí también influye el deterioro en la capacidad de contractilidad de la fibra miocárdica producto de la hipoxia.

Por lo antes descrito, en vista de la necesidad de poder establecer un diagnóstico antenatal precoz de disfunción cardíaca, programar oportunamente la interrupción del embarazo y de ser factible en vida posnatal, implementar medidas correctivas, en particular en el estilo de vida, que ayuden a evitar las complicaciones cardiovasculares, que a largo plazo, aparecen durante la adultez, surge la siguiente interrogante: ¿Se alterará el índice de rendimiento miocárdico modificado en la valoración *doppler* de los fetos complicados con un crecimiento intrauterino restringido en pacientes embarazadas que acudieron al Servicio de Ecografía y de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios entre agosto y noviembre de 2020?

Justificación

No hay dudas acerca de las implicaciones que tiene el crecimiento intrauterino restringido en relación al desarrollo de un pronóstico adverso y de un aumento de la tasa de morbimortalidad perinatal. Por tal motivo, en muchos países, los entes reguladores y dispensadores de políticas de salud pública les asignan un papel prioritario a los planes de atención primaria que abordan a esta entidad. Durante el embarazo el hallazgo de un CIR constituye un factor de riesgo importante para la aparición de un óbito, de un parto pretérmino y/o de muerte neonatal. Las complicaciones neonatales inmediatas en el grupo de recién nacidos de bajo peso con insuficiencia placentaria son ampliamente conocidas. Caben mencionar: asfixia periparto, aspiración de meconio, hipoglucemia, hiperviscosidad, policitemia, hipertensión pulmonar persistente, hipocalcemia, hipotermia, trombocitopenia, enterocolitis necrotizante y falla renal. Por tales motivos estos recién nacidos deben ser tratados idealmente en una unidad de terapia intensiva neonatal, bajo supervisión de un personal médico y paramédico debidamente capacitados y con la disponibilidad de recursos tecnológicos e insumos médicos apropiados. Por supuesto, esto acarrea un aumento ostensible del coste de atención por parte del estado. A mediano plazo el CIR también tiene un impacto desfavorable en el desarrollo infantil presentándose alteraciones en el neurodesarrollo, afectación del tono muscular,

menor coeficiente intelectual, bajo rendimiento escolar, trastornos del comportamiento y del aspecto emocional.[35]

Sin embargo, las complicaciones del CIR no se restringen única y exclusivamente al feto, al recién nacido o al infante. Debemos reseñar que a nivel mundial la cardiopatía isquémica constituye una de las principales causas de muerte de la población adulta, independientemente de su sexo. En este sentido, investigaciones recientes y diversos reportes epidemiológicos han señalado que existe una clara asociación entre el CIR y un aumento del riesgo durante la adultez de presentar enfermedad cardiovascular, así como, de la probabilidad de muerte producto de esa entidad. Evidencia experimental ha demostrado que, durante el desarrollo fetal, la hipoperfusión placentaria sostenida, ocasionada por una invasión inadecuada de las arterias espirales por parte del trofoblasto, conduce a una deprivación crónica en el aporte de oxígeno y nutrientes al producto de la gestación afectado por restricción del crecimiento. Como respuesta adaptativa el feto activa progresivamente ciertos mecanismos cardiovasculares compensatorios, que pudiesen explicar estos hallazgos. Es conocido que la insuficiencia placentaria induce en el feto una reprogramación metabólica antenatal que en vida posnatal aumenta el riesgo a desarrollar una resistencia a la insulina, obesidad, la aparición del llamado síndrome metabólico e incluso el desarrollo ulterior de diabetes mellitus, consecuentemente cualquiera de estas condiciones médicas, aumenta el riesgo de morbilidad cardiovascular. Igualmente se han descrito producto del CIR, otros cambios adaptativos, que desencadenan un remodelado cardíaco, tanto morfológico como funcional, así como, de la estructura de la vasculatura coronaria, y en particular, del funcionamiento de su endotelio, lo cual condiciona en vida posnatal la aparición de una disfunción cardíaca congénita, que inicialmente se presenta en forma subclínica, pero que, al progresar los años de edad, puede empeorar y tornarse finalmente sintomática.[36,37]

Tradicionalmente la falla cardíaca fetal se define como la incapacidad del corazón para suministrar suficiente flujo sanguíneo para satisfacer los requerimientos corporales mínimos. Generalmente es un evento tardío que se infiere indirectamente en el feto por la visualización ecográfica de una cardiomegalia, la presencia de signos de hidropesía, y/o por la confirmación al *doppler* color y pulsado de una regurgitación severa de tipo holosistólica de la válvula tricuspídea, o en su defecto, por la ausencia o el reverso del componente “a” (contracción auricular) de la onda de velocidad de flujo del *ductus* venoso.

Con los equipos ecográficos de alta resolución disponibles en la actualidad, se han propuesto otros parámetros ecocardiográficos que permiten valorar la función cardíaca del corazón fetal. Se ha mencionado con anterioridad, la relación E/A durante el llenado diastólico, la fracción de acortamiento de los diámetros del ventrículo durante el ciclo cardíaco, así como, el desplazamiento anular en sístole de las válvulas tricúspide y mitral. Sin embargo, varios investigadores consideran que el IRM modificado, es un parámetro novedoso, con una técnica refinada relativamente sencilla, utilizando *doppler* pulsado en modo B, que puede ser impartida fácilmente al personal médico en formación en el área de medicina materno fetal, para la pesquisa precoz de disfunción cardíaca en fetos con factores de riesgo. Para ello es importante conocer la utilidad del método en la valoración de fetos afectados por CIR, afinar la técnica, establecer su real capacidad diagnóstica, y de ser efectivos los resultados obtenidos en esta investigación, sugerir incluir este método diagnóstico en el protocolo de vigilancia fetal de la consulta prenatal de alto riesgo de esta institución y proponer su inclusión dentro de las pautas nacionales de atención obstétrica.

Antecedentes

Ensayos clínicos en humanos han demostrado la utilidad de la valoración ecocardiográfica del índice de rendimiento miocárdico en la evaluación de pacientes embarazadas cuyos fetos están complicados por crecimiento restringido para diagnosticar la presencia de una disfunción cardíaca. La gran mayoría demostró claras diferencias entre los resultados reportados para este índice en el grupo de casos afectos con CIR en comparación con los grupos control, de fetos sanos. Una minoría, por el contrario, no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. A continuación, expondremos un recuento cronológico de los principales trabajos.

Niewiadomska-Jarosik *et al.*,[38] en 2005, compararon el IRM de un grupo de 64 fetos con CIR, con un grupo control, que incluyo 30 fetos sanos, entre las 25 a 37 semanas de gestación. Ellos concluyeron que el IRM, de ambos ventrículos, estaba aumentado en los fetos con CIR al compararlo con el grupo control. Ellos también reportaron un descenso progresivo del índice con el avance de la edad gestacional y que su valor era independiente de la frecuencia cardíaca del feto.

En 2007 Hernández-Andrade *et al.*,[39] construyeron un nomograma de valores referenciales para el IRM modificado, a partir de una muestra de 557 fetos normales, cuyas edades gestacionales oscilaron entre 19 a 39 semanas. Ellos reportaron que el IRM modificado se mantuvo prácticamente sin mayores cambios a lo largo de la gestación, obteniendo a las 19 semanas un valor promedio de 0,35 ± 0,027 (desviación estándar) y a las 39 semanas un valor de 0,37 ± 0,029. Esto represento una fluctuación de apenas 0,02 en el IRM entro los intervalos distribuidos a lo largo de las 20 semanas de la tabla. Al analizar los componentes del IRM, ellos encontraron que el TCIV se mantuvo constante a lo largo del embarazo, el TRIV tuvo más bien una tendencia hacia el aumento, mientras que, por el contrario, él TE tuvo un discreto descenso. Ellos también concluyeron que los cambios de la frecuencia cardíaca fetal no afectaban el cálculo del IRM modificado.

Crispi *et al.*,[40] en 2008, evaluaron la función cardíaca y el daño miocárdico en un grupo de fetos afectados por CIR según diferentes estadios de deterioro de la función fetoplacentaria, demostrados por *doppler* pulsado. Se estudiaron 120 fetos normales y 81 complicados con CIR. Todos fueron clasificados en (3) estadios diferentes de severidad según: la presencia, la ausencia o el reverso del flujo diastólico de la onda pulsada de la arteria umbilical. Diferentes parámetros para la evaluación de la función cardíaca de estos fetos fueron incluidos en este estudio y en particular el IRM modificado. También fueron incorporados diversos marcadores bioquímicos de daño miocárdico, como el péptido natriurético tipo B, la proteína fijadora de ácidos grasos del miocito, la troponina I y la proteína C reactiva de alta sensibilidad, practicados en unas muestras de sangre del cordón al momento de la interrupción. Ellos demostraron que en los fetos con CIR el IRM modificado aumentaba a medida que progresaba el estadio de deterioro. Igualmente concluyeron que este aumento se producía a expensas del aumento de los tres componentes de índice, dígase: TCIV, TRIV y TE. Concomitantemente también hubo un aumento progresivo de los niveles de péptido natriurético tipo B con el avance de cada estadio, mientras que la proteína fijadora de ácidos grasos del miocito, solo se elevó en el estadio 3, de mayor afectación. No hubo cambios en los tres grupos de los niveles de la troponina I o de la proteína C reactiva de alta sensibilidad. Estos autores concluyeron que los fetos con CIR presentan una disfunción cardíaca progresivo que se correlaciona con el grado de compromiso placentario y que la misma puede

ser detectada con la aplicación ecográfica del IRM y con la toma de marcadores séricos de daño miocárdico a nivel de sangre de cordón.

En 2010, Figueroa *et al.*,[41] evaluaron los cambios longitudinales de dos parámetros que valoraban la función cardíaca, el índice de flujo del istmo aórtico y el IRM, en relación con el agravamiento hemodinámico mostrado en fetos con CIR. Ellos estudiaron una cohorte de 46 con CIR, con edades gestacionales menores a 32 semanas. Entre sus conclusiones resalta que los dos parámetros valorados, en particular el IRM modificado, mostró en los fetos con CIR cambios longitudinales consistentes con el deterioro de la función cardíaca a medida que progresaba en el tiempo su compromiso hemodinámico. Ellos asomaron su utilidad como marcador ecográfico de deterioro fetal y como indicador del momento óptimo para decidir la interrupción del embarazo.

En 2011, Cruz-Martínez *et al.*[42] estudiaron los cambios secuenciales que sufre el IRM modificado en relación al istmo aórtico y el *ductus* venoso en fetos con CIR, de inicio precoz. Ellos practicaron 430 evaluaciones ecográficas longitudinales en una cohorte de 115 fetos afectados con CIR. Sus resultados revelaron que tanto el IRM modificado, como el istmo aórtico y el *ductus* venoso, mostraron un aumento relacionado con la progresión del deterioro fetal, durante las valoraciones sucesivas al *doppler* pulsado. Sin embargo, ellos reseñaron que el deterioro del IRM (> percentil 95) ocurrió más precozmente que el istmo aórtico y el *ductus* venoso, con un promedio de 26 días previos a la interrupción del embarazo. Estos investigadores concluyeron que, en el CIR de inicio precoz, tanto el IRM modificado, como el *doppler* pulsado del ismo aórtico y del *ductus* venoso, aumentaban progresivamente, pero a diferentes velocidades. Estos hallazgos servirían como bases para recomendar la utilización de estos índices como marcadores de pronóstico perinatal para el monitoreo y seguimiento de fetos con alteraciones del crecimiento.

Hassan *et al.*[43] publicaron en 2013 un estudio comparativo del IRM modificado, del TCIV, del TRIV, del TE, entre 48 fetos con un crecimiento adecuado, 11 PEG normales y 12 fetos afectados por CIR, en embarazos entre las 24 a 32 semanas de gestación. Igualmente estudiaron la correlación en los tres grupos, entre el IRM modificado y el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical, la arteria cerebral media y el *ductus* venoso, así como, de la frecuencia cardíaca fetal. Sus resultados mostraron que hubo un aumento estadísticamente

significativo del IRM entre los fetos PEG y portadores de CIR, en comparación con aquellos que presentaron un crecimiento normal. Igualmente, al analizar los componentes del IRM, por separado, el TRIV fue más largo y él TE fue más corto, en el grupo de fetos PEG y con CIR, en comparación con el grupo control con crecimiento normal. No hubo una correlación estadísticamente significativa entre el IRM y los índices de impedancia al *doppler* de la arteria umbilical, la arteria cerebral media, el *ductus* venoso y la frecuencia cardíaca, en los tres grupos en estudio. Estos autores concluyeron que en los fetos PEG y en aquellos con CIR, se produce una alteración de la función cardíaca, que tiene su inicio al final del segundo y parte del tercer trimestre. Además, que en estos fetos el IRM modificado aumentaba mucho antes de producirse las alteraciones al *doppler* de los vasos que conforman la circulación fetoplacentaria.

Bhorat *et al.*[44] en 2014, estudiaron el IRM modificado y el índice E/A, en 43 fetos portadores de un CIR y un grupo control de 43 fetos adecuados para edad gestacional, ambos en embarazadas entre 28 a 34 semanas. El grupo con CIR, a su vez, fue subdividido según el grado de compromiso de la restricción, en tres subgrupos. Uno con aumento aislado de la impedancia de la arteria umbilical sin vasodilatación cerebral, otro con, arteria umbilical aumentada y presencia de vasodilatación de la arteria cerebral media, y el ultimo, con flujo diastólico ausente o reverso de la arteria umbilical, acompañado de alteración severa del *ductus* venoso. Igualmente se buscó en el grupo con CIR, la correlación entre el IRM y la aparición de un pronóstico perinatal adverso. Los resultados de este ensayo científico demostraron que el IRM modificado fue mayor en el grupo con CIR, y, además, que su valor aumentaba progresivamente con el grado de deterioro de esta condición, y con el desarrollo de un pronóstico perinatal adverso como: muerte perinatal, encefalopatía isquémica hipóxica, reanimación neonatal, pH del cordón < 7,15, hemorragia intraventricular y el incremento de displasia broncopulmonar. Estos autores concluyeron que el deterioro del IRM se correlacionaba con la severidad del CIR y con el advenimiento de un desenlace perinatal adverso.

Pérez-Cruz *et al.*[45] en 2015, valoraron el funcionamiento cardíaco en un grupo de estudio conformado por 150 fetos con CIR y 59 PEG, ambos de inicio tardío, y lo compararon con un grupo control constituido por 150 fetos con un crecimiento adecuado para edad gestacional. En total la muestra estuvo conformada por 359 primigestas, cuyos embarazos se

interrumpieron después de las 34 semanas de gestación. Estos autores demostraron que tanto los CIR como los PEG, de inicio tardío, desarrollaron una disfunción cardíaca. Ellos sostienen que la misma se debe a un proceso de programación cardíaca que se activa independientemente del grado de compromiso al *doppler* de la circulación feto placentario. Estos cambios suscitados serian morfológicos, caracterizados por un aumento del tamaño y de la forma globular del corazón. Así como también, en su funcionamiento, caracterizados por una reducción longitudinal en la motilidad de las paredes cardíacas, vista por ecografía en modo M, y un aumento en el IRM, a expensas del aumento de la relajación isovolumétrica de los ventrículos. Estos hallazgos son consistentes con la relación de un feto pequeño para edad gestacional, independientemente de su etiología (PEG o CIR), con el aumento del riesgo cardiovascular durante la adultez.

Bhorat *et al.*[46] publico nuevamente en el 2018, otro trabajo cuyo objetivo era demostrar que el aumento del IRM, tomado durante una valoración transversal en el tercer trimestre del embarazo, funge como un marcador de pronóstico perinatal adverso en una paciente con insuficiencia placentaria estable. Esta se definió en la madre como una preeclámptica sin criterios de gravedad, que pudiera o no ameritar, única y exclusivamente, monoterapia antihipertensiva. En el feto esta condición se definió como un CIR, no complicado, caracterizado por el aumento aislado de la impedancia vascular de la arteria umbilical, sin signos de vasodilatación cerebral o de afectación del *ductus* venoso. Para este fin se estudiaron 55 embarazadas que cumplieron con cualquiera de los criterios materno y/o fetal de insuficiencia placentaria. Igualmente se estudiaron 55 casos, sin ninguna patología que actuarían como controles. Este trabajo concluyo que una medición única, de un IRM modificado aumentado (Z-score > 4,5), durante el tercer trimestre, en embarazadas portadoras de una disfunción placentaria estable, constituía un fuerte marcador para el desarrollo de un pronóstico perinatal adverso. Bhorat sugiere que este marcador, por sí solo, es un fuerte predictor de pronóstico perinatal adverso. Por lo tanto, el IRM tendría el potencial para ser incluido dentro del repertorio de parámetros de bienestar fetal utilizados, de manera rutinaria, en la vigilancia y monitorización de embarazadas con insuficiencia placentaria estable, todo lo cual, redundaría en una reducción de la tasa de morbimortalidad perinatal.

Kaya *et al.*[47] en 2019, compararon el funcionamiento cardíaco entre un grupo de 40 fetos complicados con CIR de inicio tardío, otro grupo de 40 fetos PEG y un grupo control, de

bajo riesgo, con 40 fetos adecuados para edad gestacional. La edad gestacional de las embarazadas de los tres grupos oscilo entre 34 a 40 semanas de gestación. Este investigador observó que el IRM aumento en los fetos con CIR de inicio tardío y en los PEG, en comparación con los fetos de crecimiento normal. El incremento de este parámetro cardíaco, en ambos grupos con fetos pequeños (CIR/PEG), se debió a la prolongación significativa de los tiempos de contracción y de relajación isovolumétrica, así como, del acortamiento tiempo de eyección, en comparación con el grupo control. Estos autores sostienen que el IRM aumentado puede ser considerado como un criterio diagnóstico de CIR.

Recientemente en 2020, Davutoglu *et al.*,[48] en un trabajo con metodología similar, comparó el IRM modificado en 22 CIR, de inicio precoz, con 34 fetos AEG y 51 fetos con CIR, de inicio tardío, con 32 fetos AEG. Igualmente correlacionó el IRM, de ambos grupos de CIR, con un desenlace perinatal adverso. Este autor demostró que el IRM modificado estaba aumentado tanto en los CIR de inicio precoz, como también, en aquellos CIR de inicio tardío. Sin embargo, en este estudio el IRM no tuvo correlación con un pronóstico perinatal desfavorable. Ellos concluyeron que tanto los CIR de inicio precoz como los de inicio tardío, presentan una disfunción cardíaca demostrable por un aumento del IRM modificado. Sin embargo, la alteración de este parámetro en ambos grupos fue un pobre predictor para un pronóstico adverso.

Hasta este punto, los trabajos de investigación mencionados con antelación muestran un claro incremento del IRM modificado en aquellos fetos complicados con un CIR, en comparación con aquellos que manifiestan un crecimiento adecuado. Esta disfunción cardíaca afecta por igual a los CIR de inicio precoz, a los CIR de inicio tardío y a los PEG. Igualmente se ha sugerido su utilización como marcador diagnóstico de CIR y predictor de un pronóstico perinatal adverso. Sin embargo, hay un volumen menor de ensayos científicos, que muestran resultados discordantes y desalentadores, algunos de los cuales se mencionan a continuación.

Este es el caso del trabajo de Henry *et al.*,[49] publicado en el 2018, quienes querían estimar la utilidad clínica del IRM modificado para la evaluación y seguimiento de un grupo de fetos portadores de un CIR, que presentaban alteraciones al *doppler* pulsado de la impedancia de la arteria umbilical, en embarazos simple entre las 24 a 38 semanas de gestación. En su trabajo incluyeron un grupo de 52 fetos con CIR, 38 de inicio precoz y 14 de inicio tardío.

Igualmente se seleccionaron 93 fetos con un crecimiento normal, que fungieron como grupo control. El IRM del ventrículo derecho (IRMD) y el IRM del ventrículo izquierdo (IRMI) fueron valorados en ambos grupos, así como la diferencia entre el IRMD menos IRMI, lo que se definió como el IRM Delta. Cada estudio fue complementado con la evaluación del *doppler* pulsado de la arteria umbilical, la arteria cerebral media y el *ductus* venoso. Al comparar los resultados obtenidos del IRMD, IRMI e IRM delta, de los fetos con CIR en relación con el grupo control, no hubo diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, estos autores cuestionan la utilidad del IRM como parámetro clínico para el manejo y seguimiento de los fetos complicados con un CIR.

Öcal *et al.*,[50] estudiaron en el 2019, el funcionamiento cardíaco de un grupo 40 fetos afectados por CIR y lo compararon con un grupo control de 40 fetos sanos con crecimiento normal. Las embarazadas enroladas en este estudio presentaban embarazos entre las 29 a 39 semanas de gestación. Al analizar los resultados no hubo una correlación estadísticamente significativa entre el IRM modificado de los fetos con CIR y el grupo de fetos controles. En relación a los componentes del índice, vistos por separado, el TRIV presento un discreto acortamiento, mientras que el TCIV y el TE no presentaron cambios significativos. Estos autores ponen en duda la verdadera utilidad del uso rutinario del IRM modificado para determinar disfunción cardíaca en fetos portadores de un CIR. Ellos sugieren realizar trabajos multicéntricos, estandarizar la técnica de medición y establecer ajustes técnicos del *doppler* pulsado en el equipo de ecografía utilizado, para lograr mejores resultados.

Marco Teórico

El IRM modificado es un parámetro ecocardiográfico obtenido a partir del *doppler* espectral que permite evaluar la función diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo del feto. Varios investigadores han destacado su potencial uso para valorar precozmente los cambios adaptativos que sufre el funcionalismo cardíaco fetal en embarazos de alto riesgo complicados con trastornos del crecimiento. En la metodología original propuesta por Tei *et al.*,[51] este parámetro se obtenía a partir de dos cortes axiales diferentes del corazón de un adulto. En el primer corte, se adquiría una imagen axial de cuatro cámaras y el volumen de muestra del *doppler* pulsado se colocaba en el ventrículo izquierdo por debajo de la válvula

mitral. A partir del trazado espectral de flujo transmitral se podían observar las ondas de llenado ventricular diastólico E/A, y entre el final de la onda A y el comienzo de la siguiente onda E, se cuantificaba el tiempo transcurrido desde el cierre de la válvula mitral hasta su apertura nuevamente, lo que se denominó Tiempo Cierre Apertura Mitral o TCAM. Posteriormente en el segundo corte axial se obtenía el tracto de salida del ventrículo izquierdo, aquí el volumen de muestra se colocaba después de la válvula aórtica para obtener el flujo sistólico transaórtico y en este espectro se medía el tiempo de eyección (TE), desde el inicio hasta el fin del flujo sistólico, lo que correspondería al lapso entre la apertura de la válvula aórtica hasta el cierre de la misma. El Índice Tei se calculaba dividiendo el resultado de la resta del TCAM menos él TE, dividido entre el TE. La fórmula final sería Índice Tei = (TCAM – TE) / TE. Tsutsumi *et al.*[52] fueron los primeros en utilizar el Índice Tei aplicado a fetos y paso a llamarse IRM. Estos autores reportaron una disminución de este índice en ambos ventrículos durante la gestación, con un aumento transitorio inmediatamente después del nacimiento.

Sin embargo, uno de los inconvenientes para la aplicación del IRM en la evaluación fetal residía en la diversidad de valores obtenidos, ya que, la medición se realizaba a partir de dos ciclos cardíacos diferentes y aparte, no había un consenso en relación a los puntos de reparo en los espectros pulsados para delimitar claramente los mencionados tiempos. Para superar este escollo, uno de los primeros en proponer una solución fue Friedman *et al.*[53] quien sugirió que en el feto el IRM podía ser calculado a partir de un solo corte ecográfico y por ende de un mismo ciclo cardíaco. Esto se lograba a través del abordaje axial de un corte ecocardiográfico de las cinco cámaras cardíacas, es decir, visualizando el tracto de salida del ventrículo izquierdo. El volumen de muestra se colocaría entre la válvula mitral y la válvula aórtica. El espectro *doppler* mostraría simultáneamente las ondas E/A de flujo transmitral y las ondas de eyección del flujo transaórtico. Según esta metodología se cuantificaba el TCIV desde el final de la onda A hasta el inicio de la onda de eyección, el TRIV desde el final de la onda de eyección hasta el inicio de la siguiente onda E y él TE desde el inicio hasta el final de la onda de eyección. Por lo tanto, la nueva fórmula propuesta, sería la sumatoria del tiempo de contracción isovolumétrica más el tiempo de relajación isovolumétrica, el resultado obtenido seria dividido por el tiempo de eyección. En otras palabras, el índice quedaría definido por la siguiente fórmula IRM = (TRIV + TCIV) / TE. Este autor reportó que el valor

del IRM era independiente de la edad gestacional. Otros investigadores, como Raibosson *et al.*[54] propusieron utilizar el chasquido de apertura de la válvula aórtica como punto de reparo para delimitar el inicio del TE.

La dificultad en el análisis de los resultados obtenidos en los primeros ensayos científicos publicados donde se intentó valorar la utilidad del IRM en su transición del adulto al feto, fue la no disponibilidad de una guía metodológica donde se estandarizará la técnica para la medición apropiada del índice. En vista de la innovativo de este parámetro ecocardiográfico, no había un consenso acerca de cuál era el corte ecográfico idóneo del corazón fetal, para su cuantificación. Tampoco se tenía claro, donde se debía ubicar el volumen de muestra para obtener una onda pulsada apropiada, y una vez obtenido el espectro *doppler*, tampoco se conocían cuáles eran los puntos de reparos recomendados para cuantificar los tiempos: de contracción isovolumétrica, relajación isovolumétrica y eyección, que conformaban el IRM. Por estos motivos, la literatura publicada en un inicio reportó resultados con mucha variabilidad interobservador. Como consecuencia las conclusiones en algunos de estos trabajos resultaron discordantes. Por esta razón no había claridad acerca de los alcances clínicos del IRM, como herramienta para la monitorización y seguimiento de embarazos complicados con insuficiencia placentaria y CIR.

No fue sino hasta el 2005, cuando el grupo de Hernández-Andrade *et al.*,[55] recomendaron que, en un corte ecográfico axial de cinco cámaras cardíacas, el volumen de muestra del *doppler* pulsado, debería colocarse a nivel del ventrículo izquierdo en la pared medial de la aorta ascendente, por debajo de la válvula aórtica y por encima de la valvular mitral. La ventaja de esta estrategia es que las ondas pulsadas obtenidas van a incluir simultáneamente los chasquidos de cierre y apertura de ambas válvulas. Es así como estos autores proponen un IRM modificado, donde el TCIV está delimitado en el espectro *doppler*, por el chasquido de cierre de la válvula mitral y el chasquido de apertura de la válvula aórtica, el TRIV está definido por el chasquido de cierre de la válvula aórtica y el chasquido de apertura de la válvula mitral. Mientras que él TE se extiende desde el chasquido de apertura hasta el chasquido de cierre de la válvula aórtica. Aquí cabe mencionar que los chasquidos de cierre de la válvula mitral y de la válvula aórtica presentan unas espigas reflejas en escalas opuestas a la dirección del cierre del chasquido.

Debemos recordar que los fetos afectados por CIR, pueden presentar durante su evolución un deterioro paulatino, que muchas veces se acompaña de disfunción cardíaca. Se sabe que el daño microvellositario presente en la insuficiencia placentaria, acarrea una acentuación de la impedancia vascular placentaria, que es uno de los principales contribuyentes de la resistencia vascular sistémica de la circulación fetal. El impacto hemodinámico de este evento se traduce en un aumento progresivo de la poscarga. La poscarga es el principal determinante del volumen sistólico de eyección y del gasto cardíaco biventricular del feto, de tal manera, que cualquier factor que se oponga al vaciamiento ventricular durante la eyección, finalmente limitará la función sistólica de los ventrículos. Igualmente hay que mencionar que en los estadios graves de la insuficiencia placentaria se produce una hipoxia crónica y una reducción importante del ingreso de nutrientes, factores que repercuten de manera sinérgica en la capacidad inotrópico de la fibra miocárdica fetal, la cual ve reducida su contractilidad.[56]

No solo la función sistólica del feto con CIR se compromete durante la insuficiencia placentaria, también lo hace la función diastólica con la reducción del llenado ventricular. Aquí debemos recordar que al comienzo del embarazo existe una rigidez habitual de la fibra miocárdica del ventrículo, que lo hace menos distensible y menos susceptible a ser llenado de manera pasiva. Este patrón se refleja claramente en el *doppler* espectral de los fetos pretérminos, como un índice de flujo posmitral E/A menor de "1". A edades gestacionales lejos del término, durante la primera etapa de la diástole del ciclo cardíaco, se produce un llenado pasivo temprano (corresponde a la onda E del vocablo inglés "*Early*"), de poca magnitud y velocidad, debido a la rigidez de la pared ventricular que se opone al llenado, esto se explica por una fibra muscular inmadura y poco elástica. Durante la segunda etapa de la diástole, se produce un llenado activo tardío (corresponde a la onda A del vocablo inglés "*Active*"), de mayor calibre y velocidad, donde la sangre que queda remanente del llenado pasivo es eyectada por la contracción auricular para terminar de llenar al ventrículo. A medida que avanza la edad gestacional, el ventrículo sufre un proceso lento de maduración, donde la fibra miocárdica se torna progresivamente más elástica y flexible, propiedad que le confiere una mayor distensibilidad y favorece al llenado pasivo. Por tanto, a medida que nos acercamos al término de la gestación, el índice E/A aumenta y se aproxima paulatinamente a un valor de "1". En fetos afectados por un CIR, producto de la hipoxia crónica, este último

evento no se produce, hay un retardo en el proceso de maduración y en el aumento de la elasticidad de los ventrículos, estos se mantienen rígidos, endurecidos y menos complacientes al llenado ventricular pasivo. Finalmente, el volumen de sangre al final de la diástole se ve reducido y se compromete la precarga y por ende la función diastólica del corazón.[57]

El IRM modificado es un parámetro ecocardiográfico no invasivo útil para la evaluación global precoz, tanto de la función sistólica como de la diastólica del ventrículo fetal. Por tanto, su aplicación clínica lógica estaría dirigida a pesquisar fetos complicados con CIR, que pudiesen estar comprometidos antes del término por una disfunción cardíaca y que pudiesen ameritar según su grado de afectación, una interrupción prematura para evitar el riesgo de morbimortalidad perinatal. También desde el punto de vista epidemiológico el diagnóstico de una disfunción cardíaca antenatal ubica a ese recién nacido en un grupo particular con riesgo potencial aumentado a desarrollar complicaciones cardíacas y metabólicas durante su adultez y por tanto ameritarán un seguimiento médico de su estado cardiovascular a largo plazo. En teoría, la disfunción sistólica ventricular en el IRM modificado estaría definida por una prolongación del TCIV, acompañada de un acortamiento del TE. Mientras que la disfunción diastólica, estaría representada por una prolongación del TRIV.[58]

Hernández-Andrade *et al.*[52] lograron la estandarización de la técnica con la incorporación de los chasquidos como puntos de reparo en el trazado espectral para el cálculo del IRM. Este hecho permitió reducir la variabilidad intra e interobservador que hasta ese momento se le adjudicaba al método y aumentó la reproductibilidad de los resultados obtenidos. Igualmente, estos autores demostraron, contrariamente a lo descrito por Tsutsumi *et al.*,[55] que los valores del IRM modificado del ventrículo izquierdo, presentaban un ascenso, discreto pero sostenido, a partir de las 19 semanas de gestación. Esta tendencia en fetos normales podía ser explicado por un aumento del TRIV y un descenso del TE. Mientras que el TCIV permanecía constante. Van Mieghem *et al.*[59] mostraron que el IRM modificado se correlaciona bien con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del feto, con la ventaja de presentar menos variabilidad intra e interobservador, validando así el uso rutinario del IRM durante la realización de una ecocardiografía fetal funcional. Como dato interesante, estos autores no consiguieron ningún cambio en los valores del IRM en relación con la edad gestacional.

En fetos con CIR, Crispi *et al.*,[40] mostraron que a medida que empeoraban los estadios de deterioro de la insuficiencia placentaria según el *doppler* pulsado, el IRM modificado también aumentaba de manera más pronunciada de lo normal. Este aumento también se correlacionó con una mayor incidencia de óbitos fetales. Estos hallazgos se explican por el desarrollo de una disfunción cardíaca subclínica en el feto afectado, la cual compromete tanto a la función diastólica como sistólica, a expensas de la alteración de los tres tiempos involucrados en su cálculo, es decir, TCIV, TE y TRIV.

Objetivo general

Caracterizar el comportamiento del índice de rendimiento miocárdico modificado en la valoración *doppler* de los fetos complicados con crecimiento intrauterino restringido en pacientes embarazadas que acudieron al Servicio de Ecografía y de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios entre agosto y noviembre de 2020.

Objetivos específicos

1. Detallar los valores en el tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV), tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) y el tiempo de eyección (TE) sistólico, para la estimación del índice de rendimiento miocárdico modificado (IRM) en fetos según edad gestacional.
2. Describir los valores del índice de rendimiento miocárdico modificado (IRM) en fetos según edad gestacional.
3. Comparar los valores del índice de rendimiento miocárdico modificado con los resultados de otros parámetros al *doppler* de la circulación útero feto placentaria.

Aspectos éticos

A todas las pacientes incluidas se les explicó los objetivos de la investigación y se les solicitó un permiso verbal para su participación. A quienes aceptaron, se les presentó un formulario de consentimiento informado para su firma (Anexo 1). Con ello se respetó el principio bioético de autonomía, ya que, la paciente decidió voluntariamente si deseaba o no participar en el estudio.

Los principios de beneficencia y no maleficencia se cumplieron, ya que, no se realizó ninguna prueba invasiva o se indicó ningún tratamiento farmacológico que pudiera afectar de alguna manera a la madre o a su feto. Igualmente, los resultados de la evaluación ecográfica, no fueron informados al personal de Sala de Partos, de manera que no influyera en la conducta obstétrica final. Sin embargo, en caso de detectarse alguna anormalidad en la evaluación fetal, que requiriera una resolución obstétrica oportuna, se le informó al equipo médico tratante para que tomaran las medidas pertinentes.

El principio de justicia social se respetó porque todas las pacientes tuvieron igual oportunidad de participar, sin ninguna discriminación diferente a los criterios de inclusión o exclusión, previamente establecidos. Además, los resultados de la investigación, podrán servir de base para incluir la valoración ecocardiográfica del IRM modificado en las evaluaciones futuras de fetos con CIR, como parte de un nuevo protocolo de atención antenatal.

MÉTODOS

Tipo de estudio

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

Población y muestra

La población estuvo conformada por todas las pacientes embarazadas que acudieron a los servicios de Medicina Materno Fetal o Ecografía de la Maternidad Concepción Palacios entre agosto y noviembre de 2020. Entre ellas se seleccionó una muestra no probabilística intencional de 30 pacientes que conformaron el grupo de casos, según los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico ecográfico de crecimiento intrauterino restringido (CIR). Debe cumplir cualquiera de los siguientes dos criterios:
   1.1. PFE < percentil 3.
   1.2. PFE entre el percentil 3 y el percentil 10, acompañado de insuficiencia placentaria demostrada al *doppler* pulsado por:
      a) Promedio de los índices de pulsatilidad de las arterias uterinas (Prom. IP AUt) > percentil 95.
      b) Índice cerebro placentario (ICP) < percentil 5.
2. Embarazos entre las 24 semanas hasta las 42 semanas de gestación.
3. Realización de un perfil hemodinámico *doppler* de la circulación útero feto placentaria.
4. Realización de una ecocardiografía básica extendida con medición del índice de rendimiento miocárdico modificado.
5. Resolución obstétrica realizada en la Maternidad Concepción Palacios.
6. Valoración posnatal por el Servicio de Neonatología o de Pediatría.

Criterios de exclusión

1. Presencia de una aneuploidía cromosómica, de un defecto estructural o de una infección perinatal.
2. Parto en una institución diferente a la Maternidad Concepción Palacios.

Adicionalmente, se seleccionaron otras 30 pacientes de bajo riesgo, que constituyeron el grupo de control, con un crecimiento fetal adecuado, es decir, con pesos estimados dispuestos entre los percentiles 10 al 90, parar su edad gestacional y valores al *doppler* de la circulación útero feto placentaria en rangos de normalidad.

Procedimientos

Una vez seleccionada la paciente, previa obtención del consentimiento informado, se le solicitó responder un cuestionario donde se inscribieron datos clínicos pertinentes a la investigación, los cuales fueron registrados en una ficha de recolección (Anexo 2). La edad gestacional fue calculada con base a la fecha de última menstruación (FUM) y se corroboró con una evaluación ecográfica del primer trimestre que incluyó la medición de la longitud cráneo rabadilla (LCR). Se aceptó una diferencia hasta de 6 días entre ambas medidas, de ser mayor o igual a 7 días, se realizó la corrección pertinente de la edad gestacional. Posteriormente a la paciente se le realizó una evaluación obstétrica transabdominal, utilizando para ello un ecógrafo *General Electric* (GE) Logiq 7, con un transductor convexo multifrecuencial de 3,5 a 5,0 MHz o un equipo *Hitachi Arietta* S70 con un transductor convexo de 1,0 a 5,0 MHz.

Una vez en posición de decúbito dorsal, se aplicó un gel de trasmisión en la región abdominal y se procedió a realizar el estudio. Inicialmente se practicó un escaneo pormenorizado de la anatomía fetal para descartar cualquier malformación estructural. Seguidamente, se realizó una biometría fetal, que incluyó diámetro biparietal (DBP), circunferencia cefálica (CC), circunferencia abdominal (CA) y longitud del fémur (LF). Utilizando los nomogramas antropobiométricos convalidados en la institución.[60] Se determinó el peso fetal estimado mediante la fórmula de Hadlock *et al.*, que incluyó en su cálculo las medidas biométricas antes descritas.[61] Se estableció el percentil de crecimiento ponderal fetal según la edad gestacional. Finalmente se realizó una valoración de la velocimetría *doppler* de la circulación

útero feto placentaria, que incluyó: los índices de pulsatilidad de ambas arterias uterinas, de la arteria umbilical, de la arteria cerebral media, y del *ductus* venoso, siguiendo las recomendaciones de la *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (ISUOG).[62] Se calculó el Índice Cerebroplacentario dividiendo la impedancia de la arteria cerebral media entre la impedancia de la arteria umbilical. Se utilizaron como referencias los nomogramas de los percentiles de los diferentes índices de pulsatilidad de los vasos, según edad gestacional, avalados en la institución.[63-66]

Posteriormente se realizó una evaluación ecocardiográfica básica extendida en modo B con el apoyo de *doppler* color pulsado. Se utilizó la programación preestablecida, que los fabricantes de los equipos *General Electric* e *Hitachi* le asignan por defecto a una valoración de ecocardiografía fetal. Las mediciones se realizaron en ausencia de movimientos corporales y respiratorios del feto, así como, de una apnea voluntaria de la madre, si fuera necesario. Se obtuvo un corte axial de 5 cámaras cardíacas, según la técnica de Yagel *et al.*,[67] donde se apreció el tracto de salida de la aorta ascendente. Este corte se logró idealmente desde un abordaje apical o basal del corazón, para garantizar que el ángulo de isonación fuera menor a 20°. Se realizó la medición del IRM modificado, según la técnica descrita por Hernández-Andrade *et al.* en 2005.[55] Para ello, se configuró el *doppler* espectral, con una sola zona focal, se ajustó el filtro de pared a 200 Hz y se asignó un volumen de muestra de 3 mm. Este volumen fue colocado dentro del ventrículo izquierdo, cerca de la pared medial de la aorta ascendente, por debajo de la válvula aórtica y por encima de la válvula mitral, para incluir simultáneamente los ecos correspondientes a los movimientos de ambas válvulas (Anexo 3). Se fijó una velocidad de barrido de las ondas de 15 cm/s. El espectro del *doppler* pulsado obtenido en esta locación, debía mostrar las ondas bifásica E/A en escala negativa, correspondientes al flujo transmitral. Igualmente, las ondas monofásicas en escala positiva, correspondientes al flujo transaórtico. Se debía hacer énfasis en este momento de reducir la ganancia del modo B hasta una escala cercana a 60, antes de realizar las mediciones, esto con el fin de resaltar los chasquidos valvulares que sirven como puntos de referencia. En el trazado del *doppler* espectral obtenido se cuantificaron en milisegundos (ms) el TCIV, delimitado por el pico del chasquido de cierre de la válvula mitral y el pico del chasquido de apertura de la válvula aórtica, y el TRIV enmarcado por el pico del chasquido de cierre de la válvula aórtica y el pico del chasquido de apertura de la válvula mitral. Igualmente, se debió

medir el TE, que se extiende desde el pico del chasquido de apertura hasta el pico del chasquido de cierre de la válvula aórtica (Anexo 4). El IRM modificado fue calculado en base a la siguiente fórmula: IRM = (TCIV + TRIV) / TE (Anexo 5). Se tomaron dos medidas del IRM modificado a partir del mismo trazado espectral (mismo ciclo cardíaco), pero incluyendo ondas pulsadas diferentes, seleccionando aquellas que mostraron los chasquidos con mayor claridad. Se establecieron los percentiles del IRM según edad gestacional, utilizando el nomograma propuesto por Hernández-Andrade *et al.*,[39] considerando como patológicos aquellos resultados mayores al percentil 95. Las imágenes obtenidas fueron respaldadas en el disco duro del equipo de requerirse una reevaluación posteriormente.

Al momento de la resolución del embarazo, todos los fetos fueron valorados por un médico especialista en neonatología o en su defecto por un médico pediatra. Se corroboró el diagnóstico ecográfico presuntivo de CIR, con la valoración del percentil del peso del recién nacido en relación con su edad gestacional. Aquel neonato con calificativo antenatal de CIR que no presentase un peso posnatal por debajo del percentil 10, fue excluido del grupo de casos.

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, así como 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). A partir de las asociaciones obtenidas, se calcularon las razones de probabilidad u *odds ratios* (OR), que midieron la asociación entre la variable dependiente y cada variable explicativa. 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

Se evaluó en total 60 gestantes, divididas en (2) grupos (casos y controles). Treinta gestantes eran portadoras de un embarazo con un crecimiento fetal adecuado y las otras treinta gestantes de un feto con un crecimiento intrauterino restringido.

La tabla 1 muestra las características generales de las gestantes en ambos grupos, en cuanto a edad, número de gestas, paras, cesáreas y abortos, así como, de la edad gestacional del embarazo para el momento de la evaluación.

Se observó que no hubo diferencias significativas entre los grupos estudiados, por lo cual se pudo afirmar que ambos grupos fueron homogéneos, de manera que estas variables no influyeron en los resultados del estudio.

Las pacientes incluidas en la muestra tenían, en general, una edad promedio aproximada de 31 años, con un rango entre 16 a 42 años. Asimismo, se pudo observar que la edad gestacional si fue diferente entre ambos grupos, estando en promedio tres semanas más elevadas en los fetos con crecimiento intrauterino restringido (32,0 ± 4,0 semanas), en relación a aquellos con un crecimiento normal (29,3 ± 3,3 semanas). Sin embargo, esta diferencia no se consideró una variable confusora para este estudio.

La distribución de los valores de IRM según la alteración del crecimiento fetal y discriminados por edad gestacional, se pudo detallar en la tabla 2. Se observó un incremento estadísticamente significativo ($p<0,005$) en los valores del IRM modificado, en aquellos fetos con crecimiento restringido, independientemente de la edad gestacional.

Se aplicó un test de independencia de Chi cuadrado (X^2) para evaluar la relación entre los percentiles de IRM y la edad gestacional en los 30 fetos con crecimiento restringido (tabla 3). Se encontró una diferenciación significativa entre estas variables ($X^2 = 10,97$; $p= <0,001$), ya que, la mayoría de fetos con un IRM patológico (> percentil 95), tendieron a encontrarse antes de las 34 semanas (80 % de los casos), con mayor significancia entre las 29 a 33 semanas. Por el contrario, el 73,3 % de los fetos que reportaron un IRM normal, presentaron una edad gestacional mayor o igual a 34 semanas.

Se calculó la razón de probabilidad u OR para esta última asociación. Estos valores mostraron que existía 11 veces más probabilidad de tener un IRM patológico en aquellos fetos

restringidos que tienen menos de 34 semanas, en comparación con aquellos que tienen 34 o más semanas de gestación (OR = 11,0; IC 95 % = 1,99 – 60,5).

En la tabla 4, se muestran los valores promedio y desviación estándar del IRM, considerando el percentil de peso fetal, así como la edad gestacional. En los fetos cuya edad gestacional se encontraba por debajo de las 34 semanas, no se pudo realizar la prueba ANOVA de una vía para comparar las medias de los 3 grupos percentilares de peso fetal estimado, ya que, en la categoría "< P_3" sólo se ubicó un sujeto. A pesar de esto se pudieron comparar los dos primeros grupos utilizando la prueba T de Student, encontrando que aquellos cuyo peso fetal estimado se encontraba entre P_9 y P_3 tuvieron valores significativamente más altos que el grupo con un peso fetal normal. En los fetos con 34 o más semanas de gestación, así como, en el grupo que incluyó a todos los fetos independientemente de su edad gestacional, se encontró que los valores de IRM fueron significativamente mayores en aquellos fetos cuyos pesos estimados se ubicaron por debajo del percentil 10, englobando en este grupo, también a aquellos casos con pesos menores al percentil 3.

Se realizó el cálculo de la razón de probabilidad u OR para la asociación entre el peso fetal estimado y los percentiles de IRM. Se encontró que los fetos con bajo peso (< percentil 10) tenían 61 veces más probabilidad de tener un valor de IRM patológico (> percentil 95) en comparación con sus pares con peso normal (OR = 61,0; IC 95 % = 3,48 – 108,86).

Los tres componentes que conforman al IRM (TCIV, TRIV y TE) también fueron evaluados y se presentaron en la tabla 5, comparados por alteración del crecimiento fetal y edad gestacional. En líneas generales, se encontró que los valores de TCIV y TRIV se incrementaron y que él TE, estuvo reducido, de forma significativa, en todos los fetos con crecimiento restringido, independientemente de la edad de embarazo. Al discriminar los grupos por edad gestacional, hubo dos excepciones a esta tendencia. La primera se presentó en las gestantes entre 24 y 28 semanas, cuyos fetos restringidos presentaron únicamente un incremento del TRIV y una reducción del TE. La segunda en el grupo entre 34 a 33, donde solo hubo una reducción aislada del TRIV.

La tabla 6 muestra la comparación entre los valores de IRM con los parámetros *doppler* utilizados para valorar las impedancias de la circulación útero feto placentaria en los fetos con crecimiento intrauterino restringido. Para cada parámetro *doppler* se comparó los IRM

del grupo cuyos valores de impedancias estaban patológicos, con aquellos, cuyos resultados reportaron percentiles dentro de limites normales. No se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, para los valores de índice de pulsatilidad promedio de la arteria uterina, índice de pulsatilidad de la arteria umbilical e índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media. En el caso del *ductus* venoso, no se pudo calcular una diferencia, ya que ningún feto se ubicó en el rango patológico para este indicador. El IRM resultó ser estadísticamente más elevado en aquellos fetos restringidos que presentaron un índice cerebroplacentario alterado (< percentil 5).

En la tabla 7, se presenta la asociación entre los percentiles de IRM y las alteraciones del *doppler* útero feto placentario en fetos con crecimiento restringido. En este caso, la prueba Chi cuadrado (X^2) no halló una asociación estadísticamente significativa entre estas variables, indicando que las alteraciones en los distintos parámetros *doppler* utilizados para evaluar la insuficiencia placentaria no se correlacionaron con las categorías de un IRM normal (≤ percentil 95) o de uno patológico (> percentil 95).

DISCUSIÓN

El crecimiento intrauterino restringido es una causa importante de morbimortalidad perinatal y de secuelas a corto y mediano plazo, extendiéndose algunas, incluso hasta la vida adulta. En esta investigación se partió de la premisa que la principal etiopatogenia de esta entidad es el desarrollo de una insuficiencia útero feto placentaria. La insuficiencia placentaria impacta directamente sobre la hemodinamia fetal, desencadenando cambios compensatorios, que intentan paliar esta afectación. En el marco teórico de esta investigación, autores como Bahtiyar *et al.*[56], destacan como el deterioro progresivo del árbol microvellositario, causante de la insuficiencia, repercute directamente sobre el funcionalismo global cardíaco, afectando tanto la precarga, como la poscarga. El corazón del feto con CIR, debe ir aumentando la fuerza de contracción miocárdica para intentar impulsar sangre hacia el árbol vascular placentario comprometido. En estadios avanzados de afectación placentaria, la función sistólica del corazón fetal se podrá ver deteriorada. Pero también, producto de esta misma insuficiencia placentaria y de la falta de un intercambio gaseoso materno fetal apropiado, se produce el establecimiento de un estado sostenido de hipoxia crónica. Esta condición hostil conlleva a un enlentecimiento del proceso natural de maduración de la fibra miocárdica ventricular, mermando su capacidad de distensibilidad y preservando la rigidez propia de su inmadurez, lo cual reduce ulteriormente su capacidad de llenado. Por tanto, la función diastólica, también se verá comprometida. El IRM modificado parece tener una ventaja diagnóstica prometedora, pues tiene la capacidad de poder detectar simultáneamente, tanto la disfunción diastólica, como la disfunción sistólica, en fetos con restricción. En esta investigación se logró demostrar como existe un incremento estadísticamente significativo del IRM en los fetos portadores de un CIR, al compararlos con aquellos que presentaron un crecimiento normal. Estos hallazgos concuerdan con los resultados reportados previamente por Niewiadomska-Jarosik *et al.*,[38] Davutoglu *et al.*,[48] Crispi *et al.*,[40] Hassan *et al.*[43] y Bhorat *et al.*[44]

Estos autores propusieron estudios de casos y controles, al igual que la presente investigación, donde se compararon los resultados del IRM modificado en fetos con un crecimiento adecuado y aquellos complicados con restricción intrauterina. Niewiadomska-Jarosik *et al.*,[38] valoró 64 CIR y 30 fetos normales, entre 25 a 37 semanas de gestación. Davutoglu *et al.*,[48] incluyó 73 CIR y 34 fetos sanos, entre 27 a 37 semanas. Ambos estudios

incluyeron casos con características generales similares a la muestra seleccionada en esta investigación, y donde se valoró CIR, tanto de inicio precoz como tardío. Crispi *et al.*,[40] Hassan *et al.*[43] y Bhorat *et al.*,[44] incluyeron muestras con mayor número de pacientes, sin embargo, su enfoque se dirigió fundamentalmente a fetos con CIR de inicio precoz, donde se esperaba un mayor compromiso placentario, en comparación con aquellos de inicio tardío.

Igualmente, se intentó comprobar si el incremento del IRM, era mayor, en la medida que la tendencia de la curva de crecimiento ponderal fetal presentaba un mayor declive y deterioro. Los resultados de esta investigación arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre los fetos con crecimiento adecuado, es decir, con un percentil mayor o igual al 10, al compararlos con todos aquellos que presentaron un bajo peso estimado menor al percentil 10. Sin embargo, cuando se intentó discriminar entre los fetos restringidos con pesos entre percentil 3 a 9, y aquellos con compromiso más grave, por debajo del percentil 3, no se encontraron diferencias significativas.

Al analizar por separado los componentes que conforman el índice de rendimiento miocárdico, hubo una prolongación significativa del tiempo de contracción isovolumétrica y del tiempo de relajación isovolumétrica, así como, un acortamiento del tiempo de eyección, en todos los fetos con restricción del crecimiento, independientemente de su edad gestacional. Dato similar al reportado por Kaya *et al.*,[47] con la salvedad, que este autor describió este resultado solo para CIR de inicio tardío. Al discriminarlos por edad gestacional, en el grupo entre 24 a 28 semanas, hubo una prolongación significativa del TRIV y un acortamiento del TE. En el grupo entre 29 a 33 hubo una prolongación del TRIV y del TCIV, con un acortamiento del TE. Mientras que en los fetos mayores de 34 semanas solo hubo una prolongación del TRIV. Estos resultandos fueron concordantes con los reportados por Hassan *et al.*,[43] quienes concluyeron que en los fetos afectados por CIR de inicio precoz, se produce una alteración de la función cardíaca, que tiene su inicio al final del segundo y parte del tercer trimestre. En la muestra seleccionada los cambios fueron más significativos en embarazos menores a 34 semanas, donde hubo afectación global de la función sistólica, representado por una prolongación del TCIV y un acortamiento del TE, y de la función diastólica, reflejado por la prolongación del TRIV. Por el contrario, en los embarazos mayores a 34 semanas, solo se produjo una prolongación significativa del componente diastólico, es decir, TRIV.

Estos cambios precoces en el funcionamiento cardíaco, sugieren que en fetos con un CIR de inicio precoz (< 34 semanas), donde la insuficiencia placentaria se hace clínicamente evidente desde mediados del segundo trimestre y evoluciona de manera progresiva con afectación escalonada de los vasos útero feto placentarios, tornándose severa, mostrarían simultáneamente un aumento precoz del IRM, afectando tanto, la función diastólica como sistólica del feto restringido. Por el contrario, en aquellos fetos, donde el proceso de restricción se inicia más tardío, a partir de las 34 semanas, la insuficiencia placentaria tiene un curso más solapado, sin cambios sustanciales en las impedancias de los vasos fetoplacentarios, y, por tanto, también con cambios mucho más sutiles en el IRM.

La suposición por la cual el incremento del IRM es mayor en CIR de inicio precoz, en comparación, con aquellos de inicio tardío, se hizo más evidente, cuando se valoró el grupo de fetos restringidos, con valores del IRM, francamente patológicos, es decir, aquellos cuyos valores reportados superaron el percentil 95 (n=15). Los fetos con un IRM mayor al percentil 95, se ubicaron mayoritariamente por debajo de las 34 semanas, constituyendo un 80 % de los casos patológicos. Esta asociación fue particularmente significativa, en el grupo entre las 29 a 33 semanas. De hecho, la razón de probabilidad calculada para este grupo, mostró que existía 11 veces más probabilidad de tener un IRM patológico en fetos restringidos menores a las 34 semanas. Estos hallazgos fueron similares a los reportados por Bhorat *et al.*,[44] quienes resaltaron la importancia de valorar oportunamente la función cardíaca con el IRM modificado, cuando la restricción de crecimiento se inicia precozmente, ya que el comportamiento típico de estos fetos muestra una insuficiencia placentaria con un curso natural, de deterioro escalonada y progresivo, y un mayor impacto sobre la función cardíaca.

Otro aspecto que fue valorado en este trabajo fue la correlación entre el IRM, en fetos con CIR, con otros parámetros *doppler* utilizados para valorar las impedancias de los vasos de la circulación útero feto placentaria. Se pudo observar que existe una correlación estadísticamente significativa entre el incremento de este índice cardíaco y la alteración patológica del índice cerebroplacentario, es decir, valores por debajo del percentil 5. Este hallazgo es importante porque durante mucho tiempo el estándar de oro para el diagnóstico de insuficiencia placentaria en un feto con CIR fue el incremento de la impedancia de la arteria umbilical por encima del percentil 95. El inconveniente de haberse adoptado a la arteria umbilical como un criterio diagnóstico definitivo se produjo al valorar fetos con una

restricción tardía del crecimiento y portadores de una insuficiencia placentaria leve, donde este parámetro *doppler*, por lo general, es normal. Esto motivó a muchos investigadores a desviar su mirada hacia otros parámetros, que ofrecieran una mejor sensibilidad y un valor predictivo positivo mayor, para el diagnóstico de la restricción de crecimiento fetal. Es así como Savchev *et al.*,[21] propusieron adoptar como nuevo estándar diagnóstico el índice cerebroplacentario, pues su alteración, permite identificar todos los fetos con CIR, independientemente del momento de su instalación, sea precoz o tardía. Por tanto, a partir de esta correlación estadística, parecería útil incluir la valoración del IRM modificado, en el estudio de un feto de bajo peso, con sospecha de un CIR, como complemento para alcanzar un diagnóstico definitivo, cuando el índice cerebroplacentario al *doppler* este alterado. Esta sugerencia seria independiente del momento de aparición de la enfermedad.

Subsiguientemente se intentó valorar cual parámetro *doppler* de la circulación útero feto placentaria se correlacionaba mejor con un IRM patológico (> percentil 95). En los resultados no se demostró una asociación significativa entre el IRM patológico con ninguno de los parámetros vasculares estudiados. Estos resultados fueron similares a los reportados por Henry *et al.*,[42] quienes estudiaron 93 fetos con crecimiento normal y 52 complicados con CIR, tanto precoz como tardío, y al igual que el estudio actual no encontró asociación significativa entre el IRM patológico y ninguno de los parámetros circulatorios valorados a través del *doppler*. Sin embargo, debemos mencionar que otros autores, como Cruz-Martínez *et al.*,[42] han señalado que, en estadios avanzados de la insuficiencia placentaria, el patrón de incremento del IRM, muestra un paralelismo al *ductus* venoso, cuando este vaso presenta impedancias vasculares crecientes, aunque ellos recalcan que la velocidad de progresión mostrada por ambos parámetros es diferente. Siendo el incremento del valor del IRM, mucho más precoz, que aquel demostrado por el *ductus* venoso. La muestra de esta investigación estuvo conformada en su mayoría por casos de CIR con una insuficiencia placentaria, de leve a moderada. No se logró incluir ningún feto con insuficiencia severa, y, por lo tanto, el IRM no se pudo cotejar con un índice de pulsatilidad patológico para el *ductus* venoso o con una alteración cualitativa de su onda, como un flujo ausente o reverso. Si hubo reporte de valores patológicos del IRM, que aparecieron precozmente en algunos fetos restringidos antes de las 34 semanas, durante la evolución de su insuficiencia placentaria, pero que no se

correlacionaron significativamente con los otros parámetros del *doppler*, diferentes al *ductus* venoso.

Finalmente, en la presente investigación se calculó la razón de probabilidad (*Odd ratio*) para la asociación de un feto de bajo peso (aquel con un peso estimado por ecografía menor al percentil 10) y la presencia de un IRM modificado patológico. Los hallazgos encontrados demostraron que un feto de bajo peso, sospechoso de ser portador de un CIR, tenía 61 veces más probabilidad de presentar un IRM alterado, y, por tanto, de una disfunción cardíaca, en comparación con aquellos fetos que presentaban un crecimiento ponderal fetal adecuado. Este resultado, es importante, desde el punto de vista del pronóstico a largo plazo, pues autores como Crispi *et al.*[36] y Pérez-Cruz *et al.*,[45] han discutido como en un feto con restricción del crecimiento, complicado con una disfunción cardíaca, se produce un remodelaje estructural del corazón. Este remodelaje forma parte de los distintos cambios adaptativos, tanto metabólicos, como funcionales, que activa el feto, de manera sostenida, en un intento por adecuarse a la presencia de un microambiente intrauterino, que le es cada vez más adverso. Ulteriormente, estos cambios se harán permanentes y terminan por generar una reprogramación congénita del funcionamiento cardiometabólico del feto restringido. Esta reprogramación fetal puede acarrear graves consecuencias cuando estos recién nacidos alcanzan la vida adulta, pues se ha descrito en estos individuos, un aumento en el desarrollo de diabetes, dislipidemia, hipertensión crónica y un mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular.

Finalmente, basado en los resultados obtenidos a partir de esta investigación se puede concluir que, dentro de la valoración integral de una madre con un feto sospechoso de crecimiento intrauterino restringido, se recomienda incluir aparte de su medición biométrica, de su valoración anatómica, de variables biofísicas y de la realización de un perfil hemodinámico *doppler*; un ecocardiograma fetal que incluya la medición sistemática del IRM modificado, particularmente en aquellos casos que presenten un CIR de instauración precoz. Si el feto en escrutinio presenta un resultado patológico de este parámetro cardíaco, deberá ser sometido a un seguimiento antenatal, mucho más estricto y frecuente, en vista de la asociación teórica de una disfunción cardíaca con un posible pronóstico perinatal adverso. Por lo tanto, parecería lógico recomendar la inclusión de este parámetro ecocardiográfico novedoso dentro del repertorio de valoraciones del bienestar fetal recomendadas en las

diferentes guías y protocolos de manejo, para la monitorización antenatal de un feto con restricción del crecimiento, con el fin ulterior de mejorar su morbimortalidad perinatal. Incluso, una vez nazca este feto, se deberá instruir a los padres sobre la importancia para su hijo de perseguir hábitos de vida saludables dado los riesgos potenciales de estos niños de presentar complicaciones cardiovasculares una vez alcancen su adultez.

Igualmente se insta la prosecución de otras investigaciones que correlacionen en gestantes complicadas con un CIR, la presencia de un IRM patológico con el desarrollo de un pronóstico perinatal adverso, asociado a la aparición de complicaciones como: un óbito inesperado, necesidad de una cesárea de emergencia, un bajo Apgar al nacer, necesidad de medidas de reanimación cardiopulmonar o el ingreso del recién nacido a una unidad de terapia intensiva neonatal. Esto hallazgos contribuirían a planificar un manejo adecuado del feto con CIR y sospechoso de disfunción cardíaca, al momento del nacimiento, por un equipo de atención multidisciplinario que incluya especialista en medicina materno fetal y un neonatólogo.

AGRADECIMIENTOS

Al tutor del trabajo especial de grado, **Carlos Cabrera**, por su arduo apoyo y colaboración irrestricta.

A la asesora metodológica, **Josefa Orfila**, por su valiosa orientación y tiempo dedicado para la culminación de este trabajo.

Al asesor estadístico, **Pablo Hernández**, por su aporte profesional en el análisis de los resultados.

REFERENCIAS

1. Galan HL, Ferrazzi E, Hobbins JC. Intrauterine growth restriction (IUGR): biometric and Doppler assessment. Prenat Diagn. 2002;22(4):331-7. doi: 10.1002/pd.311. PMID: 11981914.
2. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(1): F62–F67. doi: 10.1136/adc.2005.082297. PMID: 17185432.
3. Leite DFB, Cecatti JG. Fetal Growth Restriction Prediction: How to Move beyond. ScientificWorldJournal. 2019; 2019:1519048. Published 2019 Aug 21. doi:10.1155/2019/1519048.
4. Sepúlveda SE, Crispi BF, Pons GA, Gratacós SE. Restricción de crecimiento intrauterino. Rev Med Clin Condes. 2014;25(6):958-963.
5. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther. 2014; 36:86-98. doi: 10.1159/000357592. PMID: 24457811.
6. Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. Seminars in perinatology. 2014; 38:139-145. doi: 10.1053/j.semperi.2014.03.005. PMID: 24836825.
7. Implantation and Placental Development. En: Cunningham FG, Leveno K, Bloom S, Spong C, Dashe J, Hoffman B, Casey B. Williams Obstetrics. 25th Edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 80-106.
8. Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C, Santos-Bolívar J. Alteración de la placentación profunda en la preeclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez. 2012;72(4):269-276.
9. Young BC, Levine RJ, Karumanchi1 SA. Pathogenesis of Preeclampsia. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2010; 5:173-92. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149. PMID: 20078220.
10. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiolgy. Cardiovasc J Afr. 2016;27(2):71–78. doi: 10.5830/CVJA-2016-009. PMID: 27213853.
11. Victoria P. Doppler ultrasonography assessment in maternal fetal medicine. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2006; 57:190-200.
12. Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR. Fetal cardiovascular physiology. En: Creasy and Resnik's Maternal–Fetal Medicine: Principles and Practice 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:159-170.
13. Martínez-Rodríguez P, Oliva-Cáceres L. Flujometría Doppler en medicina materno fetal. Rev Med Hondur. 2014; 82(1):27-32.
14. Ruoti Cosp M. Evaluación ecográfica del ductus venoso fetal y sus aplicaciones Clínicas en la Obstetricia actual. An Fac Cienc Med. 2018;51(3):99-112.
15. Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. Prenat Diagn. 2004; 24:1049–1059. doi: 10.1002/pd.1062. PMID: 15614842.
16. Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. J Physiol. 2016;594(5):1215-30. doi: 10.1113/JP271099. PMID: 26496004.
17. Zurita Peralta J, Sosa Olavarría A, Zielinsky P. Evaluación ecográfica de la función cardíaca fetal. Rev Latin Perinat. 2017;20(2):113-124.
18. Palloto E, Kilbride H. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(2):257-69. doi: 10.1097/00003081-200606000-00008. PMID: 16721105.

19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol. 2019;133(2): e97-e109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003070. PMID: 30681542.
20. Zhang J, Merialdi M, Platt LD, Kramer MS. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(6):522-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.10.889. PMID: 20074690.
21. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacós E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):99–105. doi: 10.1159/000355525. PMID: 24217372.
22. Moreira W, Bastardo C, Brito J, Rosales D. Flujo diastólico borrado o en reversa de la arteria umbilical fetal y su relación con la morbi-mortalidad perinatal. Rev Obstet Ginecol Venez. 2014;74(2): 78-86.
23. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. J Physiol. 2016;594(4):807–823. doi: 10.1113/JP271402. PMID: 26607046.
24. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213(1):5-15. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.024. PMID: 26113227.
25. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2018; 49:53–65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009. PMID: 29606482.
26. Guevara CG, Pérez Pedregosa J, Cazzaniga M. El diagnóstico en el feto cardiópata. An Pediatr Contin. 2012;10(6):324-33.
27. Fouron JC, Skoll A. Fisiología cardiovascular fetal y respuesta al estrés. En: Reece AE, Hobbins JC. Obstetricia Clinica. 3era Edición. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2010.93-113.
28. Hernández-Andrade E, Benavides-Serralde J, A, 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; 32:22-29. doi: 10.1159/000330792. PMID: 22677618.
29. Niewiadomska-Jarosik K, Zamojska J, Zamecznik A, Wosiak A, Jarosik P, Stańczyk J. Myocardial dysfunction in children with intrauterine growth restriction: an echocardiographic study. Cardiovascular journal of Africa. 2017; 28(1):36–39. doi: 10.5830/CVJA-2016-053. PMID: 27925013.
30. Mao YK, Zhao BW, Wang B. Z-Score Reference Ranges for Angular M-Mode Displacement at 22-40 Weeks' Gestation. Fetal Diagn Ther. 2017;41(2):115–126. doi: 10.1159/000446071. PMID: 27255287.
31. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Figueras F, Sitges M, Gómez O, Bijnens B, Gratacós E: Value of annular M-mode displacement vs tissue Doppler velocities to assess cardiac function in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 42:175–181. doi: 10.1002/uog.12374. PMID: 23280816.
32. Alves Rocha L, Rolo LC, Araujo Júnior E. How to perform a functional assessment of the fetal heart: a pictorial review. Ultrasonography. 2019; 38:365-373. doi: 10.14366/usg.18065. PMID: 31288508.
33. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac

amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 1996;28(3):658–664. doi: 10.1016/0735-1097(96)00202-1. PMID: 8772753.
34. Leung V, Avnet H, Henry A, Wang J, Redmond S, Welsh AW. Automation of the Fetal Right Myocardial Performance Index to Optimise Repeatability. Fetal Diagn Ther. 2018;44(1):28–35. doi: 10.1159/000478928. PMID: 28950258.
35. Pimiento Infante LM, Beltrán Avendaño MA. Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo. Rev Chil Obstet Ginecol. 2015;80(6):493-502.
36. 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. PMID: 29422215.
37. Ross M, GMD, Beall MH. Adult Sequelae of Intrauterine Growth Restriction. Semin Perinatol. 2008; 32(3): 213–218. doi: 10.1053/j.semperi.2007.11.005. PMID: 18482624.
38. Niewiadomska-Jarosik K, Lipecka-Kidawska E, Kowalska-Koprek U, Kedziora P, Tomecka D, Krajewski P, Stańczyket J. Zastosowanie wskaźnika Tei do oceny funkcji mieśnia sercowego u płodów z zahamowaniem rozwoju wewnatrzmacicznego [Assessment of cardiac function in fetuses with intrauterine growth retardation using the Tei Index]. Med Wieku Rozwoj. 2005;9(2):153–160. PMID: 16085956.
39. Hernández-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, Illanes S, Arraztoa J, Acosta-Rojas R, Gratacós E. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;29(3):321–325. doi: 10.1002/uog.3947. PMID: 17290412.
40. Crispi F, Hernández-Andrade E, Pelsers MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, Le Noble F. Ahmed A, Glatz JFC, Nicolaides KH, Gratacós E. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(3): 254.e1–254.e2548. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.056. PMID: 18771973.
41. Figueroa H, Illanes S, Kottman C, Gelmi C, Troncoso M, Arraztoa JA, Gaete S, Hernández-Andrade E, Gratacós E. Evaluación de la función cardiovascular en fetos con restricción de crecimiento. Rev Chil Ultrason. 2010; 13(1): 4-7.
42. Cruz-Martinez R, Figueras F, Benavides-Serralde A, Crispi F, Hernández-Andrade E, Gratacós E. Sequence of changes in myocardial performance index in relation to aortic isthmus and ductus venosus Doppler in fetuses with early-onset intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(2):179–184. doi: 10.1002/uog.8903. PMID: 21154784.
43. Hassan WA, Brockelsby J, Alberry M, Fanelli T, Wladimiroff J, Lees CC. Cardiac function in early onset small for gestational age and growth restricted fetuses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;171(2):262–265. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.09.020. PMID: 24176539.
44. Bhorat IE, Bagratee JS, Pillay M, Reddy T. Determination of the myocardial performance index in deteriorating grades of intrauterine growth restriction and its link to adverse outcomes. Prenat Diagn. 2015;35(3):266–273. doi: 10.1002/pd.4537. PMID: 25394754.
45. Pérez-Cruz M, Cruz-Lemini M, Fernández MT, Parra JA, Bartrons J, Gómez-Roig MD, Crispi F, Gratacós E. Fetal cardiac function in late-onset intrauterine growth restriction vs small-for-gestational age, as defined by estimated fetal weight, cerebroplacental ratio

and uterine artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46(4):465–471. doi: 10.1002/uog.14930. PMID: 26112274.
46. Bhorat I, Pillay M, Reddy T. The clinical prognostic significance of myocardial performance index (MPI) in stable placental-mediated disease. Cardiovasc J Afr. 2018;29(5):310–316. doi: 10.5830/CVJA-2018-036. PMID: 30152840.
47. Kaya B, Tayyar A, Açar DK, Kaya S. Comparison of fetal cardiac functions between small-for-gestational age fetuses and late-onset growth-restricted fetuses. J Perinat Med. 2019;47(8):879–884. doi: 10.1515/jpm-2019-0206. PMID: 31393834.
48. Alici Davutoglu 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;33(2):277–282 doi: 10.1080/14767058.2018.1489534. PMID: 30033784.
49. Henry A, Alphonse J, Tynan D, Welsh AW. Fetal myocardial performance index in assessment and management of small-for-gestational-age fetus: a cohort and nested case-control study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(2):225–235. doi: 10.1002/uog.17476. PMID: 28345186.
50. Öcal DF, Yakut K, Öztürk FH, Öztürk M, Oğuz Y, Altınboğa O, Çelen S. Utility of the modified myocardial performance index in growth-restricted fetuses. Echocardiography. 2019;36(10):1895–1900. doi: 10.1111/echo.14489. PMID: 31592558.
51. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. J Am Soc Echocardiogr. 1997;10(2):169–178. doi: 10.1016/s0894-7317(97)70090-7. PMID: 9083973.
52. Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. Pediatr Int. 1999; 41: 722–727. doi: 10.1046/j.1442-200x.1999.01155.x. PMID: 10618901.
53. 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):33–36. doi: 10.1002/uog.11. PMID: 12528158.
54. Raboisson MJ, Bourdages M, Fouron JC. Measuring left ventricular myocardial performance index in fetuses. Am J Cardiol. 2003; 91: 919–921. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00041-9. PMID: 12667593.
55. Hernández-Andrade E, López-Tenorio J, Figueroa-Diesel H, Sanin-Blair J, Carreras E, Cabero L, Gratacós E. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;26(3):227–232. doi: 10.1002/uog.1959. PMID: 16116562.
56. Bahtiyar MO, Copel JA. Cardiac changes in the intrauterine growth-restricted fetus. Semin Perinatol. 2008;32(3):190–193. doi: 10.1053/j.semperi.2008.02.010. PMID: 18482620.
57. García Guevara C, Pérez Pedregosa J, Cazzanigac M. El diagnóstico en el feto cardiópata. An Pediatr Contin. 2012;10(6):324-33.
58. Fernández L, Lahuerta Martínez I, Filmore Carrasco U. Utilidad del índice Tei en el mundo real. RETIC. 2016; 6: 53-56.
59. Van Mieghem T, Gucciardo L, Lewi P, Lewi L, Van Schoubroeck D, Devlieger R, De Catte L, Verhaeghe J, Deprest J. Validation of the fetal myocardial performance index

in the second and third trimesters of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 33: 58–63. doi: 10.1002/uog.6238. PMID: 18973212.
60. Apendice A. En: Callen PW. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. 5ta Edición. Barcelona (España): Editorial Elsevier Masson; 2009.1159-1173.
61. 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; 151 (3): 333-337. doi: 10.1016/0002-9378(85)90298-4. PMID: 3881966.
62. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernández-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W, Trudinger B. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(2):233–239. doi: 10.1002/uog.12371. PMID: 23371348.
63. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 32 (2): 128–132. doi: 10.1002/uog.5315. PMID: 18457355.
64. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. J Perinat Med. 1990; 18 (3): 165-172. doi: 10.1515/jpme.1990.18.3.165. PMID: 2200862.
65. Kessler J, Rasmussen S, Hanson M, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform Indices. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 28 (7): 890–898. doi: 10.1002/uog.3857. PMID: 17094179.
66. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003; 21 (2): 124-127. doi: 10.1002/uog.20. PMID: 12601831.
67. Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;17(5):367–369. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00414.x. PMID: 11380958.
68. Cardiac Chambers: The Four-Chamber and Short-Axis Views. Obgyn Key [Internet].[Citado 10 mayo 2020]. Disponible en: https://obgynkey.com/cardiac-chambers-the-four-chamber-and-short-axis-views/#.

ANEXO 1

Consentimiento informado

Caracas, ___/_____/_____

Yo, _____, titular de la cédula de identidad Nº _____, de _____ años de edad, con domicilio en _____
_____
_____, declaro que se me ha invitado a participar en un proyecto de investigación titulado**, VALORACIÓN *DOPPLER* DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO: COMPORTAMIENTO DEL ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO MODIFICADO,** por parte del investigador responsable Obstetra Ginecólogo Perinatólogo, **Luis Cadena**, médico residente del Programa de Especialización en Medicina Materno Fetal de la Universidad Central de Venezuela, sede en la Maternidad Concepción Palacios, quien me ha explicado que el estudio consiste en evaluar por ecocardiografía fetal el índice de rendimiento miocárdico modificado utilizando *doppler* pulsado para determinar, si existen una disfunción cardíaca entre un grupo de casos con crecimiento intrauterino restringido y otro grupo control con crecimiento fetal adecuado.

Si reúno las condiciones para participar en este protocolo y de aceptar participar, se me realizarán las siguientes pruebas y procedimientos: tomaran mis datos a través de una ficha de recolección de datos y posteriormente se me realiza un estudio ecográfico transabdominal y dependiendo de los hallazgos ecosonográficos se realizará el seguimiento ecográfico pertinente al caso.

Por lo que entiendo que:

1. Mi decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
2. Que entendí la información personal e impresa en la cual se indican riesgos y beneficios del procedimiento que se me realizará, así mismo efectué las preguntas pertinentes al tema, recibiendo respuestas oportunas y claras de las mismas.
3. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para mí, en caso de no aceptar la invitación y no afectará en ningún momento la calidad de atención hacia mi persona.
4. Entendiendo que este consentimiento puede ser revocado por mí (o por mí representante legal en caso de ser menor de edad o incapacitada) cuando lo desee, sin explicación alguna y sin que ello limite mi atención médica posterior en esta institución.

5. En caso de manifestación de no saber firmar, debo colocar mi huella dactilar. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos.
6. En el transcurso del estudio podré solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
7. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad.
8. Autorizo a las personas encargadas de este proyecto, a que los resultados que formen parte del estudio sean publicados según lo crean conveniente, sin que mi identidad sea revelada.
9. En caso de presentar alguna complicación y/o efecto adverso relacionado con el estudio, tendré la posibilidad de contactar al investigador, para recibir orientación y evaluación en el momento que lo necesite durante el período de la investigación. De igual manera se garantiza la atención adecuada o referencia a un centro de mayor complejidad para el manejo oportuno de la misma.

He leído el documento, entiendo las declaraciones contenidas en él y la necesidad de hacer constar mi consentimiento, para lo cual lo firmo libre y voluntariamente, recibiendo en el acto copia de este documento ya firmado.

Caracas, _____

_____ _____

Firma y CI del paciente **Firma y CI del investigador**

ANEXO 2

Formulario para la recolección de datos

Nombre: ..... *CI:* ..... *Fecha*: ..... / ..... / ..... :
Edad: ..... años *FUR*: ..... / ..... / ..... : *EG*: ..... :
Gestas( ) *Paras*( ) *Cesáreas*( ) *Abortos*( ) Telefono: ..... :
Antecedentes: ..... :

Presentación: *Cefálica* ☐ *Podálica* ☐ **Posición:** *Derecha* ☐ *Izquierda* ☐
Situación: *Longitudinal* ☐ *Oblicua* ☐ *Transversa* ☐ *Anterior* ☐ *Posterior* ☐

Biometría Fetal: *Embarazo*: Simple ☐ Múltiple ☐
DBP: ..... mm.( ) *DOF*: ..... mm. *Circunferencia Cefálica*: ..... mm.( ) *I.C.*: ..... %
Circunferencia Abdominal: ..... mm. (P:) *Longitud del Fémur*: ..... mm.
Peso Fetal Estimado *(Hadlock)*: ..... ± ..... gr. *percentil:* _____

Circulación Útero Feto Placentaria:

■ **Arteria Uterina:**

Derecha: *IP:* _____ *percentil:* _____ **Izquierda:** *IP:* _____ *percentil:* _____
Valores Promedios: *IP:* _____ *percentil:* _____

■ **Arteria Umbilical:**

Segmento libre: *IP:*_____ *percentil:* _____

■ **Arteria Cerebral Media:**

Segmento interno: *IP:*_____ *percentil:* _____

■ **Índice Cerebro-Placentario:** _____ *percentil:* _____

■ **Ductus Venoso:** IP: _____ *percentil:* _____

■ **Índice de Rendimiento Miocárdico modificado:**

TCIV: _____ TRIV: _____ TE: _____ IRM mod.: _____
TCIV: _____ TRIV: _____ TE: _____ IRM mod.: _____

Placenta:

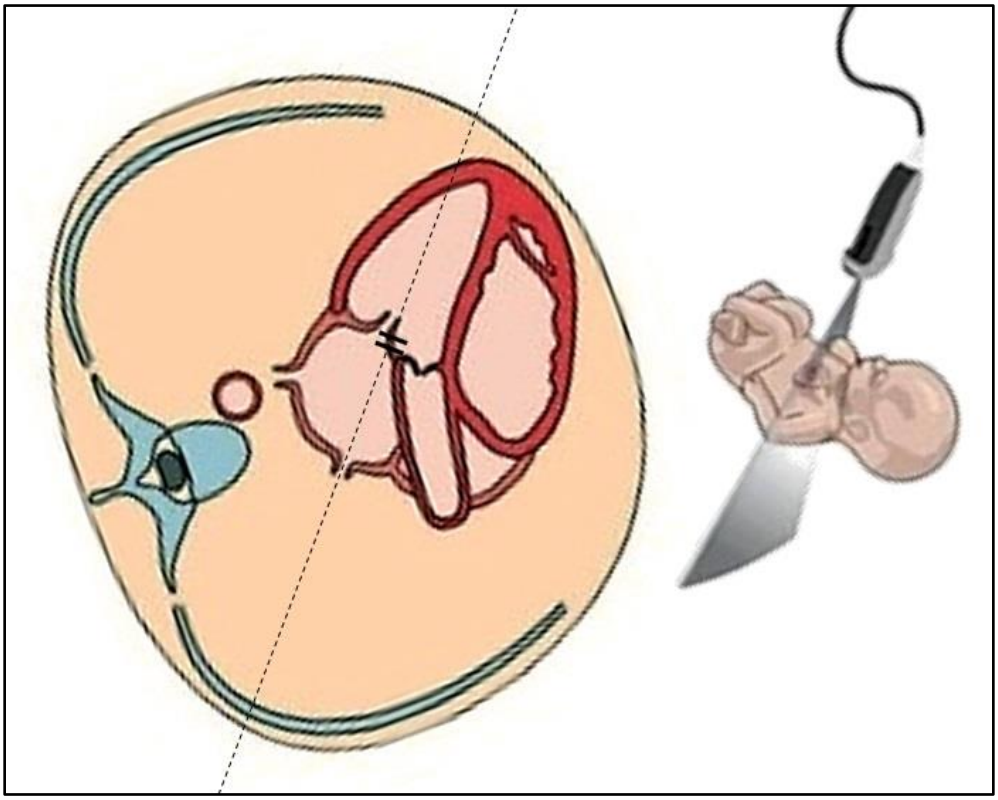
Localización: Anterior ☐ Posterior ☐ Fúndica ☐ Lateral ☐ ***Lado*****:** Derecha ☐ Central ☐ Izquierda ☐
Nivel**:** Superior ☐ Medio ☐ Inferior ☐ ***Previa*****:** Inserción baja ☐ Marginal ☐ Oclusiva ☐
Líquido amniótico**:** Normal ☐ Oligohidramnios ☐ Polihidramnios ☐ **ILA**: _____ : percentil: _____

■ **Conclusiones:** _____
_____

■ **Sugerencias:** _____

ANEXO 3

Técnica de la medición del índice de rendimiento miocárdico modificado

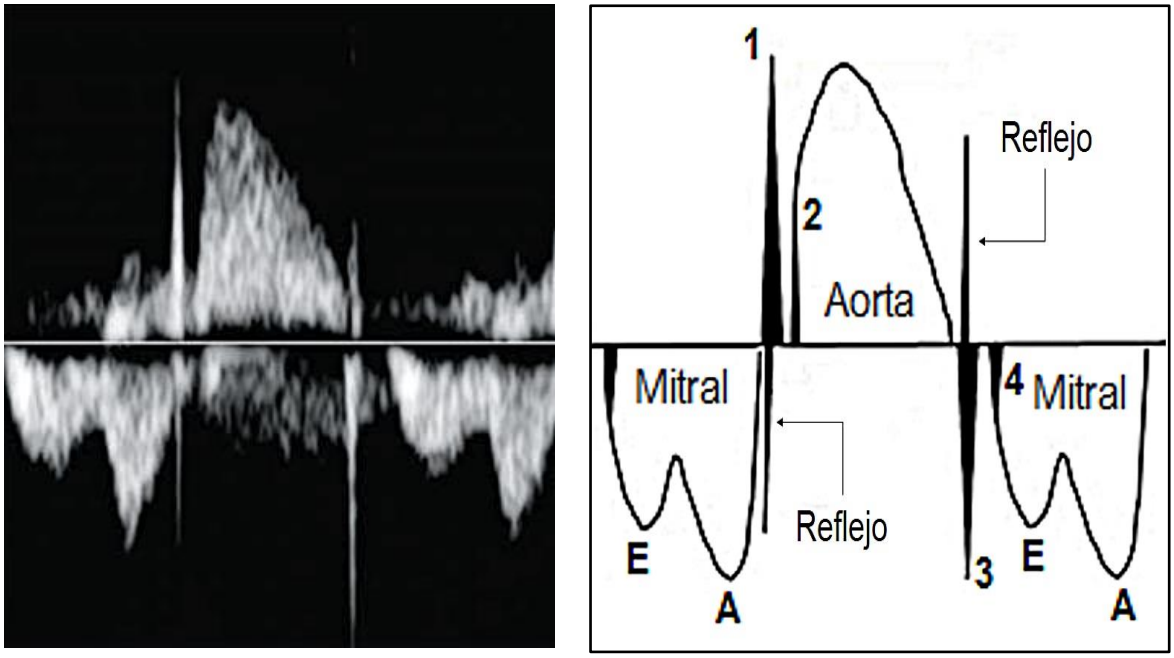


Fuente: Cardiac Chambers: The Four-Chamber and Short-Axis Views [68].

Corte axial de las 5 cámaras cardíacas donde se aprecia el tracto de salida de la aorta ascendente. El volumen de muestra del *doppler* pulsado se debe colocar en la pared medial de la aorta ascendente, por debajo de la válvula aórtica y por encima de la válvula mitral, para incluir simultáneamente en su registro los movimientos de ambas válvulas [68].

ANEXO 4

Técnica de la medición del índice de rendimiento miocárdico modificado

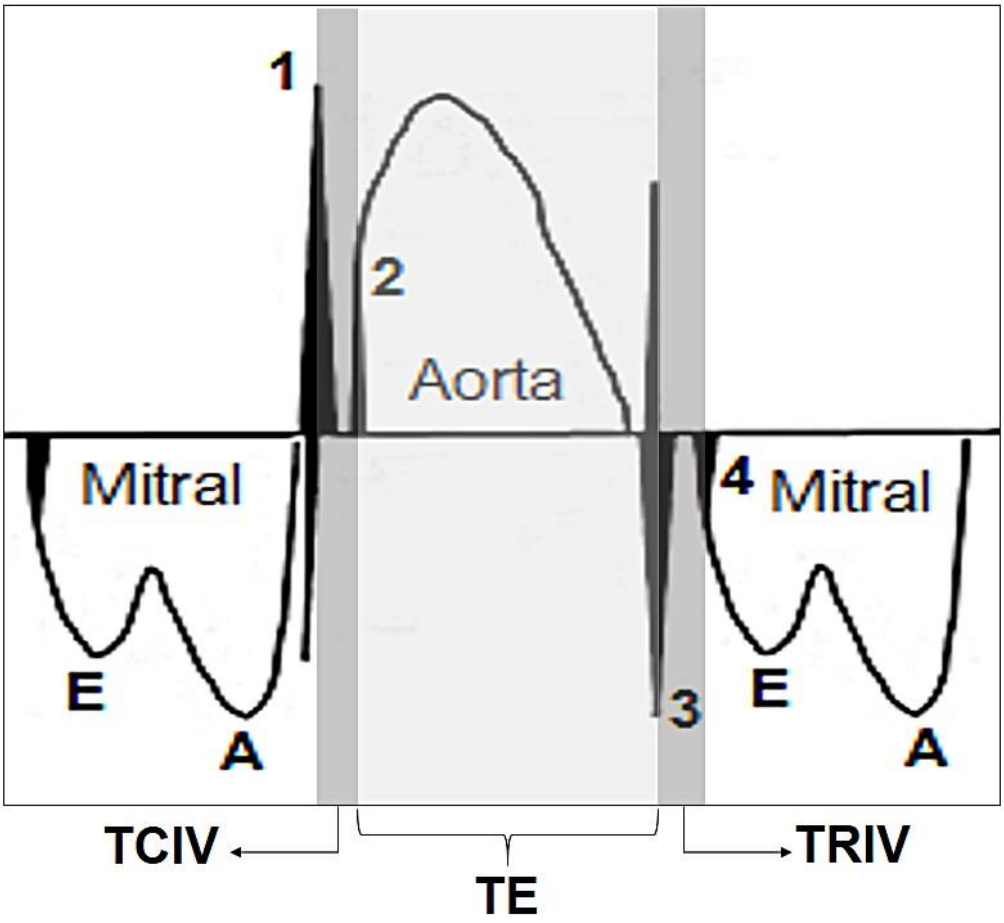


Fuente: Tomado de Hernández-Andrade *et al.* [55].

Hacia la izquierda se aprecia la imagen del *doppler* pulsado del ventrículo izquierdo en un nivel donde se muestra en escala negativa la onda bifásica (E/A) del flujo transmitral y en escala positiva la onda monofásica del flujo transaórtico. A la derecha se aprecian los diferentes puntos de reparo para la medición del IRM: (1) Chasquido de cierre de la válvula mitral, (2) Chasquido de apertura de la válvula aórtica, (3) Chasquido de cierre de la válvula aórtica y (4) Chasquido de apertura de la válvula mitral. Igualmente se muestran los reflejos de los chasquidos del cierre de la válvula mitral y de la válvula aórtica [55].

ANEXO 5

Técnica de la medición del índice de rendimiento miocárdico modificado



IRM modificado = (TCIV + TRIV) / TE

Fuente: Tomado de Hernández-Andrade *et al.* [55].

El TCIV está delimitado en el espectro *doppler*, por el pico del chasquido de cierre de la válvula mitral y el pico del chasquido de apertura de la válvula aórtica, el TRIV está definido por el pico del chasquido de cierre de la válvula aórtica y el pico del chasquido de apertura de la válvula mitral. Mientras que él TE se extiende desde el pico de chasquido de apertura hasta el pico de chasquido de cierre de la válvula aórtica [55].

Tabla No. 1

Características generales

Variables	Crecimiento Normal (n=30)	Crecimiento Restringido (n=30)	p
Edad de la madre (años)	31,9 ± 5,8	31,7 ± 5,8	0,917
Gestas*	2 (1 – 5)	2 (1 – 4)	0,600
Paras*	0 (0 – 4)	0 (0 – 2)	0,712
Cesáreas*	0 (0 – 1)	0 (0 – 3)	0,523
Abortos*	0 (0 – 3)	0 (0 – 2)	0,182
Edad gestacional (sem)	29,3 ± 3,3	32,0 ± 4,0	< 0,05

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

Tabla No. 2

Distribución del IRM según la alteración del crecimiento fetal por edad gestacional

Edad Gestacional	Crecimiento Normal (n=30)	Crecimiento Restringido (n=30)	p
24 – 28	0,45 ± 0,01	0,53 ± 0,02	< 0,05
29 – 33	0,44 ± 0,02	0,54 ± 0,03	< 0,05
34 – 38	0,45 ± 0,02	0,56 ± 0,02	< 0,05
Todos	0,45 ± 0,02	0,54 ± 0,02	< 0,05

Tabla No. 3

Distribución del IRM según su percentil por edad gestacional en fetos con crecimiento restringido (n=30)

Edad Gestacional	IRM $\leq P_{95}$ n (%)	IRM $> P_{95}$ n (%)	p
24 – 28	0 (0,0)	6 (40,0)	
29 – 33	4 (26,7)	6 (40,0)	0,004
34 – 38	11 (73,3)	3 (20,0)	
Todos	15 (100,0)	15 (100)	

Tabla No. 4

Distribución del IRM según el percentil de peso fetal estimado por edad gestacional

Edad Gestacional	$P_{90} - P_{10}$	$P_9 - P_3$	$< P_3$	p
24 – 28*	0,45 ± 0,01	0,54 ± 0,02	0,51	< 0,05
29 – 33*	0,44 ± 0,02	0,53 ± 0,03	0,55	< 0,05
34 – 38	$0,45 \pm 0,02^a$	$0,55 \pm 0,02^b$	$0,56 \pm 0,02^b$	< 0,05
Todos	$0,45 \pm 0,02^a$	$0,54 \pm 0,02^b$	$0,55 \pm 0,02^b$	< 0,05

* En estos grupos de edad no se pudo calcular la desviación estándar ni la prueba ANOVA, ya que en el grupo $< P_3$ sólo se encuentra un sujeto.

Letras distintas en una fila indica diferencias estadísticas ($p < 0,05$).

Tabla No. 5

Distribución de los componentes del IRM según la alteración del crecimiento fetal por edad gestacional

Edad Gestacional		Crecimiento Normal (n=30)	Crecimiento Restringido (n=30)	p
24 – 28	TCIV*	34,0 ± 2,2	34,7 ± 2,7	0,590
	TRIV†	44,3 ± 2,7	52,0 ± 2,8	< 0,05
	TE‡	172,8 ± 5,8	163,0 ± 6,3	< 0,05
29 – 33	TCIV	31,6 ± 3,6	36,5 ± 4,8	< 0,05
	TRIV	44,1 ± 3,2	50,6 ± 3,0	< 0,05
	TE	172,3 ± 9,3	162,4 ± 4,1	< 0,05
34 – 38	TCIV	34,2 ± 1,5	35,6 ± 4,4	0,485
	TRIV	41,6 ± 1,9	54,7 ± 4,0	< 0,05
	TE	169,9 ± 5,3	162,6 ± 9,9	0,140
Todos	TCIV	33,1 ± 2,9	35,7 ± 4,2	< 0,05
	TRIV	43,8 ± 2,9	52,8 ± 3,8	< 0,05
	TE	172,1 ± 7,1	162,6 ± 7,5	< 0,05

* TCI: Tiempo de contracción isovolumétrica

† TRI: Tiempo de relajación isovolumétrica

‡ TE : Tiempo de eyección

Tabla No. 6

Distribución del IRM según las alteraciones del *doppler* útero feto placentario en fetos con crecimiento restringido (n=30)

Parámetro *doppler*	Normal	Patológico	p
$IP_{Prom.}$ Art. Uterina *	0,54 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,681
IP Art. Umbilical †	0,54 ± 0,02	0,54 ± 0,04	0,866
IP Art. Cerebral Media ‡	0,54 ± 0,02	0,57 ± 0,01	0,128
Índice Cerebro Placentario ‖	0,54 ± 0,02	0,56 ± 0,01	< 0,05
IP *Ductus* Venoso ¶	0,54 ± 0,02	-	-

* 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 IRM según su percentil y las alteraciones del *doppler* útero feto placentario en fetos con crecimiento restringido (n=30)

Parámetro *doppler*	IRM $\leq P_{95}$ n (%)	IRM $> P_{95}$ n (%)	p
$IP_{Prom.}$ Art. Uterina			
$\leq P_{95}$	6 (40,0 %)	6 (40,0 %)	1,000
$> P_{95}$	9 (60,0 %)	9 (60,0 %)	
IP Art. Umbilical			
$\leq P_{95}$	15 (100,0 %)	13 (86,7 %)	0,143
$> P_{95}$	-	2 (13,3 %)	
IP Art. Cerebral Media			
$\geq P_5$	15 (100,0 %)	13 (86,7 %)	0,143
$< P_5$	-	2 (13,3 %)	
Índice Cerebro Placentario			
$\geq P_5$	11 (73,3 %)	13 (86,7 %)	0,361
$< P_5$	4 (26,7 %)	2 (13,3 %)	
IP *Ductus* Venoso			
$\leq P_{95}$	15	15	-
$> P_{95}$	-	-	