



Universidad
Zaragoza

**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA EN FETOS
SANOS MEDIANTE SPECKLE TRACKING. VALORES
DE NORMALIDAD SEGÚN EDAD GESTACIONAL.**

Marcos Clavero Adell * con DNI 25198980L

* Médico Residente de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet

**Máster de condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento
y desarrollo**

CURSO ACADÉMICO 2017-2018

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA.
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

TUTORES:

Dra. Pilar Samper Villagrasa, con DNI: 17851169H

Dra. Ariadna Ayerza Casas, con DNI: 72974723R

Zaragoza, Julio 2018

ÍNDICE

	Página
ÍNDICE.....	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
ABREVIATURAS.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Desarrollo del corazón.....	6
1.2 Transición de la circulación fetal a la neonatal.....	10
1.3 Ecocardiografía.....	12
1.4 Estudio del corazón fetal mediante ecografía.....	13
1.5 Valoración de la función cardíaca.....	14
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	16
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	17
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
4.1 Muestra.....	17
4.2 Método.....	18
5. RESULTADOS.....	21
6. DISCUSIÓN.....	30
7. CONCLUSIONES.....	32
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	32
9. BIBLIOGRAFÍA.....	33

RESUMEN

ANTECEDENTES: El estudio ecocardiográfico prenatal es una herramienta imprescindible en la evaluación tanto anatómica como funcional del corazón fetal. En la última década se han desarrollado técnicas que permiten detectar anomalías precoces de la función ventricular como el “speckle tracking” y que incluye parámetros como strain (% de acortamiento longitudinal de las fibras miocárdicas durante la sístole) y el strain rate, (inversa de la velocidad a la cual se produce ese acortamiento). Son limitados los estudios que determinan los valores de normalidad de estas variables en cada uno de los ventrículos cardíacos en la etapa prenatal.

OBJETIVOS: Establecer valores normales de strain y strain rate global longitudinal de cada uno de los ventrículos cardíacos según la edad gestacional así como evaluar si existen diferencias entre la función cardíaca de ventrículo derecho (VD) e izquierdo (VI) mediante estas técnicas.

MATERIAL Y MÉTODOS: Análisis retrospectivo de las ecocardiografías realizadas a fetos sanos en una Unidad de Cardiología Infantil en los años 2016 y 2017 en las que se analizó la función biventricular fetal mediante técnica de speckle tracking. Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo y analítico, para evaluar el strain y strain rate tanto de VD como de VI tanto de la muestra global como por subgrupos en dependencia de la edad gestacional.

RESULTADOS: Se analizaron un total de 170 gestantes (16-38 semanas de edad gestacional). La media de strain de VD fue de 26,13 % (25,30 - 26,95) y la de VI de 27,64 (26,67 - 28,60). La media de strain rate fue de 3,52/s (3,30 - 3,72) y de 3,48 (3,26 - 3,69) respectivamente. Tanto el strain del VD como el strain rate de ambos ventrículos disminuyeron entre el segundo y tercer trimestre de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

CONCLUSIONES: se muestran resultados preliminares de los valores de normalidad de función ventricular medida mediante speckle tracking en fetos sanos según edad gestacional. Se observa una disminución del valor medio de strain y strain rate de VD y strain rate de VI entre el segundo y el tercer trimestre de gestación.

PALABRAS CLAVE: “ecocardiografía fetal”, “strain”, “strain rate”, “speckle tracking bidimensional”.

ABSTRACT

BACKGROUND: Prenatal echocardiography is an essential tool in anatomical and functional evaluation of the fetal heart. In the last decade, new techniques have been developed to detect early abnormalities of ventricular function. Speckle tracking" methods, including parameters such as strain (% of longitudinal shortening of myocardial fibers during systole) and strain rate (inverse of the speed at which that shortening occurs) have been risen up. Studies that determine the normal values of these variables in fetuses cardiac ventricles are limited.

OBJECTIVES: To establish normal values of global logitudinal strain and strain rate of cardiac ventricles according to gestational age, as well as to evaluate if there are differences between the right ventricular (RV) and left (LV) one cardiac function by means of these techniques.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective analysis of echocardiograms performed on healthy fetuses in a Children's Cardiology Unit between 2016 and 2017. Fetal biventricular function was analyzed by means of speckle tracking. A descriptive and analytical statistical analysis was carried out to evaluate the strain and strain rate of both RV and LV of the global sample and subgroups depending on the gestational age.

RESULTS: 170 pregnant women (16-38 weeks of gestational age) were analyzed. The mean RV strain was 26.13% (25.30-26.95) and that of VI was 27.64 (26.67-28.60). The mean strain rate was 3.52/s (3.30 - 3.72) and 3.48 (3.26 - 3.69) respectively. RV strain and strain rate of both ventricles decreased between the second and third trimesters in a statistically significant manner ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Preliminary results of ventricular function normality values measured by speckle tracking in healthy fetuses according to gestational age are shown. A decrease in the mean strain and strain rate of RV and VI strain rate between the second and third trimesters of pregnancy is observed.

KEY WORDS: *"fetal echocardiography", "strain", "strain rate", "bidimensional speckle tracking".*

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

ABREVIATURAS

1/s: 1 / segundos

AD: aurícula derecha

AI: aurícula izquierda

ATP: trifosfato de adenosina

CIA: comunicación interauricular

CIV: comunicación interventricular

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

PO2: presión de oxígeno

RS: retículo sarcoplásmico

SEG: semanas de edad gestacional

SLV: strain global longitudinal ventrículo izquierdo.

SRLV: strain rate global longitudinal ventrículo izquierdo.

SRRV: strain rate global longitudinal ventrículo derecho

SRV: strain global longitudinal ventrículo derecho

TAPSE: excursión sistólica en el plano del anillo tricuspídeo

VI: ventrículo izquierdo

VD: ventrículo derecho

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Desarrollo del corazón

I. Morfogénesis cardíaca precoz

En las fases precoces del embrión presomita, los primeros grupos de células angiogénicas identificables se organizan en el mesodermo de la placa autoexterna a ambos lados del eje central del embrión, formando un par de tubos cardíacos hacia el día 18 de la gestación.

Estos tubos se fusionan en la línea media de la superficie ventral del embrión para dar lugar al tubo cardíaco primitivo hacia el día 22 de gestación. Este tubo cardíaco recto está compuesto por una capa miocárdica externa, un endocardio interno y una capa intermedia de matriz extracelular conocida como gelatina cardíaca.

Hay dos linajes celulares definidos: el campo cardíaco primario proporciona células precursoras para el ventrículo izquierdo (VI), mientras que el campo cardíaco secundario proporciona precursoras para las aurículas y el ventrículo derecho (VD).

Las células precursoras miocárdicas, entre las que se encuentran las células epicárdicas derivadas de la cresta neural, continúan su migración hacia la zona del tubo cardíaco.

En fases tan tempranas como a los 20-22 días, antes del desarrollo del asa cardíaca, el corazón embrionario comienza a contraerse y muestra fases del ciclo cardíaco que son sorprendentemente similares a las del corazón maduro (1).

II. Asa cardíaca

A los 22-24 días aproximadamente, el tubo cardíaco comienza a doblarse en dirección ventral y hacia la derecha. El corazón es el primer órgano en escaparse de la simetría bilateral en las primeras fases embrionarias. La formación del asa cardíaca lleva al futuro VI hacia la izquierda y lo pone en contigüidad con el seno venoso (futuras aurícula izquierda (AI) y derecha (AD)), mientras que el futuro VD es desplazado hacia la derecha y se pone en contacto con el tronco arterial (futuras aorta (AO) y arteria pulmonar (AP)) (2).

Este patrón de desarrollo explica la incidencia relativamente frecuente de anomalías cardíacas del tipo VD con doble infundíbulo de salida y VI con doble infundíbulo de entrada. Cuando el desarrollo del asa cardíaca es anómalo (situs inversus), la incidencia de malformaciones cardíacas graves es alta y suelen asociarse a anomalías en el patrón derecho e izquierdo de los pulmones y las vísceras abdominales (3).

Entre los posibles mecanismos del desarrollo del asa cardíaca se encuentran las velocidades de crecimiento diferentes de los miocitos de las superficies cóncava y convexa de la curva, las tasas diferenciales de muerte celular programada (apoptosis) y las fuerzas mecánicas generadas dentro de las células miocárdicas por medio de sus citoesqueletos de actina (1).

III. Tabicación cardíaca

Cuando se completa el desarrollo del asa cardíaca, el aspecto externo del corazón es parecido al corazón maduro; por dentro, la estructura aparece como un tubo único, aunque en esta fase presenta varias protuberancias que le dan el aspecto de cámaras cardíacas primitivas. La aurícula común (que abarca AD y AI) está conectada al ventrículo primitivo (futuro VI) por medio del canal auriculoventricular. El ventrículo primitivo se encuentra conectado al bulbo cardíaco (futuro VD) por medio del orificio bulboventricular. La porción distal de dicho bulbo se une al tronco arterial a través de un segmento denominado infundíbulo de salida (cono).

En ese momento, el tubo cardíaco está formado por varias capas de miocardio y una capa única de endocardio separadas por gelatina cardíaca, una matriz acelular secretada por el miocardio. La tabicación del corazón comienza en el día 26 con el crecimiento hacia dentro de grandes masas de tejido, los cojinetes endocárdicos, tanto en la unión auriculoventricular como en la conotruncal. Estos cojinetes son protusiones de gelatina cardíaca, que además de su papel en el desarrollo, también desempeñan una función fisiológica como válvulas cardíacas primitivas. Las células endocárdicas se diferencian y migran hacia la gelatina cardíaca en la región de los cojinetes endocárdicos para convertirse al final en células mesenquimales que entrarán a formar parte de las válvulas auriculoventriculares.

La tabicación completa del canal auriculoventricular se produce con la fusión de los cojinetes endocárdicos. La mayor parte del tejido de las válvulas auriculoventriculares procede del miocardio ventricular, en un proceso que lleva consigo diferenciación a partir de las paredes ventriculares. Como este proceso es asimétrico, el anillo de la válvula tricúspide se sitúa más próximo a la punta del corazón que el anillo de la válvula mitral. La separación física de estas dos válvulas da lugar al tabique auriculoventricular, cuya ausencia es el defecto primario común en los pacientes con defectos del canal auriculoventricular. Si no se completa el proceso de diferenciación, puede que la válvula derecha no se separe del miocardio ventricular, lo que es una posible causa de la anomalía de Ebstein.

La tabicación de la aurícula comienza alrededor del día 30 con el crecimiento del septum primum en el sentido caudal hacia los cojinetes endocárdicos. El orificio que queda es el ostium primum. Los cojinetes endocárdicos se fusionan posteriormente y, junto con el septum primum completado, dividen el canal auriculoventricular en los segmentos izquierdo y derecho. Un segundo orificio aparece en la porción posterior del septum primum, ostium secundum. Una parte del retorno venoso fetal de la aurícula derecha pasa a través de él para llegar a la aurícula izquierda. Por último, el septum secundum crece en sentido caudal, justo a la derecha del septum primum. El ostium secundum formará el agujero oval junto con una lámina del septum secundum, a través del cual la sangre fetal pasa de la vena cava inferior a la aurícula izquierda (Figura 1).

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

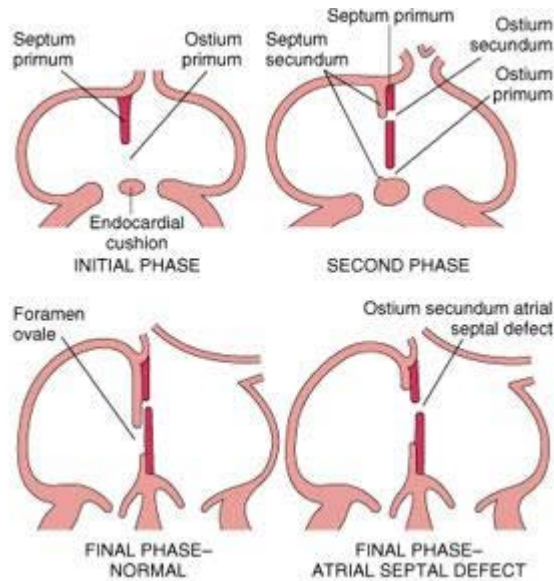


Figura 1. Congenital heart defects. Anatomic consideration. ©Elsevier Ltd. Kumar et al: Basic Pathology

La tabicación de los ventrículos comienza hacia el día 25 de la vida embrionaria con la protusión del endocardio, tanto en el segmento de entrada (ventrículo primitivo) como en el de salida (bulbo cardíaco) del corazón. Las protusiones del segmento de entrada se fusionan con el tabique bulboventricular y se extienden en sentido posterior hacia el cojinete endocárdico inferior, donde dará lugar al infundíbulo de entrada y a la porción trabeculada del tabique interventricular. Las comunicaciones interventriculares (CIV) pueden aparecer en cualquier zona del tabique interventricular. El infundíbulo de salida o tabique conotruncal, se desarrolla a partir de cordones de gelatina cardíaca de un modo similar a como lo hacen los cojinetes auriculoventriculares. Estos cordones se fusionan para crear un tabique con forma espiral que permitirá a la futura arteria pulmonar ponerse en contacto con el VD situado por delante y hacia la derecha, y a la futura aorta comunicarse con el VI situado detrás y a la izquierda (4).

IV. Diferenciación cardíaca

La diferenciación es el proceso por el cual las células pluripotenciales del embrión primitivo se transforman en células pertenecientes a linajes celulares específicos. Las células mesodérmicas precardiacas se diferencian en células musculares cardíacas maduras dotadas de un adecuado contenido de elementos contráctiles cardíacos específicos, proteínas reguladores, receptores y canales iónicos. La proteína contráctil denominada miosina se expresa en estadios precoces del desarrollo cardíaco, incluso antes de la fusión de los precursores cardíacos bilaterales.

V. Cambios en la función cardíaca durante el desarrollo

Durante el desarrollo, la composición del miocardio sufre cambios profundos que traen consigo un aumento del número y tamaño de los miocitos. Durante la vida prenatal, los miocitos se dividen (hiperplasia), mientras que tras las primeras semanas de vida, el crecimiento cardíaco subsiguiente ocurre predominantemente por un aumento del tamaño de los miocitos (hipertrofia). Los propios miocitos cambian de forma y pasan de ser redondos a cilíndricos, la proporción de miofibrillas (contenidas en el aparato contráctil) aumenta y adquieren una orientación más regular.

La membrana plasmática (conocida en los miocitos como sarcolema) es donde se localizan los canales iónicos y los receptores transmembrana que regulan el intercambio de información química desde la superficie celular a su interior. Los flujos iónicos a través de estos canales controlan el proceso de despolarización y repolarización. Se han descrito cambios asociados al desarrollo en la bomba sodio-potasio, del intercambiador de sodio e hidrógeno, y de los canales de calcio dependientes de voltaje.

A medida que va madurando el miocito se desarrollan extensiones del sarcolema hacia el interior de la célula (el sistema de túbulos t), lo que conlleva un aumento espectacular de su superficie y una rápida activación del miocito. La regulación de los receptores α - y β - adrenérgicos de membrana con el desarrollo mejora la capacidad del sistema nervioso simpático para controlar la función cardíaca a medida que el corazón va madurando.

El retículo sarcoplásmico (RS), una serie de túbulos que rodean las miofibrillas, controla la concentración intracelular de calcio. Una serie de bombas regulan la liberación de calcio hacia las miofibrillas para iniciar la contracción (canal de calcio sensible a rianodina) y la captación de calcio para el inicio de la relajación (bomba de calcio dependiente de ATP). En los corazones inmaduros, este sistema de transportadores de calcio del RS está menos desarrollado, por lo que dichos corazones tienen una mayor dependencia del calcio transportado desde el exterior de la célula para contraerse.

En un corazón maduro, la mayoría del calcio necesario para que se produzca la contracción proviene del RS. Éste fenómeno del desarrollo puede explicar la sensibilidad del corazón del lactante a los antagonistas de los canales del calcio sarcoplásmico, como el verapamilo, cuya administración puede traer consigo una marcada depresión de la contractilidad y parada cardíaca.

Los cambios en la estructura miocárdica y en la composición bioquímica de los miocitos dan lugar a diferencias fácilmente cuantificables de la función miocárdica con el desarrollo. La función cardíaca fetal responde poco a los cambios de la precarga y de la postcarga. El medio más eficaz para incrementar la función cardíaca en un feto es a través del aumento de la frecuencia cardíaca.

Después del nacimiento y con la posterior maduración, la precarga y la postcarga desempeñan un papel cada vez mayor en la regulación de la función cardíaca. La velocidad de relajación del corazón también se regula con el desarrollo. La menor capacidad de la bomba inmadura de calcio del RS para eliminar calcio desde el aparato contráctil se manifiesta como una disminución de la capacidad del corazón fetal para manejar la relajación en respuesta a la estimulación simpática (1).

1.2 Transición de la circulación fetal a la neonatal

I. Circulación fetal

En la circulación fetal, los ventrículos izquierdo y derecho funcionan en circuitos paralelos, mientras que en el recién nacido y en el adulto los circuitos están en serie. En el feto, la placenta permite el intercambio de gases y metabolitos. Como los pulmones no permiten el intercambio gaseoso, hay vasoconstricción en la circulación pulmonar que desvía sangre desde dicha circulación. Para mantener esta circulación en paralelo, el feto dispone de tres estructuras fundamentales: el conducto venoso, el agujero oval y el conducto arterioso(5).

La placenta no es un órgano tan eficiente como los pulmones para intercambiar oxígeno, de modo que la PO_2 venosa umbilical (la concentración más alta de oxígeno proporcionada al feto) es solamente de unos 30-35mmHg. Alrededor del 50% de la sangre venosa umbilical entra en la circulación hepática, mientras que el resto se desvía para evitar el hígado y se une a la vena cava inferior a través del conducto venoso, donde se mezcla parcialmente con la sangre poco oxigenada de la vena cava inferior proveniente de la parte inferior del cuerpo del feto.

Esta combinación de sangre de la parte inferior del cuerpo, más el flujo sanguíneo venoso umbilical (PO_2 de 26-28 mmHg), entra en la AD y es dirigida de forma preferente mediante un colgajo tisular situado en la unión de la AD y la vena cava inferior, conocido como válvula de Eustaquio, hacia la aurícula izquierda a través del agujero oval. Ésta es la principal fuente del flujo sanguíneo del VI, ya que el retorno venoso pulmonar es mínimo. Después, la sangre pasa al VI y es bombeada hacia la aorta ascendente, donde irriga predominantemente la parte superior del cuerpo del feto y el cerebro.

La sangre de la vena cava superior fetal, que está menos oxigenada (PO_2 de 12-14 mmHg), entra a la AD y atraviesa de forma preferente la válvula tricúspide, y pasa sobre todo a VD. Desde aquí la sangre es bombeada hacia la arteria pulmonar. Como la circulación pulmonar está sometida a vasoconstricción, solo aproximadamente el 5% del volumen bombeado por el VD alcanza los pulmones. La mayor parte es desviada a través del conducto arterioso hacia la aorta descendente para perfundir la parte inferior del cuerpo del feto, tras lo cual retorna a la placenta por las dos arterias umbilicales. De este modo la parte superior del cuerpo del feto (arterias cerebrales, coronarias y las de extremidades inferiores) está irrigada por sangre con mayor PO_2 .

El gasto cardíaco fetal total (ambos ventrículos) es en torno a 450 ml/kg/minuto. El gasto cardíaco del VD se acerca con mayor probabilidad a 1.3 veces el del izquierdo. Así, durante la vida fetal, el VD no sólo bombea contra la presión arterial sistémica, sino que además realiza un mayor volumen de trabajo que el que realiza el VI (1).

II. Circulación de la transición fetal a la neonatal.

En el nacimiento, la expansión mecánica de los pulmones y el incremento de la PO₂ arterial provocan una rápida disminución de las resistencias vasculares pulmonares. A su vez, la desaparición de la circulación placentaria con sus bajas resistencias conduce a incremento en las resistencias sistémicas. El gasto del VD se dirige por completo hacia la circulación pulmonar y, como las resistencias pulmonares se vuelven más bajas que las resistencias vasculares sistémicas, el cortocircuito a través del conducto arterioso se invierte y se transforma en uno de izquierda a derecha.

En el transcurso de varios días, la elevada PO₂ arterial hace que se contraiga el conducto arterioso hasta cerrarse y acaba por convertirse en el ligamento arterial. El volumen incrementado del flujo sanguíneo pulmonar que retorna a la AI desde los pulmones hace que aumenten lo suficiente el volumen y la presión de ésta como para bloquear funcionalmente el colgajo del agujero oval, aunque éste puede permanecer permeable durante años.

La desaparición de la circulación placentaria también da lugar al cierre del conducto venoso. El VI se acopla entonces a la circulación sistémica, de alta resistencia, y comienza a aumentar el grosor de sus paredes y su masa. Por el contrario, el VD está unido a la circulación pulmonar, de baja resistencia, por lo que se puede reducir ligeramente su grosor parietal y su masa.

El VI, que en el feto sólo bombea la parte superior del cuerpo y al cerebro, debe ahora suplir todo el gasto cardíaco sistémico (unos 350 ml/kg/min), lo que supone cerca de un 200% de incremento en su gasto. Este marcado aumento del rendimiento del VI se consigue gracias a la combinación de señales hormonales y metabólicas, entre ellas, un incremento en el valor de las catecolaminas circulantes y de la densidad de receptores miocárdicos β -adrenérgicos, necesarios para la acción de las catecolaminas. El gasto cardíaco del recién nacido disminuye en los 2 primeros meses de vida hasta unos 150 ml/kg/min y posteriormente y de un modo más gradual, hasta el gasto cardíaco normal del adulto, que se aproxima a los 75 ml/kg/min.

Cuando se añaden cardiopatías congénitas estructurales a estos drásticos cambios fisiológicos, suelen dificultar esta suave transición e incrementan mucho las cargas a las que se ve sometido el miocardio del recién nacido. Además, como el conducto arterioso y el agujero oval no se cierran del todo al nacimiento, pueden permanecer permeables en determinadas cardiopatías congénitas. La permeabilidad de estas vías fetales puede brindar una vía alternativa al flujo sanguíneo que permita salvar la vida al evitar el defecto congénito (Ej: conducto arterioso persistente en una atresia pulmonar) o puede suponer un esfuerzo añadido para la circulación (Ej: conducto arterioso persistente en un prematuro con hipertensión pulmonar). Hay fármacos que pueden mantener estas vías fetales (prostaglandina E1) o acelerar su cierre (indometacina o ibuprofeno).

1.3 Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica disminuye de manera espectacular la necesidad de estudios cruentos como el cateterismo cardíaco para el diagnóstico inicial de la mayoría de las cardiopatías congénitas. La exploración ecocardiográfica se puede utilizar para valorar las estructuras cardíacas en las cardiopatías congénitas, para calcular las presiones y gradientes a través de las válvulas y vasos con estenosis, para cuantificar la contractilidad del corazón (tanto sistólica como diastólica), para determinar la dirección del flujo a través de un defecto, para examinar la integridad de las arterias coronarias y detectar la presencia de vegetaciones por endocarditis, así como la presencia de líquido pericárdico, tumores cardíacos y trombos intracavitarios (6,7). En un estudio ecocardiográfico completo se combina la utilización de imágenes en modo M y bidimensionales, así como el estudio de flujos con doppler y otras tecnologías modernas proporcionan valoraciones cuantitativas de la función ventricular (8).

a. Ecografía en modo M

La ecocardiografía en modo M muestra un corte unidimensional de estructuras cardíacas que va variando con el tiempo. Se utiliza sobre todo para medir las dimensiones cardíacas (espesor parietal y tamaño de cavidades) y para el estudio de la función cardíaca (acortamiento fraccionado, engrosamiento parietal). La ecocardiografía en modo M también es útil para el estudio del movimiento de estructuras intracardiacas (apertura y cierre de válvulas, movimiento de paredes libres y los tabiques) y de la anatomía de las válvulas.

b. Ecografía bidimensional

La ecografía bidimensional permite obtener imágenes en tiempo real de estructuras cardíacas. Ofrece imágenes de la contracción del corazón en tiempo real desde varias proyecciones estandarizadas, que consisten en las ventanas de eje largo paraesternal, eje corto paraesternal, apical de cuatro cámaras, subcostal y supraesternal, de modo que cada una de ellas permite destacar estructuras específicas. Esta técnica ha reemplazado a la angiografía en el diagnóstico preoperatorio de la mayoría de las cardiopatías congénitas, aunque no de todas.

c. Ecografía doppler

La ecocardiografía doppler muestra el flujo sanguíneo en el interior de las cámaras cardíacas y de los canales vasculares basándose en los cambios de frecuencia provocados por el movimiento de los eritrocitos en una onda sonora. Con el Doppler pulsado y el Doppler continuo, la velocidad y dirección del flujo sanguíneo que transcurre en la línea del haz de ultrasonidos cambian la frecuencia de referencia del transductor. Este cambio de frecuencia puede traducirse en datos de flujo volumétrico (l/min) lo que permite estimar el flujo sanguíneo sistémico o pulmonar, y en datos de presión (mmHg), que permiten cuantificar gradientes a través de las válvulas semilunares o auriculoventriculares, o a través de los defectos de los tabiques o comunicaciones vasculares como los cortocircuitos.

1.4 Estudio del corazón fetal mediante ecografía

I. Ecografía realizada por el obstetra

La ecocardiografía fetal se puede utilizar para evaluar estructuras cardíacas o trastornos del ritmo cardíaco. Estaría indicada ante la detección de anomalías macroscópicas de las estructuras cardíacas en los estudios ecográficos de rutina, anasarca fetal inexplicada, presencia de antecedentes familiares de cardiopatías congénitas, o por una afección de la madre asociada a patología cardíaca, como la diabetes gestacional. La ecografía fetal es capaz de diagnosticar muchas cardiopatías congénitas importantes desde la semana 17-19 de gestación e incluso antes, aunque la precisión que se puede alcanzar en estas fases tan tempranas de la gestación es limitada y las familias deberían comprender que estos estudios no pueden descartar totalmente la posibilidad de una cardiopatía congénita.

La realización de ecocardiogramas fetales seriados ha permitido demostrar también la importancia de los trastornos del flujo en la etiopatogenia de las cardiopatías congénitas; dichos estudios pueden demostrar la progresión intrauterina de una lesión moderada, como una estenosis aórtica, hacia una cardiopatía más grave, como un síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo. La ecocardiografía en modo M permite diagnosticar trastornos del ritmo en el feto y puede establecer la eficacia de los tratamientos antiarrítmicos administrados a la madre (9).

II. Ecocardiografía realizada por el cardiólogo pediátrico

Se recomienda realizar un ecocardiograma fetal de detección precoz a todas las pacientes con un hijo anterior o un familiar de primer grado con cardiopatía congénita, a los pacientes con riesgo más alto de tener un hijo con cardiopatía (pacientes con diabetes insulino dependiente o mujeres expuestas a fármacos teratógenos durante las primeras fases del embarazo) y a cualquier feto con alteraciones cromosómicas sospechadas o confirmadas(10).

Durante esta exploración es además el momento en el que el cardiólogo pediátrico puede realizar una determinación de la función cardíaca fetal por diferentes métodos. El bajo gasto cardíaco fetal puede ser el resultado de una enfermedad miocárdica (miocardiopatía, miocarditis, isquemia), condiciones de carga anormales (hipertensión arterial, enfermedad cardíaca estructural obstructiva, malformaciones atrioventriculares, transfusión gemelo a gemelo), arritmias o compresión cardíaca externa (pleural y / o derrames pericárdicos, tumores cardíacos).

1.5 Valoración de la función cardíaca

1.5.1. Métodos de estudio de la función cardíaca fetal (11):

- ✚ *Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)*. La función sistólica del VI es un predictor potente de la supervivencia a largo plazo de los pacientes afectados de una amplia gama de enfermedades cardíacas. El parámetro ecocardiográfico más ampliamente utilizado para cuantificar la función sistólica del VI es la fracción de eyección del VI (FEVI), que viene definido como la medición de la disminución del volumen del VI en sístole respecto a la diástole. Se puede medir tanto en modo M como en bidimensional (12).
- ✚ *TAPSE (Desplazamiento sistólico en el plano del anillo tricuspídeo)*. En ecocardiografía en modo M, mide la variación durante el ciclo cardíaco de la situación de la porción lateral del anillo de la válvula tricúspide. Útil para la valoración de la función ventricular derecha.
- ✚ *Early / atrial ratio*. relación de los dos picos en el flujo velocidad observada sobre las válvulas auriculoventriculares durante diástole. Onda E (llenado pasivo inicial) y Onda A (llenado activo final).
- ✚ *Myocardial performance index*. Suma de tiempos de contracción y relajación isovolumétrica dividido entre tiempo de eyección. Tiempo de llenado de la válvula AV + tiempo eyección ventricular) / tiempo de eyección ventricular
- ✚ Resonancia magnética cardíaca, método “gold standad” (13):(14).
- ✚ Venous flow assessment: Análisis del flujo (por Doppler pulsado) en venas contiguas a aurícula derecha (ductus venoso, vena cava inferior, venas hepáticas y venas pulmonares (DV, IVC, HV y PV, respectivamente), excluyendo la vena umbilical (UV) que no es pulsátil
- ✚ Speckle tracking

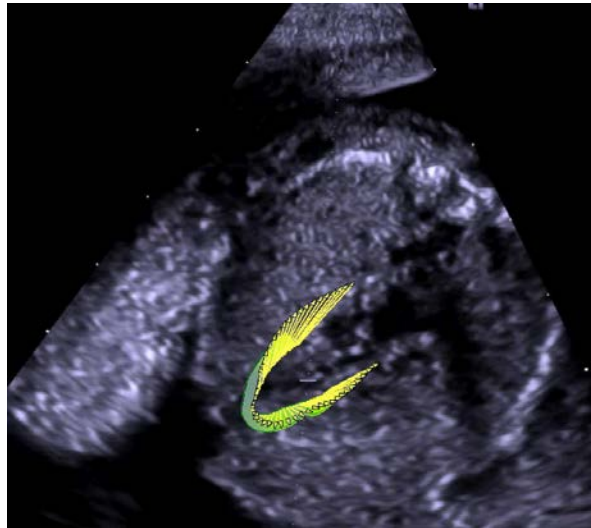
1.5.2. Valoración de strain y strain rate mediante speckle tracking

La función general del VI es el resultado de la contracción y relajación de una compleja arquitectura de fibras miocárdicas y un continuo transmural entre dos geometrías de fibras helicoidales, en el que la geometría helicoidal de giro derecho en la capa subendocárdica de la pared miocárdica se transforma gradualmente en una geometría de giro izquierdo en la capa subepicárdica. La contracción de las fibras miocárdicas determina cambios en el tamaño y la forma del VI que son el resultado del acortamiento longitudinal, la rotación circunferencial y el engrosamiento radial simultáneos del miocardio(15). De esta manera queda definido el strain longitudinal cardíaco, como el porcentaje de acortamiento longitudinal de las fibras miocárdicas durante la sístole; y el strain rate, como la inversa velocidad la cual se produce ese acortamiento (16).

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

La FEVI proporciona un índice general de la función de la cámara del VI, sin tener en cuenta el papel relativo de los diferentes componentes de la función miocárdica (deformación en diversas direcciones y rotación), que pueden verse afectados en grados diversos en distintas enfermedades cardíacas, a pesar de que la FEVI continúe estando en valores normales.

La medición del strain mediante ecocardiografía puede realizarse en modo M, mediante Doppler tisular (17) o por seguimiento de marcas (speckle tracking). Este último es un método bidimensional que ha surgido recientemente como una técnica novedosa para la evaluación objetiva y cuantitativa de la función miocárdica general y regional, de manera independiente del ángulo de insonación miocárdica(18). Los datos de deformación miocárdica (strain) se obtienen mediante una medición automática, fotograma a fotograma, de la distancia entre dos puntos de cada segmento del VI durante el ciclo cardíaco, en tres dimensiones (radial, circunferencial y longitudinal). Permite además el análisis de la torsión cardíaca. (19,20) (Figura 2).



*Figura 2. Seguimiento de marcas (speckle tracking)
en ecocardiografía fetal.*

El estudio del acortamiento de las fibras posibilita estudiar no solo la fracción de eyección cardíaca mediante el estudio del ventrículo izquierdo, si no que permite analizar de forma independiente el ventrículo derecho así como las aurículas cardíacas. Destacar por ello, que el strain y strain rate cardíacos son técnicas más útiles que el resto para detectar anomalías precoces de la función miocárdica y con menos variabilidad, lo que permite a los facultativos anticiparse a los problemas que puedan aparecer (21,22).

En los últimos años ha cobrado especial importancia el estudio de la función cardíaca mediante el análisis de la deformación de sus fibras y la velocidad de la misma a través del seguimiento de puntos (speckle tracking), tanto por su menor variabilidad como por su alteración precoz en caso de disfunción cardíaca.

En adultos, se han desarrollado múltiples estudios con el fin de establecer unos valores de normalidad que permitan servir como punto de partida a la hora de analizar la función cardíaca mediante esta técnica, y así poder determinar aquellas situaciones patológicas.(19,23-25)

En 2012, Yingchoncharoen et al publican un metaanálisis que engloba 24 publicaciones, tomando como referencia casi 2600 adultos sanos, obteniendo unas cifras de strain global longitudinal de VI entre 15.9% y 22.% (media 19.7%; intervalo confianza 95%: 18.9% a 20.4%)(26).

En el año 2015, Piet Claus et. al publican una revisión de algunos de los trabajos más importantes relacionados con el speckle tracking, los valores de supuesta normalidad obtenidos y los hallazgos de mayor relevancia(27).

La utilización de estos parámetros para valorar la función cardíaca se extiende también a la población pediátrica (28–32). Levy et al. (33) publican en 2016 el segundo metaanálisis en población pediátrica referente al speckle tracking, que pretende complementar y expandir el realizado por Jashari et al. realizado en 2015 (34).

Levy analiza los datos de 43 estudios diferentes (Medline, Embase, Scopus, CINAHL and Cochrane), con una muestra total de 2325 niños. La media obtenida para el strain global longitudinal del ventrículo izquierdo se situaba en 20.2% (IC 95% 19.5% a 20.8%). Jashari analizó previamente los datos de 28 estudios diferentes (Medline, Embase, Scopus y Cochrane), que incluían 1192 sujetos. La media del strain logitudinal global del ventrículo izquierdo fue 20.5%(IC 95% 20% a 21%). La media de strain rate longitudinal del ventrículo izquierdo fue 1.3/s (IC 95% 1.2 a 1.4).

Tras la globalización de esta técnica diagnóstica de función cardíaca en adultos y niños, comienza a tomar importancia también en ecocardiografía fetal. Se plantea la dificultad añadida del reto que supone realizar una buena ecocardiografía a través del abdomen materno, sobre un corazón fetal de tamaño mucho menor que en adultos y niños. Sin embargo, tal y como se demuestra en este trabajo de Chelliah et al, es posible obtener imágenes adecuadas ya desde el primer trimestre de embarazo (12-14 SEG) (35).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Una gran proporción de las investigaciones médicas de las últimas décadas van encaminadas al diagnóstico precoz de las enfermedades. En la etapa perinatal, el conocimiento de determinadas patologías en fases tempranas de la gestación supone un vuelco en el manejo terapéutico, bien sea mediante la interrupción del embarazo, la actuación médica intraútero o la preparación de unas condiciones óptimas que permitan la mejor actuación en el periodo neonatal inmediato.

Como cabe esperar, la patología cardíaca centra gran parte de las miradas en este intento por minimizar los daños en la gestante y en el recién nacido. La ecografía fetal supone un reconocido método incruento que nos permitirá la detección de ciertas anomalías en las primeras fases del embarazo.

Clásicamente, la ecocardiografía fetal se ha utilizado para la detección de anomalías anatómicas del corazón, que condicionan un amplio abanico de cardiopatías congénitas. Sin embargo, los últimos avances ecocardiográficos como la medida de strain fetal mediante speckle tracking, permiten asimismo la detección de problemas en la función cardíaca, y no solo en el apartado estructural.

El cálculo del strain cardíaco mediante speckle tracking es una técnica relativamente novedosa que permite la estimación de la función cardíaca de una

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

forma más precisa que otros métodos antiguos. Existen numerosos estudios en adultos que establecen unos valores normales de strain, que nos permiten comparar e identificar aquellas situaciones potencialmente patológicas. Sin embargo, en niños, y aún más en fetos, son escasas las series de casos que aportan valores que puedan ser utilizados como referencia.

Con este estudio se pretende aportar valores de strain cardíaco longitudinal y de su strain rate de fetos sin cardiopatía estructural y cuyas gestantes son sanas, con el fin de aproximarnos a lo que podría ser la normalidad poblacional de dichos parámetros.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL

1. Establecer valores de strain global longitudinal y su strain rate, en fetos sin cardiopatía estructural, cuyas gestantes no presenten patología con riesgo de afectación cardíaca fetal, tras la realización de una ecocardiografía por parte de un cardiólogo pediátrico

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar una comparación entre ambos ventrículos cardíacos de los valores de strain y strain rate.
2. Realizar una comparación de los valores de strain y strain rate en función de la edad gestacional de los fetos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Muestra

Se lleva a cabo un estudio observacional analítico, para lo que se realiza una búsqueda retrospectiva de los datos obtenidos de ecocardiografía fetal en gestantes sanas atendidas en la consulta de Cardiología fetal de la Sección de Cardiología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil Miguel Servet de Zaragoza, entre agosto de 2016 y septiembre de 2017, a las que se les realizó estudio ecográfico cardíaco fetal que incluía la técnica de speckle tracking.

Los datos de todas las gestantes y sus fetos fueron ocultados bajo una clave numérica de manera que se pudo asegurar la confidencialidad de los mismos.

El modelo de trabajo se envía al Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) para su evaluación.

Criterios de inclusión:

Para incluir los datos de una paciente en el estudio debía cumplir determinadas características.

- Gestante sana en cualquier semana de embarazo, que es valorada por la Unidad de Cardiología Pediátrica del HUMS.
- Ausencia de patología objetivable en el corazón fetal
- Ausencia de patología fetal o materna que pueda alterar la función cardíaca fetal.
- Crecimiento intraútero fetal adecuado.
- Fiabilidad de las mediciones ecocardiográficas llevadas a cabo.

4.2 Método

Para la valoración cardiológica se empleó el ecógrafo Siemens ACUSON SC2000. Inicialmente se realizó una ecocardiografía fetal avanzada completa para descartar patología estructural y asegurar la adecuada función cardíaca fetal mediante métodos habituales.

A continuación, se procedió a *Evaluación de función ventricular mediante técnica Speckle tracking, para ello*, la adquisición de las imágenes se realizó con el mismo equipo de ecocardiografía empleando el software Velocity Vector Imaging (VVI) 3.0 para el cálculo del strain global y strain rate global longitudinales, realizando tres adquisiciones en el plano apical 4 cámaras (4C) tanto de ventrículo derecho como de ventrículo izquierdo.

El ciclo cardíaco se caracterizó en el ecocardiograma mediante modo M virtual identificando el intervalo entre 2 telediástoles. Se adquirieron 3 ciclos cardíacos en cada uno de los planos para cada medición, con un buen ajuste en la calidad de la imagen para ser almacenados. Se delimitó el borde endocárdico y epicárdico para realizar el trazo semiautomático del movimiento miocárdico.

El estudio se realizó en base a 6 segmentos en el strain longitudinal, siendo todas las imágenes obtenidas con una resolución temporal ≥ 50 frames/s, con adecuada ganancia y enfoque. Se evaluó en cada uno de los estudios el strain (%) y strain rate (1/s). El strain rate se evaluó en valores absolutos, para evitar confusión, según recomendaciones; considerando un valor menor, como indicador de peor deformación miocárdica(11) (Figura 3). En el caso de un trazo inadecuado, por una mala calidad de la imagen, se eliminó el segmento del análisis, siendo un máximo de 2 segmentos los eliminados para ser considerada un estudio válido y adecuado (Figura 4).

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

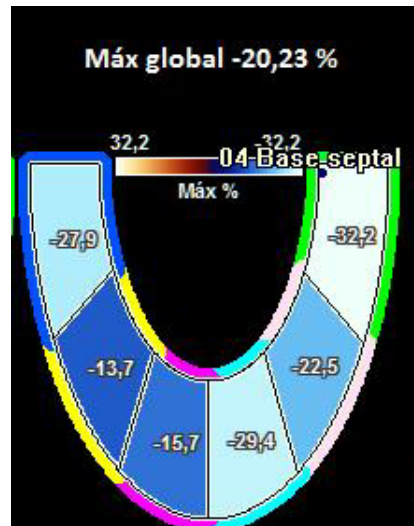


Figura 3. Strain global longitudinal.

Media de 6 segmentos.

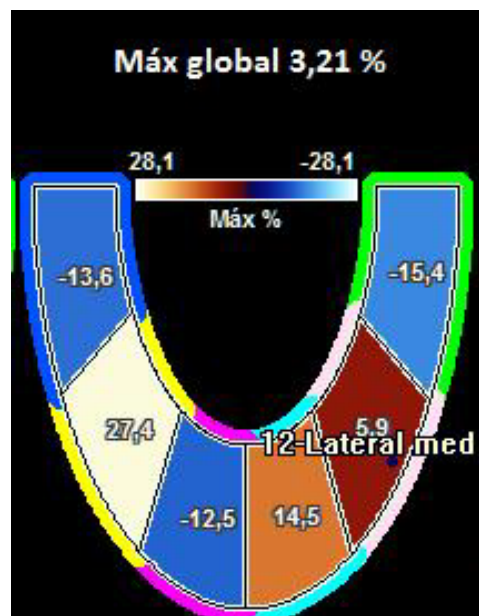


Figura 4. Strain global longitudinal ventricular. Paciente excluido del estudio ya que 3 segmentos difieren del resto.

Para comprobar la variabilidad intraobservador se realizaron 3 mediciones, obteniendo como valor definitivo la media de las 3 determinaciones. La variabilidad interobservador fue evaluada comparando los valores originales del strain global longitudinal en plano de 4 cámaras, con los realizados por un segundo investigador ciego en los estudios.

Otras variables recogidas son: la edad gestacional en la que se encuentra la embarazada durante la evaluación (calculada según la fecha de última menstruación) y las siguientes mediciones ecocardiográficas: strain global

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

longitudinal del ventrículo derecho (SRV), strain global longitudinal del ventrículo izquierdo (SLV), strain rate global longitudinal del ventrículo derecho (SRRV) y strain rate global longitudinal del ventrículo izquierdo (SRLV). Ambas medidas de strain se realizan en porcentaje (%) y las medidas de strain rate en la inversa del tiempo (1/s).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y BASE DE DATOS

- ✓ Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico se utiliza el programa Microsoft Excel 2011 y Statistical Package for the Social Sciencers (SPSS) versión 19.0.
- ✓ El límite mínimo de significación estadística aceptado en todo el cálculo estadístico es del 95% ($p < 0,05$).
- ✓ Las variables cuantitativas se expresan como media aritmética con su intervalo de confianza al 95%, para todas aquellas variables cuyo tamaño de $n > 30$.
- ✓ Las variables cuantitativas en las que el tamaño de n es insuficiente, se expresan como media aritmética con su intervalo de confianza al 95% tras realizar muestreo mediante técnica Bootstrap.
- ✓ Para el estudio analítico se aplicaron los siguientes tests:
 - Test de Kolmogorov-Smirnov, Saphiro-Wilk para análisis de la normalidad de las variables cuantitativas.
 - Test paramétrico de la T-Student para datos independientes para comparar medias de strain longitudinal (cumplía el criterio de distribución normal) entre ambos ventrículos.
 - Test no paramétricos de U de Mann-Whitney para comparar medias de strain rate (no cumplía el criterio de distribución normal)
 - Test paramétrico de Análisis de la varianza según la distribución F para comparación de medias de strain (variable paramétrica) en función de grupos creados en según la edad gestacional.
 - Test no paramétrico de Kruskal-Wallis para comparación de medias de strain rate (variable no paramétrica) en función de grupos creados según la edad gestacional.
 - Test de HSD de Tukey para detectar, dentro de cada variable, los niveles dos a dos que pueden considerarse significativamente distintos.

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

5. RESULTADOS

Se recogieron datos de 223 gestantes, de las cuales se seleccionaron 170 que cumplían los criterios de inclusión (Tabla 1). El rango de edades gestacionales comprende entre 16 SEG (Semanas de Edad Gestacional) y 38 SEG, con una media de 25,28 SEG y una mediana de 24 SEG.

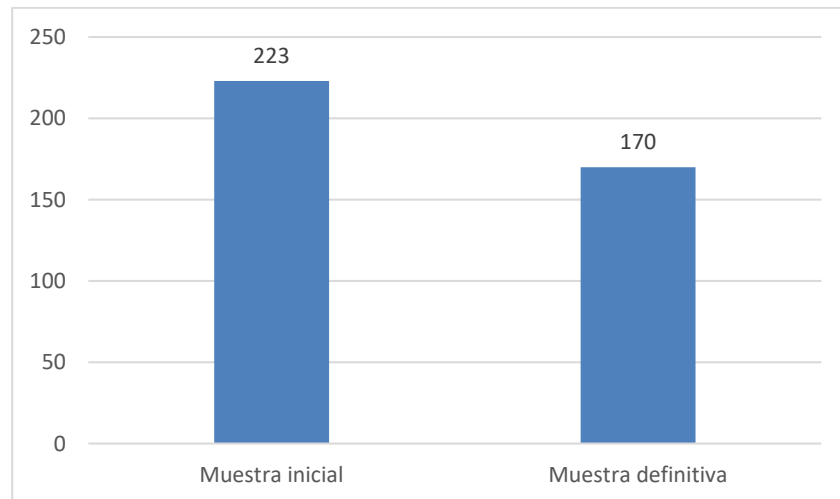


Tabla 1. Muestra inicial y muestra definitiva.

Dividimos la muestra definitiva, según el trimestre de gestación; obtenemos los siguientes datos (Tabla 2):

- Segundo trimestre: 16-26 SEG (n=112)
- Tercer trimestre: 27-38 SEG (n=58)

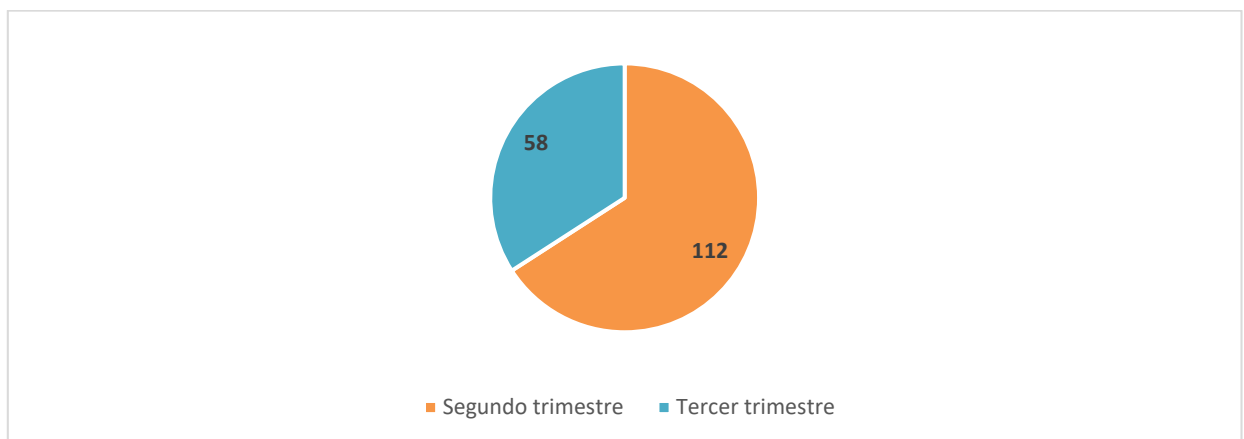


Tabla 2. Muestra dividida según trimestre de gestación

Clasificamos de nuevo la muestra en cuatro bloques de menor tamaño, según grupos de edad gestacional (Tabla 3):

- 16-21 SEG (n=54)
- 22-26 SEG (n=58)
- 27-32 SEG (n=33)

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

- 33-38 SEG (n=25)

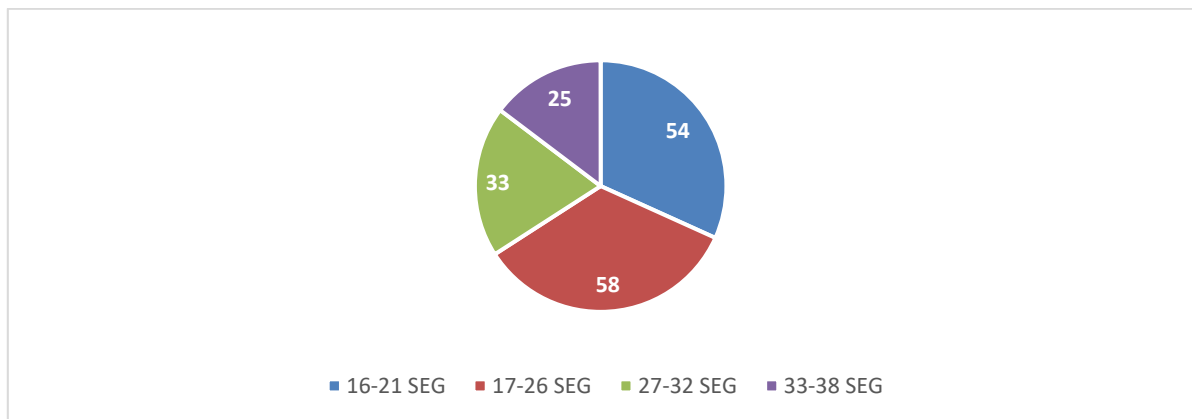


Tabla 3. Muestra dividida según grupos de edad gestacional. SEG: semanas de edad gestacional.

Se realiza el estudio de normalidad de estas cuatro variables. Asumimos la normalidad de SRV y SLV ya que aceptamos hipótesis nula ($p > 0,05$), y la no normalidad de SRRV y de SRLV, rechazando la hipótesis nula ($p < 0,05$) (Tabla 4).

	Test de Kolmogorov-Smirnov ^a	Test de Shapiro-Wilk
	P valor	P valor
Strain Sistólico longitudinal del VD (%)	0,200	0,069
Strain Rate Longitudinal del VD (1 / segundos)	0,002	0,000
Strain Sistólico longitudinal del V(%)	0,090	0,136
Strain Rate Longitudinal del VI (1 / segundos)	0,001	0,001

Tabla 4. Pruebas de normalidad.

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

DESCRIPTIVOS

Se analizan las variables principales en toda la muestra (n=170), que se definen según la media y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Para ello, asumimos que las variables que no siguen una distribución normal (SRRV y SRLV), según el teorema central del límite, se aproximan a una distribución normal porque $n > 30$. Por ello pueden ser también definidas según la media y sus intervalos de confianza (Tabla 5).

	SRV (%)	SLV (%)	SRRV (1/s)	SRLV (1/s)
N = 170	26,13 (IC95% 25,30 - 26,95)	27,64 (IC95% 26,67 - 28,60)	3,52 (IC95% 3,30 - 3,72)	3,48 (IC95% 3,26 - 3,69)

Tabla 5. MEDIAS DE LAS VARIABLES PARA TODA LA MUESTRA. SRV: strain global longitudinal del ventrículo derecho. SLV: strain global longitudinal del ventrículo izquierdo. SRRV: strain rate global longitudinal del ventrículo derecho. SRLV: strain rate global longitudinal del ventrículo izquierdo

Se calculan las medias de las variables según el trimestre de gestación en el que se realizó la evaluación a las gestantes (Tabla 6).

SEG	SRV (%)	SLV (%)	SRRV (1/s)	SRLV (1/s)
Segundo trimestre (n=112)	26,93 (IC95% 25,92 - 27,94)	27,98 (IC95% 26,80 - 29,15)	3,72 (IC95% 3,50 - 3,91)	3,66 (IC95% 3,40 - 3,92)
Tercer trimestre (n=58)	24,57 (IC95% 23,19 - 25,96)	26,98 (IC95% 25,25 - 28,70)	3,14 (IC95% 2,78 - 3,50)	3,11 (IC95% 2,75 - 3,49)

Tabla 6. MEDIAS DE LAS VARIABLES EN CADA TRIMESTRES DE GESTACIÓN.

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

Se obtienen también las medias de las variables para los grupos de edad gestacional en los que habíamos dividido la muestra. Para los dos últimos grupos (27-32 SEG y 33-38 SEG), la media y su intervalo de confianza se calcula tras realizar muestreo mediante técnica Bootstrap (Tabla 7).

SEG	SRV (%)	SLV (%)	SRRV (1/s)	SRLV (1/s)
16-21 (n=54)	27,33 (IC 95% 25,89 - 28,78)	28,49 (IC 95% 26,87 - 30,12)	3,91 (IC 95% 3,56 - 4,25)	3,93 (IC 95% 3,54 - 4,32)
22-26 (n=58)	26,55 (IC 95%, 25,11 - 27,94)	27,50 (IC 95% 25,78 - 29,21)	3,55 (IC 95% 3,25 - 3,86)	3,41 (IC 95% 3,07 - 3,75)
27-32 (n=33)	24,77 (IC 95% 22,96 - 26,75)	26,15 (IC 95% 23,89 - 28,51)	3,13 (IC 95% 2,73 - 3,62)	3,12 (IC 95% 2,59 - 3,70)
33-38 (n=25)	24,31 (IC 95% 22,55 - 26,08)	28,06 (IC 95% 25,85 - 30,32)	3,15 (IC 95% 2,61 - 3,74)	3,10 (IC 95% 2,65 - 3,62)

Tabla 7. MEDIAS DE LAS VARIABLES EN CADA UNO DE LOS GRUPOS SEGÚN SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL (SEG)

COMPARACIÓN ENTRE VENTRÍCULO DERECHO Y VENTRÍCULO IZQUIERDO

Se realiza análisis estadístico en el que se comparan las medias de strain y de strain rate de ambos ventrículos cardíacos entre sí.

Se establece primero un contraste para toda la muestra (n = 170), obteniéndose diferencias significativas (p = 0,019). También se compara el strain rate global entre ambos ventrículos, sin encontrar diferencias significativas en las medias (p = 0,754) (Tabla 8).

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

	Media SRV	Media SLV	Media SRRV	Media SRLV
Test T-Student	26,13%	27,64%		
	p = 0,019			
Test Mann Whitney			3,52 / s	3,48 / s
			p = 0,754	

Tabla 8. CONTRASTE DE MEDIAS PARA TODA LA MUESTRA: Ventrículo derecho frente a ventrículo izquierdo.

Una vez estudiado para toda la muestra, se compara el ventrículo derecho con el izquierdo en cada trimestre. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el strain del ventrículo derecho y el del izquierdo en el tercer trimestre (p = 0,032). No se encuentran diferencias entre las medias para el resto de variables (Tablas 9 y 10).

	Media SRV	Media SLV	Media SRRV	Media SRLV
Test T-Student	26,93%	27,98%		
	p = 0,179			
Test Mann Whitney			3,72 / s	3,66 / s
			p = 0,569	

Tabla 9. CONTRASTE DE MEDIAS EN EL SEGUNDO TRIMESTRE: Ventrículo derecho frente a ventrículo izquierdo.

	Media SRV	Media SLV	Media SRRV	Media SRLV
Test T-Student	24,57%	26,98%		
	p = 0,032			
Test Mann Whitney			3,14 / s	3,11 / s
			p = 0,797	

Tabla 10. CONTRASTE DE MEDIAS EN EL TERCER TRIMESTRE.: Ventrículo derecho frente a ventrículo izquierdo.

Para finalizar la comparación entre ambos ventrículos, se hace lo mismo que anteriormente para cada uno de los grupos de edad gestacional. Aparecen diferencias significativas entre el strain del ventrículo derecho y el del ventrículo izquierdo en el grupo de 33-38 SEG (p = 0.017). No se encuentran diferencias entre ambos ventrículos para el resto de variables (Tablas 11-14).

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

	Media SRV	Media SLV	Media SRRV	Media SRLV
<i>Test T-Student</i>	27,33%	28,49%		
	p = 0,287			
<i>Test Mann Whitney</i>			3,91 / s	3,93 / s
			p = 0,917	

Tabla 11. CONTRASTE DE MEDIAS EN EL GRUPO 16-21 SEG. Ventrículo derecho frente a ventrículo izquierdo.

	Media SRV	Media SLV	Media SRRV	Media SRLV
<i>Test T-Student</i>	26,55%	27,50%		
	p = 0,399			
<i>Test Mann Whitney</i>			3,55 / s	3,41 / s
			p = 0,404	

Tabla 12 CONTRASTE DE MEDIAS EN EL GRUPO 22-26 SEG. Ventrículo derecho frente a ventrículo izquierdo.

	Media SRV	Media SLV	Media SRRV	Media SRLV
<i>Test T-Student</i>	24,77%	26,15%		
	p = 0,381			
<i>Test Mann Whitney</i>			3,13 / s	3,12 / s
			p = 0,939	

Tabla 13. CONTRASTE DE MEDIAS EN EL GRUPO 27-32 SEG. Ventrículo derecho frente a ventrículo izquierdo.

	Media SRV	Media SLV	Media SRRV	Media SRLV
<i>Test T-Student</i>	24,31%	28,06%		
	p = 0,017			
<i>Test Mann Whitney</i>			3,15 / s	3,10 / s
			p = 0,808	

Tabla 14. CONTRASTE DE MEDIAS EN EL GRUPO 33-38 SEG. Ventrículo derecho frente a ventrículo izquierdo.

VARIABLES PRINCIPALES DE CADA UNO DE LOS VENTRÍCULOS A LO LARGO DEL EMBARAZO

Con el fin de evaluar cambios en la función cardíaca a lo largo de la gestación, se comparan las variables según el trimestre de embarazo en el que están incluidas las gestantes. Enfrentamos el strain y strain rate de cada uno de los ventrículos por separado, para cada trimestre. Se obtienen diferencias significativas al comparar segundo y tercer trimestre para las variables: strain global longitudinal del ventrículo derecho ($p = 0,007$), strain rate global longitudinal del ventrículo derecho ($p = 0,001$) y strain rate global longitudinal del ventrículo izquierdo ($p = 0,008$). No existen diferencias significativas en el strain global longitudinal del ventrículo izquierdo entre el segundo y en el tercer trimestre ($p = 0,331$).

	Test T-Student Diferencias 2º-3º trimestre	Test de Mann Whiney Diferencias 2º-3º trimestre
Strain Ventrículo Derecho	$p = 0,007$	
Strain Ventrículo Izquierdo	$p = 0,331$	
Strain Rate Ventrículo Derecho		$p = 0,001$
Strain Rate Ventrículo Izquierdo		$p = 0,008$

Tabla 11. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE STRAIN A LO LARGO DE LA GESTACIÓN: 2º trimestre frente a 3º.

Se decide hacer un nuevo análisis de los datos, esta vez agrupados en los bloques de menor tamaño previamente comentados:

- 16-21 SEG (n=54)
- 22-26 SEG (n=58)
- 27-32 SEG (n=33)
- 33-38 SEG (n=25)

Se analizan las variables según estos grupos. Aplicamos el test de ANOVA para las variables que siguen una distribución normal (SRV y SLV) y el test de Kruskall Wallis para las que no siguen una distribución normal (SRRV y SRLV).

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

Tras realizar ANOVA, aceptamos la igualdad de medias para la variable SLV ($p = 0,408$), y la rechazamos para la variable SRV ($p = 0.048$). Para esta última variable aplicamos el test de HSD de Tukey, sin encontrar diferencias significativas al enfrentar los grupos entre sí (Tabla 12).

Variable dependiente	(I) GRUPO	(J) GRUPO	Nivel de significación
Strain Ventrículo Derecho (%)	16-21 SEG	22-26	NS
		27-32	NS
		33-38	NS
	22-26 SEG	16-21	NS
		27-32	NS
		33-38	NS
	27-32 SEG	16-21	NS
		22-26	NS
		33-38	NS
	33-38 SEG	16-21	NS
		22-26	NS
		27-32	NS

TABLA 12. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE SRV ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS DE EDAD GESTACIONAL. NS (no significativo)

Al realizar el test de Kruskal Wallis rechazamos igualdad de medias entre los grupos de edad gestacional para ambas variables: strain rate del ventrículo derecho ($p = 0,003$) y strain rate del ventrículo izquierdo ($p = 0.011$). Utilizamos el estadístico de la U de Mann Whitney para comparar cada uno de grupos entre sí. (Tabla 13)

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

Variable dependiente	(I) GRUPO	(J) GRUPO	Nivel de significación
Strain Rate Ventrículo Derecho (1/ segundos)	16-21 SEG	22-26	NS
		27-32	0,001
		33-38	0,009
	22-26 SEG	16-21	NS
		27-32	0,028
		33-38	NS
	27-32 SEG	16-21	0,001
		22-26	0,028
		33-38	NS
	33-38 SEG	16-21	0,009
		22-26	NS
		27-32	NS
Strain Rate Ventrículo Izquierdo (1/ segundos)	16-21 SEG	22-26	NS
		27-32	0,012
		33-38	0,007
	22-26 SEG	16-21	NS
		27-32	NS
		33-38	NS
	27-32 SEG	16-21	0,012
		22-26	NS
		33-38	NS
	33-38 SEG	16-21	0,007
		22-26	NS
		27-32	NS

TABLA 12. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE SRRV Y SRLV ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS DE EDAD GESTACIONAL. NS (no significativo)

6. DISCUSIÓN

La mejora en el diagnóstico prenatal ha supuesto en los últimos años un avance de gran importancia tanto para la obstetricia, la neonatología como la pediatría. La genética y las técnicas de imagen se han convertido en una herramienta imprescindible en todo lo que rodea al desarrollo fetal y la atención de gestantes(36). El obtener un diagnóstico precoz sobre determinadas situaciones que afectan al feto, permite a los facultativos desarrollar terapias intraútero, planificar el momento y el escenario adecuados en los que debe desarrollarse el parto, así como ayudar a las familias (37).

Dentro de las técnicas de imagen, la ecografía fetal es la referencia, ya que pese a ser muy observador dependiente, podemos alcanzar una elevada sensibilidad en la detección de todo tipo de patologías detectables visualmente.

Los defectos cardíacos son una parte importante de las malformaciones congénitas potencialmente graves, y forman parte de un número considerable de síndromes y asociaciones congénitos (38). Por ello, es de crucial importancia conseguir un buen cribado de cardiopatías en la ecocardiografía fetal, preferiblemente desde las primeras semanas de gestación, que permita actuar precozmente. (6,39) Sin embargo, la ecocardiografía fetal no sólo permite la detección de alteraciones en la anatomía cardíaca, sino que también es posible la valoración de la función del corazón (sistólica y diastólica), estimando un gasto cardíaco y los volúmenes eyectados por ambos ventrículos.

Como se ha previamente, existen múltiples métodos de estudio de la función cardíaca. Las técnicas que utilizan la deformación miocárdica como método de evaluación permiten una detección precoz del fallo cardíaco. Así lo auguraban los primeros trabajos que estudiaban esta metodología (40-42) y lo demuestran otras más actuales como revisión sistemática publicada en 2014 en pacientes oncológicos (43).

En el caso de la ecocardiografía fetal, debemos tener en cuenta la predominancia teórica de cavidades derechas sobre las izquierdas en la circulación fetal (44,45). Este hecho plantea la duda de si realmente conllevará una mayor función del VD que del VI durante la gestación. Por ello, algunos trabajos relacionados con el estudio del strain fetal pretenden comparar ambos ventrículos cardíacos. Además, se pretende resolver la incógnita de si la función cardíaca varía a lo largo de la gestación en fetos sanos y si depende del peso del feto (46).

Se ha realizado este estudio con el fin de aportar nuevos valores que ayuden a dibujar la normalidad en strain longitudinal global y el strain rate longitudinal tanto del ventrículo izquierdo como del derecho.

En este estudio, a diferencia de lo que podíamos presuponer inicialmente, existe una media mayor de strain global longitudinal del VI frente al VD. No ocurre lo mismo para el strain rate.

Al dividir en segundo y tercer trimestre de gestación, no se encuentran diferencias significativas al comparar ambos ventrículos, salvo en el strain en el tercer trimestre, con una mayor deformación del VI que del VD.

Si se valoran los cambios entre el segundo y el tercer trimestre de gestación, se detecta un descenso en el strain de ventrículo derecho y del strain rate de ambos ventrículos; no así en el strain de ventrículo izquierdo.

Dada la fisiología cardíaca fetal normal, en la que predomina el ventrículo derecho sobre el izquierdo, se han desarrollado numerosas investigaciones en las

que se pretende dar respuesta a la evolución de la función del ventrículo derecho a lo largo de la gestación. Messing en 2013 y Tedesco en 2017, muestran un incremento lineal del TAPSE a lo largo del embarazo. (47,48). Sin embargo, también se conoce que el tamaño y masa ventriculares aumentan a lo largo del embarazo (49,50), por lo que es lógico pensar que aumente el valor numérico del TAPSE (desplazamiento anillo tricuspídeo), sin conllevar necesariamente un incremento en la función relativa del ventrículo derecho.

Existen asimismo trabajos que comparan la función relativa de ambos ventrículos cardíacos durante el embarazo. En ellos se muestra una disminución del ratio de la función VD/VI a medida que avanza el embarazo (49,50). La explicación a esta pérdida de función relativa del VD podría verse explicada por el incremento de tamaño del mismo conforme avanza el embarazo (51),

En 2008, Di Salvo et al. muestran los datos ecocardiográficos del estudio de 100 mujeres gestantes, entre la 20 y la 32 SEG. Se incluyeron fetos sin alteraciones anatómicas ni arritmias cardíacas. Publican los datos de un strain segmentado en septo y pared libre de ambos ventrículos. Además, a diferencia de en nuestro estudio, llegan a la conclusión de que existe una relación lineal entre el strain máximo y la edad gestacional del feto (52).

Kapusta et al. publican en 2012 los datos recogidos de 75 fetos entre la 20-24 SEG, en los que estaba indicada la ecocardiografía por historia familiar de cardiopatías congénitas (n = 28), por sospecha previa de anomalía cardíaca (n=22) o por cribado rutinario (n=25). Al igual que en el estudio anterior, realizan las mediciones según segmentos cardíacos: pared libre de VI, de VD y en septo interventricular. No muestran diferencias significativas entre ambos ventrículos, lo cual difiere de nuestros resultados (53).

En 2013, esta misma autora realiza un análisis longitudinal de 44 fetos sanos, planteando un estudio ecocardiográfico en el segundo trimestre de gestación (20-24 SEG) y otro en el tercer trimestres (30-34 SEG). Concluye que hay un descenso en el strain global del ventrículo derecho entre el segundo y el tercer trimestre; que sin embargo no aparece en el ventrículo izquierdo. El strain rate desciende a lo largo de la gestación, tanto en el ventrículo derecho como en el izquierdo (54). Estos mismos resultados los encontramos en nuestro estudio.

Sin embargo, existen trabajos que concluyen lo contrario, como el de Maskatia et al en 2016, en el cual las cifras de strain rate del ventrículo izquierdo a lo largo de la gestación se mantienen estables, y las del ventrículo derecho incrementan(55); o el del Willruth, en el que la función del VD medida mediante strain y strain rate se mantiene estable a lo largo del embarazo (56).

Kim et al. exponen su trabajo en 2013, en el que analizan 95 ecocardiografías fetales de entre 19-36 SEG. Sus datos sobre strain y strain rate son los siguientes: SRV $-22.6 \pm 5.0\%$; SLV $-21.5 \pm 5.6\%$; SRRV $-2.6 \pm 0.7/s$; SRLV $-2.5 \pm 0.7/s$. Coinciden con nuestro estudio en que tanto el strain como el strain rate de ambos ventrículos no sufre modificaciones significativas a lo largo de la gestación (57).

Serán necesarios más estudios que permitan definir unas curvas de normalidad de strain y strain rate de cada uno de los ventrículos cardíacos en función de la edad gestacional.

7. CONCLUSIONES

- Se establecen valores normales de strain y strain rate de ambos ventrículos cardíacos en el segundo y tercer trimestre de gestación.
- Existen diferencias significativas entre el strain de VD y VI en el tercer trimestre de embarazo. No existen esas diferencias en el segundo trimestre.
- No existen diferencias significativas entre el strain rate de ambos ventrículos
- El strain del VD y el strain rate de ambos ventrículos disminuye a medida entre el segundo y tercer trimestre.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Se presentan datos preliminares. Será necesario un mayor tamaño muestral para genera unas curvas de normalidad de las variables principales en función de la edad de gestación.
El diseño de la investigación es transversal. Sería interesante plantear una cohorte longitudinal para poder evaluar de forma más exacta los cambios en el strain y strain rate a lo largo de la gestación.
- Existen publicaciones que concluyen que el peso fetal condiciona la función cardíaca, lo cual no se ha tenido en cuenta en este trabajo (46).
- Se ha focalizado la investigación en el strain y strain rate longitudinales. No se aportan datos sobre el strain circunferencial ni radial. Es importante valorar también los movimientos de giro y rotación de las fibras miocárdicas para establecer su funcionalidad de forma más exacta, así como su correlación con otros datos de función ventricular

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bernstein D. Biología del desarrollo del sistema cardiovascular. En: Kliegman RM, editor. Nelson. Tratado de Pediatría. Madrid: Elsevier España; 2016. p. 2258–63.
2. Trines J, Hornberger LK. Evolution of heart disease in utero. *Pediatr Cardiol.* 2004;25:287–98.
3. Srivastava D. Making or Breaking the Heart: From Lineage Determination to Morphogenesis. *Cell.* 2006; 125: 1037–48.
4. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature.* 2008; 451: 943–8.
5. Thakur V, Fouron J-C, Mertens L, Jaeggi ET. Diagnosis and management of fetal heart failure. *Can J Cardiol.* 2013;29(7):759–67.
6. Pike JI, Krishnan A, Donofrio MT. Early fetal echocardiography: Congenital heart disease detection and diagnostic accuracy in the hands of an experienced fetal cardiology program. *Prenat Diagn.* 2014;34(8):790–6.
7. Friedberg MK, Silverman NH, Moon-Grady AJ, Tong E, Nourse J, Sorenson B, et al. Prenatal Detection of Congenital Heart Disease. *J Pediatr.* 2009;155(1):26–31.
8. Price S. Transthoracic echocardiography: Normal two-dimensional and doppler imaging. En: Bernard P. Cholley, Daniel de Backer, Michel Slama, Antoine Vieillard-Baron, Philippe Vignon, editores. Hemodynamic Monitoring Using Echocardiography in the Critically Ill. 2011. p. 13–29.
9. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, et al. American society of echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. Vol. 17, *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2004. p. 803–10.
10. Medrano-Lopez C, Fouron JC. Cardiología fetal, la frontera de la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65: 700–4.
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233–71.
12. Tworetzky W, Rychik J. Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease. *Circulation.* 2014;129:1–118.
13. Pennell DJ, Baksi AJ, Prasad SK, Mohiaddin RH, Alpendurada F, Babu-Narayan S V., et al. Review of *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2016;18: 1–30.

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

14. Olaya P, Sánchez J, Osio LF. Strain y strain rate para dummies Strain and strain rate for dummies. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;18(6):340–4.
15. Poveda F, Gil D, Martí E, Andaluz A, Ballester M, Carreras F. Estudio tractográfico de la anatomía helicoidal del miocardio ventricular mediante resonancia magnética por tensor de difusión. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(10):782–90.
16. Rodríguez-Bailón I, Jiménez-Navarro MF, Pérez-González R, García-Orta R, Morillo-Velarde E, De Teresa-Galván E. Deformación ventricular izquierda en ecocardiografía bidimensional: valores y tiempos en sujetos normales. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(10):1195–9.
17. DeGroff CG. Doppler echocardiography. *Pediatric Cardiology.* 2002;23: 307–33.
18. Zaca V, Ballo P, Galderisi M, Mondillo S, Zaca V, Ballo P, et al. Echocardiography in the assessment of left ventricular longitudinal systolic function: current methodology and clinical applications. *Heart Fail Rev.* 2010;15(1):23–37.
19. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, et al. Mecánica ventricular izquierda normal mediante ecocardiografía a speckle tracking bidimensional. Valores de referencia para adultos sanos. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(8):651–8.
20. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler Two-dimensional Strain Imaging by Echocardiography-From Technical Considerations to Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20: 234–43.
21. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography:multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(4):364–72.
22. Rai ABS, Lima E, Munir F, Faisal Khan A, Waqas A, Bughio S, et al. Speckle tracking echocardiography of the right atrium: The neglected chamber. *Clin Cardiol.* 2015;38: 692–7.
23. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: The HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(2):176–83.
24. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial Strain Measurement With 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. Definition of Normal Range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):80–4.

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

25. Reckefuss N, Butz T, Horstkotte D, Faber L. Evaluation of longitudinal and radial left ventricular function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in a large cohort of normal probands. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(4):515–26.
26. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185–91.
27. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1444–60.
28. Vitarelli A, Martino F, Capotosto L, Martino E, Colantoni C, Ashurov R, et al. Early Myocardial Deformation Changes in Hypercholesterolemic and Obese Children and Adolescents. *Medicine*. 2014;93(12): 71.
29. Lorch SM, Ludomirsky A, Singh GK. Maturation and Growth-Related Changes in Left Ventricular Longitudinal Strain and Strain Rate Measured by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Healthy Pediatric Population. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(11):1207–15.
30. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain. *Circ J*. 2012;76(11):2623–32.
31. Klitsie LM, Roest AAW, Van Der Hulst AE, Stijnen T, Blom NA, Ten Harkel ADJ. Assessment of intraventricular time differences in healthy children using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(6):629–39.
32. Marcus KA, Mavinkurve-Groothuis AMC, Barends M, Van Dijk A, Feuth T, De Korte C, et al. Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(6):625–36.
33. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(3):209–25.
34. Jashari H, Rydberg A, Ibrahim P, Bajraktari G, Kryeziu L, Jashari F, et al. Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13(1):1–16.
35. Chelliah A, Dham N, Frank LH, Donofrio M, Krishnan A. Myocardial strain can be measured from first trimester fetal echocardiography using velocity vector imaging. *Prenat Diagn*. 2016;36(5):483–8.
36. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: The glass half empty. *Circ Res*. 2013;112: 707–20.

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

37. Thakur V, Fouron JC, Mertens L, Jaeggi ET. Diagnosis and management of fetal heart failure. *Can J Cardiol.* 2013;29(7):759–67.
38. Van der Linde D, Konings E, Slager M, Witsenburg M, Helbing W, Takkenberg J. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide A Systematic Review and Meta-Analysis. *Birth Preval Congenit Hear Dis Worldw.* 2011;58(21):2241–7.
39. Bakiler AR, Ozer EA, Kanik A, Kanit H, Aktas FN. Accuracy of prenatal diagnosis of congenital heart disease with fetal echocardiography. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(4):241–4.
40. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D’Hooge J, Bijmens B. Strain and strain rate imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17: 788–802.
41. Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, Main M, Travaglini A, Odabashian JA, et al. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation.* 2002;105(1):99–105.
42. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(14):1401–13.
43. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25):2751–68.
44. Michelfelder E, Allen C, Urbinelli L. Evaluation and Management of Fetal Cardiac Function and Heart Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016;18(9).
45. Godfrey ME, Messing B, Cohen SM, Valsky D V., Yagel S. Functional assessment of the fetal heart: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(2):131–44.
46. Li L, Craft M, Hsu HH, Zhang M, Klas B, Danford DA, et al. Left Ventricular Rotational and Twist Mechanics in the Human Fetal Heart. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(8):773–780.
47. Messing B, Gilboa Y, Lipschuetz M, Valsky D V., Cohen SM, Yagel S. Fetal tricuspid annular plane systolic excursion (f-TAPSE): Evaluation of fetal right heart systolic function with conventional M-mode ultrasound and spatiotemporal image correlation (STIC) M-mode. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(2):182–8.
48. Tedesco GD, De Souza Bezerra M, Barros FSB, Martins WP, Nardoza LMM, Mattar R, et al. Fetal Heart Function by Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion and Ventricular Shortening Fraction Using STIC M-Mode: Reference Ranges and Validation. *Am J Perinatol.* 2017;34(13):1354–61.

Evaluación de la función cardíaca en fetos sanos mediante speckle tracking. Valores de normalidad según edad gestacional.

49. Zheng M, Schaal M, Chen Y, Li X, Shentu W, Zhang P, et al. Real-Time 3-Dimensional Echocardiographic Assessment of Ventricular Volume, Mass, and Function in Human Fetuses. *PLoS One*. 2013;8(3).
50. DeVore GR. Assessing fetal cardiac ventricular function. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(6):515-41.
51. Gabbay-Benziv R, Turan OM, Harman C, Turan S. Nomograms for fetal cardiac ventricular width and right-to-left ventricular ratio. *J Ultrasound Med*. 2015;34(11):2049-55.
52. Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, Felicetti M, Castaldi B, Tartaglione A, et al. Two-dimensional strain to assess regional left and right ventricular longitudinal function in 100 normal foetuses. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(6):754-6.
53. Kapusta L, Mainzer G, Weiner Z, Deutsch L, Khoury A, Haddad S, et al. Second trimester ultrasound: Reference values for two-dimensional speckle tracking-derived longitudinal strain, strain rate and time to peak deformation of the fetal heart. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(12):1333-41.
54. Kapusta L, Mainzer G, Weiner Z, Deutsch L, Khoury A, Haddad S, et al. Changes in fetal left and right ventricular strain mechanics during normal pregnancy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(10):1193-200.
55. Maskatia SA, Pignatelli RH, Ayres NA, Altman CA, Sangi-Haghpeykar H, Lee W. Fetal and Neonatal Diastolic Myocardial Strain Rate: Normal Reference Ranges and Reproducibility in a Prospective, Longitudinal Cohort of Pregnancies. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(7):663-9.
56. Willruth AM, Geipel AK, Fimmers R, Gembruch UG. Assessment of right ventricular global and regional longitudinal peak systolic strain, strain rate and velocity in healthy fetuses and impact of gestational age using a novel speckle/feature-tracking based algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(2):143-9.
57. Kim SH, Miyakoshi K, Kadohira I, Tanaka M, Minegishi K, Matsumoto T, et al. Comparison of the right and left ventricular performance during the fetal development using velocity vector imaging. *Early Hum Dev*. 2013;89(9):675-81.