

Marcos Clavero Adell

Nuevas aplicaciones del análisis de la deformación miocárdica a través de la tecnología speckle tracking en cardiología fetal y pediátrica

Director/es

Ayerza Casas, Ariadna
Palanca Arias, Daniel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

**NUEVAS APLICACIONES DEL ANÁLISIS DE LA
DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA A TRAVÉS DE LA
TECNOLOGÍA SPECKLE TRACKING EN
CARDIOLOGÍA FETAL Y PEDIÁTRICA**

Autor

Marcos Clavero Adell

Director/es

Ayerza Casas, Ariadna
Palanca Arias, Daniel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2024

Tesis Doctoral

**Nuevas aplicaciones del análisis de la deformación
miocárdica a través de la tecnología *speckle tracking*
en cardiología fetal y pediátrica**

Autor

Marcos Clavero Adell

Directores

Ariadna Ayerza Casas
Daniel Palanca Arias

Facultad de Medicina
2024



Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

Marcos Clavero Adell



Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

Tesis doctoral

**Nuevas aplicaciones del análisis de la deformación
miocárdica a través de la tecnología *speckle tracking*
en cardiología fetal y pediátrica**

presentada por

Marcos Clavero Adell

Para optar al grado de

DOCTOR POR LA

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Directores: **Ariadna Ayerza Casas / Daniel Palanca Arias**

Tutor: **José Ignacio Labarta Aizpún**

Zaragoza, febrero de 2024

Fruto de la realización de esta tesis doctoral, se han publicado cuatro trabajos de investigación en revistas científicas, cuyas referencias bibliográficas son las siguientes:

- 1) Clavero Adell M, Ayerza Casas A, Jiménez Montañés L, Palanca Arias D, López Ramón M, Alcalá Nalvaiz JT, Samper Villagrasa P. Evolution of strain and strain rate values throughout gestation in healthy fetuses. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(1):59-66.
- 2) Clavero-Adell M, Palanca-Arias D, López-Ramón M, Jimenez-Montañés L, Serrano-Viñuales I, Rite-Gracia S, Ayerza-Casas A. Right ventricle speckle tracking in bronchopulmonary dysplasia: one-year follow-up. *Egypt Heart J*. 2023;75(1):10.
- 3) Clavero-Adell M, Ayerza-Casas A, Palanca-Arias D, López-Ramón M, Jiménez-Montañés L, Olmos S. Early assessment of cardiomyopathy in Duchenne patients by means of longitudinal strain echocardiography. *Cardiol Young*. 2024;34(1):151-156.
- 4) Clavero-Adell M, Palanca-Arias D, López-Ramón M, Jiménez-Montañés L, Ayerza-Casas A. Deformación miocárdica o strain en ecocardiografía: qué es y utilidades en pediatría. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor*. 2023;3:103-8.

*Dedicada a mi familia, firme pilar de mi vida,
y a mis directores, guías en este viaje académico.*

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ariadna Ayerza Casas y al Dr. Daniel Palanca Arias, mis directores, compañeros y amigos, por su incansable apoyo en la carrera de fondo que supone una tesis doctoral.

Al Dr. José Ignacio Labarta Aizpún, tutor de esta tesis doctoral, por su confianza plena desde el inicio.

A la Dra. Marta López y al Dr. Lorenzo Jiménez, mentores y compañeros, por compartir todo su conocimiento y hacer de mí un apasionado más de la cardiología pediátrica.

A todos los investigadores que han colaborado en cada uno de los proyectos de esta tesis doctoral, porque sin ellos sería imposible desarrollar actividades multidisciplinares.

A los pacientes y familias que han participado en estos proyectos de investigación, porque sin su colaboración altruista no sería posible el avance científico.

Y finalmente, a mi querida familia: Roberto, mi hermano. Mari Carmen y Carmelo, mis padres. Por su inagotable paciencia y amor incondicional. Cada logro en este trabajo es un reflejo de su constante aliento y sacrificio. Gracias por ser mi inspiración.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	17
1. INTRODUCCIÓN	21
1.1 Ecocardiografía y función cardíaca.....	21
1.1.1 Estudio de la morfología y las dimensiones cardíacas	21
1.1.2 Estudio de la función sistólica	22
1.1.3 Estudio de la función diastólica	25
1.1.4 Deformación miocárdica o <i>strain</i> : bases teóricas y principios técnicos	26
1.1.5 Seguimiento de marcas o <i>speckle tracking</i>	28
1.1.6 Valores normales de deformación miocárdica	31
1.1.7 Utilidad en la práctica clínica.....	32
1.2 Ecocardiografía fetal: una mirada detallada al corazón en desarrollo.....	36
1.2.1 Indicaciones	36
1.2.2 Función ventricular fetal	38
1.3 Displasia broncopulmonar	39
1.3.1 Epidemiología de la displasia broncopulmonar	39
1.3.2 Desarrollo pulmonar y displasia broncopulmonar	39
1.3.3 Clasificación de la displasia broncopulmonar	40
1.3.4 Hipertensión pulmonar y disfunción de ventrículo derecho	40
1.4 Distrofia Muscular de Duchenne	46
1.4.1 Epidemiología de las distrofinopatías	46
1.4.2 Patogénesis de la enfermedad de Duchenne.....	46
1.4.3 Cardiomiopatía ligada a la Enfermedad de Duchenne	47

2. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA TESIS

DOCTORAL	49
Hipótesis principal	49
Hipótesis secundarias	49
3. OBJETIVOS	51
3.1 Objetivo general.....	51
3.2 Objetivos específicos	51
4. MATERIAL Y MÉTODOS	53
4.1 <i>Speckle tracking</i> en ecocardiografía fetal	53
4.1.1 Diseño y población del estudio	53
4.1.2 Ecocardiograma y análisis de deformación.....	54
4.1.2 Análisis estadístico.....	56
4.2 <i>Speckle tracking</i> en displasia broncopulmonar.....	58
4.2.1 Diseño y población del estudio	58
4.2.2 Ecocardiograma	59
4.2.3 Análisis de <i>speckle tracking</i>	60
4.2.4 Análisis Estadístico.....	61
4.3 <i>Speckle tracking</i> en Enfermedad de Duchenne	63
4.3.1 Diseño y población del estudio	63
4.3.2 Ecocardiograma	63
4.3.3 Análisis de <i>speckle tracking</i>	64
4.3.4 Análisis estadístico	65

5. RESULTADOS	67
5.1 <i>Speckle tracking</i> en ecocardiografía fetal	67
5.2 <i>Speckle tracking</i> en displasia broncopulmonar.....	77
5.3 <i>Speckle tracking</i> en Enfermedad de Duchenne	94
5.3.1 Población	94
5.3.2 Análisis exploratorio de datos.....	96
5.3.3 Modelos estadísticos	99
6. DISCUSIÓN	103
6.1 <i>Speckle tracking</i> en ecocardiografía fetal	103
6.2 <i>Speckle tracking</i> en displasia broncopulmonar.....	107
6.3 <i>Speckle tracking</i> en Enfermedad de Duchenne	111
7. CONCLUSIONES	115
7.1 Conclusión principal.....	115
7.2 Conclusiones secundarias.....	115
8. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	117
9. ANEXOS	119
10. BIBLIOGRAFÍA	153

ABREVIATURAS

AD: Aurícula derecha

AI: Aurícula izquierda

ADE: Análisis exploratorio de datos

AV: Auriculoventricular

CC: Cardiopatías congénitas

DAP: Ductus arterioso permeable

DBP: Displasia broncopulmonar

DDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo

DE: Desviaciones estándar

DMD: Distrofia muscular de Duchenne

DSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo

EPM: Edad postmenstrual

FA-VD: Fracción de acortamiento del ventrículo derecho

FC: Frecuencia cardiaca

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FIO2: Concentración de oxígeno inspirado

FPS: Fotogramas por segundo

GLS: *Strain* / deformación global longitudinal

GLSR: *Strain rate* / tasa de deformación global longitudinal

GLS-VD: *Strain* / deformación global longitudinal del ventrículo derecho

GLS-VI: *Strain* / deformación global longitudinal del ventrículo izquierdo

GLSR-VD: *Strain rate* / tasa de deformación global longitudinal del ventrículo derecho

GLSR-VI: *Strain rate* / tasa de deformación global longitudinal del ventrículo izquierdo

HTP: Hipertensión pulmonar

LPM: Latidos por minuto

MO-DBP: Displasia broncopulmonar moderada

RM: Resonancia magnética

RN: Recién nacido

RNPT: Recién nacido prematuro

RVP: Resistencias vasculares pulmonares

SEG: Semanas de edad gestacional

SE-DBP: Displasia broncopulmonar severa

STE: *Speckle tracking* / seguimiento de marcas

SW: Velocidad de la onda s' en Doppler tisular

TAAP: Tiempo de aceleración en arteria pulmonar

TDI: Doppler tisular

TEVD: Tiempo de eyección del ventrículo derecho

VI: Ventrículo izquierdo

VD: Ventrículo derecho

VMI: Ventilación mecánica invasiva

VVI: Velocity Vector Imaging

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Ecocardiografía y función cardíaca

La evaluación de la función miocárdica es uno de los temas de mayor interés en cardiología pediátrica. El deterioro de uno o ambos ventrículos va asociado a un incremento de la morbimortalidad, tanto en cardiopatías congénitas como adquiridas. En muchas situaciones, la sintomatología sugestiva de insuficiencia cardíaca aparece de forma tardía y asociada a disfunción ventricular moderada o severa. Por lo tanto, su detección precoz, en estadios iniciales, va a condicionar el tratamiento médico, quirúrgico o intervencionista (1,2). Debido a su disponibilidad, bajo coste y ausencia de irradiación, la ecocardiografía es un pilar fundamental en el estudio de la función cardíaca.

1.1.1 Estudio de la morfología y las dimensiones cardíacas

A través de la ecocardiografía se puede definir la anatomía intracardiaca con gran precisión. La realización sistemática de los diferentes planos ecocardiográficos permite obtener una visión tridimensional de la morfología y el tamaño de las principales estructuras cardíacas (retornos venosos, aurículas, válvulas auriculoventriculares, ventrículos, válvulas sigmoideas y grandes vasos), así como su relación entre ellos y su funcionamiento.

Debido a la relevancia que adquieren en la toma de decisiones clínicas, algunas de las variables que más frecuentemente se detallan durante una exploración ecocardiográfica son:

- Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DDVI): Es la distancia entre ambas paredes del ventrículo izquierdo en el momento de mayor expansión (telediástole). Se mide en el plano paraesternal eje largo.
- Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DSVI): Es la distancia entre ambas paredes del ventrículo izquierdo en el momento de mayor contracción (telediástole). Se mide en el plano paraesternal eje largo.
- Área de la aurícula derecha (AD) o izquierda (AI): Se refiere a la superficie bidimensional de cada una de las aurículas. El área se obtiene en los planos apicales (cuatro y dos cámaras).

1.1.2 Estudio de la función sistólica

Clásicamente, el análisis de la función sistólica (fuerza contráctil) se ha basado en parámetros relacionados con la variación de longitud, área y volumen de los ventrículos, observados entre el final de la diástole (momento de mayor expansión) y el final de la sístole (momento de mayor contracción). A través de ellos, se estima la contractilidad miocárdica. Algunos de los más conocidos y utilizados en la práctica clínica son (3,4):

- Fracción de acortamiento (FA): es una medida utilizada para evaluar la función contráctil de cada uno de los ventrículos. La fórmula para calcular la fracción de acortamiento es:

$$FA = \frac{(\text{Diámetro Telediastólico} - \text{Diámetro Telesistólico})}{(\text{Diámetro telediastólico} \times 100)}.$$

Se expresa como un porcentaje y representa la fracción de cambio en el diámetro del ventrículo durante un ciclo cardíaco normal; la diferencia entre el máximo tamaño ventricular (diámetro telediastólico) y el mínimo (diámetro telesistólico). Los valores normales de la FA suelen estar en el rango del 25% al 40%. Sin embargo, los rangos normales pueden variar ligeramente en función de las técnicas de medición utilizadas.

- Excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo (TAPSE): es una medida utilizada para evaluar la función contráctil del ventrículo derecho (VD) del corazón. Esta medida se centra en el movimiento del anillo valvular tricúspide. Se obtiene midiendo la distancia que se desplaza el punto más lateral del anillo tricúspideo en dirección hacia la punta del corazón durante la sístole. En otras palabras, es la distancia que recorre el anillo tricúspide en sentido longitudinal durante la contracción ventricular derecha. La medición del TAPSE se realiza en la vista ecocardiográfica apical 4 cámaras, que permite una visualización clara del VD y el anillo tricúspide. Un valor normal de TAPSE en adultos suele estar alrededor de 16-21mm. Sin embargo, en pediatría deberá relacionarse con el peso y la talla del paciente.

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): se utiliza para evaluar la contractilidad del ventrículo izquierdo (VI). Esta medida se expresa como un porcentaje. La fórmula general para calcular la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es:

$$FEVI = \frac{(Volumen\ Telediastólico - Volumen\ Telesistólico)}{(Volumen\ telediastólico \times 100)}.$$

En condiciones normales, la FEVI es aproximadamente del 55 al 70%. Esto significa que el VI debería expulsar al menos el 55-70% del volumen de sangre que contiene durante cada contracción cardíaca. Existen diferentes métodos para el cálculo de la fracción de eyección. Dos de los más utilizados en pediatría son el método Teicholz (utiliza el modo M ecográfico) y el método de Simpson (utiliza el modo 2D en los planos apicales).

Con el desarrollo tecnológico de los ecógrafos, aparecieron otras herramientas como el Doppler tisular (TDI), que permite evaluar el movimiento de los tejidos cardíacos. A diferencia del Doppler convencional, que se centra en el flujo sanguíneo, el TDI da una evaluación más detallada de la función cardíaca y la detección de anomalías sutiles. Se utilizan frecuencias ultrasónicas para analizar el movimiento de los tejidos cardíacos. Una de las principales ventajas del TDI es su sensibilidad para detectar movimientos lentos y pequeños, lo que permite la identificación temprana de anomalías en la función cardíaca que podrían no ser evidentes con otras técnicas. Sin embargo, aunque es una herramienta poderosa, presenta algunas limitaciones: la calidad de la imagen puede verse afectada por la posición del transductor y la anatomía del paciente. Por otra parte, como técnica Doppler, los resultados obtenidos de la velocidad de movimiento tisular dependerán del ángulo de isonación. Generalmente, la medición de

las ondas en TDI se realiza en el tejido miocárdico adyacente a los anillos de las válvulas auriculoventriculares, mitral (lateral o medial) o tricúspideo. Uno de los parámetros de función sistólica más estudiados a través del TDI es:

- Onda s' (SW): La "s" proviene del término "sistólica", que se refiere a la fase del ciclo cardíaco en la que el corazón está expulsando la sangre durante la contracción ventricular. Se refiere a la velocidad pico sistólica del movimiento del tejido en dirección longitudinal (hacia el ápex cardíaco). Generalmente se expresa en cm/s.

1.1.3 Estudio de la función diastólica

Además de la función sistólica, a través de la ecocardiografía se puede estudiar la capacidad del miocardio ventricular para relajarse tras la contracción, permitiendo el llenado del mismo (fundamentalmente VI). Algunos de los parámetros que permiten su análisis son:

- Relación E/A: A través del análisis del flujo de entrada (fundamentalmente mitral) del Doppler pulsado, se establece la relación entre onda de llenado ventricular temprana (onda E) y la onda de llenado ventricular tardía, asociada a la contracción auricular (onda A). Los valores normales se sitúan entre 0,8-2.
- Relación E/e': Establece la relación entre onda de llenado ventricular temprana (onda E), obtenida mediante Doppler pulsado, y la onda e' del TDI, que representa la fase inicial de la diástole, asociada con el llenado rápido pasivo ventricular, durante su relajación. Se estima que una relación E/e' menor de 8 se correlaciona

con una presión telediastólica del ventrículo izquierdo normal, y que una relación E/e' mayor de 15 se correlaciona con una presión telediastólica elevada en ventrículo izquierdo. Los valores entre 8-15 se encuentran en un área de dificultosa interpretación.

- Índice TEI: El índice de rendimiento miocárdico o índice TEI permite hacer una estimación global tanto de la función sistólica como diastólica ventricular. Está basado en la relación del trabajo eyectivo y no eyectivo del corazón. Se define como la relación entre la suma del tiempo de relajación isovolumétrica y de la contracción isovolumétrica, dividido entre el tiempo eyectivo. Se considera normal (en TDI) un valor por debajo de 0,45.

1.1.4 Deformación miocárdica o *strain*: bases teóricas y principios técnicos

Dadas las limitaciones de las técnicas anteriores y gracias al avance científico, en las últimas dos décadas se ha experimentado una mejora en la calidad de la imagen de ultrasonidos, que, junto con el desarrollo de nuevos “softwares” informáticos, han permitido incorporar nuevos métodos para el análisis de la función cardiaca. Uno de ellos es la denominada deformación miocárdica o strain (5,6).

Las fibras miocárdicas se agrupan formando una serie de bandas que se enrollan en una doble hélice (7). De esta forma, las diferentes capas miocárdicas se deslizan entre sí en direcciones diferentes. Esto genera que el ventrículo se contraiga de forma centrípeta con cada segmento dirigiéndose hacia el centro. Además, la base y el ápex giran en sentido contrario mientras el ventrículo se acorta en el eje longitudinal, fenómeno que se

denomina torsión ventricular. Como consecuencia de estos complejos movimientos, se consigue una optimización de la mecánica cardíaca. Durante la sístole, cada fibra miocárdica se acorta aproximadamente un 20%, consiguiendo, sin embargo, una expulsión volumétrica en torno al 60% (8,9).

La deformación miocárdica o *strain* se define como la variación (expresada en porcentaje) del tamaño de las fibras miocárdicas a lo largo del ciclo cardíaco respecto a su situación basal, consecuencia de la fuerza de contracción de estas (**Figura 1**). A su vez, la relación con la velocidad a la que se produce esta deformación es lo que denominamos tasa de deformación o *strain rate*, cuya unidad es en segundos⁻¹.

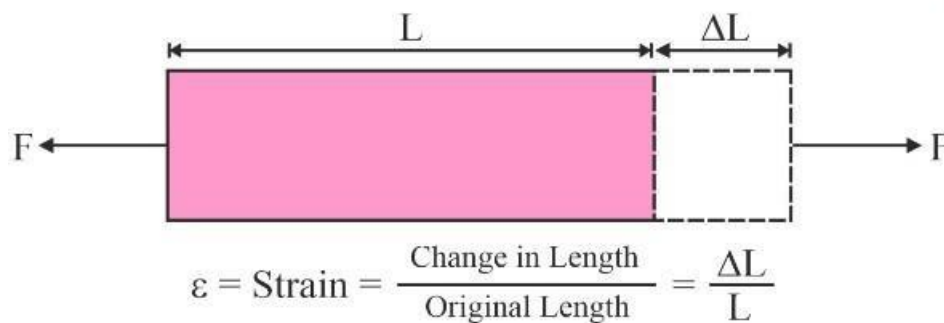


Figura 1. Esquema del concepto de deformación miocárdica o strain (ϵ). Las fibras miocárdicas experimentan una variación en su longitud a lo largo del ciclo cardíaco (ΔL), consecuencia de las fuerzas de contracción-relajación (F). La proporción de esta variación respecto a su longitud original (L), expresado en porcentaje, es lo que denominamos strain.

1.1.5 Seguimiento de marcas o *speckle tracking*

A través del ecocardiograma se puede estudiar la deformación miocárdica. En la actualidad, el método más utilizado es el denominado *speckle tracking* (STE), cuya traducción literal al español sería “seguimiento de marcas” (10). Con esta técnica, el equipo es capaz de rastrear, a lo largo de varios ciclos cardiacos, los diferentes puntos (*speckles*) que definen el endocardio, miocardio y epicardio (**Figura 2**). La magnitud y la dirección de cada vector reflejan el movimiento miocárdico respecto a su punto de referencia. Una vez realizado este seguimiento, el software genera una serie de curvas que definen la longitud de los *speckles* analizados en las diferentes fases del ciclo (**Figura 3**). El software analiza los valores regionales de cada uno de los sectores en los cuales se divide el miocardio, a partir de los cuales se calcula un valor de *strain* global longitudinal (GLS), circunferencial y radial. El *strain* longitudinal y circunferencial se expresan en porcentajes de variación de valor negativo, correspondiendo al porcentaje de acortamiento de la fibra (mayor acortamiento = valores más negativos). El *strain* radial adquiere valor positivo, ya que expresa el incremento del espesor de la pared (mayor acortamiento = valores más positivos).

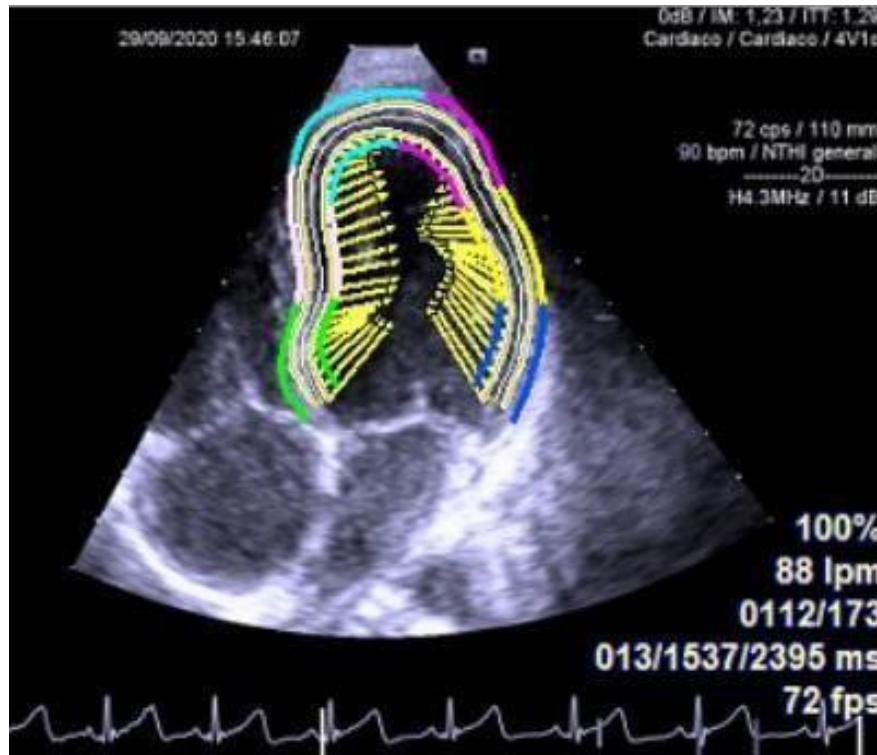


Figura 2. Tecnología speckle tracking para la cuantificación de la deformación miocárdica. En la imagen podemos visualizar la delineación semiautomática de los bordes endocárdico y epicárdico del VI en el plano apical 4 cámaras. La magnitud y la dirección de cada vector reflejan el movimiento miocárdico respecto a su punto de referencia.

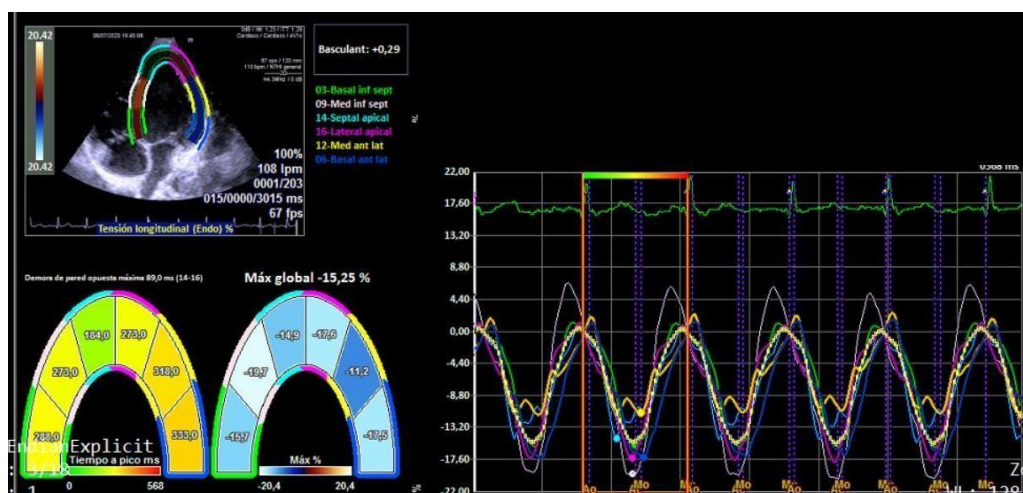


Figura 3. Medición de deformación miocárdica a través de la tecnología speckle tracking. El software analiza los valores regionales de cada uno de los seis sectores en los cuales se divide el miocardio del ventrículo izquierdo, a partir de los cuales se calcula un valor de strain global longitudinal.

Esta tecnología permite el estudio de la contractilidad segmentaria, ya que divide el miocardio en los diferentes segmentos acordados por la comunidad científica (3). Sin embargo, son el *strain* global longitudinal del VI (GLS-VI) y el *strain* de la pared libre del VD (GLS-VD) los más estudiados y utilizados en la práctica clínica diaria (11,12).

El estudio de *strain* mediante *speckle tracking* presenta una serie de ventajas e inconvenientes respecto a otras técnicas. Uno de los puntos a favor es que, a diferencia del Doppler, los valores de las mediciones obtenidas no dependen del ángulo del haz de ultrasonidos (10). Sin embargo, presenta limitaciones, como la necesidad de una imagen 2D de alta calidad que permita el rastreo de las marcas, así como la variabilidad en los resultados que podemos obtener entre diferentes observadores o diferentes casas

comerciales (13), lo que llevó a la necesidad de establecer un consenso en el estudio de la deformación miocárdica (11).

1.1.6 Valores normales de deformación miocárdica

Uno de los principales puntos de controversia tras el desarrollo de esta tecnología ha sido el establecimiento de valores normales, tanto en pacientes adultos como pediátricos. El GLS-VI y el GLS-VD han sido los parámetros más estudiados, validados y con mayor implicación clínica. Tras el desarrollo de numerosos estudios de investigación, Levy et al. (14) publicaron en 2016 un metaanálisis que incluía a más de 2300 pacientes pediátricos, concluyendo que los valores normales de sujetos sanos para GLS-VI oscilaban entre -16.7% y -23.6%. Estos resultados son similares a los acordados como normales por las guías de adultos, que sitúan normalidad del GLS alrededor del $-20\% \pm 2\%$ (3). El GLS-VD ha sido estudiado en menor medida que el GLS-VI. *Fine et al.* presentan un metaanálisis en el que los valores normales de GLS-VD para adultos sanos se situarían entre $-27\% \pm 2\%$ (15). *Park et al.* establecen cifras de $-26.4 \pm 4.2\%$ (16). Por su parte, las recomendaciones europeas para cuantificación de cámaras cardiacas, señalan un valor límite inferior normal de -20%, por debajo del cual se debería considerar disfunción sistólica del VD (3). En población pediátrica hay menos datos publicados, y algunos autores sugieren que el GLS-VD puede variar con la edad, encontrando valores de -16.8% para niños entre 2 y 5 años; -27.5% entre 5 y 10 años; y -28.2% entre 10 y 15 años (17). *Levy et al.* publicaron también un metaanálisis donde el GLS-VD en niños sanos presentaba gran variabilidad, entre -20% y -34% (18).

1.1.7 Utilidad en la práctica clínica

Una vez definido el *strain*, su medición a través del *speckle tracking* y los valores normales, se debe plantear su utilidad y el valor añadido que aporta a la exploración ecocardiográfica respecto a los parámetros clásicos.

Cada día surgen nuevos estudios en cuanto a su aplicabilidad en la práctica clínica diaria. Sin embargo, hoy en día, y con la evidencia científica de la que disponemos, existen varios escenarios clínicos en los que una caída del *strain* (hacia valores menos negativos), tanto del VD como del VI, parecen comportarse como un marcador precoz de disfunción sistólica. Exponemos algunos de los de mayor relevancia en cardiología pediátrica.

Cardiotoxicidad asociada a agentes anticancerosos

Los agentes quimioterápicos, y en especial las antraciclinas, tienen un efecto potencialmente cardiotóxico. La susceptibilidad individual y una dosis acumulada elevada puede conllevar a una disfunción del VI. Son numerosos los estudios que han analizado la utilidad del GLS-VI como marcador precoz de disfunción de VI, anticipándose a la caída de parámetros clásicos como la FEVI (19,20). De esta manera, las guías europeas de cardio-oncología han incorporado que una caída mayor al 15% en el GLS-VI respecto a la situación basal del paciente debe relacionarse con la cardiotoxicidad asociada a agentes anticancerosos (21).

Miocardiopatías y miocarditis

El estudio y seguimiento de diferentes miocardiopatías es otro de los ámbitos en los que cobra relevancia el estudio del *strain* de VI. En pacientes afectos de miocardiopatía hipertrófica, una reducción del GLS-VI ha demostrado ser un factor independiente relacionado con la aparición de eventos adversos relacionados con insuficiencia cardiaca (22). Otro ejemplo, podrían ser los pacientes afectos de enfermedad de Duchenne, en los que la caída del GLS-VI ha demostrado ser un marcador precoz de aparición de miocardiopatía asociada a dicha enfermedad, incluso con valores normales de fracción de eyección (23,24). De la misma forma, en patologías en los que se produce un daño miocárdico agudo, como la enfermedad de Kawasaki o el Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a SARS-COV2, se puede poner de manifiesto una caída del *strain* a pesar de conservar la fracción de eyección (25).

Valvulopatías

La insuficiencia mitral significativa sobreestima la FEVI debido a que refleja el volumen anterógrado, siendo que parte de este se dirige de forma retrógrada a la AI. Por ello se han realizado estudios que concluyen que el GLS-VI puede ser de mayor utilidad frente a parámetros clínicos y ecográficos convencionales (26).

Por otro lado, la estenosis aórtica condiciona una hipertrofia concéntrica del VI, con la consiguiente disminución de la cavidad, lo cual puede también sobreestimar la fracción de eyección. En pacientes con una estenosis aórtica severa, la caída del GLS-VI por debajo de -18% está asociada con progresión de la enfermedad (27).

Alteraciones segmentarias

Dado su carácter de análisis regional, el *strain* presenta también utilidad en aquellas patologías en las que la disfunción cardíaca no aparece de forma uniforme, sino que aparece de forma regional. Situaciones en las que aparecen alteraciones en la conducción del impulso eléctrico, como puede ser la preexcitación ventricular, pueden llevar a disincronía, con la consiguiente pérdida de eficiencia en la fuerza de contracción (28). Del mismo modo, y aunque poco frecuente en pediatría, problemas relacionados con la afectación coronaria, como la enfermedad de Kawasaki, pueden disminuir la contractilidad de una región miocárdica (29).

Enfermedades sistémicas

Existen diferentes genopatías, como el Síndrome de Cornelia de Lange (30) o el Síndrome de Down (31), en el que el estudio de *strain* puede demostrar una miocardiopatía subclínica. Cambios similares pueden aparecer en otras enfermedades sistémicas como el hipotiroidismo (32)

Hipertensión pulmonar

De la misma forma que dicha tecnología se ha aplicado al VI, el análisis del *strain* longitudinal de la pared libre del VD puede ser de utilidad el seguimiento de pacientes afectos de hipertensión pulmonar, mostrando buena correlación con parámetros clínicos, hemodinámicos y de resonancia magnética (33). En pediatría, puede ser de utilidad en

enfermedades como la drepanocitosis (34) o la displasia broncopulmonar (DBP) (35), en los que es importante detectar cambios subclínicos que se anticipen a la aparición de HTP.

1.2 Ecocardiografía fetal: una mirada detallada al corazón en desarrollo

La ecocardiografía fetal es una herramienta imprescindible en el ámbito de la medicina prenatal, permitiendo una evaluación exhaustiva del corazón en desarrollo del feto. Esta técnica de diagnóstico por imágenes utiliza ultrasonido para proporcionar imágenes en tiempo real del corazón fetal, lo que permite a los profesionales de la salud identificar precozmente anomalías cardíacas y planificar intervenciones adecuadas.

1.2.1 Indicaciones

La ecocardiografía fetal no es una prueba que se realice de rutina a todas las gestantes. Existen diferentes situaciones de riesgo en las que la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología lo considera indicado (36).

- Riesgo materno
 - Diabetes mellitus pregestacional: riesgo de cardiopatía congénita (CC) 4-10%.
 - Fenilcetonuria: riesgo de CC 12-16%.
 - Enfermedad de tejido conectivo y/o autoanticuerpos (anti-Ro/anti-La): riesgo de bloqueo auriculoventricular (AV).
 - Obesidad (Índice de masa corporal > 40): riesgo de CC 1-3%.
 - Exposición a teratógenos cardíacos durante la gestación: riesgo de CC 2-3%.
 - Drogas o fármacos: alcohol, anfetaminas, anticonvulsivantes, litio, ácido retinoico (vitamina A), warfarina, antidepresivos, ansiolíticos.
 - Dosis altas de radiación ionizante.

- Riesgo familiar
 - Un hijo afecto de CC: riesgo de recurrencia 2%.
 - Dos hijos afectados de CC: riesgo de recurrencia 10%.
 - CC materna: riesgo de recurrencia 4%.
 - CC paterna: riesgo de recurrencia 2%.
 - Síndromes o malformaciones asociados a CC.

- Riesgo fetal
 - Cribado de aneuploidías de alto riesgo sin prueba diagnóstica, si existe exploración cardiaca posterior incompleta o sospecha de CC en la ecografía de cribado.
 - Translucencia nuchal > p99 entre las 11-14 semanas: riesgo de CC 6%.
 - Flujo ausente/revertido en ductus venoso entre las 11-14 semanas.
 - Sospecha de CC en ecografía de cribado.
 - Malformaciones extracardiacas.
 - Cromosomopatías: riesgo de CC 25-30%, aunque depende del tipo de alteración cromosómica.
 - Arritmias fetales.
 - Hidrops fetal no inmune: riesgo de CC 15-20%.
 - Crecimiento intrauterino restringido si existe exploración cardiaca incompleta o si se asocia a otras malformaciones.
 - Infección fetal: TORCH (toxoplasma, varicela, sífilis, rubeola, citomegalovirus y herpes virus), parvovirus B19 y coxsackie.
 - Polihidramnios, si existe exploración cardiaca incompleta o si se asocia a otras malformaciones.

- Gestación gemelar monocorial: riesgo de CC 7%.
- Tratamiento antiinflamatorio continuado con antiinflamatorios no esteroideos en el tercer trimestre (riesgo de restricción del ductus arterioso).

1.2.2 Función ventricular fetal

Tanto en el niño como en el adulto, la función ventricular cardíaca es el resultado de la contracción y relajación de una compleja arquitectura de fibras miocárdicas (37). Asimismo, en la vida embrionaria, la función ventricular es un importante determinante pronóstico de la patología cardiopulmonar. Determinadas situaciones como la preeclampsia o la diabetes materna se han visto asociadas a disfunción cardíaca fetal (38-40)

El estudio de la contractilidad miocárdica en el feto ha sido históricamente difícil, tanto por el tamaño cardíaco como por la posición fetal. Dado su carácter de independencia con la posición fetal, la evaluación de la deformación miocárdica mediante ecocardiografía bidimensional con *speckle tracking* ha ganado mayor aceptación, con una viabilidad y reproducibilidad prometedoras para la evaluación del rendimiento ventricular (41,42). Los datos de deformación miocárdica se obtienen mediante una medición automática, cuadro por cuadro, de la distancia entre dos puntos de cada segmento del ventrículo durante el ciclo cardíaco, en tres dimensiones (radial, circunferencial y longitudinal), y también permite el análisis de la torsión cardíaca (43,44)

En situaciones como las descritas anteriormente (preeclampsia y diabetes), son varios los estudios que han detectado unas cifras menores de *strain* global longitudinal miocárdico a través de la tecnología *speckle tracking* (45,46).

1.3 Displasia broncopulmonar

1.3.1 Epidemiología de la displasia broncopulmonar

La medicina perinatal ha experimentado muchos avances en las últimas dos décadas. A pesar de esto, la DBP sigue siendo una de las enfermedades más comunes y preocupantes en los recién nacidos prematuros (RNPT) (47). La DBP se define como la necesidad de oxígeno durante más de 28 días desde el nacimiento.

La DBP afecta entre 10,000 y 15,000 RNPT anualmente en los Estados Unidos. Aproximadamente el 40% de los RN con peso al nacer extremadamente bajo (inferior a 1000g) desarrollan DBP. A diferencia de otras morbilidades que complican la prematuridad severa, la incidencia de DBP no ha descendido en los últimos 20 años. La mayor supervivencia de RNPT con menor peso y menor edad gestacional, hace prever un incremento en la incidencia de DBP (47).

1.3.2 Desarrollo pulmonar y displasia broncopulmonar

El desarrollo pulmonar incluye las etapas embrionarias, pseudo-glandular, canalicular, sacular y alveolar. El crecimiento y la diferenciación alveolar deben continuar después del nacimiento para los RNPT. Un nacimiento extremadamente prematuro puede afectar significativamente en la alveolización y crecimiento pulmonar normal, incluso sin exposición a oxígeno suplementario o ventilación mecánica. Al respirar aire ambiente, hay una exposición significativamente mayor de oxígeno al pulmón en desarrollo en comparación con la que se encuentra en el útero. Los RN con mayor riesgo de desarrollar DBP (es decir, <30 semanas de gestación) a menudo están expuestos a oxígeno suplementario en las fases tardías canalicular o sacular del desarrollo pulmonar. Se

postula que en el desarrollo de la DBP participan factores genéticos, inflamatorios, hemodinámicos, infecciosos (época intrauterina y postnatal), nutricionales y derivados de la acción médica (47).

1.3.3 Clasificación de la displasia broncopulmonar

En el año 2000, la DBP se categorizó como leve, moderada o grave. La ausencia de DBP (NO-DBP) se definió como la necesidad de oxigenoterapia menor a 28 días de terapia de oxígeno. La DBP leve incluyó a los RNPT que recibieron oxígeno o soporte respiratorio mecánico durante más de 28 días pero que no requerían ningún soporte a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM). La DBP moderada se refiere a la necesidad de oxígeno suplementario, pero $<30\%$ de concentración de oxígeno inspirado (FiO_2), a las 36 semanas de EPM. Finalmente, la DBP grave incluía a aquellos pacientes que necesitaban $>30\%$ de oxígeno o presión positiva a las 36 semanas de EPM (48,49). Investigaciones más recientes han intentado establecer una definición más precisa de la DBP para predecir los resultados en la infancia en los RN muy prematuros de la actualidad (50).

1.3.4 Hipertensión pulmonar y disfunción de ventrículo derecho

La DBP implica la presencia de alteraciones en la septación alveolar pulmonar con diversos grados de fibrosis e inflamación pulmonar. A diferencia de las características clásicas de la DBP fibroproliferativa, la enfermedad pulmonar en la era posterior al surfactante se caracteriza por una alveolización deficiente y una vasculogénesis

comprometida, que ocurre cuando el pulmón prematuro intenta adaptarse a la respiración del aire. Los hallazgos observados tanto en la DBP pre-surfactante como en la post-surfactante incluyen remodelación vascular, aumento del tono vascular y alteración de la vasorreactividad. Estas características, junto con la disminución del área superficial vascular, resultan en un aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) e hipertensión pulmonar (HTP), que pueden llevar a la hipertrofia y disfunción del VD (51). Con el tiempo, el crecimiento vascular reducido limita el área superficial vascular y promueve una alta RVP, especialmente en respuesta a un gasto cardíaco elevado en momentos de estrés o ejercicio. En los casos más graves, el cor pulmonale y la insuficiencia cardíaca derecha pueden provocar la muerte.

La compleja patología cardiovascular descrita anteriormente, da lugar a una variedad de presentaciones clínicas de la enfermedad. El lecho vascular recortado y pequeño que resulta del parto prematuro y del crecimiento pulmonar comprometido, probablemente contribuye a un componente "fijo" y mínimamente modificable en la HTP, mientras que el tono vascular anormal y la vasorreactividad pueden ser más receptivos a la terapia. La medida en que la terapia y/o el crecimiento pulmonar continuo pueden revertir parcial o completamente estos componentes de la enfermedad sigue siendo una pregunta críticamente importante (51).

Los factores de riesgo para la HTP incluyen una edad gestacional extremadamente baja, nacer pequeño para la edad gestacional, oligohidramnios o la duración prolongada de la ventilación mecánica. Aunque la DBP y la HTP comparten muchos factores de riesgo, recientes estudios sugieren que la HTP puede ser una enfermedad separada con una fisiopatología distintiva. Esto se respalda con observaciones clínicas que indican que,

a pesar de tener una lesión pulmonar crónica grave, algunos recién nacidos con DBP nunca desarrollan HTP, mientras que otros con DBP relativamente leve sí lo hacen.

Derivado de esta interrelación existente entre la DBP y la HTP, existen estrategias de cribado de detección de HTP y disfunción de VD en pacientes afectados de DBP. Dadas las características de la técnica, la ecocardiografía es la prueba complementaria más extendida para realizar dicho *screening* durante la primera infancia (52,53). Están descritos varios métodos que son de utilidad en la estimación de la presión pulmonar o que se correlacionan de forma indirecta con un aumento de la misma:

- Velocidad máxima del jet de regurgitación de la insuficiencia tricúspide, a través de la cual se estima el gradiente sistólico de presión entre el ventrículo derecho y la AD. En adultos, se considera normal por debajo de 2.8 m/s. Es el método más ampliamente utilizado para la estimación de la presión pulmonar sistólica (**Figura 4**).

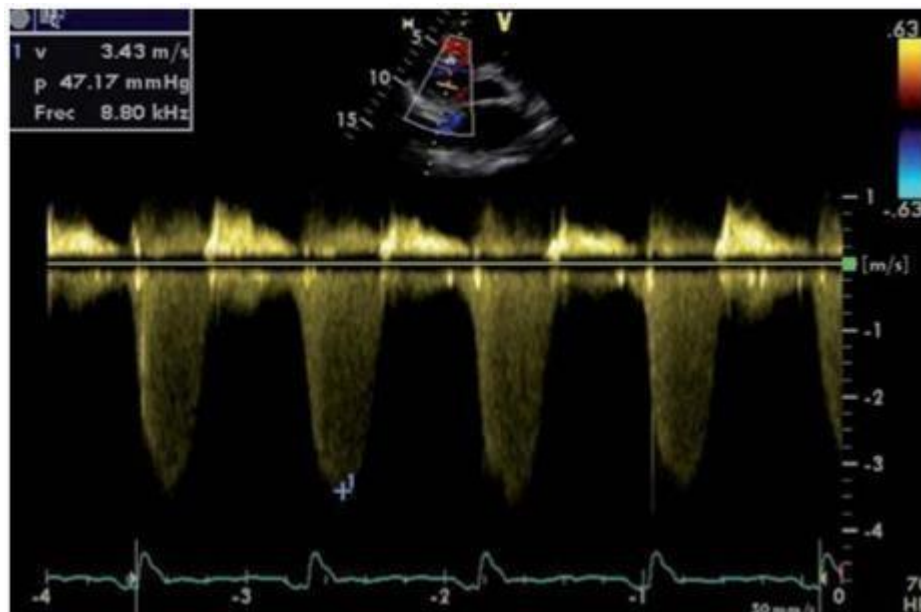


Figura 4. Imagen ecocardiográfica en la que, a través del Doppler continuo, se obtiene la velocidad máxima del jet de regurgitación tricuspídeo.

- Velocidad máxima del jet de regurgitación de la insuficiencia pulmonar en protodiástole, a través de la cual se estima el gradiente de presión entre la arteria pulmonar y el VD. En ausencia de obstrucción en tronco o ramas pulmonares, se correlaciona con la presión media del VD.
- Velocidad máxima del jet de regurgitación de la insuficiencia pulmonar en telediástole, a través de la cual se estima el gradiente de presión entre la arteria pulmonar y el VD. En ausencia de obstrucción en tronco o ramas pulmonares, se correlaciona con la presión diastólica del VD.

- Tiempo de aceleración pulmonar (TAAP). Se refiere al tiempo que transcurre desde el inicio de la eyección del flujo pulmonar hasta el pico sistólico. Como podemos apreciar en la **Figura 5**, un aumento de la presión pulmonar implicará un acortamiento del mismo respecto al tiempo total de eyección pulmonar (TEVD). Se considera patológico por debajo de 120 ms en adultos.

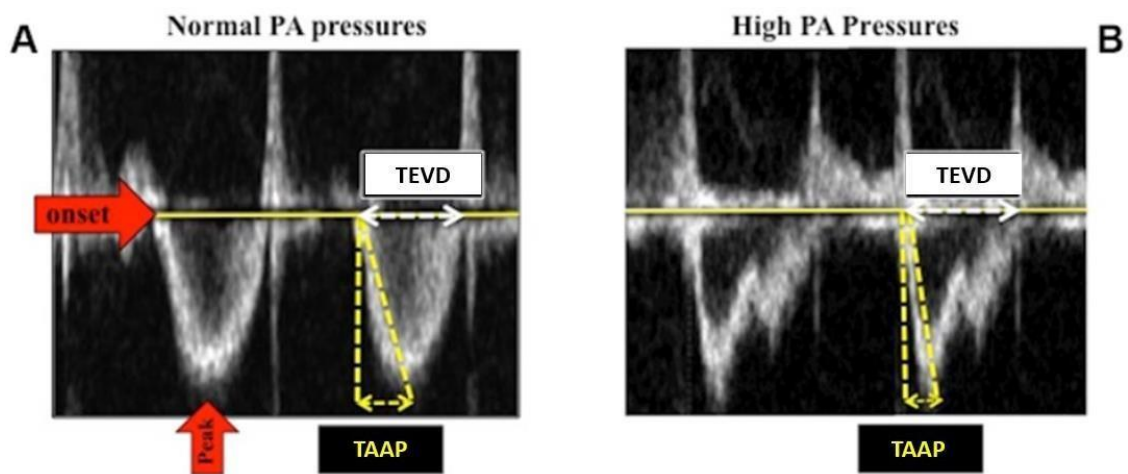


Figura 5. Imagen ecocardiográfica del flujo pulmonar con Doppler pulsado. Se puede visualizar como en situaciones de presión pulmonar elevada (imagen B), el tiempo de aceleración del flujo en la arteria pulmonar (TAAP) disminuye respecto al tiempo de eyección (TEVD).

- Índice de excentricidad del ventrículo izquierdo. Se calcula mediante el cociente entre la distancia anteroposterior y la septolateral de la cavidad ventricular izquierda en la proyección de eje corto. Sirve para relacionar la presión del VD respecto al VI. Como podemos visualizar en la **Figura 6**, un incremento significativo de la presión en VD condicionará un aplanamiento del septo interventricular y la consecuente elevación de este índice. Un valor por encima de 1 se considera patológico.

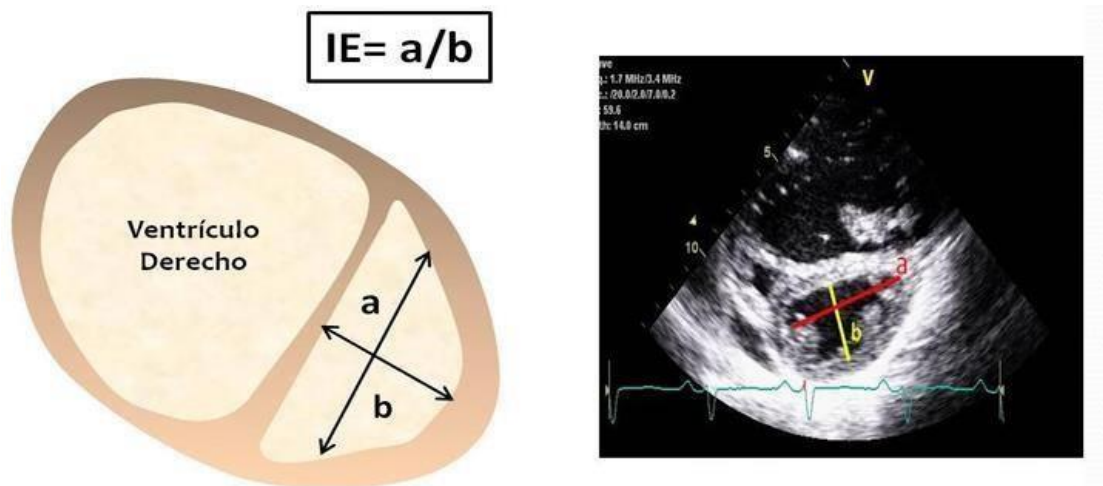


Figura 6. Esquema e imagen ecocardiográfica del índice de excentricidad del ventrículo izquierdo en un paciente con HTP. Se puede visualizar como, ante un aumento de la presión en el VD, el diámetro septolateral del VI disminuye, con el consecuente incremento del índice de excentricidad.

1.4 Distrofia Muscular de Duchenne

1.4.1 Epidemiología de las distrofinopatías

Las distrofias musculares de Duchenne y Becker son las enfermedades musculares hereditarias más comunes de la infancia. Como resultado de la herencia ligada al cromosoma X, la enfermedad afecta principalmente a los hombres. Las mujeres pueden ser portadoras, pero en general, no manifiestan síntomas tan graves como los hombres afectados. Presentan una prevalencia estimada en EE. UU. de alrededor de 1.5 por cada 10,000 niños (54) y apareciendo la distrofia muscular de Duchenne (DMD) entre 3600 y 6000 nacimientos de niños vivos por año (54-56).

1.4.2 Patogénesis de la enfermedad de Duchenne

La enfermedad de Duchenne es causada por mutaciones en el gen de la distrofina, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma X. Las mutaciones en el gen de la DMD (locus Xp21.2) llevan a la ausencia o función insuficiente de la proteína distrofina, causando daño muscular progresivo y degeneración, lo que resulta en debilidad muscular, retraso motor, pérdida de la ambulación, insuficiencia respiratoria y miocardiopatía (57,58). La edad de inicio, la gravedad de los síntomas y la rapidez de progresión son variables. Por lo tanto, el diagnóstico de la miocardiopatía relacionada con la DMD es un reto para los clínicos (59), ya que los pacientes, con actividad diaria muy limitada debido al problema motor, no desarrollan síntomas hasta que aparece una disfunción ventricular severa.

1.4.3 Cardiomiopatía ligada a la Enfermedad de Duchenne

El pronóstico de las distrofias musculares, y especialmente la DMD, ha mejorado en los últimos años gracias al establecimiento de una atención multidisciplinar precoz. El tratamiento precoz con corticoides y un manejo adecuado respiratorio, nutricional, de fisioterapia y ortopedia han permitido frenar la tasa de progresión de la enfermedad (60). En este contexto, la afección cardíaca adquiere especial importancia, convirtiéndose en una de las principales causas de morbilidad. Dada la limitación física de este tipo de pacientes, el deterioro cardíaco en las distrofias musculares tiende a ser asintomático, por lo que su diagnóstico se basa en pruebas complementarias periódicas (61,62). La detección tardía de disfunción cardíaca, una vez que las manifestaciones clínicas son evidentes, lleva a una peor respuesta al tratamiento (63,64). Por lo tanto, su identificación temprana es crucial para iniciar los tratamientos dirigidos a la insuficiencia cardíaca, que revierten el remodelado y mejoran el pronóstico (56). Con ello, se intenta evitar que la disfunción del ventrículo izquierdo progrese a una miocardiopatía dilatada que provoque insuficiencia cardíaca sintomática y arritmias (65).

El ecocardiograma transtorácico sigue siendo el método de elección para el diagnóstico y seguimiento de las miocardiopatías asociadas a distrofias musculares (66), debido a su amplia disponibilidad y tolerabilidad. Sin embargo, las medidas ecocardiográficas convencionales de la función del VI, como la fracción de eyección, no revelan un deterioro subclínico a una edad temprana (67). Se están investigando técnicas alternativas más recientes para su detección precoz (68), como la deformación o *strain* longitudinal (9). Varios estudios han reportado valores disminuidos de la deformación longitudinal global en pacientes con DMD, incluso cuando la FEVI se encontraba dentro de valores normales (22,23, 68-72).

2. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA TESIS DOCTORAL

Hipótesis principal

El estudio de la deformación miocárdica a través del *speckle tracking* es una herramienta ecocardiográfica aplicable para predecir la evolución de la función cardíaca desde la época fetal hasta la adolescencia.

Hipótesis secundarias

1. Los valores de deformación global longitudinal de ambos ventrículos varían según la edad gestacional en fetos sanos.

2. El análisis de la deformación miocárdica del ventrículo derecho mediante la tecnología *speckle tracking* es una herramienta de diagnóstico precoz de disfunción ventricular en población afecta de displasia broncopulmonar.

3. La deformación longitudinal global mediante *speckle tracking* es un parámetro más sensible que la fracción de eyección en la detección de disfunción sistólica subclínica de ventrículo izquierdo en pacientes afectados de distrofia muscular de Duchenne.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Evaluar la utilidad, fiabilidad, reproducibilidad y aplicabilidad del estudio ecocardiográfico de la deformación miocárdica mediante la tecnología *speckle tracking* desde la época fetal hasta la adolescencia.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Analizar los valores de deformación miocárdica de ambos ventrículos en diferentes momentos del embarazo, en fetos sanos sin cardiopatía estructural, cuyas gestantes no presenten patología con riesgo de afectación cardíaca fetal.

3.2.2 Comparar los valores de deformación miocárdica de ambos ventrículos cardíacos en dicha cohorte de fetos sanos en diferentes momentos de la gestación.

3.2.3 Evaluar la reproducibilidad intra e interobservador del análisis ecocardiográfico de la deformación miocárdica a través de la tecnología *speckle tracking* en la cohorte a estudio.

3.2.4 Determinar la viabilidad del *speckle tracking* del ventrículo derecho en pacientes prematuros durante los primeros meses de vida.

3.2.5 Estudiar la función del ventrículo derecho mediante ecocardiografía en pacientes con diferentes grados de displasia broncopulmonar o sin ella, y su evolución a lo largo de los primeros meses de vida.

3.2.6 Analizar factores perinatales asociados a la presencia de displasia broncopulmonar en pacientes prematuros.

3.2.7 Evaluar la utilidad de la deformación miocárdica como marcador precoz de disfunción ventricular izquierda en pacientes afectados de enfermedad de Duchenne, y compararla con métodos clásicos como la fracción de eyección.

3.2.8 Calcular una tasa anual de descenso de los valores de deformación miocárdica de ventrículo izquierdo para estimar la velocidad de progresión de la cardiomiopatía asociada a enfermedad de Duchenne.

3.2.9 Analizar los valores de frecuencia cardíaca en pacientes afectados de enfermedad de Duchenne, así como su relación con el strain global longitudinal y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo de esta tesis doctoral, se ha decidido investigar la utilidad del estudio del *strain* a través de la tecnología *speckle tracking* en tres proyectos claramente diferenciados. El primero de ellos implica a una cohorte de fetos sanos; el segundo una población de pacientes prematuros sometidos a evaluación cardiológica durante los primeros meses de vida; y el último, un grupo de pacientes afectados de enfermedad de Duchenne. De esta forma se abarcan diferentes escenarios desde la época fetal hasta la adolescencia.

4.1 *Speckle tracking* en ecocardiografía fetal

4.1.1 Diseño y población del estudio

Se realizó un estudio observacional de corte transversal. Se incluyeron mujeres embarazadas sanas en cualquier semana de gestación que asistieron a la consulta de evaluación cardíaca fetal en un hospital de tercer nivel. Las semanas de edad gestacional (SEG) en las que se encontraba la gestante durante la evaluación se calculó según la fecha de la última menstruación. La edad gestacional se agrupó en 3 periodos: 16-21, 22-26 y 27-38 semanas con una frecuencia de muestra similar. Los criterios de exclusión fueron patología objetivada en el corazón fetal o cualquier otra condición fetal o materna que pudiera alterar la función cardíaca fetal, incluido el retraso del crecimiento intrauterino.

Se garantizó la confidencialidad de las mediciones ecocardiográficas realizadas. El modelo de trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de

Aragón (CEICA). Se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes incluidas en el estudio.

4.1.2 Ecocardiograma y análisis de deformación

Se realizó una ecocardiografía fetal avanzada completa para descartar patología estructural y asegurar una adecuada función cardíaca fetal mediante métodos estándar, evaluando posteriormente la función ventricular utilizando la tecnología *speckle tracking*. Se utilizó un ecógrafo Siemens Acuson SC2000 (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania) equipado con un transductor lineal de 8MHz para adquirir imágenes en 2D de alta resolución, con *zoom*, de la proyección apical de cuatro cámaras (enfocado en el VD y enfocado en el VI). Todas las imágenes fueron obtenidas por el mismo operador, con una resolución temporal mayor a 80 fotogramas por segundo (FPS), con ganancia y enfoque adecuados (73-75). Se utilizó el software *Velocity Vector Imaging* (VVI) 3.0 para el análisis de GLS y strain rate global longitudinal (GLSR) (**Figura 7**).

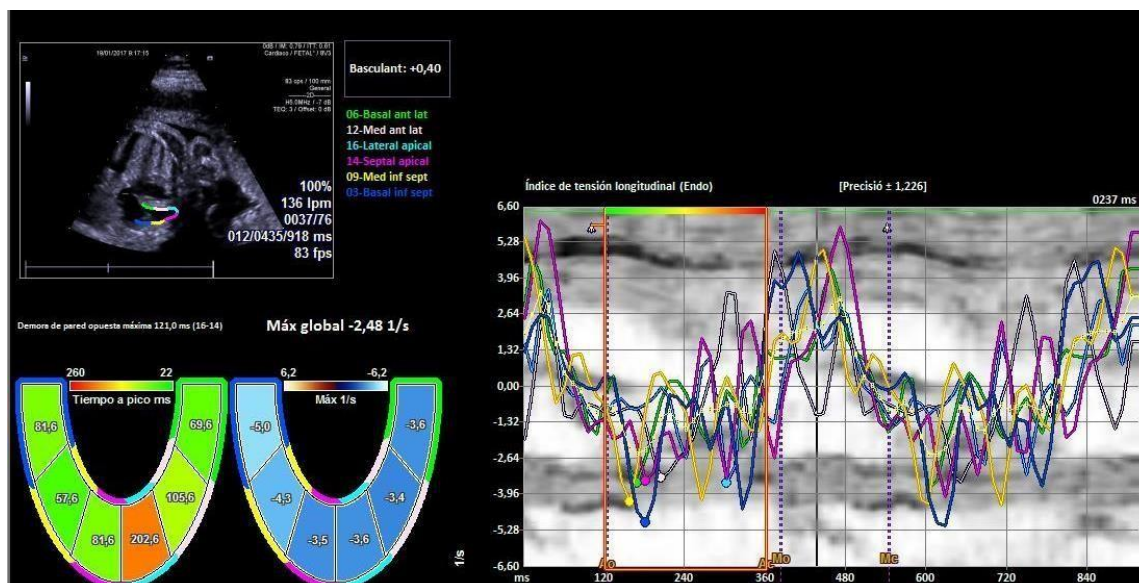


Figura 7. Medición de la tasa de deformación global longitudinal (GLSR) obtenida por seguimiento de speckle. El software de ecografía analiza los valores regionales de la velocidad de deformación de los 6 segmentos en los que se divide el miocardio, ofreciendo un valor promedio de ellos.

Para la realización de las mediciones, se analizaron tres ciclos cardíacos con un buen ajuste en la calidad de la imagen. Se delimitaron los bordes endocárdicos y epicárdicos para realizar el seguimiento semiautomático del movimiento miocárdico. El estudio se llevó a cabo en base a los 6 segmentos generados por el *software* VVI en el estudio longitudinal. Se evaluaron la deformación (%) y la tasa de deformación (1/s) en cada uno de los estudios. Ambos parámetros se reportaron en valor absoluto para evitar confusiones; considerando un valor más bajo como indicador de una peor deformación miocárdica (3). En caso de un trazo inadecuado debido a la baja calidad de la imagen, se eliminó el segmento del análisis afectado. En caso de tener que eliminar más de dos segmentos por no tratarse de imágenes óptimas, el estudio se consideró inválido y fue eliminado.

La reproducibilidad se evaluó mediante la variabilidad intra e interobservador. Para ello se analizaron 27 imágenes del estudio seleccionadas al azar. Todas las mediciones ecocardiográficas se repitieron ciegamente por el observador principal con un intervalo de 3 semanas. El procedimiento fue al mismo tiempo reproducido por un segundo observador en la misma muestra, con el fin de evaluar la confiabilidad interobservador.

4.1.2 Análisis estadístico

Se utilizó el software SPSS versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) para realizar el análisis estadístico. Se consideró cualquier diferencia estadísticamente significativa en todas las pruebas cuando el valor de P fue menor de 0.05. Para determinar la normalidad, se evaluó la distribución de la deformación longitudinal y la tasa de deformación de ambos ventrículos en todos los sujetos, utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se mostraron los resultados resumidos de las principales medidas para cada período de edad gestacional, así como para la muestra total, tanto para las medidas de GLS como para GLSR. Las variables continuas se describieron mediante la media y la desviación estándar (DE), o mediante la mediana y el rango intercuartílico [Q1-Q3] si la variable no cumplía con la suposición de normalidad de los datos. La asociación entre ambos ventrículos de GLS y GLSR se midió mediante la correlación de Pearson o el coeficiente de correlación de Spearman para cada período de edad gestacional, así como para toda la muestra. Para las variables que cumplían una distribución normal, las diferencias de medias según el período de edad gestacional se estudiaron mediante la prueba de ANOVA y el análisis post hoc de Bonferroni. En el resto de los casos, se realizó la prueba de Kruskal-Wallis y también un análisis post hoc

de comparaciones entre los períodos gestacionales establecidos. La magnitud de los efectos se mostró como las diferencias de medias o medianas. Las comparaciones pareadas entre los ventrículos izquierdo y derecho se realizaron con la prueba t de Student para variables normales o mediante la prueba de Wilcoxon de rango con signo para variables no normales.

4.2 *Speckle tracking* en displasia broncopulmonar

4.2.1 Diseño y población del estudio

Este estudio prospectivo longitudinal se llevó a cabo durante 28 meses (abril de 2019 a julio de 2021) en un centro de referencia de cardiología pediátrica de un hospital de tercer nivel. Se excluyeron los pacientes afectados por cardiopatías congénitas, trastornos genéticos importantes o miocardiopatías. Todos los RNPT <32 semanas de edad gestacional que nacieron antes de julio de 2020 fueron propuestos para su inclusión en el estudio. Veintiocho días después del nacimiento, todos los pacientes reclutados fueron clasificados en uno de los dos grupos: no afectados displasia broncopulmonar (NO-DBP) o con displasia broncopulmonar (DBP). A las 36 semanas de EPM, los pacientes con DBP se categorizaron según la gravedad (leve, moderada, grave) (52). Se realizó un cribado cardiológico de todos los sujetos de forma periódica para descartar la presencia de hipertensión pulmonar. Los datos de seguimiento se recopilaban en tres momentos: a las 36 semanas de EPM o al alta hospitalaria (T1), entre los 5 y 9 meses de vida (T2) y entre los 11 y 16 meses de vida (T3) (76). De cada uno de ellos se recogieron datos:

- Antropométricos: peso, longitud, superficie corporal
- Antecedentes médicos: edad gestacional, tipo de gestación (múltiple o no), presencia de signos de infección perinatales, maduración pulmonar prenatal tipo de reanimación neonatal, Apgar, administración de surfactante neonatal, presencia de ductus arterioso permeable (DAP) con repercusión hemodinámica significativa, necesidad de ventilación mecánica neonatal, aparición de eventos neonatales (sepsis, enterocolitis necrotizante), necesidad de tratamiento médico

(nutrición parenteral, diuréticos), episodios de infección respiratoria durante el seguimiento.

El estudio se realizó cumpliendo el protocolo de buena práctica clínica y los principios de la Declaración de Helsinki. El Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) aprobó la investigación. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los padres o tutores legales.

4.2.2 Ecocardiograma

Las exploraciones ecocardiográficas se realizaron utilizando un ecógrafo Siemens Acuson SC2000 (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania) equipado con un transductor sectorial de 8MHz. Dos cardiólogos pediátricos recibieron el mismo entrenamiento para realizar todas las exploraciones ecocardiográficas, siguiendo las recomendaciones actuales (4). Los procedimientos de adquisición de imágenes se armonizaron antes de que comenzara el estudio. Se utilizó una frecuencia de adquisición entre 60 a 92 FPS, para optimizar el análisis de deformación del miocardio. Guiados por electrocardiograma, se registraron sistemáticamente tres ciclos cardíacos en las siguientes vistas ecocardiográficas: apical clásica, apical centrada en la pared libre del VD y vista del eje corto centrada en el tracto de salida del ventrículo derecho y el tronco pulmonar. También se utilizó Doppler pulsado, Doppler tisular y modo M para analizar la función y los flujos cardíacos. Se midieron las siguientes variables convencionales de función del VD: área de aurícula derecha indexada por la superficie corporal (índice de AD), excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE), fracción de acortamiento del ventrículo derecho (FA-VD), velocidad de la onda S tricuspídea por Doppler tisular (SW), tiempo de

aceleración de la arteria pulmonar (TAAP) y su cociente respecto al tiempo de eyección del ventrículo derecho (TEVD) (11). La presión sistólica pulmonar se estimó mediante el gradiente de presión del jet de la insuficiencia tricúspide.

4.2.3 Análisis de *speckle tracking*

El análisis de la deformación se realizó sobre imágenes grabadas en planos apicales (clásicos y centrados en el VD) utilizando el software VVI 3.0 (Siemens). Para ello, se dibujó manualmente el endocardio en telediástole. El *software* detectó el movimiento de toda la pared miocárdica (desde el endocardio hasta el epicardio) y definió las áreas de interés (**Figura 8**). El *software* VVI divide automáticamente la pared ventricular en seis segmentos. Para medir la deformación del VI, se utilizaron los seis segmentos completos. Para medir la deformación del VD, solo se utilizaron los tres segmentos de la pared libre del VD. En los segmentos pobremente detectados, se ajustó el contorno endocárdico hasta obtener una mejor detección. Cuando no fue posible, se definieron dos métodos de exclusión: para el VI, los segmentos en cuestión se eliminaron del análisis y se utilizó el resto (máximo de dos segmentos); para el VD se excluyeron los datos de STE en el momento que uno de los segmentos se consideró inválido. Medimos las siguientes variables globales de STE: GLS-VI, GLS-VD, GLSR-VI y GLSR-VD. Los datos de deformación se mostraron en valores absolutos para evitar confusiones.

Se llevó a cabo un segundo análisis en una muestra de 10 sujetos seleccionados al azar para evaluar la reproducibilidad intra e interobservador sin acceso a los resultados del primer análisis.

de Kolmogorov–Smirnov y Shapiro-Wilk. Se muestran resultados resumidos de las principales medidas para cada grupo. Las variables continuas se describieron a través de la media y la desviación estándar (DE), o a través de la mediana y el rango intercuartílico [Q1–Q3] si la variable no cumplía con las suposiciones de normalidad de los datos. Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencia absoluta y porcentaje. La asociación entre variables paramétricas se midió utilizando la correlación de Pearson y, para variables no normales, se utilizó en su lugar el coeficiente de correlación de Spearman. Para muestras normales evaluadas, las diferencias medias se probaron mediante la prueba t de Student. En otros casos, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson para las comparaciones entre variables categóricas. La relación entre variables a lo largo del tiempo se determinó mediante la prueba de Friedman.

4.3 *Speckle tracking* en Enfermedad de Duchenne

4.3.1 Diseño y población del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal, de casos y controles, desde marzo hasta octubre de 2020, en un hospital terciario. Se reclutaron como casos a pacientes varones con DMD que presentaban el fenotipo clásico y confirmación genética. Individuos masculinos sanos, emparejados por edad, se incluyeron como controles.

Previo a la realización del estudio de imagen cardíaca, se recogieron datos de los sujetos incluidos en la investigación:

- Antropométricos: Peso, talla, superficie corporal, índice de masa corporal.
- Antecedentes médicos: Capacidad autónoma de deambulación autónoma, ingesta de fármacos de forma habitual.

El estudio fue aprobado por el CEICA. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos o sus padres.

4.3.2 Ecocardiograma

Todos los individuos se estudiaron mediante ecocardiografía transtorácica avanzada utilizando un dispositivo de ultrasonido Siemens Acuson SC2000 (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania) con una sonda sectorial de 4 MHz. El estudio incluyó evaluaciones en 2D, Doppler, modo M y Doppler tisular.

Las mediciones ecocardiográficas se realizaron según las recomendaciones de la Sociedad Estadounidense de Ecocardiografía y la Sociedad Europea de Imágenes Cardiovasculares (3). La vista paraesternal del eje largo se utilizó para evaluar el DDVI, y se reportó en valores de puntuación Z ajustados a peso y talla, utilizando la fórmula de Haycock y los normogramas de Cantinotti (77). La vista apical de cuatro cámaras se utilizó para evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo utilizando el método de Simpson, la velocidad de la onda S' lateral del anillo mitral (Doppler tisular), el índice TEI (Doppler tisular) y el estudio de la diástole utilizando los índices E/A y E/e'.

4.3.3 Análisis de *speckle tracking*

La deformación miocárdica se evaluó mediante la tecnología ecocardiográfica de seguimiento de marcas. Se grabaron imágenes de alta resolución (>65 FPS) del ventrículo izquierdo en la vista apical de cuatro cámaras. Se realizó un análisis a posteriori utilizando el software VVI 3.0 para evaluar la deformación longitudinal global. Bajo control electrocardiográfico, se analizaron al menos tres ciclos cardíacos. Los bordes endocárdico y epicárdico delineados al final de una diástole se utilizaron como inicio de la evaluación del movimiento cardíaco (78). El estudio se realizó en base a los 6 segmentos en la deformación longitudinal generados por el sistema. Se evaluó la deformación (%) en cada uno de los estudios.

4.3.4 Análisis estadístico

En una etapa inicial, se realizó un análisis exploratorio de datos para visualizar patrones en las mediciones de la función cardíaca y posibles asociaciones con covariables. La regresión lineal bayesiana fue la principal herramienta para la inferencia. Se eligió un paradigma bayesiano porque permite cuantificar la incertidumbre en los parámetros, así como en las predicciones (79). Se ajustó un modelo independiente para cada una de las variables de interés: deformación longitudinal global y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se realizó una comparación entre varios modelos, incluidos los efectos de la edad y/o la frecuencia cardíaca. Para explorar la contribución potencial no lineal de los efectos de la edad y la frecuencia cardíaca a los resultados cardíacos, se consideró una función *spline* (una curva continua suave) en lugar de términos lineales estándar. Los efectos de la edad se parametrizan mediante una función *spline* debido a su simplicidad para caracterizar contribuciones continuas y suaves. La suposición subyacente es que los efectos de la edad pueden ser diferentes para cada grupo de pacientes y, por lo tanto, se incluye un término de interacción, es decir, la función *spline* suave es diferente para cada grupo. Se utilizó el paquete *brms* en R para ajustar cada modelo de regresión (80).

5. RESULTADOS

5.1 *Speckle tracking* en ecocardiografía fetal

La deformación longitudinal global (GLS) y la tasa de deformación (GLSR) de ambos ventrículos se obtuvieron de ecocardiogramas realizados en 223 mujeres embarazadas, de las cuales 154 cumplieron con los criterios de inclusión (69%).

Los ecocardiogramas se llevaron a cabo con una frecuencia de imágenes media de 94 fotogramas por segundo (FPS), con un rango entre 81 y 145. No se encontraron diferencias significativas entre los FPS de ambos ventrículos. En todos los casos, la imagen cardíaca se realizó en una vista apical o basal de cuatro cámaras (enfocada a izquierda/derecha), con al menos tres ciclos cardíacos. La frecuencia cardíaca fetal media fue de 154 (rango 112 - 186).

Respecto a las semanas de edad gestacional, la media de la muestra fue de 25.3 semanas (DE= 5.33), la mediana fue de 24.0 semanas con un valor modal de 20 semanas y un rango de 16 a 38 semanas (**Figura 9**). El número de gestantes incluida en cada uno de los tres periodos (16-21 SEG, 22-26 SEG y 27-38 SEG) fue de 48 (31.2%), 53 (34.4%) y 53 (34.4%) casos, respectivamente.

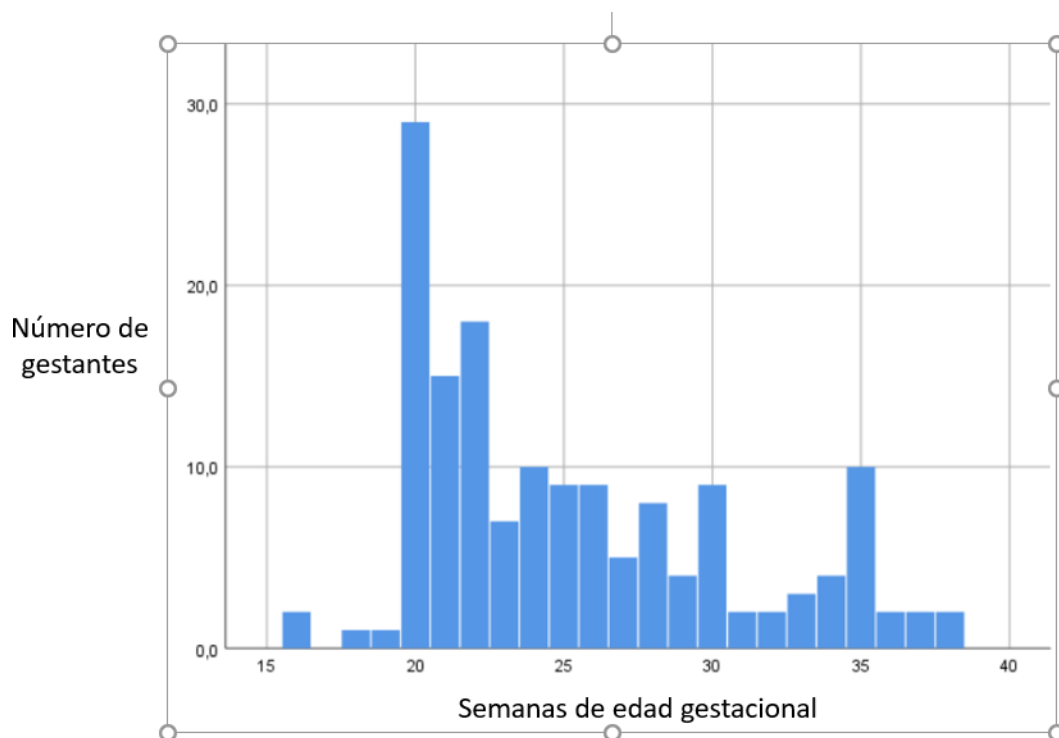


Figura 9. Distribución de frecuencias de la muestra según edad gestacional.

La media de GLS-VI de 27.55% (DE 6.09%) y la de GLS-VD fue de 26.28% (DE 5.09%). Las estadísticas resumidas de GLS según los tres períodos de edad gestacional se muestran en la **Tabla 1**. Al analizar el GLS de toda la muestra, la correlación de Pearson entre el VI y el VD fue de 0.40 (con un valor de p de < 0.001). Esta asociación entre ambos ventrículos no se comportó de igual forma en cada uno de los grupos, presentando una mayor correlación en el grupo de mayor edad gestacional y sin mostrar correlación significativa en el primero de ellos. Cuando se compararon las medias de GLS de ambos ventrículos para cada uno de los grupos, se encontró una diferencia significativa entre ambos en el tercer grupo (valor de $p = 0.014$), con valores mayores de GLS en el VI respecto al VD (**Tabla 1**).

Tabla 1. Valores de la deformación longitudinal global de ambos ventrículos en fetos sanos según períodos de edad gestacional. Correlación: coeficiente de correlación de Pearson de los ventrículos (valor p para una prueba de no correlación). VI-VD: prueba de diferencia en muestras pareadas: diferencia media, (desviación estándar de la diferencia) y valor p de la prueba t pareada.

	GLS (%)				
Grupos según edad gestacional (n)	GLS-VI	GLS-VD	Correlación (Valor p)	Diferencia VI-VD	
	Media (DE)	Media (DE)		Media (DE)	P valor
16-21 SEG (48)	28.67 (5.06)	27.79 (5.01)	0.08 (0.587)	0.88 (6.83)	0.375
22-26 SEG (53)	27.47 (6.55)	26.48 (4.73)	0.415 (0.002)	0.99 (6.29)	0.257
27-38 SEG (53)	26.61 (6.41)	24.72 (5.16)	0.577 (<0.001)	1.89 (5.43)	0.014
Total (154)	27.55 (6.09)	26.28 (5.09)	0.403 (<0.001)	1.27 (6.165)	0.012

VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. SEG: semanas de edad gestacional.

GLS: Strain global longitudinal. GLSR: Strain rate global longitudinal.

Los valores medios de GLS disminuyen a lo largo de la gestación, pero no de la misma forma en ambos ventrículos. En la **Figura 10** podemos ver dicha evolución, mientras que en la **Figura 11** podemos apreciar como el VD sufrió un descenso más significativo que el VI en el tercer grupo. Respecto al GLS-VI, no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de edades gestacionales (valor de $p = 0.238$). Sin embargo, para el GLS-VD, se hallaron diferencias significativas, mostrando valores decrecientes del mismo a medida que avanza la gestación (valor de $p = 0.009$). En el análisis post hoc, el GLS-VD de las gestantes de menor SEG, mostraron un valor medio más alto que las de mayor SEG (valor de p ajustado = 0.007) (**Tabla 2**).

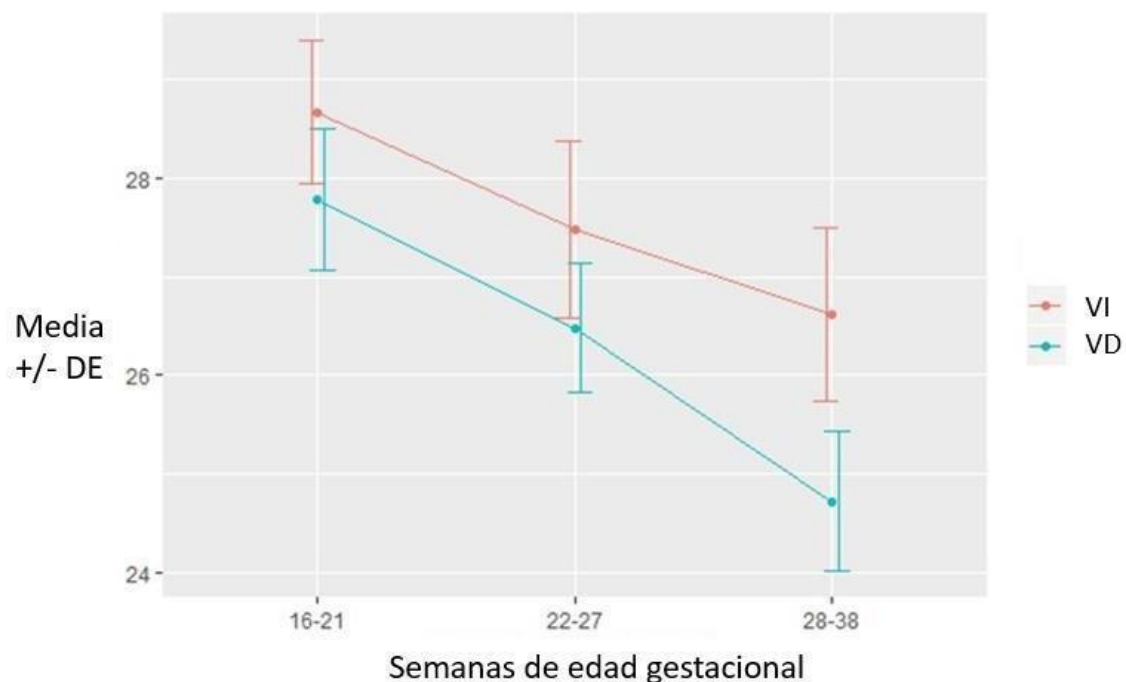


Figura 10. Valores de la deformación longitudinal global (GLS) de ambos ventrículos según la edad gestacional. Evolución a lo largo del embarazo. Media estimada +/- desviación estándar.

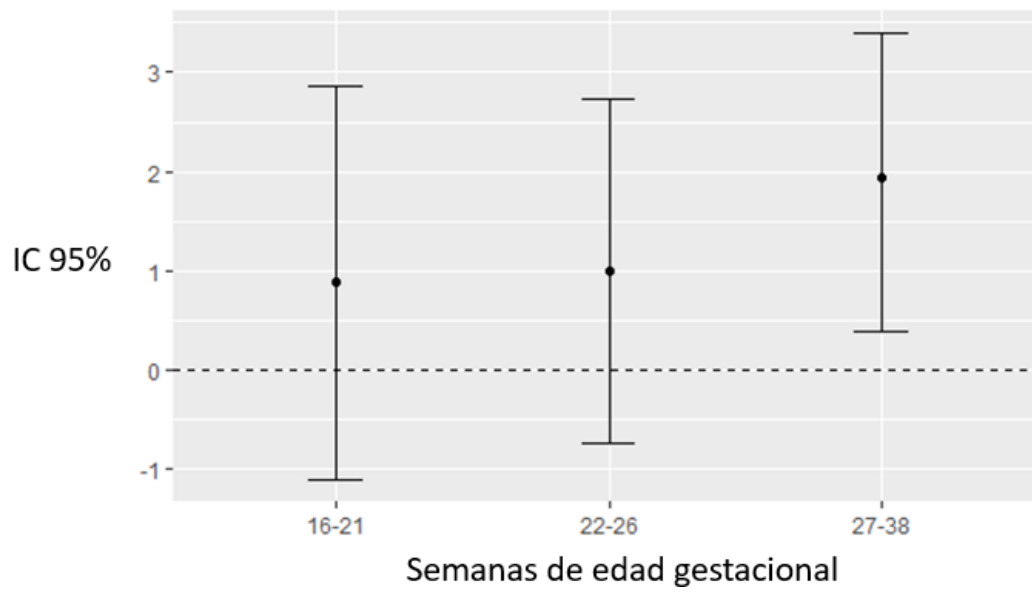


Figura 11. Valores de la deformación longitudinal global (GLS) de ambos ventrículos según la edad gestacional. Evolución a lo largo del embarazo. Intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de la diferencia media (VI – VD).

Tabla 2. Resultados de comparaciones múltiples y ANOVA para GLS y cada período gestacional.

	Diferencia de medias	
	Media (desviación estándar)	
	GLS-VI (DE)	GLS-VD (DE)
Test ANOVA	F(2,151) = 1.447 p valor= 0.238	F(2, 151) = 4.85 p valor= 0.009
16-21 SEG vs. 22-26 SEG		1.31 (0.990) p-value= 0.569
16-21 SEG vs. 27-38 SEG		3.06 (0.990) p-value= 0.007
22-26 SEG vs. 27-38 SEG		1.76 (0.966) p-value=0.211

VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. SEG: semanas de edad gestacional.

GLS: Strain global longitudinal. GLSR: Strain rate global longitudinal.

Las medidas de GLSR mostraron una distribución no normal (valor de p de la prueba KS = 0.006 para el VD y valor de p = 0.001 para el VI). El valor mediano de GLS-VI fue de 3.12 /s, mientras que el GLS-VD fue de 3.37 /s. El resto de los valores descriptivos de los tres grupos de gestantes según edad gestacional se muestran en la **Tabla 3**. El coeficiente de correlación de Spearman entre los ventrículos fue de 0.33. Cuando se controla el grupo, la asociación en ambos ventrículos fue media o baja con solo un débil valor significativo en el tercer grupo. Las comparaciones por pares entre VI y VD para GLSR en cada uno de los grupos, mostraron que no hubo diferencias significativas entre los ventrículos.

Tabla 3. Valores del strain rate global longitudinal de ambos ventrículos en fetos sanos según periodos de edad gestacional. Mediana y rango intercuartil [Q1 Q3] para GLSR en ambos ventrículos y a lo largo de los periodos de edad gestacional. Corr: coeficiente de correlación de Spearman y valor p para la prueba de no correlación. Diferencia entre VI-VD y test de Wilcoxon.

	GLSR (1/s)			
Grupos según edad gestacional (n)	GLSR-VI	GLSR-VD	Correlación	Diferencia
	Mediana [Q1; Q3]		Corr. (p valor)	Test de Wilcoxon (p valor)
16-21 SEG (48)	3.80 [2.97; 4.84]	3.98 [2.99; 4.75]	0.216 (0.141)	0.808
22-27 SEG (53)	3.05 [2.54; 4.16]	3.48 [2.58; 4.24]	0.270 (0.051)	0,363
28-38 SEG (53)	2.81 [2.15; 3.69]	2.76 [2.20; 3.46]	0.276 (0.045)	0,880
Total (154)	3.12 [2.52; 4.37]	3.37 [2.47; 4.34]	0.335 (< 0.001)	0,413

VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. SEG: semanas de edad gestacional.

GLS: Strain global longitudinal. GLSR: Strain rate global longitudinal.

Los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis para GLSR-VI y para GLSR-VD mostraron un claro descenso de la mediana a lo largo de la gestación (**Figura 12**) (valor de $p < 0.001$ para ambos ventrículos).

La distribución por pares, demostró para el GLSR-VI que existían diferencias significativas entre la mediana del primer y el segundo grupo (valor de $p = 0.039$), así como entre la del primero y el tercero (valor de $p = 0.00$). En cuanto GLSR-VD, la distribución por pares mostró diferencias significativas entre el primer y el tercer grupo (valor de $p = 0.001$) y entre el segundo y el tercero (valor de $p = 0.040$) (**Figura 12**).

Como se ha descrito previamente, se estudió la reproducibilidad mediante un análisis de 27 imágenes elegidas al azar. En el análisis de variabilidad intra e interobservador, todos los coeficientes de correlación intraclase mostraron valores buenos o excelentes por encima de 0.8.

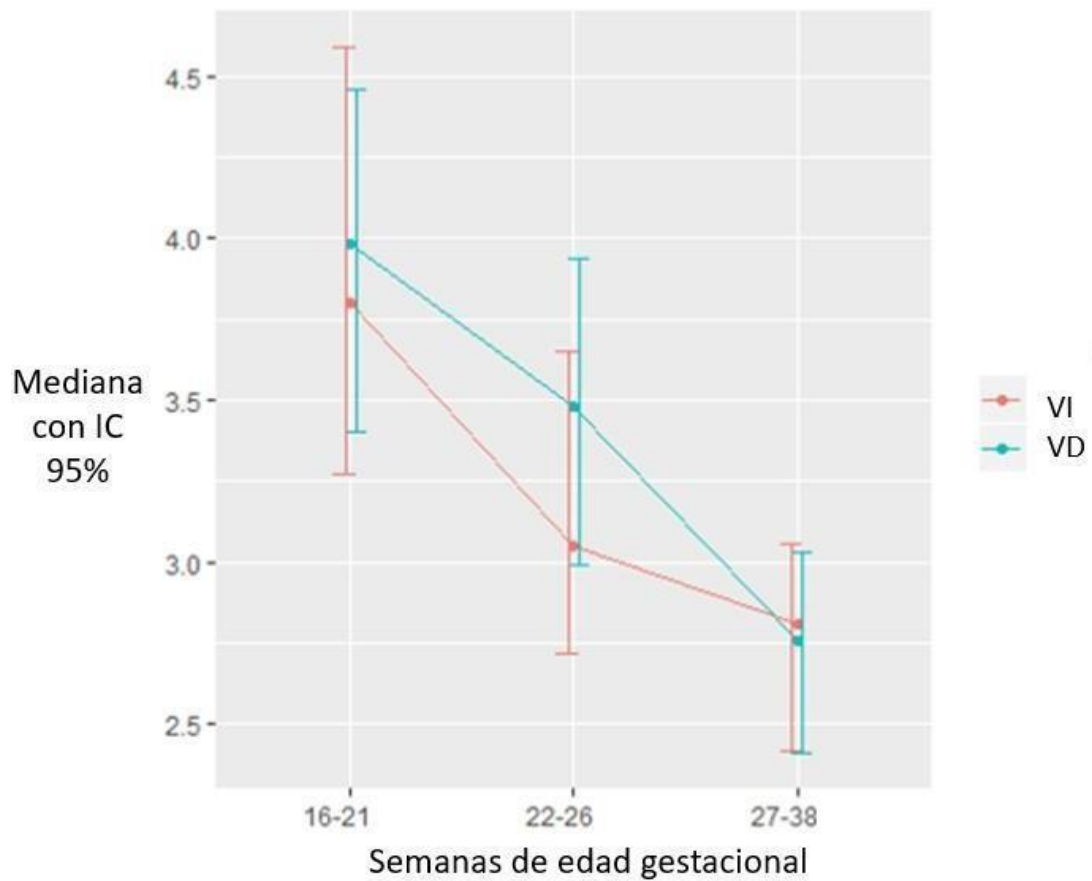


Figura 12. Valores de la tasa de deformación longitudinal global (GLSR) de ambos ventrículos según la edad gestacional. Evolución a lo largo del embarazo. Mediana estimada e intervalo de confianza del 95% (IC 95%)

5.2 *Speckle tracking* en displasia broncopulmonar

Cincuenta pacientes fueron incluidos en el estudio, 22 en el grupo NO-DBP y 28 en el grupo con DBP (16 leves, 8 moderados, 4 graves). Las características se detallan en la **Tabla 4**. Encontramos algunas diferencias demográficas entre los grupos, como el peso o las semanas de gestación en el momento del parto. El grupo con DBP presentaba mayor frecuencia de antecedente de corioamnionitis y requirió más asistencia ventilatoria durante el ingreso en cuidados intensivos neonatales. También presentaron con mayor frecuencia sepsis (vertical y nosocomial) y un ductus arterioso significativo (**Figuras 13-16**). Un mayor número de pacientes en el grupo DBP padeció una bronquiolitis durante el primer año de vida. También se observó que, en el grupo con DBP, 6 pacientes sufrieron más de un episodio de insuficiencia respiratoria aguda durante de este período. Aunque cinco de los pacientes del grupo DBP requirieron oxigenoterapia al alta hospitalaria, ninguno requirió ventilación domiciliaria.

Tabla 4. Características de la muestra para ambos grupos. Las variables cuantitativas se presentan como media y su desviación estándar para variables paramétricas o como mediana y rango intercuartílico para variables no paramétricas. Las variables nominales se muestran como el número de pacientes (n) y el porcentaje. Se calculó la prueba t de Student para variables paramétrica y la prueba de Kruskal-Wallis para variables no paramétricas. El test de Chi-cuadrado de Pearson se utilizó para variables categóricas.

	NO-DBP (n=22)	DBP (n=28)	P valor
Peso al nacimiento (media y desviación estándar)	1412g (223)	840g (169)	0.000
Pequeño para la edad gestacional (n)	1 (4.5%)	6 (21.4%)	0.088
Edad gestacional (mediana y rango intercuartílico)	30+4 [29+3; 31+5]	26+3 [25+2; 28+5]	0.000
Gestación múltiple (n)	10 (45.5%)	13 (46.4%)	0.945
Maduración pulmonar completa (n)	3 (13.6%)	4 (14.3%)	0.526
Corioamnionitis (n)	1 (4.5%)	8 (28.6%)	0.028
Reanimación neonatal avanzada (n) ¹	0	3 (10.7%)	0.128
Apgar 1 (mediana y rango intercuartílico)	9 [7; 9]	6 [4; 7]	0.000
Apgar 5 (mediana y rango intercuartílico)	10 [9; 10]	8 [7; 9]	0.000

Administración de surfactante (n)	2 (9.1%)	25 (83.9%)	0.000
Más de una dosis de surfactante (n)	2 (9.1%)	14 (58%)	0.000
Ductus arterioso significativo (n)	3 (13.6%)	13 (46.4%)	0.014
Ventilación mecánica invasiva (n)	3 (13.6%)	18 (64.3%)	0.000
Días de ventilación mecánica (mediana y rango intercuartílico)	0 [0; 0]	1 [0; 10]	0.000
Utilización de óxido nítrico (n)	0	3 (10.7%)	0.113
Días de ventilación no invasiva (mediana y rango intercuartílico)	5 [3; 8]	35 [28; 51]	0.000
Días de oxigenorapia de bajo flujo antes del alta (mediana y rango intercuartílico)	0 [0; 5]	14 [8; 18]	0.000
Enterocolitis necrotizante (n)	2 (9.1%)	8 (28.6%)	0.087
Sepsis vertical (n)	0	6 (21.4%)	0.021
Sepsis nosocomial (n)	2 (9.1%)	18 (64.3%)	0.000
Días de tratamiento diurético (mediana y rango intercuartílico)	0 [0; 0]	27 [21; 50]	0.000
Días de nutrición parenteral (mediana y rango intercuartílico)	4 [2; 7]	14 [8; 25]	0.000
Días de ingreso hospitalario (media y desviación estándar)	43 (13)	86 (18)	0.000
Oxigenoterapia domiciliaria (n)	0	5 (17.9%)	0.037
Ventilación domiciliaria (n)	0	0	

Bronquiolitis durante el primer año de vida (n)	2 (9%)	11 (39.2%)	0.016
Más de un episodio de fallo respiratorio agudo (n)	1 (4.5%)	6 (21.4%)	0.021

¹Intubación orotraqueal, masaje cardiaco o administración de adrenalina. BDP: displasia broncopulmonar. NO-DBP: no displasia broncopulmonar.

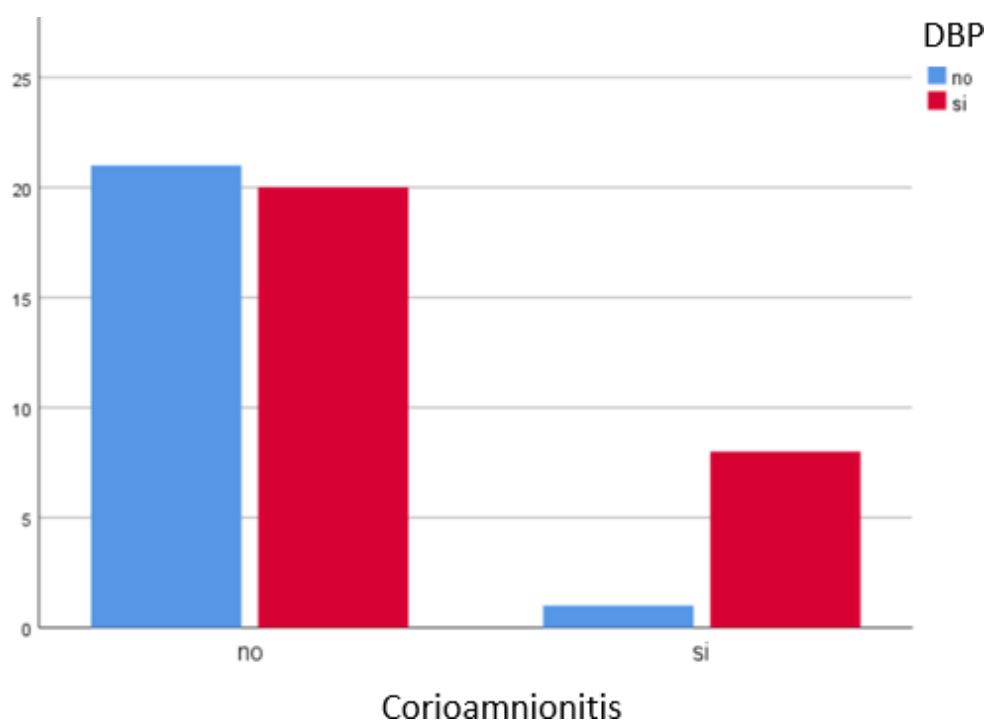


Figura 13. Distribución de frecuencias del número de pacientes afectados de displasia broncopulmonar en relación con la presencia previa de corioamnionitis materna. BDP: displasia broncopulmonar.

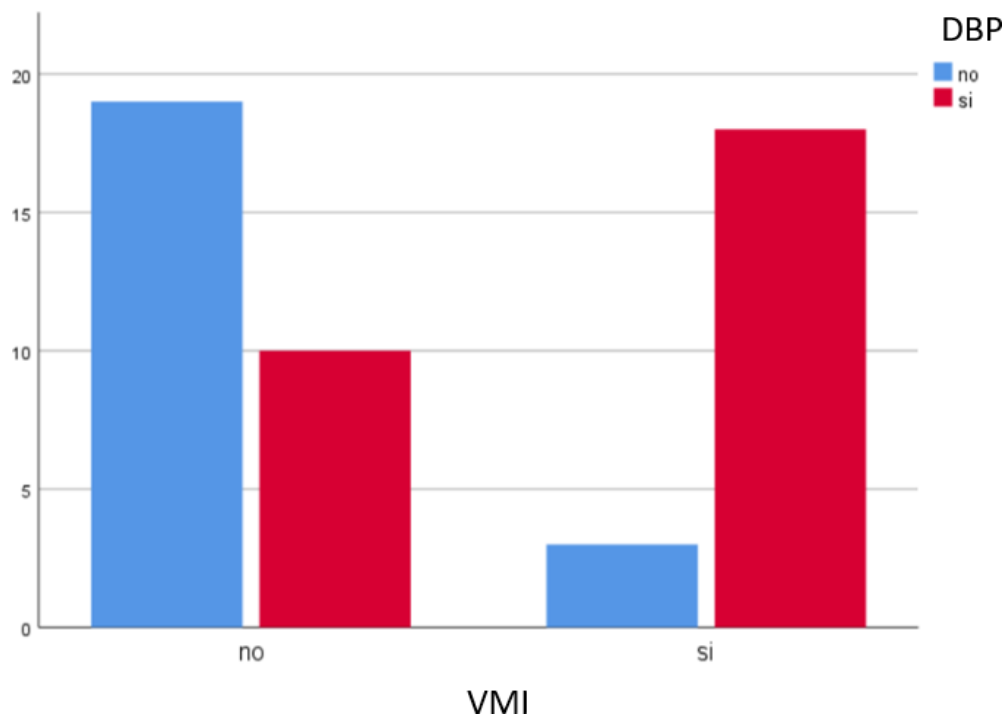


Figura 14. Distribución de frecuencias del número de pacientes afectados de displasia broncopulmonar en relación con la necesidad de ventilación mecánica invasiva. DBP: displasia broncopulmonar. VMI: ventilación mecánica invasiva.

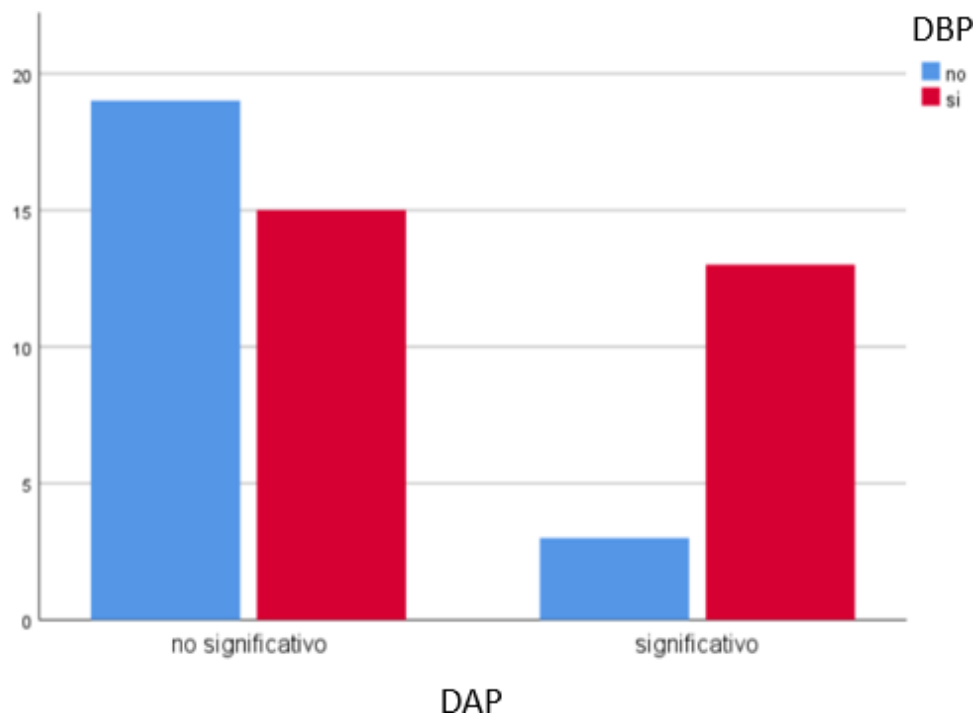


Figura 15. Distribución de frecuencias del número de pacientes afectados de displasia broncopulmonar en relación con la presencia de un ductus arterioso permeable con repercusión hemodinámica. DBP: displasia broncopulmonar. DAP: ductus arterioso permeable.

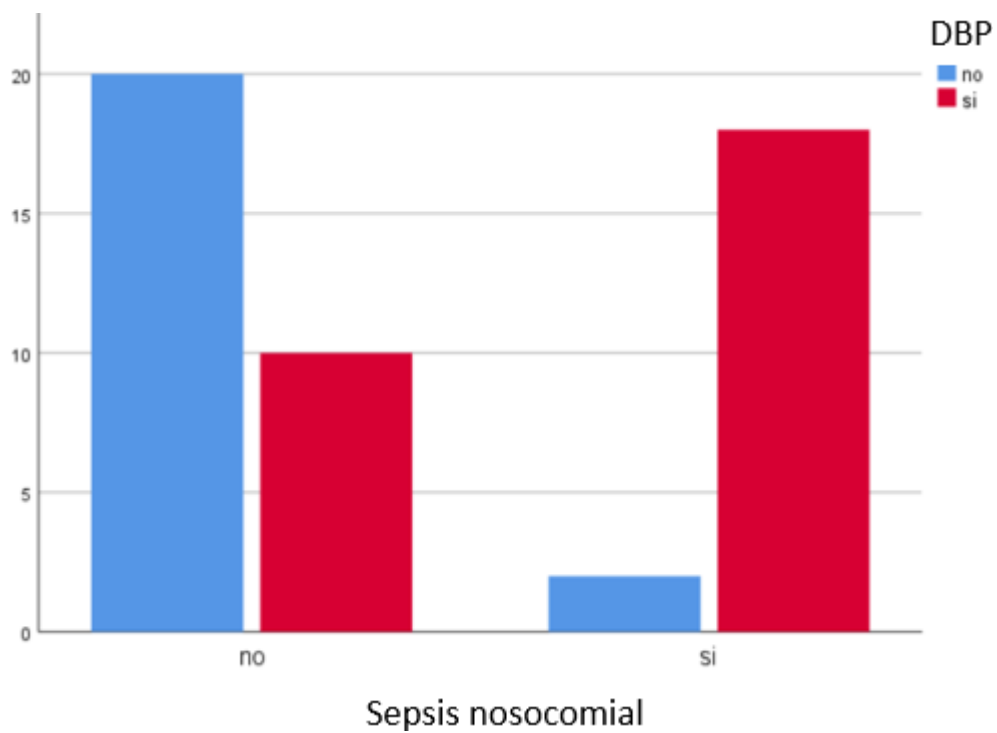


Figura 16. Distribución de frecuencias del número de pacientes afectados de displasia broncopulmonar en relación con la aparición de sepsis nosocomial. DBP: displasia broncopulmonar.

Como se ha explicado anteriormente, se realizó una evaluación clínica y ecocardiográfica en tres momentos diferentes: T1 (a las 36 semanas de EPM o al alta hospitalaria), T2 (entre los 5 y 9 meses de vida) y T3 (entre los 11 y 16 meses de vida). En la evaluación ecográfica, se estudiaron diferentes variables de dimensión y función cardíaca. Los resultados se expresan como media y desviación estándar para variables que seguían una distribución normal; o mediana y rango intercuartílico para aquellos con distribución no paramétrica (**Tabla 5**). Destacar que ninguno de los pacientes, en ninguno de los tres momentos de análisis, presentaba signos ecográficos de hipertensión pulmonar. Se estimó la presión pulmonar a través de la velocidad máxima del gradiente de regurgitación de la insuficiencia tricúspide, siendo en todos ellos menor de 2.5 m/s.

En T1, se lograron cincuenta medidas de cada variable. En T2, 4 pacientes no asistieron a la cita médica (2 se mudaron a una ciudad diferente y 2 prefirieron no acudir al hospital debido a la pandemia de COVID-19). En T3, no fue posible obtener imágenes de buena calidad en 11 pacientes (dificultad técnica por llanto y movimiento). Se realizaron pruebas de t de Student o U de Mann-Whitney para analizar las diferencias entre los grupos en cada una de las variables, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

El grupo con DBP mostró valores de deformación del VI más bajos en T1 que el grupo NO-DBP (sin significación estadística). Este hallazgo no estuvo asociado con la presencia de un ductus arterioso permeable significativo. Estas diferencias desaparecieron en T2 y T3.

Respecto a la función del ventrículo derecho, en los tres momentos de evaluación, los pacientes del grupo con DBP mostraron datos de peor función del VD, con valores más bajos de TAPSE, FA-VD y GLS-VD (sin significación estadística).

Se realizó un segundo análisis, separando a los pacientes por gravedad, generando tres grupos: uno de sujetos con DBP leve o sin DBP (No/leve-DBP), otro con DBP moderada (MO-DBP) y un tercero con DBP grave (SE-DBP). Una vez definidos estos grupos, en T1, se encontraron diferencias más notables en las diferentes variables de estudio de función del VD (**Tabla 6**): el grupo de DBP grave presentó valores más bajos de SW, FA-VD y GLS-VD que el grupo de DBP moderada o el grupo con DBP leve/sin DBP. Estas diferencias no se encontraron en T2 o T3.

Tabla 5. Mediciones ecocardiográficas en los tres momentos de evaluación (T1, T2, T3). Clasificación en NO-DBP y con DBP. Media (Desviación Estándar) para variables paramétricas y prueba t de Student para la comparación entre grupos (valor p). Mediana [rango intercuartílico Q1; Q3] para variables no paramétricas y prueba U de Mann-Whitney para la comparación entre grupos (valor p).

		Media (DE) or Mediana [Q1; Q3]		P valor
		NO-DBP (n = 22)	DBP (n = 28)	
T1	FC (lpm)	164.5 (13.6)	164.8 (12.5)	0.942
	Índice de AD (cm2/m2)	9.1 (1.6)	9.4 (2.1)	0.493
	TAPSE (mm)	10.1 (1.7)	9.7 (1.7)	0.378
	SW (cm/s)	9.8 [9; 11.7]	9.9 [9; 11.7]	0.537
	TAAP / TEVD ratio	0.34 (0.09)	0.33 (0.08)	0.714
	GLS-VD (%)	23.9 (4.6)	22 (6.3)	0.215
	GLSR-VD (%)	2.62 [2.26; 3.16]	2.33 [1.92; 2.67]	0.062
	FA-VD (%)	47.3 [39.4; 51.5]	46.3 [34; 49.8]	0.226
	GLS-VI (%)	22 (3.2)	20.4 (3.3)	0.094
	GLSR-VI (%)	2.23 (0.51)	2.07 (0.41)	0.224

		NO-DBP (n = 21)	DBP (n = 25)	
T2	FC (lpm)	138.9 (18.1)	145.7 (14.2)	0.176
	Índice de AD (cm2/m2)	8.8 [7.6; 9.5]	8.8 [7.5; 9.5]	0.384
	TAPSE (mm)	14.8 (2.1)	13.4 (2.4)	0.039
	SW (cm/s)	12.2 (1.7)	11.2 (1.6)	0.064
	TAAP / TEVD ratio	0.38 (0.07)	0.39 (0.08)	0.401
	GLS-VD (%)	26 [21.2; 28.2]	24.1 [18.9; 27.9]	0.349
	GLSR-VD (%)	2.57 (0.88)	2.43 (0.82)	0.594
	FA-VD (%)	39.3 (13.7)	42.1 (13.5)	0.500
	GLS-VI (%)	22.8 (3.5)	22.8 (3.5%)	0.995
	GLSR-VI (%)	2.3 (0.49)	2.07 (0.55)	0.157
		NO-DBP (n = 15)	DBP (n = 16)	
	FC (lpm)	131 (16.6)	128.7 (17.6)	0.699
	Índice de AD (cm2/m2)	8.3 (1.6)	9.9 (1.7)	0.007
	TAPSE (mm)	15.7 [13.8; 16.7]	14.7 [14.5; 15.9]	0.717

T3	SW (cm/s)	12.3 (2.1)	12.1 (1.6)	0.806
	TAAP / TEVD ratio	0.37 (0.06)	0.41 (0.07)	0.05
	GLS-VD (%)	28 (6.1)	26 (4.1)	0.315
	GLSR-VD (%)	2.88 (0.85)	2.60 (0.75)	0.335
	FA-VD (%)	43.6 [35.6; 56.9]	41.7 [32.5; 46.4]	0.166
	GLS-VI (%)	23.8 (4.5)	24.4 (3.1)	0.671
	GLSR-VI (%)	2.28 [1.96; 2.57]	2.07 [1.76; 2.38]	0.349

DBP: displasia broncopulmonar. NO-DBP: no displasia broncopulmonar. FC: frecuencia cardiaca. LPM: latidos por minuto. RA: aurícula derecha. TAPSE: Excursión sistólica del plano del anillo tricúspide. SW: onda s' tricúspide en doppler tisular. TAAP: tiempo de aceleración del flujo pulmonar. TEVD: tiempo de eyección del flujo pulmonar. VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. GLS: Strain global longitudinal. GLSR: Strain rate global longitudinal.

Tabla 6. Mediciones ecocardiográficas en T1. Clasificación en no/leve DBP, DBP moderado (MO-DBP) y DBP grave (SE-DBP). Media (Desviación Estándar) para variables paramétricas y test de ANOVA para la comparación entre grupos (valor p). Mediana [rango intercuartílico Q1; Q3] para variables no paramétricas y prueba U de Mann-Whitney para la comparación entre grupos (valor p)

		Media (DE) or Mediana [Q1; Q3]			P valor
		No/leve-DBP (n = 38)	MO-DBP (n = 8)	SE-DBP (n = 4)	
T1	FC (lpm)	166.3 (13.7)	160.5 (9.3)	158 (7.1)	0.290
	Índice de AD (cm ² /m ²)	9.1 (1.8)	9.9 (2.7)	9.9 (1.4)	0.447
	TAPSE (mm)	9.8 (1.7)	9.7 (1.8)	10.5 (2.1)	0.939
	SW (cm/s)	10 [9; 12]	9.7 [8.1; 12]	8.9 [7.4; 9.6]	0.121
	TAAP / TEVD ratio	0.33 (0.09)	0.34 (0.09)	0.38 (0.09)	0.510
	GLS-VD (%)	23.1 (5.3)	23.8 (7.6)	18.8 (4.6)	0.321
	GLSR-VD (%)	2.38 [1.99; 2.78]	2.36 [2; 3-09]	1.91 [1.11; 3.21]	0.958
	FA-VD (%)	46.7 [35.8; 51.1]	46.7 [35.4; 52.1]	40.3 [30; 47]	0.566
	GLS-VI (%)	21 (3.7)	20.7 (2.2)	22.3 (1.8)	0.729
	GLSR-VI (%)	2.15 (0.5)	2.1 (0.34)	2.2 (0.33)	0.946

DBP: displasia broncopulmonar. NO-DBP: no displasia broncopulmonar. FC: frecuencia cardiaca. LPM: latidos por minuto. RA: aurícula derecha. TAPSE: Excursión sistólica del plano del anillo tricúspide. SW: onda s' tricúspide en doppler tisular. TAAP: tiempo de aceleración del flujo pulmonar. TEVD: tiempo de eyección del flujo pulmonar. VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. GLS: Strain global longitudinal. GLSR: Strain rate global longitudinal.

La prueba de Pearson y el coeficiente de correlación de Spearman se utilizaron para estudiar la asociación entre variables en los tres momentos. Mostraron una correlación positiva significativa entre GLS-VD vs. FA-VD ($R = 0.617$) y entre GLS-VD vs. GLS-VI ($R = 0.403$). Se encontró una débil correlación positiva entre GLS-VD vs. TAPSE ($R = + 0.303$). No se encontró correlación entre GLS-VD y SW (**Figura 17**).

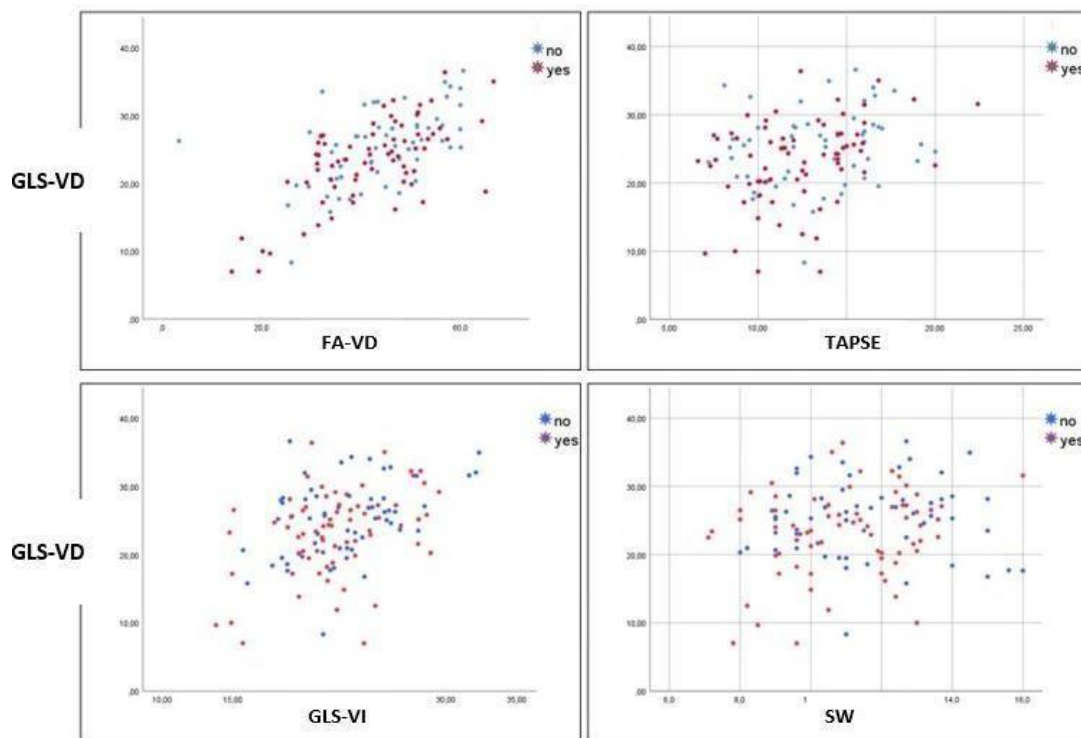


Figura 17. Gráfico de dispersión: en rojo pacientes afectados de displasia broncopulmonar y en azul pacientes no afectados. Se relaciona el strain global longitudinal del ventrículo derecho (GLS-VD) con la fracción de acortamiento del ventrículo derecho (FA-VD), la excursión sistólica del plano del anillo tricúspide (TAPSE), el strain global longitudinal del ventrículo izquierdo (GLS-VI) y la velocidad máxima de la onda s' tricúspide en doppler tisular (SW). Muestra claras correlaciones positivas entre GLS-VD y FA-VD o GLS-VI. Hay una posible tendencia positiva entre GLS-VD y TAPSE. No se observa correlación entre GLS-VD y SW.

La prueba de Friedman se utilizó para estudiar la evolución de las variables a lo largo del tiempo (T1, T2, T3). No se encontraron diferencias en las variables de deformación de ambos ventrículos (GLS-VI, GLSR-VI, GLS-VD, GLSR-VD), FA-VD, índice de RA ni la relación TAAP/TEVD. Sin embargo, se muestra una tendencia de mejora en GLS-VD (**Figura 18**) y GLSR-VD. Otras variables de la función del VD, como FA-VD, no la mostraron (**Figura 19**). Se analizó la relación de los valores de *strain* de VD con la presencia de bronquiolitis e infecciones respiratorias durante el periodo de seguimiento, sin mostrar asociación.

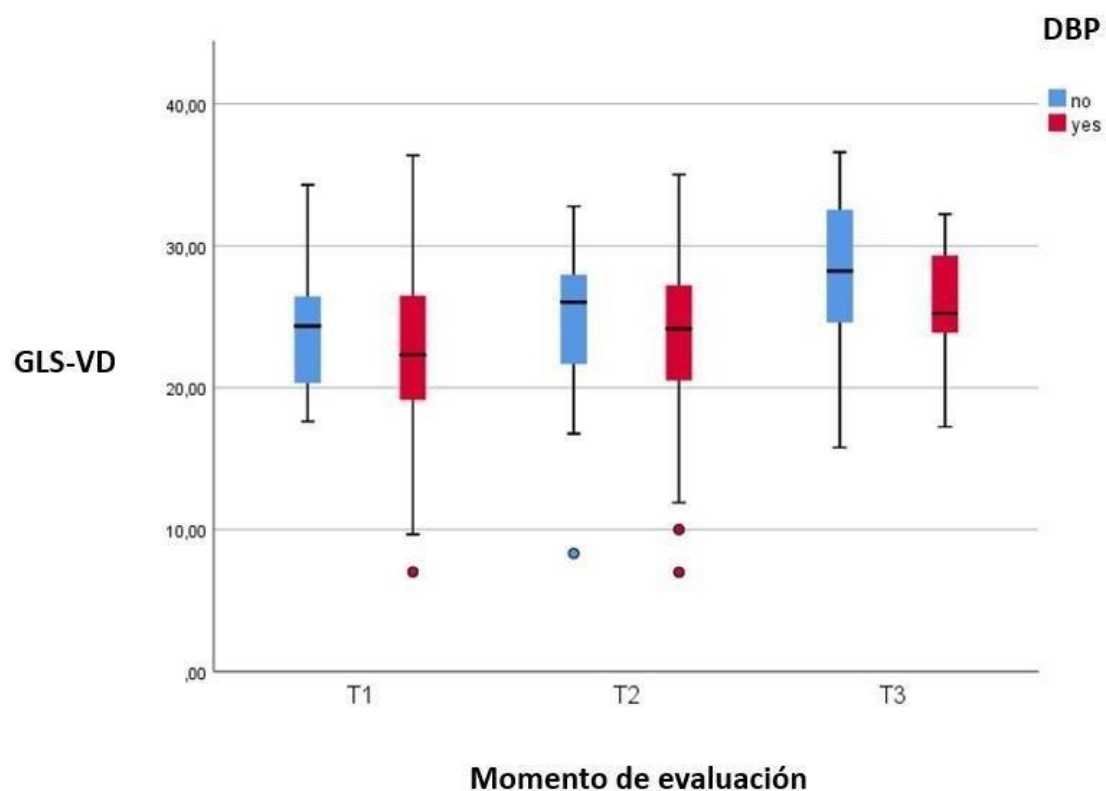


Figura 18. GLS-VD (media y desviación estándar) en diferentes momentos. Aunque no es significativo, se puede apreciar que GLS-VD tiende a aumentar a lo largo del tiempo.

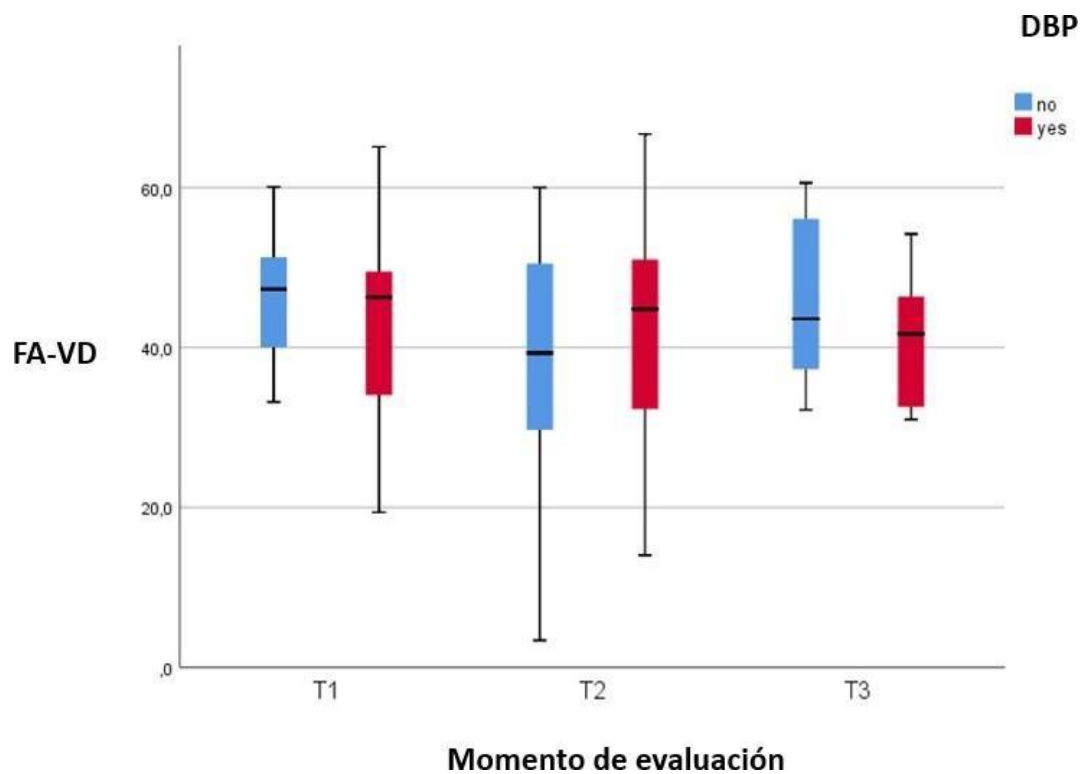


Figura 19. FA-VD (media y desviación estándar) en diferentes momentos. No se observan cambios claros en FA-VD con el tiempo en ninguno de los grupos (pacientes con o sin DBP).

La reproducibilidad de las mediciones ecográficas se evaluó utilizando la variabilidad intra e interobservador con 10 imágenes cegadas seleccionadas al azar del estudio. La variabilidad intraobservador fue buena, con un coeficiente de correlación intraclass (CCI) superior a 0.77. La variabilidad interobservador fue buena, con un CCI intraclass superior a 0.69.

5.3 *Speckle tracking* en Enfermedad de Duchenne

5.3.1 Población

Se reclutaron dieciséis pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) como casos. Se desestimaron dos pacientes debido a que los estudios ecocardiográficos fueron de una calidad insuficiente para la utilización del *speckle tracking*. Veintidós sujetos masculinos sanos se reclutaron como controles. En la **Tabla 7** se detallan características antropométricas, clínicas y de diferentes parámetros ecocardiográficos para cada uno de los grupos; así como las pruebas estadísticas realizadas para la comparación de los mismos. Como era de esperar, los sujetos del grupo control presentaban una talla mayor que los del grupo DMD. Cinco de los 16 pacientes afectados de enfermedad de Duchenne no presentaban deambulación autónoma. Todos los del grupo DMD, mayores de diez años, recibían tratamiento para la insuficiencia cardíaca y; la mayoría de ellos recibía tratamiento con corticoides orales. Los pacientes con Duchenne presentaban una frecuencia cardíaca media más elevada y, además, presentaban peores datos en los parámetros de función cardíaca estudiados mediante ecocardiografía (tanto de VI como VD).

Tabla 7. Características antropométricas, clínicas y ecocardiográficas de los grupos de distrofia muscular de Duchenne y control. Las variables cuantitativas se muestran como media/mediana y rango (mínimo; máximo). Las variables nominales se presentan como el número de pacientes (n) y porcentaje. Pruebas T de Student, U de Mann-Whitney y Chi-cuadrado para la comparación entre grupos. ACE: Enzima convertidora de angiotensina. DDVI: diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo.

	Grupo Duchenne (n = 16)	Grupo control (n = 22)	P valor
Edad (años)	12.6 [4.4; 26.5]	13.4 [4.8; 27.5]	0.623
Peso (kg)	41.3 [15; 70]	48.3 [17; 73]	0.242
Talla (cm)	136 [93; 168]	155 [110; 184]	0.007
Superficie corporal (m2)	1.18 [0.62; 1.69]	1.50 [0.72 – 1.88]	0.095
Índice de masa corporal (kg/m2)	21.1 [14.6; 33.3]	19.1 [14; 24.8]	0.200
Frecuencia cardiaca (lpm)	94 [60; 116]	75 [60; 96]	0.000
No deambulaci3n (n)	5 (31%)	0	0.000
Tratamiento corticoideo (n)	13 (81%)	0	0.000
Tratamiento IECAS / ARAII (n)	14 (87%)	0	0.000
Tratamiento beta-bloqueante (n)	2 (12%)	0	0.078
DDVI (mm)	42.5 [32; 59]	46.2 [37.6; 53.5]	0.085
DDVI z-score (DE)	0.27 [-1.1; +2.25]	0.48 [-0.37; +2.18]	0.433
FEVI por m3todo Simpson (%)	58 [43; 67]	62 [56; 70]	0.014
Onda s´mitral lateral (cm/s)	9.6 [7; 14.9]	11.8 [8.2; 15.4]	0.005

Índice TEI	0.34 [0.25; 0.49]	0.31 [0.23; 0.38]	0.078
Ratio E/A	1.6 [1.2; 2]	1.9 [1.2; 2.8]	0.018
Ratio E/e' ratio	5.2 [3.8; 6.9]	5 [2.9; 6.7]	0.467
GLS-VI (%)	- 16.9 [- 8.7; -24.1]	-22.1 [-19.1; -28.7]	0.000
GLSR-VI (%)	1.31 [-0.59; -1.79]	1.47 [-1.12; -2]	0.006
TAPSE (mm)	19.7 [14.4; 24]	22.3 [16; 30]	0.033

IECAS: inhibidores de la encima convertidora de la angiotensina. ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II. DDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. GLS-VI: strain global longitudinal del ventrículo izquierdo. GLSR-VI: strain rate global longitudinal del ventrículo izquierdo. TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricúspide.

5.3.2 Análisis exploratorio de datos

Los paneles a lo largo de la diagonal principal en la **Figura 20** muestran la diferencia de distribución entre los grupos para las principales variables explicativas: edad, frecuencia cardíaca (FC), GLS-VI y FEVI. Se muestra de nuevo como, los pacientes con enfermedad de Duchenne, presentan una frecuencia cardíaca claramente más elevada, así como peores datos de función cardíaca (menor FEVI y un GLS menos negativo, más cercano a 0). Sin embargo, los demás paneles muestran gráficos de dispersión de la asociación entre pares de variables. Por ejemplo, el panel en la tercera fila y la primera columna describe los efectos de la variable edad respecto al GLS para cada grupo de pacientes: la deformación longitudinal global empeora para los pacientes con Duchenne mayores (GLS más próximo a 0 en los pacientes de más años), mientras que los sujetos

de control no muestran ese efecto de la edad. Se puede observar un fenómeno similar en el panel de la cuarta fila y primera columna, donde se muestran los efectos de la edad de la fracción de eyección: los pacientes con Duchenne muestran un empeoramiento de la fracción de eyección mientras que la fracción de eyección de los sujetos de control no muestra efectos de la edad.

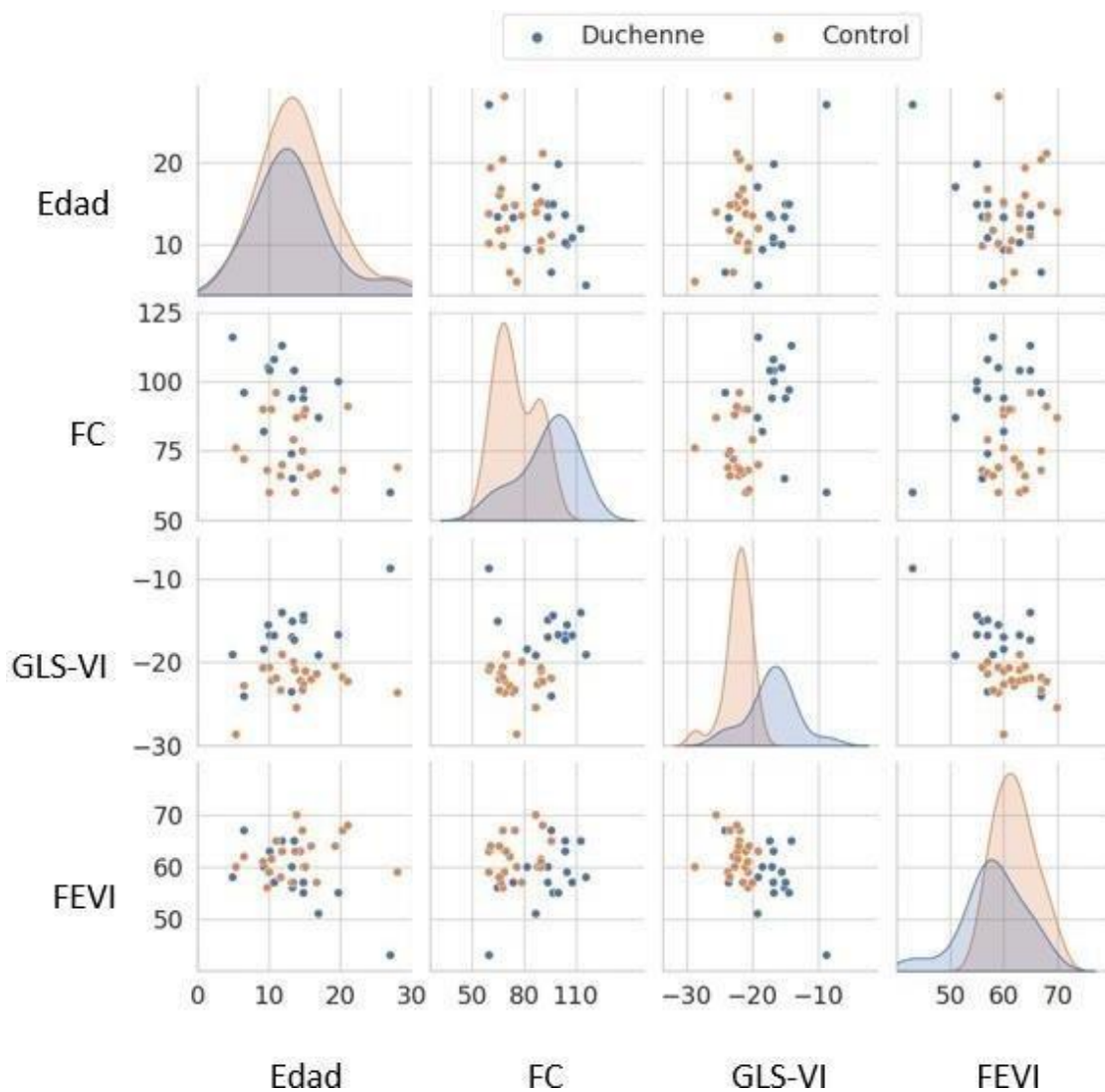


Figura 20. Diagrama de dispersión ilustrando las asociaciones de las variables siguientes: edad, frecuencia cardíaca, strain longitudinal global y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los paneles a lo largo de la diagonal principal muestran las distribuciones univariadas. Los paneles fuera de la diagonal principal muestran el gráfico de dispersión de cada par de variables. GLS: strain global longitudinal. FC: frecuencia cardíaca. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

5.3.3 Modelos estadísticos

Se ajustó un conjunto de modelos de regresión bayesianos para cada uno de los parámetros de función cardíaca de mayor interés (FEVI y GLS), para evaluar tanto los efectos de la edad como los de la frecuencia cardíaca. A modo de ilustración, la **Figura 21** muestra los efectos de la edad en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la deformación longitudinal global y la frecuencia cardíaca, es decir, cada modelo de regresión incluyó un solo término que tiene en cuenta los efectos de la edad y se parametriza con una función *spline*. Como podía suponerse al tratarse de una enfermedad progresiva, a medida que los sujetos envejecen el GLS y la FEVI empeoran. La deformación longitudinal global mostró una tendencia aproximadamente lineal respecto a la edad, con una tasa de pérdida de 0.37%/año. En la **Figura 21** además podemos observar cómo los intervalos de confianza de GLS se separan por completo y no se superponen para sujetos mayores de 7 años. En cambio, los efectos de la edad en la FEVI son no lineales, incluyendo un *plateau* inicial y una fase de deterioro posterior después de alrededor de los 13 años. Vale la pena destacar que la predicción promedio de la FEVI cruza el valor de corte estándar considerado como normal (55%) a la edad de 16 años. También se observa que los pacientes con Duchenne mostraron una FC mayor, especialmente los pacientes más jóvenes. Se debe tener en cuenta que la incertidumbre en las predicciones promedio es mayor (mayores intervalos de confianza) en las franjas de edad con menos observaciones (menos sujetos), como era de esperar.

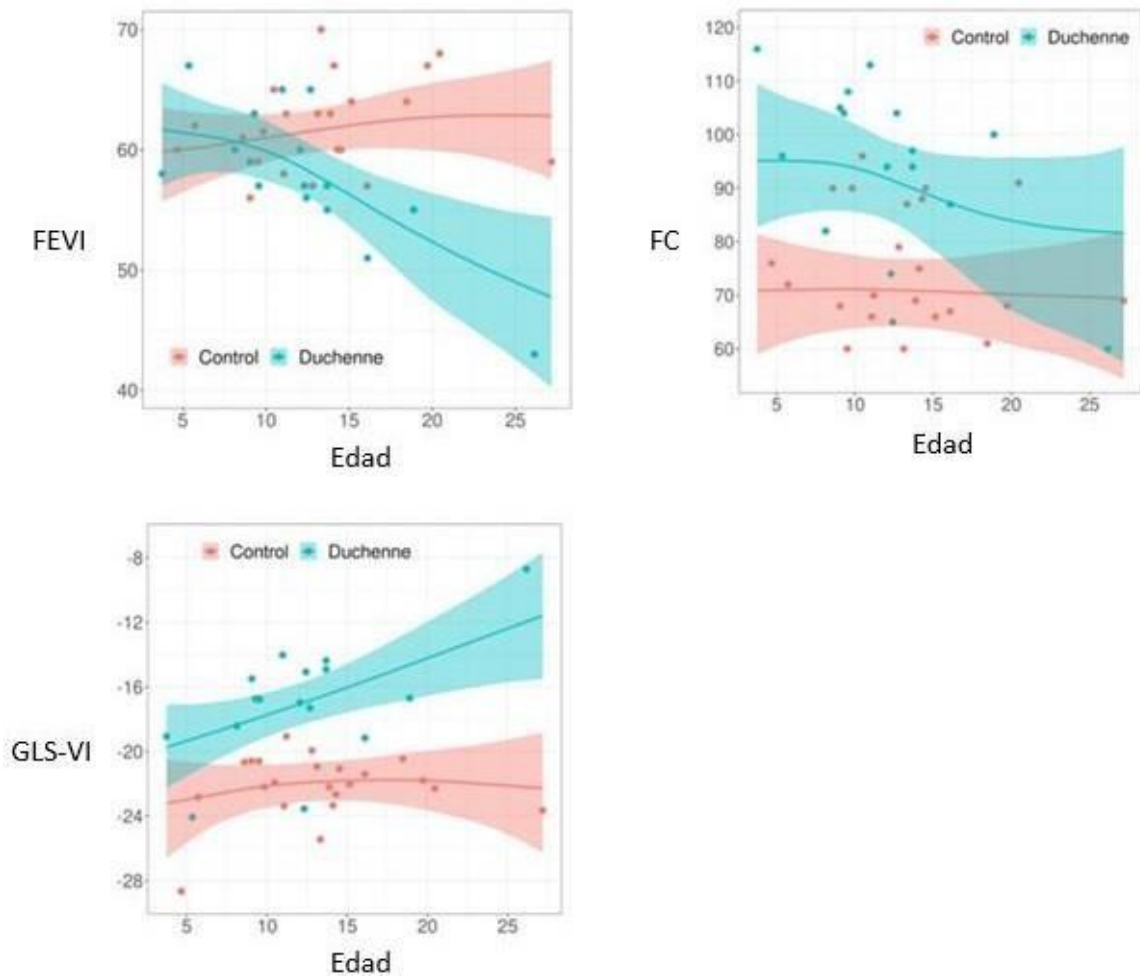


Figura 21. Distribución posterior de la predicción promedio para la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (arriba izquierda), strain longitudinal global (abajo izquierda) y frecuencia cardíaca (abajo derecha), determinada por efectos de la edad. La línea sólida representa la predicción promedio y la región coloreada el intervalo de credibilidad del 95% para el promedio. GLS: strain global longitudinal. FC: frecuencia cardíaca. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

De manera similar, la **Figura 22** muestra los efectos de la frecuencia cardíaca en las dos variables que hemos estudiado con detalle: FEVI y GLS. Nuevamente, las diferencias entre los grupos en función de la frecuencia cardíaca son más visibles para la deformación longitudinal global que para la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los sujetos del grupo control rara vez muestran una frecuencia cardíaca por encima de 95 lpm. Sin embargo, una gran proporción de los pacientes con Duchenne están por encima de ese umbral, presentando al mismo tiempo valores normales de FEVI (mayor de 55%), pero con deformación longitudinal global deteriorada (GLS mayor del -17%).

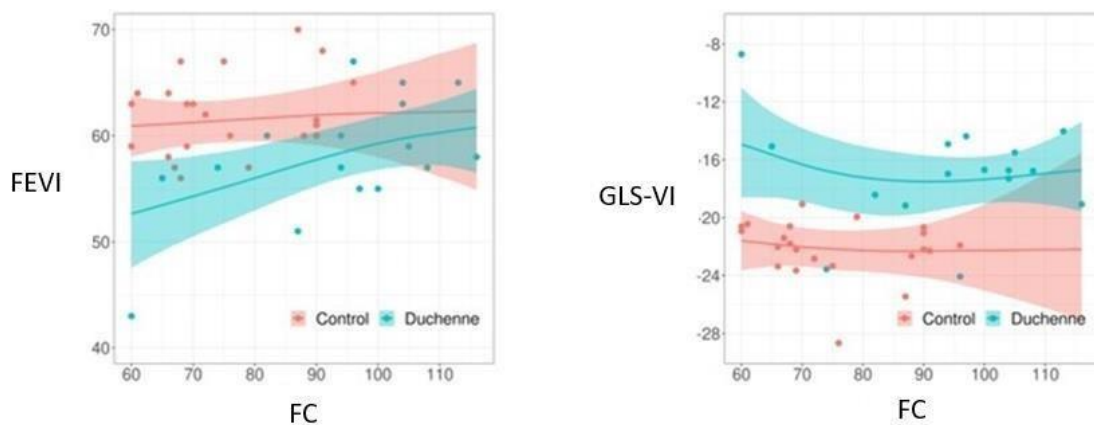


Figura 22. Distribución posterior de la predicción promedio para la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (arriba izquierda), deformación longitudinal global (abajo izquierda) y frecuencia cardíaca (abajo derecha) determinada por efectos de la frecuencia cardíaca. La línea sólida representa la predicción promedio y la región coloreada el intervalo de credibilidad del 95% para el promedio. GLS: strain global longitudinal. FC: frecuencia cardíaca. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

6. DISCUSIÓN

6.1 *Speckle tracking* en ecocardiografía fetal

En este estudio se ha tratado de proporcionar valores de GLS y GLSR de ambos ventrículos en fetos sanos en diferentes momentos del embarazo, así como la relación entre ellos. Hasta la fecha, existen datos contradictorios sobre los valores normales de la deformación miocárdica fetal, con la mayoría de los trabajos restringidos a un solo ventrículo, series de pocos pacientes (generalmente $n < 100$) y evaluados en períodos de tiempo limitados. Proporcionamos, por lo tanto, datos simultáneos de ambos ventrículos tanto en el segundo como en el tercer trimestre, en una muestra más amplia de fetos sanos. Presumiblemente, y dado el carácter sistémico que adquiere el VD durante la gestación, podrían esperarse valores mayores de deformación respecto al VI. Sin embargo, nuestro estudio muestra valores más altos de GLS-VI en comparación con el GLS-VD durante todo el embarazo. Esto se hace más evidente en el tercer trimestre. Por otro lado, la tasa de deformación o strain rate (GLSR) se comporta de manera diferente, en la que los valores son similares para ambos ventrículos, disminuyendo progresivamente a medida que avanza el embarazo.

Kim et al. en 2013, analizaron 95 ecocardiogramas fetales entre las semanas 19 y 36 de gestación, con el fin de proporcionar sus datos sobre deformación ventricular fetal. Encontraron valores muy similares entre ambos ventrículos, y concluyeron que tanto la deformación como la tasa de deformación de ambos ventrículos no se modifican significativamente a lo largo del embarazo (81). Otros estudios concluyen que GLS-VI durante el embarazo permanece estable, mientras que el del VD aumenta, o que la función del ventrículo derecho medida a través de la deformación y su tasa permanece estable durante todo el embarazo (73).

Autores como *Maskatia et al.* sostienen que, dada la fisiología cardíaca fetal normal, el ventrículo derecho predomina sobre el izquierdo (82). Por lo tanto, se han desarrollado numerosas investigaciones que tienen como objetivo responder a la evolución de la función del VD a lo largo del embarazo (83,84). Messing en 2013 y Tedesco en 2017 estudiaron esta función, mostrando un aumento lineal de la TAPSE con el avance de la gestación (85,86). Sin embargo, también apreciaron que el tamaño y la masa ventriculares aumentan a lo largo del mismo embarazo, por lo que podría que aumentar el valor numérico de la TAPSE, sin necesariamente implicar un aumento en la función relativa del ventrículo derecho.

Otros trabajos, similares al nuestro, comparan la función relativa de ambos ventrículos durante el embarazo mediante otras técnicas, mostrando una disminución de la relación de la función VD / VI a medida que avanza el embarazo (87,88). La explicación de esta pérdida de función relativa del VD podría deberse al aumento de su tamaño a medida que avanza el embarazo (89).

En 2008, *Di Salvo et al.* mostraron los datos de una deformación segmentada en el septo y la pared libre de ambos ventrículos en 100 fetos sanos entre las semanas 20 y 32 de gestación, encontrando una relación lineal entre la deformación máxima y la edad gestacional del feto (90). *Kapusta et al.* recopilaron los datos de 75 fetos entre las semanas 20-24 de gestación, sin encontrar diferencias entre ambos ventrículos (91). Sin embargo, al realizar un análisis longitudinal posterior, el mismo autor concluye que hay una disminución en la deformación global del VD entre el segundo y tercer trimestre; que no aparece en el VI (92), datos similares a los obtenidos en nuestro estudio.

Analizando nuestros datos, se plantea una discusión sobre la diferencia entre la deformación y la tasa de deformación a lo largo de la gestación. Se podría prever una

disminución en la magnitud de la deformación ventricular derecha con el avance de la gestación, ya que la deformación es un índice dependiente de la carga que estima el acortamiento de los miocitos. En la gestación temprana, la masa ventricular se genera mediante un aumento en el número de miocitos (hiperplasia), pero hacia la mitad de la gestación, el crecimiento cardíaco se caracteriza por una hipertrofia progresiva del miocardio, donde los miocitos ya no se dividen y el número de miocitos por volumen permanece constante con el avance de la gestación. Por lo tanto, solo se esperaría que la deformación ventricular disminuyera desde el primer hasta el segundo trimestre y luego se mantuviera estable durante el tercer trimestre. Sin embargo, se debe tener en cuenta el efecto de la creciente poscarga en el VD que resulta del aumento de la presión arterial sistólica causada por el aumento progresivo de la impedancia placentaria a lo largo de la gestación. A medida que la poscarga de la VD (resistencia placentaria) aumenta, la función del VD disminuirá, como lo evidencia la disminución en la magnitud de la deformación del VD durante el embarazo. Esto sería aplicable para la deformación, influenciada tanto por precarga o la poscarga. Por otro lado, la tasa de deformación se correlaciona bien con medidas de contractilidad independientes de la carga y es un reflejo más preciso de la función contráctil intrínseca del miocardio. Se podría especular que la disminución de la deformación refleja la respuesta del miocardio a las condiciones de carga, de acuerdo con el fenómeno de Frank-Starling, mientras que la disminución en la tasa de deformación posiblemente refleja un mecanismo de programación miocárdica menos maduro que altera la contractilidad.

El estudio presenta limitaciones, como la naturaleza transversal que no permite trazar curvas normalizadas de deformación y tasa de deformación a lo largo de la gestación, y sugiere que se necesitan más investigaciones para establecer valores

normales y utilizar esta técnica como un método estandarizado para anticipar disfunciones cardíacas.

6.2 *Speckle tracking* en displasia broncopulmonar

La DBP es una afección pulmonar crónica donde, la influencia de múltiples factores, genera alteraciones no solo en las vías respiratorias sino también en los vasos pulmonares, lo que conduce a un empeoramiento variable de la función cardiopulmonar. Aunque los avances recientes en medicina perinatal han disminuido su incidencia, la DBP sigue siendo responsable de una morbilidad significativa en los recién nacidos prematuros (49). La HTP es una complicación rara de la DBP, pero se sabe que la aparición de HTP empeora el curso clínico, la morbilidad y la mortalidad asociadas con la DBP (93). La técnica de referencia para el diagnóstico de la HTP es la cateterización cardíaca, un procedimiento invasivo que, requiere anestesia general en niños pequeños, y permite medir directamente la presión arterial pulmonar. Sin embargo, la ecocardiografía transtorácica se utiliza con más frecuencia en población infantil debido a su carácter no invasivo y su capacidad para estimar la presión arterial pulmonar y sus consecuencias en el VD (94). *Mourani et al.* (2008) realizaron una revisión retrospectiva de 25 lactantes sometidos a ecocardiografía y posterior cateterismo cardíaco para la evaluación de la presión arterial pulmonar. En comparación con el cateterismo cardíaco, la ecocardiografía tuvo una sensibilidad del 79% para detectar la presencia de HTP (95).

Se suelen utilizar varias mediciones ecocardiográficas tradicionales para la detección de la HTP. El gradiente de presión del jet regurgitación tricuspídea representa el método más común y fiable para evaluar la presencia y gravedad de la HTP (52). En nuestro estudio, se utilizó para excluir la presencia de HTP. Además de para estimar la presión pulmonar, la ecocardiografía es una herramienta muy útil en el estudio de la repercusión de la presión pulmonar sobre el VD. Para ello, se han estudiado diferentes parámetros en lactantes con antecedente de prematuridad. *Sehgal et al.* evaluaron la

función del VD mediante imágenes de Doppler tisular, la fracción de acortamiento del VD en 2D, el TAPSE y el índice de rendimiento miocárdico mediante ecocardiografía. Encontraron que, mayores valores de E/e' y una menor fracción de acortamiento del VD mostraron fuertes correlaciones con la duración subsiguiente del soporte respiratorio durante la hospitalización. Sin embargo, hay falta de evidencia en la literatura con respecto a la validez ecocardiográfica de los resultados obtenidos en este tipo de pacientes. El resto de los parámetros no tuvieron relevancia, aunque los datos se encontraban dentro de los valores normales (96). Nuestra muestra mostró una menor fracción de acortamiento del VD en el grupo con DBP en T1, lo que se correlaciona con sus resultados.

Se sabe que la deformación del VD es una técnica factible (12, 97) que predice la mortalidad en una población de pacientes estables con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida del ventrículo izquierdo (98). Es además una variable con valor pronóstico en la evolución de pacientes adultos que han sufrido un infarto de miocardio (99) o predictor de mortalidad en pacientes con infección grave por COVID-19 (100). La deformación del VD también ha sido una herramienta valiosa para la evaluación del VD en pacientes con HTP de diversas etiologías (101, 102). *Xie et al.* evaluaron la deformación miocárdica del VD en niños de 3 a 5 años. Encontraron algunas diferencias en GLS-VD entre los pacientes prematuros con DBP y los lactantes a término, siendo la duración de la ventilación invasiva un determinante independiente de GLS-VD (103). En nuestro estudio, comparamos a los pacientes con DBP con los pacientes NO-DBP, pero todos ellos tenían el antecedente de prematuridad. Tal vez, el deterioro de la deformación esté asociado no solo con la DBP, sino también con la propia prematuridad, por la interrupción precoz de la maduración cardíaca intraútero.

Haque et al. estudiaron la función del VD en pacientes con DBP. No encontraron diferencias en los parámetros ecocardiográficos tradicionales, pero mediante *speckle tracking* descubrieron que los lactantes con DBP grave tenían una deformación sistólica global pico menor que los lactantes con DBP moderada, leve o sin DBP (104). Sin embargo, otros autores no encontraron diferencias entre estos grupos utilizando parámetros ecocardiográficos tradicionales ni mediante el análisis de la deformación miocárdica (105).

Blanca et al. diseñaron un estudio similar al nuestro (106). Incluyeron pacientes con DBP, con y sin HTP. A las 6 semanas de edad postmenstrual, encontraron diferencias en la fracción de acortamiento del VD y en GLS-VD entre pacientes con y sin HTP (todos tenían DBP). En nuestra investigación no había sujetos con hipertensión pulmonar, esperando que GLS-VD contribuyera a detectar cambios subclínicos en el daño miocárdico del VD. Sin embargo, es probable que se necesiten mayores diferencias en la presentación clínica para encontrar diferencias significativas en el estudio de la deformación. Nuestra cohorte también muestra una mejora con el tiempo, lo que respalda la teoría de que los pacientes con condiciones clínicas no graves (pacientes sin HTP) demuestran una recuperación total de las alteraciones miocárdicas.

Respecto al GLS-VI, encontramos que el grupo DBP presenta peores valores de deformación en T1. El septo interventricular participa en el análisis de la deformación del VI, por lo que el deterioro de la función del VD puede estar relacionado con estos hallazgos. En la literatura, *Czernik et al.* (2014) estudiaron la deformación del VI durante el primer mes de vida en pacientes con DBP. Encontraron valores de deformación del VI en el grupo con DBP durante las dos primeras semanas de vida, que desaparecieron al mes de vida. Sugieren que sus hallazgos reflejan los cambios hemodinámicos que

aparecen en los primeros días de vida y la sobrecarga de volumen que genera un ductus permeable (35). En nuestra cohorte, el primer análisis se realizó a las 36 semanas de edad postmenstrual y no se encontró relación con la presencia de ductus arterioso permeable. Sin embargo, en este momento, los problemas asociados al DAP suelen estar resueltos.

Este estudio tiene varias fortalezas y limitaciones. Las principales fortalezas incluyen el seguimiento longitudinal durante el primer año de vida y la recopilación estandarizada de datos. Utilizamos el mismo equipo y protocolo para todos los pacientes y las imágenes y mediciones ecocardiográficas fueron realizadas por los mismos investigadores. El estudio se vio limitado por el análisis de *speckle tracking*. La dependencia de la imagen de 2D-STE en el rastreo “frame-by-frame” del patrón miocárdico significa que está influenciada por factores de imagen, como artefactos de reverberación y atenuación. Por lo tanto, se perdieron demasiados casos en T3 debido a la necesidad de una imagen muy buena para completar un análisis de deformación fiable (edad difícil para la realización de un ecocardiograma óptima). Nuestro estudio también se vio limitado por el pequeño tamaño muestral, lo que dificulta encontrar diferencias significativas y genera grandes variaciones. Es posible que la incorporación de pacientes con HTP en este estudio hubiera proporcionado una mejor comprensión de la presentación clínica de los pacientes con DBP.

6.3 *Speckle tracking* en enfermedad de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad progresiva. Por lo tanto, los efectos de la edad en los resultados de la función cardíaca fueron muy diferentes entre los grupos de pacientes: mientras que los sujetos control no experimentaron cambios relevantes con el tiempo, los pacientes con DMD mostraron un deterioro progresivo. Sin embargo, el patrón es llamativamente diferente. Los efectos de la edad en el GLS son aproximadamente lineales y las diferencias promedio pueden ser fiables en edades más tempranas. Sin embargo, la fracción de FEVI comienza a deteriorarse a una edad más avanzada y no se encuentran diferencias entre los grupos hasta edades próximas a la adolescencia. En consecuencia, nos gustaría enfatizar el hecho de que las anomalías de la deformación se observan más precozmente, respaldando la necesidad de evaluaciones cardíacas desde la primera infancia.

Según lo expuesto previamente, la edad juega un papel fundamental en el análisis de la función cardíaca en pacientes con DMD. En nuestro estudio, se reporta la relación que presenta el GLS con los años de vida de los sujetos. Al igual que Amedro et al. (22), describimos un efecto lineal de la edad sobre el GLS, con un tamaño de efecto similar. Sin embargo, en nuestro estudio se muestran además intervalos de confianza para las predicciones promedio de la deformación longitudinal global. Otros estudios que incluyeron la evaluación de los efectos de la edad sobre el GLS (68,107) realizaron una dicotomización por edad con un punto de corte arbitrario (ya sea 8 o 9 años). Sin embargo, los efectos de la edad en este estudio se evaluaron utilizando una función continua y una relación lineal, sin haber sido asumidos previamente.

Varios autores mencionan que la FEVI y otras herramientas ecocardiográficas convencionales no son sensibles para detectar disfunción cardíaca a una edad temprana

(22, 68-72). Nuestro trabajo proporciona un modelo cuantitativo para los efectos de la edad en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mostrando una progresión no lineal para la FEVI con su correspondiente incertidumbre (intervalos de confianza). En la práctica clínica, la FEVI suele dicotomizarse con un valor de corte alrededor del 52-55%. Varios estudios han reportado un deterioro del GLS con valores preservados de FEVI, es decir, por encima del umbral de 55% (22, 68, 70). Nuestros datos también respaldan este comportamiento: todos nuestros pacientes con distrofia de Duchenne menores de 15 años tenían una FEVI superior al 55%, pero con una deformación longitudinal global reducida. Nuestra recomendación, es evitar la dicotomización de variables cuantitativas, como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La resonancia magnética (RM) cardíaca es el *gold standard* para la visualización anatómica, estructural y funcional del corazón. Nuestros hallazgos también se han observado en estudios de RM, que muestran una FEVI reducida y realce tardío con gadolinio durante la primera infancia (108, 109). Las técnicas de deformación por RM pueden detectar deterioro miocárdico entre los 7 y 10 años (62, 110, 111). La RM también es la mejor herramienta para caracterizar anomalías regionales en el movimiento de la pared ya que la miocardiopatía asociada a la DMD no es uniforme. Se informa fibrosis e hipocinesia en los segmentos inferolaterales basales en etapas tempranas (112). Esto también podría haberse estudiado mediante ecocardiografía; sin embargo, las imágenes de vista de 2 y 3 cámaras cardíacas deberían haberse incluido en nuestro estudio con este propósito.

Respecto a las diferencias en la frecuencia cardíaca media encontrada entre los pacientes DMD y el grupo control, varios estudios reportan datos similares (22, 68, 70, 72, 113). El aumento de la FC en reposo no debe pasarse por alto durante la evaluación

cardiológica. Es digno de destacar que la FC de los pacientes con DMD fue más alta que la de los controles, incluso a pesar de que dos de ellos (el 12%) estaban bajo tratamiento betabloqueante. Proponemos dos posibles mecanismos como responsables de esta situación: el primero de ellos es la disautonomía descrita en pacientes afectados de DMD, que podría llevar a taquicardia (114); el segundo podría ser el efecto compensatorio hemodinámico que supone la taquicardia para mantener el gasto cardíaco.

En resumen, los hallazgos reportados en este estudio se han descrito en estudios anteriores, pero el marco bayesiano proporciona una descripción probabilística de las diferencias grupales en los efectos de la edad y la FC en los resultados cardíacos. Varios estudios concluyeron que el tratamiento temprano con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o betabloqueantes en pacientes con DMD se asocia con una mayor supervivencia general y tasas más bajas de hospitalización (115, 116). Sin embargo, la evaluación del momento óptimo para comenzar el tratamiento es un desafío para los cardiólogos (117). El modelo estadístico propuesto en este trabajo puede considerarse como una herramienta valiosa para evaluar la relación entre la edad, la FC y los valores obtenidos en ecocardiografía, lo que podría proporcionar información relevante en la toma de decisiones sobre el tratamiento, especialmente a una edad temprana.

Este estudio presenta varias limitaciones que merecen algún comentario. Se realizó la investigación en un solo centro y de manera transversal. Se es consciente de que los estudios longitudinales pueden proporcionar datos más potentes para caracterizar la evolución temporal de la DMD. Este será el tema de trabajos futuros. Aunque el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño, lo que es, por supuesto, una limitación, el marco bayesiano utilizado aquí nos permitió cuantificar la incertidumbre en los parámetros del

modelo y las predicciones. Vale la pena mencionar que el modelo nos permite cuantificar no solo la credibilidad de los efectos de la edad sino también su tamaño de efecto. Por lo tanto, encontrar tales diferencias entre grupos significa cuán grande es el tamaño del efecto. Nos gustaría enfatizar que la inferencia se realiza en términos de probabilidades de la distribución posterior, en lugar de valores p en un marco frecuentista (79), lo que se puede considerar como una fortaleza de esta investigación. En este estudio, solo analizamos la deformación longitudinal evaluada desde la vista apical de 4 cámaras. Obviamente, un análisis conjunto que incluya también vistas de 2 y 3 cámaras permitiría una evaluación más completa de la deformación del ventrículo izquierdo. De manera similar, una descripción regional de la deformación longitudinal en segmentos puede proporcionar una descripción anatómica más detallada (22, 68, 70).

7. CONCLUSIONES

7.1 Conclusión principal

- El análisis ecocardiográfico de la deformación miocárdica a través de la tecnología speckle tracking es una herramienta de utilidad en cardiología pediátrica. Se puede aplicar y reproducir de manera fiable en diferentes escenarios desde la vida fetal a la adolescencia.

7.2 Conclusiones secundarias

1. Los valores medios de *strain* global longitudinal de ambos ventrículos son menores en fases más avanzadas de la gestación.

2. El *strain* global longitudinal del ventrículo izquierdo presenta cifras mayores de deformación miocárdica respecto al ventrículo derecho en fetos sanos en el segundo y tercer trimestre de gestación.

3. El estudio de la deformación miocárdica en ecocardiografía fetal es una técnica reproducible a lo largo del segundo y tercer trimestre de gestación, presentando coeficientes de correlación intraclase buenos o excelentes en el análisis de variabilidad intra e interobservador.

4. Aunque resulte técnicamente complejo, medir la deformación longitudinal del ventrículo derecho mediante *speckle tracking* es factible en pacientes prematuros durante los primeros meses de vida.

5. Los valores de función ventricular derecha tienden a ser inferiores en pacientes con displasia broncopulmonar, siendo aún menores en aquellos que cumplen criterios de gravedad. Dichos valores aumentan a lo largo del seguimiento.

6. Los pacientes afectados de displasia broncopulmonar tienen con más frecuencia antecedente de corioamnionitis, menor edad gestacional, peso y puntuación en el test de Apgar. Además, presentan mayor incidencia de ductus arterioso significativo y sepsis, y precisan mayores necesidades de ventilación mecánica.

7. El *strain* global longitudinal del ventrículo izquierdo es un marcador más precoz que la fracción de eyección en la detección de la cardiomiopatía ligada a enfermedad de Duchenne, presentando un deterioro del mismo en torno a los 7 años de vida. Sin embargo, estas diferencias no aparecen hasta después de los 13 años al analizar la fracción de eyección.

8. La deformación longitudinal global en el análisis de la cardiomiopatía ligada a enfermedad de Duchenne muestra una tendencia aproximadamente lineal, con una tasa de empeoramiento en torno al 0.37% al año.

9. La frecuencia cardíaca de los pacientes con distrofia de Duchenne es mayor que la de individuos sanos. Esta diferencia se relaciona mejor con la caída de los valores de *strain* global longitudinal que con el descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

8. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

1. Una vez comprobada la viabilidad y fiabilidad del análisis de deformación miocárdica en fetos, se pretende extender su estudio a pacientes afectos diferentes cardiopatías congénitas u otras alteraciones sistémicas materno-fetales que puedan interferir en la función cardiaca como la diabetes gestacional, la preeclampsia o el retraso del crecimiento intrauterino.

2. Se ha iniciado una colaboración con un grupo de investigación formado principalmente por obstetras. Se ha planteado la hipótesis de que la amenaza de parto pretérmino, llegando la gestación a término, puede suponer un evento que condicione el desarrollo fetal. Este “insulto” prenatal, en momentos cruciales de la embriogénesis, podría condicionar un peor pronóstico de los pacientes en la vida infantil y adulta, a nivel metabólico, del neurodesarrollo y cardiovascular. Por ello se está estudiando si el análisis de la deformación miocárdica durante la infancia podría aportar un valor añadido en el estudio cardiológico de estos pacientes.

3. En pacientes con Enfermedad de Duchenne, se pretende completar el estudio de la deformación miocárdica de ventrículo izquierdo en toda su geometría, incorporando los planos apical 2 y 3 cámaras al análisis realizado durante esta tesis doctoral. Además, se ha iniciado una colaboración con un centro de referencia de enfermedades neuromusculares (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona), para incrementar la población a estudio y poder extraer conclusiones más robustas.

9. ANEXOS



Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.P. - C.I. PI18/218

04 de julio de 2018

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 04/07/2018, Acta Nº 13/2018 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

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

Alumno: Marcos Clavero Adell

Directoras: Ariadna Ayerza Casas y Pilar Samper Villagrasa

Versión protocolo: junio/2018

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA - MARIA - DNI 03857456B
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2018.07.05
16:48:43 +02'00'

María González Hínjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 13/02/2019, Acta Nº 03/2019 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR.

Investigador Principal: Marcos Clavero Adell, HU Miguel Servet

Versión protocolo: enero/2019

Versión documento de información y consentimiento: enero/2019

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos para la obtención del consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del estudio.

Lo que firmo en Zaragoza
**GONZALEZ
HINJOS
MARIA - DNI
03857456B**
Firmado digitalmente
por GONZALEZ
HINJOS MARIA - DNI
03857456B
Fecha: 2019.02.15
13:17:52 +01'00'
María González Hínjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 05/02/2020, Acta Nº 03/2020 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA EN PACIENTES AFECTOS DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES.

Investigador Principal: Marcos Clavero Adell, HU Miguel Servet

Versión protocolo: v1. 10 de enero de 2020

Versión documento de información y consentimiento: v2. 28 de enero de 2020

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos elaborados para solicitar el consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del estudio.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZÁLEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2020.02.07
13:01:58 +01'00'

María González Hínjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



Evolution of strain and strain rate values throughout gestation in healthy fetuses

Marcos Clavero Adell¹ · Ariadna Ayerza Casas² · Lorenzo Jiménez Montañés² · Daniel Palanca Arias² · Marta López Ramón² · José-Tomás Alcalá Nalvaiz³ · Pilar Samper Villagrasa⁴

Received: 12 June 2019 / Accepted: 3 September 2019

© Springer Nature B.V. 2019

Abstract

Myocardial deformation by speckle tracking echocardiography is a novel method for evaluating cardiac function. To test the hypothesis that right ventricular and left ventricular function have age-specific patterns of development, we tracked the evolution of ventricular strain mechanics by speckle tracking echocardiography in the fetus. We conducted a retrospective cross sectional echocardiography study in 154 healthy fetuses, and characterized cardiac function by measuring right and left ventricles global longitudinal strain and strain rate. Comparison of the data of both ventricles according to gestational age was carried out. The magnitudes of right and left ventricle global longitudinal strain show wide range values and decreased throughout gestation. Strain values are higher in left ventricle compared to the right one throughout pregnancy. Strain rate values were similar over gestation in each ventricle, but the magnitudes declined overtime in the right and left ventricle. The maturational patterns of left and right strain are gestational specific. With accepted physiological maturation patterns in healthy subjects, these myocardial deformation parameters can provide a valid basis that allows comparison between health and disease.

Keywords Fetal echocardiography · Strain · Strain rate · Speckle tracking · Cardiac function

Introduction

Ventricular performance is an important prognostic determinant of cardiopulmonary pathology, but functional assessment of right and left ventricle function in the fetus has been historically difficult. Cardiac ventricular function is the result of the contraction and relaxation of a complex architecture of myocardial fibers [1]. For this reason, evaluation of myocardial deformation by two-dimensional speckle tracking echocardiography (2D STE) has gained greater acceptance, with promising feasibility and reproducibility for ventricular performance assessment [2, 3].

Myocardial deformation data are obtained by an automatic measurement, frame by frame, of the distance between two points of each segment of the ventricle during the cardiac cycle, in three dimensions (radial, circumferential and longitudinal) and also allows the analysis of the torsion cardiac [4, 5] (Fig. 1).

It is important to emphasize that cardiac strain and strain rate are more useful techniques than the rest to detect early myocardial anomalies and with less variability, which allows physicians to anticipate problems that may appear [6–8].

✉ Marcos Clavero Adell
mclaveroa@salud.aragon.es; m.claveroadell@gmail.com

Ariadna Ayerza Casas
aayerzac@hotmail.com

Lorenzo Jiménez Montañés
ljimenezmo@salud.aragon.es

Daniel Palanca Arias
danielpalanca@hotmail.com

Marta López Ramón
martalpzm@gmail.com

José-Tomás Alcalá Nalvaiz
jtalcala@unizar.es

Pilar Samper Villagrasa
pisam@comz.org

¹ Miguel Servet University Hospital, Paseo Isabel La Católica, 1-3, 50009 Zaragoza, Spain

² Pediatric Cardiology Unit, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

³ Faculty of Science, Zaragoza University, Zaragoza, Spain

⁴ Faculty of Medicine, Zaragoza University, Zaragoza, Spain

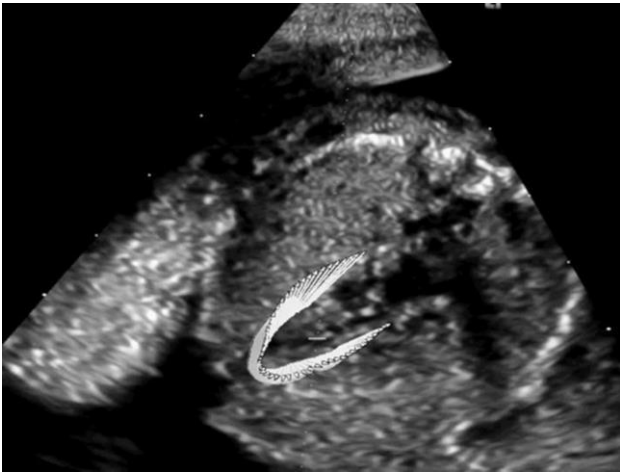


Fig. 1 Speckle tracking of the left ventricular myocardium in a healthy foetus at 27 gestational age. The endocardial and epicardial borders were delimited to perform the semiautomatic trace of the myocardial movement. The magnitude and direction of each vector reflect the corresponding myocardial movement towards the reference point

In children, multiple studies have been developed in order to establish normal values that allow serving as a starting point to analyze cardiac function using this technique, and thus be able to determine those pathological situations [9–15].

So far, there are limited data on the normality of strain and strain rate in healthy fetuses, and the evolution of these measures throughout pregnancy [16, 17]. The aim of this study is to compare Global Longitudinal Strain (GLS) and Global Longitudinal Strain Rate (GLSR) of both cardiac ventricles according to the gestational age in fetuses without structural heart disease, whose pregnant women do not present pathology with the risk of fetal cardiac involvement, after performing an echocardiography by a pediatric cardiologist.

Study design

Retrospective observational cross sectional study was performed. Healthy pregnant women in any week of pregnancy, whom were attended at cardiac fetal evaluation query, were included. Gestational age (GA) in which the pregnant woman was found during the evaluation was calculated according to the date of last menstruation. Despite been evaluated more than once, just first time evaluation data of each pregnant woman were included. Gestational age was grouped into 3 periods: 16–21, 22–26 and 27–38 weeks with similar sample frequency. Exclusion criteria were objectified pathology in the fetal heart, or any other fetal or maternal condition that could alter fetal cardiac function, including

intrauterine growth restriction. Reliability of the echocardiographic measurements made was ensured. The working model was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Aragón (CEICA).

Echocardiography and deformation analysis

A complete advanced fetal echocardiography was performed to rule out structural pathology and ensure adequate fetal cardiac function by standard methods. Next, ventricular function evaluation was carried out using the speckle tracking technique. A Siemens Acuson SC2000 ultrasound system (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) equipped with an 8 MHz linear transducer was used to acquire a high-resolution, zoomed B-Mode of the apical four-chamber view (RV focused and LV focused). All the images were obtained by the same physician with a temporal resolution ≥ 80 frames/s, with adequate gain and focus [18–20]. The software Velocity Vector Imaging (VVI) 3.0 was used for the calculation of longitudinal strain and longitudinal strain rate (Fig. 2). This is an offline technology requiring only a DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) image of the 4-chamber view for analysis and is independent of the ultrasound machine used.

The cardiac cycle was selected on the echocardiogram at end-diastole, coinciding with the onset of the QRS complex. Three cardiac cycles were analyzed with a good adjustment in the quality of the image. The endocardial and epicardial borders were delimited to perform the semiautomatic trace of the myocardial movement. The study was carried out based on 6 segments in the longitudinal strain. Strain (%) and strain rate (1/s) were evaluated in each of the studies. Strain and strain rate were evaluated in absolute values, to avoid confusion, according to recommendations; considering a lower value, as an indicator of worse myocardial deformation [21]. In the case of an inadequate stroke, due to the poor quality of the image, the segment of the analysis was eliminated, with a maximum of 2 segments being eliminated to be considered a valid and adequate study.

Reproducibility was assessed using inter and intraobserver reliability on 27 images randomly sampled from the study. All echocardiographic measurements were blindly repeated by the main observer at an interval of 3 weeks. Independently of that, the procedure was also reproduced by a second observer for this sample to assess the inter-reader reliability. All intraclass correlation coefficients showed good or excellent values above 0.8.

Statistical analysis

SPSS software version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for performing statistical analysis. Any difference was considered statistically significant in all tests when the

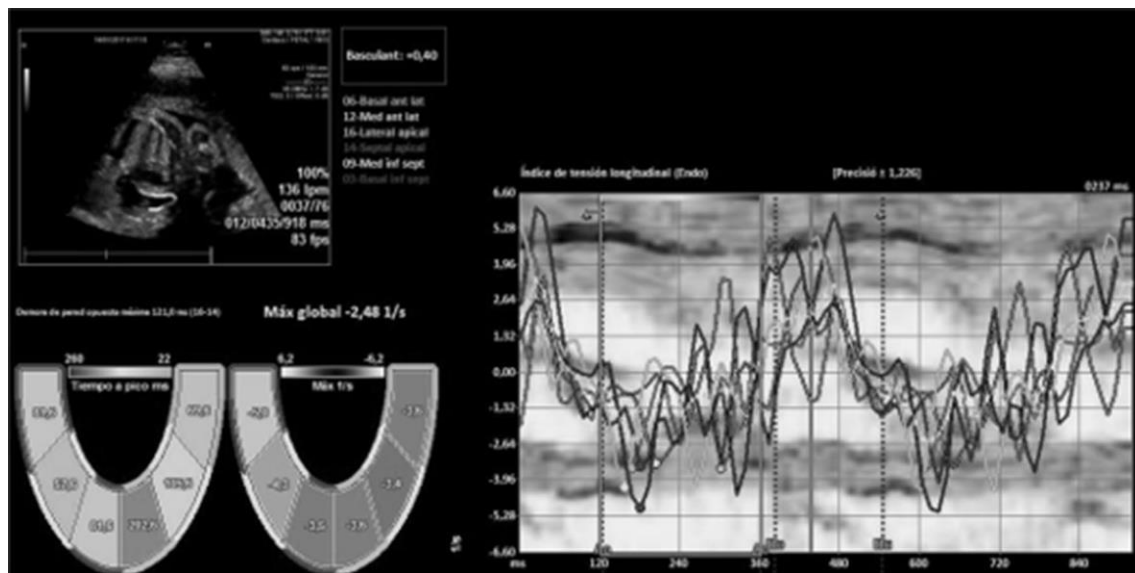


Fig. 2 Measurement of the strain rate obtained by speckle tracking. The software of the ultrasound analyses the regional values of strain rate of the six segments in which it divides the myocardium, offering an average value of them

P value was less than 0.05. To determine normality, the distribution of the longitudinal strain and the longitudinal strain rate of both ventricles in all subjects was assessed using the Kolmogorov–Smirnov’s test. Summary results in the main measures were showed for each gestational age period as well as for the total sample for both, GLS and GLSR measures. Continuous variables were described by the mean and standard deviation (SD), or by median and interquartile range [Q1–Q3] if the variable didn’t meet the assumption of data normality. Categorical variables were expressed by absolute frequency as well as percentage. The association between both ventricles of GLS and GLSR was measured by the Pearson correlation for each gestational age period as well as for the full sample or, for non-normal variables, the spearman correlation coefficient instead. For assessed normal samples, mean differences according to gestational age period were tested by one-way anova test and Bonferroni post hoc analysis. In other cases, Kruskal–Wallis test was performed and also a post hoc pairwise analysis between the established gestational periods. The effects were shown, for normal variables, as the sample mean difference and its standard deviation (SD), else for two independent samples the median of difference and its Hodges–Lehman confidence interval. Pairwise comparisons between left and right ventricles were performed with paired *t* test for normal variables or by the signed-rank Wilcoxon test for non-normal variables.

Results

Global longitudinal strain (GLS) and strain rate (GLSR) of both ventricles were obtained from echocardiograms performed on 223 pregnant women, of whom 154 met the inclusion criteria (69%). The mean GA was 25.3 weeks (range 16–38).

All video clips were recorded with a medium frame rate of 94 frames/s (range 81–145). The mean frame rates of the LV and the RV were not found to be statistically significantly different. In all cases, cardiac imaging was performed in an apical or basal four-chamber view (left/right focused) and a median of three cardiac cycles. Median fetal heart rate was 154 (range 112–186).

For gestational age, the sample mean was 25.3 weeks (SD = 5.33), the median was 24.0 weeks with modal value at 20 weeks (range 16–38 weeks). Frequencies of the three gestational age periods (16–21, 22–26, and 27–38 weeks) were 48 (31.2%), 53 (34.4%) and 53 (34.4%) cases, respectively.

The mean of GLS in the RV was 26.28% (SD 5.09%) and 27.55% (SD 6.09%) in the LV. The summary statistics of GLS according to the three gestational age periods are shown in Table 1. GLS variables and its difference were accepted as normal (KS-test *p* value = 0.200 for RV and *p* value = 0.096 for LV). For the GLS, the Pearson

Table 1 Values of global longitudinal strain of both ventricles in healthy foetuses by gestational age periods

Gestational age in groups (sample size)	Global longitudinal strain (%)				
	LV mean (SD)	RV mean (SD)	Correlation (p value)	LV–RV	
				Mean (SD)	p value
16–21 weeks (48)	28.67 (5.06)	27.79 (5.01)	.08 (0.587)	0.88 (6.83)	0.375
22–26 weeks (53)	27.47 (6.55)	26.48 (4.73)	0.415 (0.002)	0.99 (6.29)	0.257
27–38 weeks (53)	26.61 (6.41)	24.72 (5.16)	0.577 (< 0.001)	1.89 (5.43)	0.014
Total (154)	27.55 (6.09)	26.28 (5.09)	0.403 (< 0.001)	1.27 (6.165)	0.012

RV Right ventricle, LV left ventricle, Correlation Pearson correlation coefficient of ventricles (p value for a non-correlation test). LV–RV paired samples difference test: mean difference, (standard deviation for the difference) and p value of the paired *t* test

correlation between LV and RV was 0.40 (with a 2-tailed p value = 0.000). This association between left and right ventricles also have varied along the periods. At the first period there wasn't significantly correlation. When left and right ventricle were compared, the most significant difference has been found in the third period (p value = 0.014) with higher values in the LV than in the RV [see full details in Table 1].

The mean values of longitudinal Strain (GLS) develop different along pregnancy (Figs. 3 and 4). For the RV, not equal values along the three gestational periods are shown (p value = 0.009). In the post hoc analysis, the first period has showed higher mean value than the third period (adjusted p value = 0.007). For the GLS-LV the were not been differences along the gestational age period (p value = 0.238) (see Table 2).

The GLSR measures have showed a non-normal distribution (KS-test p value = 0.006 for RV and p value = 0.001 for LV). According, the median value for the RV was 3.37/s and for the LV was 3.12/s. The rest of descriptive values along the three gestational age periods are show in the Table 3. The spearman correlation coefficient between ventricles was 0.33 (with two-tailed p value = 0.000). When, we control by periods, the association in both ventricles were medium or low with only weak significant value in the third period. Pairwise comparisons of LV and RV for GLSR along the three periods have showed that there were not significant differences between ventricles.

The results of the Kruskal–Wallis test for GLSR-RV and for GLSR-LV have showed in both cases that the distribution was not equal across the three periods (Fig. 5) (p value < 0.001 for both ventricles). Respect to the RV

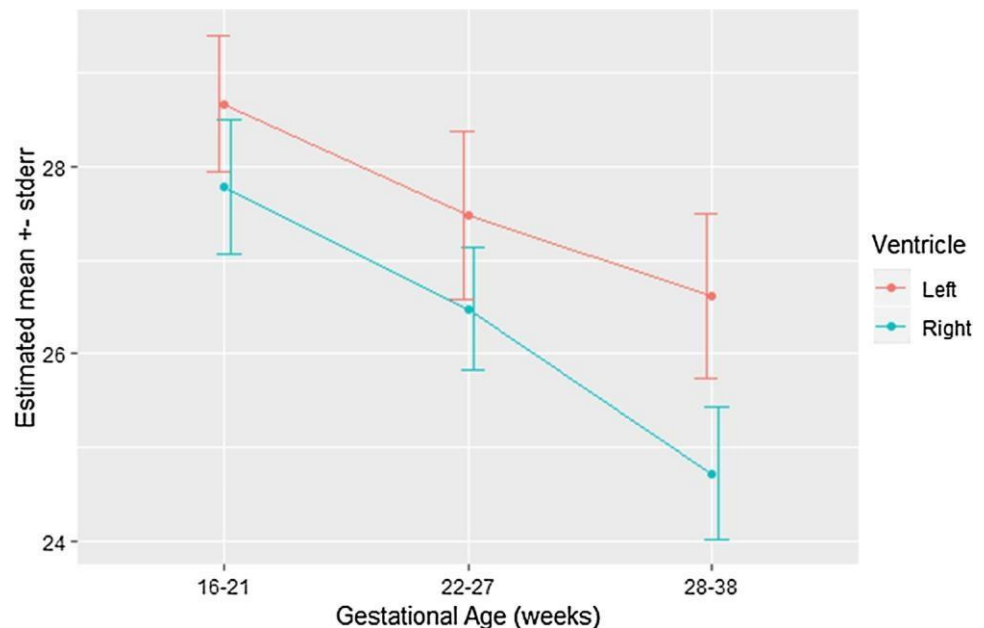
Fig. 3 Global longitudinal strain values of both ventricles according to gestational age. Evolution throughout pregnancy. Estimated mean $\pm$ SD

Fig. 4 Global longitudinal strain values of both ventricles according to gestational age. Evolution throughout pregnancy. 95% confidence interval of mean difference (LV–RV)

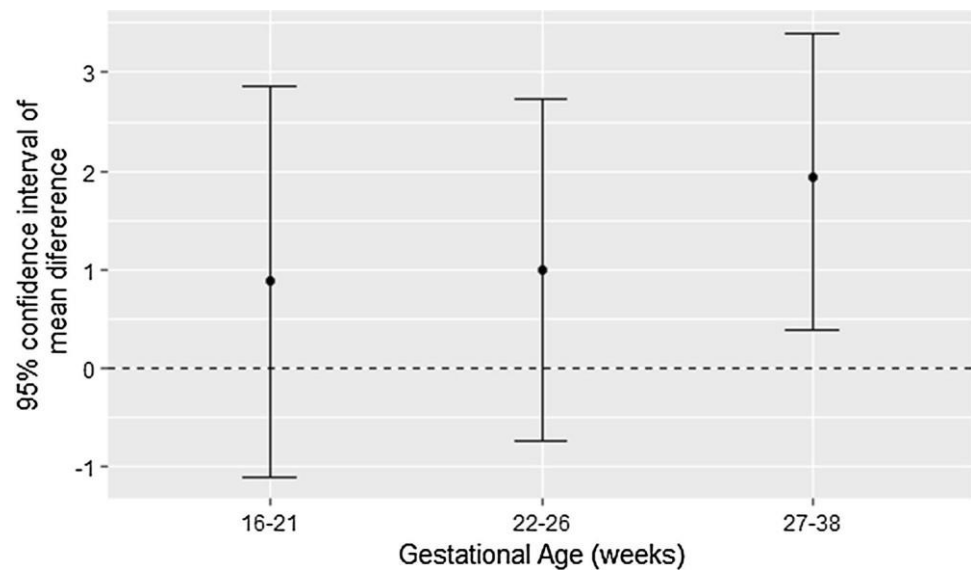


Table 2 Multiple comparisons and ANOVA results for GLS and gestational period

	Mean difference Mean (SD) p value	
	GLS-RV (SD)	GLS-LV (SD)
Anova test	F(2, 151) = 4.85 p = 0.009	F(2,151) = 1.447 p = 0.238
16–21 vs. 22–26	1.31 (0.990) p = 0.569	
16–21 vs. 27–38	3.06 (0.990) p = 0.007	
22–26 vs. 27–38	1.76 (0.966) p = 0.211	

values, the pairwise distribution have shown significantly differences between the first and the third period (p value = 0.001 and between the second and the third period (p value = 0.040). For LV values, the pairwise distribution have revealed significantly differences between the first and the second period (p value=0.039) and between the first and the third period (p value = 0.00) (Table 4).

Table 3 Values of global longitudinal strain rate of both ventricles in healthy foetuses by gestational age periods

Gestational age in groups (n)	Global longitudinal strain rate (1/s)			
	Median [Q1; Q3]		Correlation LV, RV	Difference of LV–RV
	LV	RV	Corr. (p value)	Wilcoxon signed rank test (p value)
16–21 weeks (48)	3.80 [2.97; 4.84]	3.98 [2.99; 4.75]	0.216 (0.141)	0.808
22–27 weeks (53)	3.05 [2.54; 4.16]	3.48 [2.58; 4.24]	0.270 (0.051)	0.363
28–38 weeks (53)	2.81 [2.15; 3.69]	2.76 [2.20; 3.46]	0.276 (0.045)	0.880
Total (154)	3.12 [2.52; 4.37]	3.37 [2.47; 4.34]	0.335 (<0.001)	0.413

Median and interquartile range [Q1 Q3] for GLS in both ventricles and across gestational age periods. Corr: Spearman correlation coefficient and p value for the non-correlation test. Difference of LV–RV and Wilcoxon signed rank test

RV Right ventricle, LV left ventricle

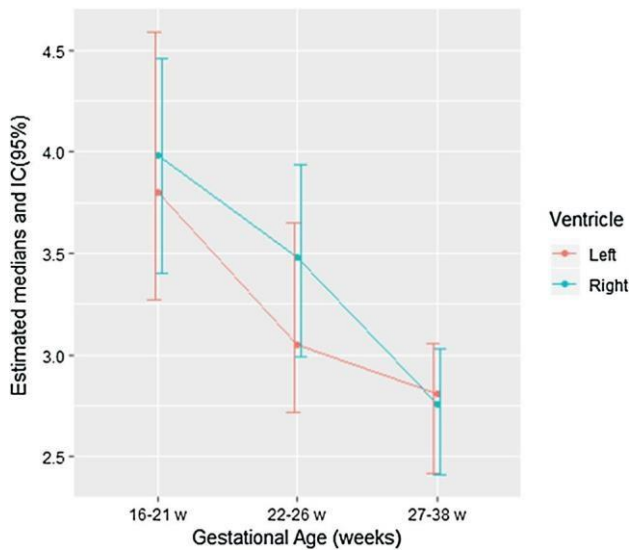


Fig. 5 Global longitudinal strain rate values of both ventricles according to gestational age. Evolution throughout pregnancy. Estimated median and confidence interval

Discussion

GLS and GLSR values of both ventricles in healthy fetuses along the pregnancy and relationship between them tried to be given. To date, there are contradictory data on normal values of cardiac shortening percentage during pregnancy, with the majority of works restricted to a single ventricle, series of few patients (usually $n < 100$) and evaluated in limited periods of time. We provide, therefore (Figs. 2 and 3), simultaneous data of both ventricles both

in the second and in the third quarter, in a larger sample of healthy fetuses. Unlike what we initially assumed, our study shows higher values of GLS of the LV compared to the RV during the entire gestation. It becomes more evident in the third trimester. GLSR behaves differently, in which the values are similar for both ventricles, decreasing progressively as the pregnancy progresses.

Kim et al. in 2013, analyzed 95 fetal echocardiographs between 19 and 36 GA in order to provide their data on these parameters but they had found very similar values between both ventricles, and had concluded that both the strain and the strain rate of both ventricles are not modified significant throughout pregnancy [22]. Other studies conclude that GLS of the left ventricle during pregnancy remains stable while that of the right ventricle increases or that the RV function measured by strain and strain rate remains stable throughout pregnancy [18].

Authors such as Maskatia et al. maintain that, given the normal fetal cardiac physiology, the right ventricle predominates over the left [23]. Therefore, numerous investigations have been developed that aim to respond to the evolution of right ventricle function throughout pregnancy [24, 25]. Messing in 2013 and Tedesco in 2017 studied this function, showing a linear increase of the TAPSE (tricuspid annulus plane systolic excursion) with the advance of gestation [26, 27]. However, they also appreciated that ventricular size and mass increase throughout the same pregnancy [28, 29], so it is logical to think that it increases the numerical value of the TAPSE, without necessarily entailing an increase in the relative function of the right ventricle.

Other works, similar to ours, compare the relative function of both cardiac ventricles during pregnancy with other techniques and they show a decrease in the ratio of the RV/

Table 4 Multiple comparisons for GLSR and gestational period

Gestational age		Multiple comparisons I = (16–21 weeks), II = (22–26 weeks), III = (27–38 weeks) Adjusted p value Median of differences IC (95%)		
Ventricle	K–W Chi ² statistic (p value)	I vs II	II vs III	I vs III
RV	14.26 (< 0.001)	(0.566) 0.38 (– 0.12; 0.89)	(0.040) 0.570 (0.16; 1.00)	(0.001) 0.96 (0.45; 1.30)
LV	16.55 (< 0.001)	(0.039) 0.620 (0.170; 1.140)	(0.328) 0.35 (– 0.06; 0.77)	(< 0.001) 1.00 (0.52; 1.49)
Difference LV–RV	0.50 (0.780)			

K–W Kruskal–Wallis test, statistic and p value. Adjusted p value = adjusted p value in the two-sample equal distribution test. Median of differences = Hodges–Lehman Median of the difference and its confidence interval (95%)

LV function as the pregnancy progresses [28, 29]. The explanation for this loss of relative function of the RV could be due to the increase in its size as the pregnancy progresses [30].

In 2008, Di Salvo et al. showed the data of a strain segmented in the septum and free wall of both ventricles in 100 healthy fetuses between 20 and 32 GA, finding a linear relationship between maximum strain and gestational age of the fetus [31]. Kapusta et al. collected the data of 75 fetuses between 20 and 24 weeks of gestational age, without finding differences between both ventricles [32]. However, when performing a subsequent longitudinal analysis, the same author concludes that there is a decrease in the global strain of the right ventricle between the second and third trimesters; that does not appear in the left ventricle [33], data similar to those collected in our study.

A discussion on the difference between strain and strain rate would be timely. A decrease in RV in magnitude might be anticipated with advancing gestation, as strain is a load-dependent index estimating cardiomyocyte shortening. In early gestation, the ventricular mass is generated by an increased number of cardiomyocytes (hyperplasia), but by mid-gestation cardiac growth is characterized by progressive myocardial hypertrophy, where myocytes do not divide anymore and the number of cardiomyocytes per volume remains equal with advancing gestation. Ventricular strain would therefore only be expected to decrease from the first to the second trimester and then remain stable through the third trimester. However, while studies have shown that LV strain stays relatively stable beyond the first trimester [18, 32], the same principles do not account for the effect of the increasing afterload on the RV that results from the increase in systolic blood pressure caused by the progressive rise in placental impedance throughout gestation. As RV afterload (placental resistance) increases, RV function will decrease as evident by the decline in the magnitude of RV strain throughout pregnancy. While strain is influenced by preload and afterload, strain rate correlates well with load independent measures of contractility and is a more accurate reflection of intrinsic myocardial contractile function. One could speculate that the decreasing strain reflects the myocardium's response to loading conditions, according to the Frank Starling phenomenon, while the decreases in strain rate possibly reflects a less mature myocardial programming mechanism that alters contractility.

Concluding, it's known that cardiac fetal shortening is a useful technique in the early diagnosis of cardiac dysfunction versus ejection fraction [34] so, once it's well described physiological maturation patterns of RV and LV strain in healthy fetuses from mid gestation to birth based on the change in gestational age may be able to provide a valid basis for comparison among studies. The evaluation of RV and LV function in the fetus with speckle-tracking

deformation imaging may now provide a tool (that was not previously available with conventional imaging) to longitudinally track cardiac performance in health and disease. Therefore, further studies are necessary to define normal values of strain and strain rate of each of the ventricles depending on GA of healthy fetuses that allow us to use this technique as a standardized method and thus anticipate a cardiac dysfunction.

Limitations at our study are found. Cross-sectional study doesn't allow to draw normalized curves of GLS and GLSR along gestation. More than one investigator taking and analyzing images or more than one ultrasounds equipments are recommendable.

Funding This investigation has no external funding source

Compliance with ethical standards

Conflict of interest Authors declare not having conflict of interest. Authors have full control of all primary data and agree to allow the journal to review their data if requested.

Ethical approval The working model was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Aragón (CEICA).

References

1. Poveda F, Gil D, Martí E, Andaluz A, Ballester M, Carreras F (2013) Estudio tractográfico de la anatomía helicoidal del miocardio ventricular mediante resonancia magnética por tensor de difusión. *Rev Esp Cardiol* 66:782–790. <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2013.04.022>
2. Rodríguez-Bailón I, Jiménez-Navarro MF, Pérez-González R, García-Orta R, Morillo-Velarde E, De Teresa-Galván E (2010) Deformación ventricular izquierda en ecocardiografía bidimensional: valores y tiempos en sujetos normales. *Rev Esp Cardiol* 63:1195–1199. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70252-9](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70252-9)
3. Zaca V, Ballo P, Galderisi M et al (2010) Echocardiography in the assessment of left ventricular longitudinal systolic function: current methodology and clinical applications. *Heart Fail Rev* 15:23–37
4. Kocabay G, Muraru D, Peluso D et al (2014) Mecánica ventricular izquierda normal mediante ecocardiografía a speckle tracking bidimensional. Valores de referencia para adultos sanos. *Rev Esp Cardiol* 67:651–658. <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2013.12.011>
5. Perk G, Tunick PA, Kronzon I (2007) Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography—from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 20:234–243. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.08.023>
6. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M et al (2015) Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:364–372. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu219>
7. Rai ABS, Lima E, Munir F et al (2015) Speckle tracking echocardiography of the right atrium: the neglected chamber. *Clin Cardiol* 38:692–697. <https://doi.org/10.1002/clc.22438>

8. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH (2014) Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 63:2751–2768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
9. Vitarelli A, Martino F, Capotosto L et al (2014) Early myocardial deformation changes in hypercholesterolemic and obese children and adolescents. *Medicine (Baltimore)* 93:e71. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000071>
10. Lorch SM, Ludomirsky A, Singh GK (2008) 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* 21:1207–1215. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.08.011>
11. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C et al (2012) Normal range of left ventricular 2-dimensional strain. *Circ J* 76:2623–2632. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0264>
12. Klitsie LM, Roest AAW, Van Der Hulst AE, Stijnen T, Blom NA, Ten Harkel ADJ (2013) Assessment of intraventricular time differences in healthy children using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 26:629–639. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.03.006>
13. Marcus KA, Mavinkurve-Groothuis AMC, Barends M et al (2011) Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort. *J Am Soc Echocardiogr* 24:625–636. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.01.021>
14. Levy PT, Macheffsky A, Sanchez AA et al (2016) 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* 29:209–225. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.11.016>
15. Jashari H, Rydberg A, Ibrahim P et al (2015) Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound* 13:1–16. <https://doi.org/10.1186/s12947-015-0029-0>
16. Peng QH, Zhou QC, Zeng S et al (2009) Evaluation of regional left ventricular longitudinal function in 151 normal fetuses using velocity vector imaging. *Prenat Diagn*. <https://doi.org/10.1002/pd.2386>
17. Barker PCA, Houle H, Li JS, Miller S, Herlong JR, Camitta MGW (2009) Global longitudinal cardiac strain and strain rate for assessment of fetal cardiac function: novel experience with velocity vector imaging. *Echocardiography*. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00761.x>
18. Willruth AM, Geipel AK, Fimmers R, Gembruch UG (2011) 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* 37:143–149. <https://doi.org/10.1002/uog.7719>
19. D'Hooge J, Bijmens B, Jamal F et al (2000) High frame rate myocardial integrated backscatter: does this change our understanding of this acoustic parameter? *Eur J Echocardiogr*. <https://doi.org/10.1053/euje.2000.0004>
20. Enzensberger C, Achterberg F, Graupner O, Wolter A, Herrmann J, Axt-Flidner R (2017) Wall-motion tracking in fetal echocardiography—influence of frame rate on longitudinal strain analysis assessed by two-dimensional speckle tracking. *Echocardiography*. <https://doi.org/10.1111/echo.13542>
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al (2015) 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* 16:233–271. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
22. Kim SH, Miyakoshi K, Kadohira I et al (2013) Comparison of the right and left ventricular performance during the fetal development using velocity vector imaging. *Early Hum Dev* 89:675–681. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.04.015>
23. Maskatia SA, Pignatelli RH, Ayres NA, Altman CA, Sangi-Hagheykar H, Lee W (2016) Fetal and neonatal diastolic myocardial strain rate: normal reference ranges and reproducibility in a prospective, longitudinal cohort of pregnancies. *J Am Soc Echocardiogr* 29:663–669. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.02.017>
24. Michelfelder E, Allen C, Urbinelli L (2016) Evaluation and management of fetal cardiac function and heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. <https://doi.org/10.1007/s11936-016-0477-3>
25. Godfrey ME, Messing B, Cohen SM, Valsky DV, Yagel S (2012) Functional assessment of the fetal heart: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39:131–144. <https://doi.org/10.1002/uog.9064>
26. Messing B, Gilboa Y, Lipschuetz M, Valsky DV, Cohen SM, Yagel S (2013) 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* 42:182–188. <https://doi.org/10.1002/uog.12375>
27. Tedesco GD, De Souza Bezerra M, Barros FSB et al (2017) Fetal heart function by tricuspid annular plane systolic excursion and ventricular shortening fraction using STIC M-Mode: reference ranges and validation. *Am J Perinatol* 34:1354–1361. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603652>
28. Zheng M, Schaal M, Chen Y et al (2013) Real-time 3-dimensional echocardiographic assessment of ventricular volume, mass, and function in human fetuses. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058494>
29. DeVore GR (2005) Assessing fetal cardiac ventricular function. *Semin Fetal Neonatal Med* 10:515–541. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2005.08.009>
30. Gabbay-Benziv R, Turan OM, Harman C, Turan S (2015) Nomograms for fetal cardiac ventricular width and right-to-left ventricular ratio. *J Ultrasound Med* 34:2049–2055. <https://doi.org/10.7863/ultra.14.10022>
31. Di Salvo G, Russo MG, Paladini D et al (2008) Two-dimensional strain to assess regional left and right ventricular longitudinal function in 100 normal fetuses. *Eur J Echocardiogr* 9:754–756. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jen134>
32. Kapusta L, Mainzer G, Weiner Z et al (2012) 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* 25:1333–1341. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.09.011>
33. Kapusta L, Mainzer G, Weiner Z et al (2013) Changes in fetal left and right ventricular strain mechanics during normal pregnancy. *J Am Soc Echocardiogr* 26(10):1193–1200. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.007>
34. Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Jiménez Montañés L, Calvo Escribano MÁC, Labarta Aizpún JJ, Samper Villagrasa P (2018) Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukaemia. *Int J Cardiovasc Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1346-9>

RESEARCH

Open Access



Right ventricle speckle tracking in bronchopulmonary dysplasia: one-year follow-up

Marcos Clavero-Adell^{1,2*}, Daniel Palanca-Arias¹, Marta López-Ramón¹, Lorenzo Jimenez-Montañés¹, Itziar Serrano-Viñuales³, Segundo Rite-Gracia³ and Ariadna Ayerza-Casas¹

Abstract

Background Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is still a major concern in preterm infants and adequate screening methods for secondary right ventricle (RV) failure are needed. Early detection could be aided by taking measurements of RV deformation using speckle tracking echocardiography. A prospective longitudinal study was carried out over 28 months at a tertiary care pediatric cardiology center. Preterm infants < 32 weeks gestational age (GA) were eligible for the study. Enrolled patients were separated in two groups: NO-BPD or BPD. At three timepoints over the first year of life, echocardiogram measurements were performed. Right ventricle strain was studied using speckle tracking analysis and compared to conventional function parameters.

Results Fifty patients were enrolled in the study, 22 in the NO-BPD group and 28 in the BPD group. RV strain showed no statistical differences between groups. However, the BPD group showed worse RV function than the NO-BPD group, using speckle tracking analysis and other conventional parameters. During the study follow-up, an improvement trend is shown in RV strain.

Conclusions RV longitudinal strain and strain rate derived by speckle tracking is feasible in preterm infants. Although there seems to be a good correlation between RV strain and BPD severity, the results of this study were not conclusive. More studies should be carried out to investigate the optimum echocardiographic screening model of RV dysfunction in BPD patients.

Keywords Right ventricle strain, Speckle tracking, Echocardiography, Bronchopulmonary dysplasia, Preterm

Background

Perinatal medicine has experienced many advances over the last two decades. Despite this, bronchopulmonary dysplasia (BPD) is still one of the most common and worrying diseases in the preterm newborn [1]. BPD is defined as oxygen need for ≥ 28 days from birth until 36 weeks of postmenstrual age (PMA). In 2000, BPD was categorized as none, mild, moderate or severe. None BPD (NO-BPD) was defined as < 28 days of oxygen therapy. Mild BPD (MI-BPD) included preterm newborns who received oxygen or mechanical respiratory support for > 28 days but were self-ventilating by 36 weeks PMA. Moderate BPD (MO-BPD) is referred to the requirement of

*Correspondence:

Marcos Clavero-Adell
mclaveroa@salud.aragon.es; m.claveroadell@gmail.com

¹ Pediatric Cardiology Department, Miguel Servet University Hospital, Paseo Isabel La Católica 1-3, 50009 Saragossa, Spain

² Dislipemias Primarias, IIS Aragón, CIBERCV, Saragossa, Spain

³ Neonatal Care Department, Miguel Servet University Hospital, Paseo Isabel La Católica 1-3, 50009 Saragossa, Spain

supplemental oxygen, but < 30% fraction of inspired oxygen concentration, at 36 weeks PMA. Finally, severe BPD (SE-BPD) included those patients who required > 30% oxygen or positive pressure at 36 weeks PMA [2, 3]. More recent investigations have tried to establish a more accurate definition of BPD to predict childhood outcomes in modern-day very preterm infants [4].

BPD indicates the presence of perturbations on the lung alveolar septation with varying degrees of lung fibrosis and inflammation. BPD is usually associated with abnormalities in lung microvascular development, which may contribute to the modified alveolar septation. Furthermore, lung capillary and arterioles are usually affected in BPD patients, with thicker-walled pulmonary arteries. In view of this, it is possible to consider that BPD patients not only suffer from alterations in lung structure and function but also may have increased vascular resistance and pulmonary arterial pressures [5]. Therefore, echocardiogram screening methods strategies for pulmonary hypertension (PH) and right ventricle (RV) dysfunction are indicated during early childhood [6, 7].

RV myocardial deformation during the cardiac cycle can be studied through strain analysis. 2D speckle tracking (STE) is a recent application software for strain study. STE imaging provides frame-by-frame tracking of ultrasound markers, is angle independent, is less sensitive to signal noise, and is not influenced by breathing movement or by the interaction with the adjacent myocardium. This technique has enabled earlier detection of subtle RV dysfunction [8]. The aim of this study was to assess the applicability/ feasibility of using this analysis method in a cohort of preterm patients followed up longitudinally over the first year of life and to determine its clinical value as a screening tool in patients with BPD.

Methods

Study design and patients

This prospective longitudinal study was carried out over 28 months (from April 2019 to July 2021) at a tertiary care pediatric cardiology referral center. All preterm infants (PTI) < 32 weeks who were born before July 2020 were eligible for the study. Twenty-eight days after birth, all enrolled patients were included in one of two groups: no bronchopulmonary dysplasia (NO-BPD) or bronchopulmonary dysplasia (BPD). They were screened during routine follow-up at a tertiary care pediatric referral center, which routinely includes several cardiac evaluations. Follow up data was collected at three time-points: at 36 PMA or discharge (T1), between 5 and 9 months of life (T2), and between 11 and 16 months of life (T3) [9]. When echocardiography studies were performed, patients were at basal conditions, they had no disturbances which could interfere with the results (e.g.,

sepsis, patent ductus arteriosus or respiratory infections). Anthropometric data (weight, height), medical history/ background and echocardiographic measurements were documented. Patients affected from congenital heart disease, major genetic disorders or cardiomyopathy were excluded.

Conventional echocardiography

Echocardiographic examinations were performed using a Siemens Acuson SC2000 ultrasound system (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) equipped with an 8 MHz sector transducer. Two pediatric cardiologists received the same training to perform all the echocardiographic examinations, following current guidelines [10]. Image acquisition procedures were harmonized before the study started. Optimal frame rate (60 to 92 frames/sec) was used to optimize myocardial deformation analysis. ECG-guided, we systematically recorded three cardiac-cycle loops in the following views: apical classic view, apical focused on right ventricular (RV)-free wall and short-axis view focused on RV outflow tract (RVOT) and pulmonary trunk. We also used pulse-wave Doppler, tissue Doppler and M-mode to analyze cardiac function and heart flows. The following conventional RV function variables were measured: Right atrium area indexed by body surface (RA index), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), Doppler tissue imaging tricuspid S wave velocity (SW), RV fractional shortening (RV-FS), pulmonary artery acceleration time (PAAT), right ventricular ejection time (RVET), tricuspid regurgitation pressure gradient (TRPG) and right atrium area (RA) [11]. Systolic pulmonary pressure was estimated by TRPG.

Speckle tracking (STE) analysis

Both sonographers performed offline strain analysis on apical loops (classic and RV-focused) using the software Velocity Vector Imaging (VVI) 3.0 (Siemens). A second analysis was performed on a sample of 10 randomly selected subjects to assess intra and interobserver reproducibility with no access to the results of the first analysis. The investigators manually traced the endocardium in end-diastole. The software detected the movement of the entire myocardial wall (from the endocardium to the epicardium) and therefore defined the areas of interest, for which the quality was considered acceptable or not (Fig. 1). VVI software automatically splits the ventricular wall into 6 segments. For measuring LV strain, the whole six segments were used. For measuring RV strain, only the three RV free wall segments were used (basal, mid and apical). In poorly detected segments, the sonographer readjusted the endocardial contour until better detection was obtained. Whenever that was not

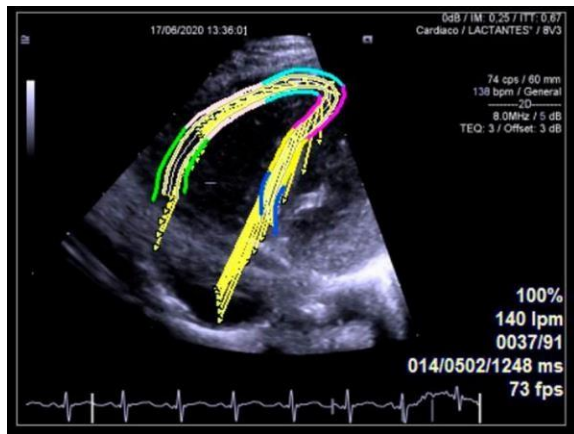


Fig. 1 Right ventricle-focused four chamber view. Strain analysis of right ventricle with speckle tracking software. The endocardial and epicardial borders were manually delineated to perform a semiautomatic trace of the myocardial movement. The magnitude and direction of each vector reflect the corresponding myocardial movement towards the reference point

possible two rejection methods were defined: For LV, the segments in question were excluded from the analysis and the rest were used (maximum of two segments); for RV, STE data were excluded. We measured the following global STE variables: global systolic LV longitudinal strain (GLS-LV) and strain rate (GLSR-LV), global systolic RV longitudinal strain (GLS-RV) and strain rate (GLSR-RV). Strain data were shown in absolute values to avoid confusion.

Formal aspects

The study was conducted in compliance with the Good Clinical Practices protocol and Declaration of Helsinki principles. Approval was granted by Clinical Research Ethics Committee of Aragón (CEICA). Informed consent was obtained from all parents or legal guardians.

Statistical analysis

SPSS software version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for performing statistical analysis. Any difference was considered statistically significant in all tests when the *P* value was less than 0.05. To determine normality, the distribution of the longitudinal strain and the longitudinal strain rate of both ventricles in all subjects was assessed using the Kolmogorov–Smirnov’s and Shapiro–Wilk’s test. Summary results of the main measures are shown for each group. Continuous variables were described by the mean and standard deviation (SD), or by median and interquartile range [Q1–Q3] if the variable did not meet the assumptions for data normality. Categorical variables were expressed by absolute frequency as well as percentage. The association between parametric

variables was measured using Pearson correlation and for non-normal variables, the spearman correlation coefficient instead. For assessed normal samples, mean differences were tested by t-Student test. In other cases, U-Mann–Whitney test was performed. Pearson’s Chi-square test was used for comparisons between categorical variables. The relationship with time was determined by the Friedman test. The reproducibility of GLS measurements was assessed using intra and interobserver reliability using 10 blinded images randomly sampled from the study. Intraobserver reliability was good, with an intraclass correlation coefficient (ICC) above 0.77. Interobserver reliability was relatively good, with an ICC above 0.69.

Results

Fifty patients were enrolled in the study, 22 in the NO-BPD group and 28 in the BPD group (16 mild, 8 moderate, 4 severe). Characteristics are revealed in Table 1. We found some demographic differences such as birth weight and weeks of pregnancy at birth between the two groups. As expected, BPD group required more ventilatory assistance during intensive care unit (ICU) admission. As personal background, they also suffered sepsis (vertical and nosocomial) and significant arteriosus ductus more frequently, receiving proper treatment according to guidelines. This last issue was tested not to be related to some of the ultrasound measurements made at T1, T2, T3 (Additional file 1). A larger number of patients in the BPD group suffered bronchiolitis during the first year of life. It was also observed that in the BPD group, 6 patients suffered more than one acute respiratory failure around this period. No patient required home ventilation therapy.

Ultrasound parameters of cardiac function were measured. The results are expressed as mean and standard deviation, or median and interquartile range (Table 2). At T1, fifty measures of each variable were achieved. At T2, 4 patients did not attend to the medical appointment (2 moved to a different city and 2 refused because of the COVID pandemic). At T3, it was not possible to perform good quality images in 11 patients. T-Student or U-Mann–Whitney test were performed to analyze differences between groups. No statistical differences were found. However, at the three timepoints, the data from the BPD showed worse RV function, with lower TAPSE, SW, RV-FS and RV strain. BPD group also showed lower LV strain values at T1 than NO-BPD group (no statistical significance). This finding was not associated with the presence of significant patent ductus arteriosus. These differences disappeared at T2 and T3. None of the patients suffered from pulmonary hypertension, defined by an increased estimated systolic PAP more than 40% of

Table 1 Sample characteristics for both groups

	NO-BPD (<i>n</i> = 22)	BPD (<i>n</i> = 28)	<i>p</i> value
Birth weight (mean; g)	1412	840	0.000
Small for gestational age (<i>n</i>)	1 (4.5%)	6 (21.4%)	0.088
Weeks of pregnancy at birth (median; weeks + days)	31 + 4	26 + 3	0.000
Multiple gestation (<i>n</i>)	10 (45.5%)	13 (46.4%)	0.945
Complete fetal lung maturation (<i>n</i>)	3 (13.6%)	4 (14.3%)	0.526
Chorioamnionitis (<i>n</i>)	1 (4.5%)	8 (28.6%)	0.028
Advanced neonatal resuscitation (<i>n</i>) ^a	0	3 (10.7%)	0.128
Apgar 1 (median)	9	6	0.000
Apgar 5 (median)	10	8	0.000
Surfactant (<i>n</i>)	2 (9.1%)	25 (83.9%)	0.000
More than one surfactant dose (<i>n</i>)	2 (9.1%)	14 (58%)	0.000
Significant patent ductus arteriosus which needed treatment (<i>n</i>)	3 (13.6%)	13 (46.4%)	0.014
Invasive mechanical ventilation (IMV) (<i>n</i>)	3 (13.6%)	18 (64.3%)	0.000
Days of IMV (median)	0	1	0.000
Nitric-oxide after birth (<i>n</i>)	0	3 (10.7%)	0.113
Days of noninvasive mechanical ventilation (median)	5	35	0.000
Days of low-flow oxygen therapy before discharge (median)	0	14	0.000
Necrotizing enterocolitis (<i>n</i>)	2 (9.1%)	8 (28.6%)	0.087
Vertical sepsis (<i>n</i>)	0	6 (21.4%)	0.021
Nosocomial sepsis (<i>n</i>)	2 (9.1%)	18 (64.3%)	0.000
Days of diuretic treatment (median)	0	27	0.000
Days of parenteral nutrition (median)	4	14	0.000
Length of admission (mean)	43	86	0.000
Home oxygen therapy (<i>n</i>)	0	5 (17.9%)	0.037
Home ventilation therapy (<i>n</i>)	0	0	
Bronchiolitis during first year of life (<i>n</i>)	2 (9%)	11 (39.2%)	0.016
More than one acute respiratory failure (<i>n</i>)	1 (4.5%)	6 (21.4%)	0.021

Scalar variables are shown as mean/median. Nominal variables are shown as the number of patients (*n*) and percentage. T-Student test was calculated for parametric variables. Kruskal–Wallis test for nonparametric variables. Pearson's Chi-square test for categorical variables

^a More than noninvasive mechanical ventilation

systemic arterial pressure. However, at T1 and T3, there were differences between groups in TRPG.

Pearson test was used to study association between variables at the three timepoints. It showed significant good positive correlation between GLS-RV vs. RV-FS ($R = 0.617$) and between GLS-RV vs. GLS-LV ($R = 0.403$). A small positive correlation was found between GLS-RV vs. TAPSE ($R = + 0.303$). No correlation was found between GLS-RV and SW (Fig. 2).

Friedman test was used to study cardiac function variables along time (T1, T2, T3). No differences were found in strain variables of both ventricles (GLS, GLSR), RV-FS, RA index and PAAT / RVET ratio. However, an improvement trend is shown in GLS-RV (Fig. 3) and GLSR-RV. Other variables of RV function, like RV-FS, did not show it (Fig. 4). RV strain measurements did not show a relationship with the duration of the respiratory support or the incidence of bronchiolitis over the first year of life either.

Discussion

BPD is a chronic lung disease that, with the influence of multiple factors, generates lung alterations not only in the airway but also in the pulmonary vessels, leading to a variable worsening of cardiopulmonary function. Recent advances in perinatal medicine have decreased its incidence, but BPD is still responsible for significant morbidity of preterm infants [3]. PH is a rare complication of BPD, but it is known that the appearance of PH worsens the clinical course, morbidity and mortality associated with BPD [12]. The gold standard technique for the diagnosis of PH is by cardiac catheterization, an invasive procedure requiring general anesthesia in young children. It allows a direct measurement of the pulmonary arterial pressure (PAP). However, transthoracic echocardiography is more commonly used in children for its ability to estimate PAP and its consequences on RV [12]. Mourani et al. (2008) did a retrospective review of data from 25 infants who underwent echocardiography

Table 2 Echocardiographic measurements at the three timepoints

	Mean (SD) or Median [Q1; Q3]		p value
	NO-BPD (n = 22)	BPD (n = 28)	
T1			
HR (bpm)	164.5 (13.6)	164.8 (12.5)	0.942
RA index (cm ² /m ²)	9.1 (1.6)	9.4 (2.1)	0.493
TRPG (mmHg)	14 (8)	20 (7)	0.006
TAPSE (mm)	10.1 (1.7)	9.7 (1.7)	0.378
SW (cm/s)	9.8 [9; 11.7]	9.9 [9; 11.7]	0.537
PAAT / RVET ratio	0.34 (0.09)	0.33 (0.08)	0.714
GLS-RV (%)	23.9 (4.6)	22 (6.3)	0.215
GLSR-RV (%)	2.62 [2.26; 3.16]	2.33 [1.92; 2.67]	0.062
RV-FS (%)	47.3 [39.4; 51.5]	46.3 [34; 49.8]	0.226
GLS-LV (%)	22 (3.2)	20.4 (3.3)	0.094
GLSR-LV (%)	2.23 (0.51)	2.07 (0.41)	0.224
	NO-BPD (n = 21)	BPD (n = 25)	
T2			
HR (bpm)	138.9 (18.1)	145.7 (14.2)	0.176
RA index (cm ² / m ²)	8.8 [7.6; 9.5]	8.8 [7.5; 9.5]	0.384
TRPG (mmHg)	13 (7)	17 (10)	0.180
TAPSE (mm)	14.8 (2.1)	13.4 (2.4)	0.039
SW (cm/s)	12.2 (1.7)	11.2 (1.6)	0.064
PAAT / RVET ratio	0.38 (0.07)	0.39 (0.08)	0.401
GLS-RV (%)	26 [21.2; 28.2]	24.1 [18.9; 27.9]	0.349
GLSR-RV (%)	2.57 (0.88)	2.43 (0.82)	0.594
RV-FS (%)	39.3 (13.7)	42.1 (13.5)	0.500
GLS-LV (%)	22.8 (3.5)	22.8 (3.5)	0.995
GLSR-LV (%)	2.3 (0.49)	2.07 (0.55)	0.157
	NO-BPD (n = 15)	BPD (n = 16)	
T3			
HR (bpm)	131 (16.6)	128.7 (17.6)	0.699
RA index (cm ² /m ²)	8.3 (1.6)	9.9 (1.7)	0.007
TRPG (mmHg)	9 (16)	15 (6)	0.011
TAPSE (mm)	15.7 [13.8; 16.7]	14.7 [14.5; 15.9]	0.717
SW (cm/s)	12.3 (2.1)	12.1 (1.6)	0.806
PAAT / RVET ratio	0.37 (0.06)	0.41 (0.07)	0.05
GLS-RV (%)	28 (6.1)	26 (4.1)	0.315
GLSR-RV (%)	2.88 (0.85)	2.60 (0.75)	0.335
RV-FS (%)	43.6 [35.6; 56.9]	41.7 [32.5; 46.4]	0.166
GLS-LV (%)	23.8 (4.5)	24.4 (3.1)	0.671
GLSR-LV (%)	2.28 [1.96; 2.57]	2.07 [1.76; 2.38]	0.349

Classification in NO-BPD and BPD. Mean (Standard Deviation) for parametric variables and T-Student test for comparison between groups (p value). Median [interquartile range Q1; Q3] for nonparametric variables and U-Mann–Whitney test for comparison between groups (p value).

HR: heart rate. BPM: beats per minute. T1: at 36 PMA or discharge. T2: between 5 and 9 months of life. T3: between 11 and 16 months of life.

and subsequent cardiac catheterization for the evaluation of pulmonary hypertension. Compared with cardiac catheterization, echocardiography had 79% sensitivity of detecting the presence of pulmonary hypertension [14].

Several traditional echocardiographic measurements are usually used for screening PH. Tricuspid regurgitation pressure gradient (TRPG) represents the most common and reliable method to evaluate the presence

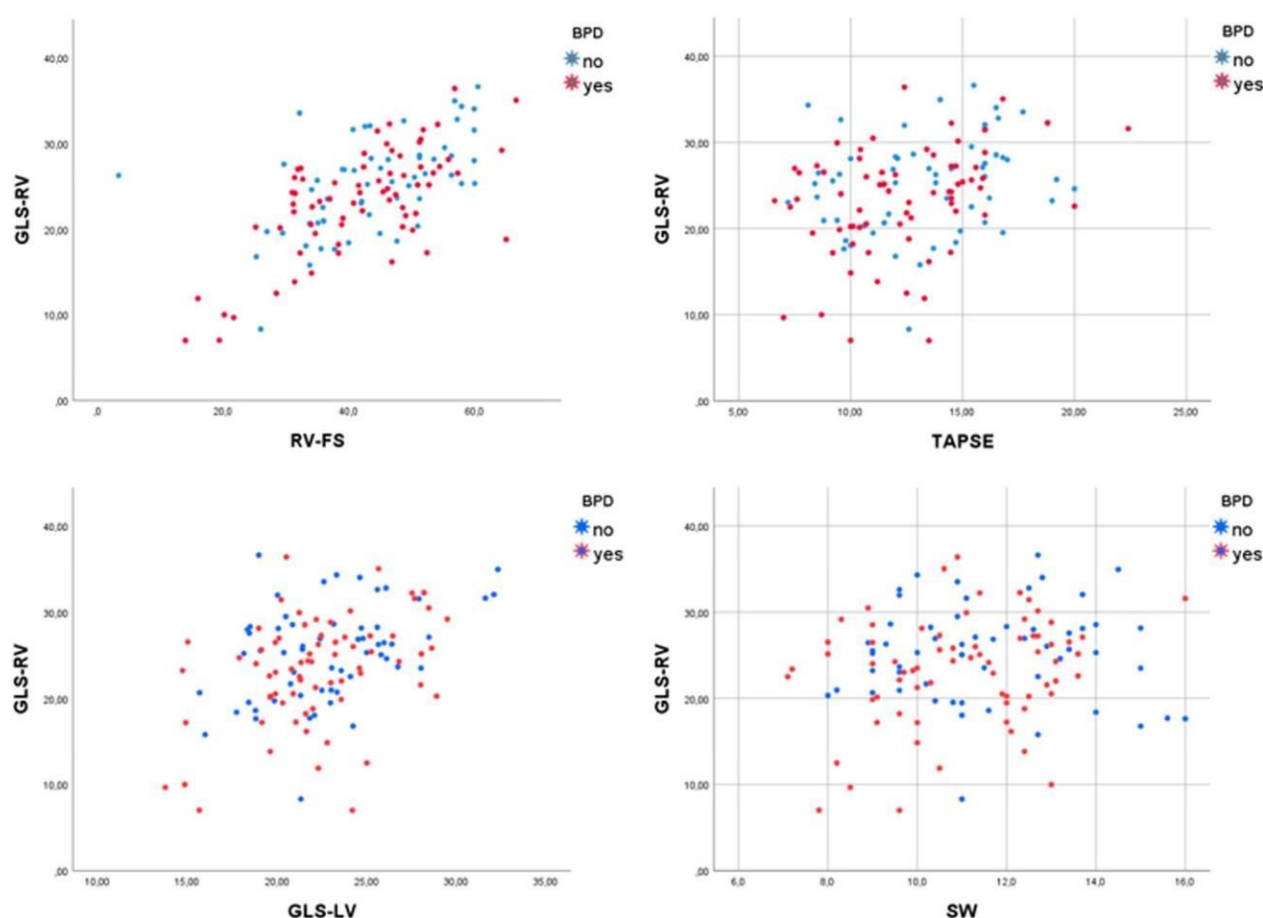


Fig. 2 Scatter plot relating GLS-RV with RV-FS, TAPSE, GLS-LV and SW. It shows clear positive correlations between GLS-RV and RV-FS or GLS-LV. There is a possible positive trend between GLS-RV and TAPSE. No correlation is observed between GLS-RV and SW

and severity of PH [6]. In our study, TRPG was used to assess the presence of PH. Other echocardiographic methods have been studied to analyze RV function in preterm infants. Sehgal et al. assessed RV function using tissue Doppler imaging (TDI), 2D RV-FS, TAPSE, and myocardial performance index (MPI) using echocardiography. They found that higher E/e' and lower RV-FS showed strong correlations with the subsequent duration of respiratory support during hospitalization, although the data was within normal values. The rest of parameters had no relevance [15]. We did not find correlation between the different echocardiographic methods and the duration of ventilatory support. However, there is lack of evidence in the literature regarding the echocardiographic management of these patients.

Ventricular function derives from the contraction and relaxation of a complex architecture of myocardial fibers. As a result, the assessment of myocardial deformation by two-dimensional speckle tracking echocardiography gained greater acceptance. It has been proved that strain measurements can be used as an early marker of

cardiac dysfunction. It is also known that RV strain is a feasible technique [8, 16]. RV strain predicts mortality in a population of stable patients with chronic heart failure with reduced LV ejection fraction [17], predicts the prognosis after acute myocardial infarction in adults [18] or mortality in patients with COVID-19 [19]. RV strain has also been a valuable tool for the evaluation of RV in PH patients with several etiologies [20, 21]. Therefore, in this research the authors decided to assess the usefulness of GLS-RV in patients who suffered from lung disease but without pulmonary hypertension. We hypothesized that BPD could modify the lung architecture, increasing the stiffness of pulmonary arterioles and causing pressure overload (without PH). Strain measurements could help us to discover a “hidden” RV dysfunction.

Xie et al. evaluated strain in children between 3 and 5 years old. They found some differences in RV strain between preterm BPD patients and term infants, and that duration of invasive ventilation was independently linked with GLS-RV [22]. In our study, we compared the BPD with NO-BPD patients, but all of them were PTI.

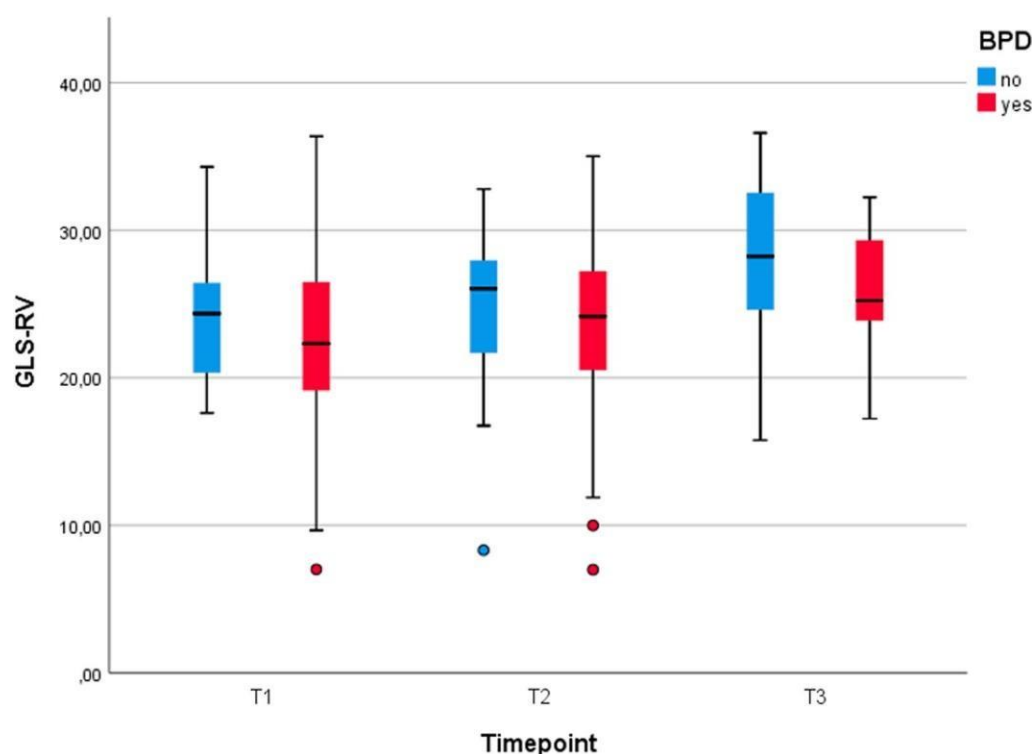


Fig. 3 GLS-RV (mean and standard deviation) at different timepoints. Although it is no significant, we can appreciate that GLS-RV tends to improve along time, which is more evident in BPD patients

Perhaps, GLS impairment is associated not only with BPD, but also with prematurity.

Haque et al. also studied RV function in BPD patients. They did not find differences in traditional echocardiographic parameters, but using speckle tracking they discovered that infants with severe BPD had lower peak global systolic strain than infants with moderate BPD or mild/none BPD [23]. However, other authors did not find differences between the BPD and NO-BPD groups using either traditional echocardiographic parameters or through myocardial deformation analysis [24].

Blanca et al. designed a similar study to ours [25]. They included BPD patients. Their sample involved patients with and without PH. At 6 months PMA, they found differences in RV fractional shortening and GLS-RV between non-PH and PH patients (all of them had BPD). In our investigation, we did not find PH, hoping that GLS-RV would contribute to detect subclinical changes in RV myocardial damage. However, it is likely that larger variations in clinical presentation are needed to find significant differences in GLS. Our cohort also shows an improvement with time, which supports the theory that patients with non-severe clinical conditions (non-PH patients) demonstrate a total recovery of myocardial alterations.

As for the GLS-LV data in the BPD group at T1, we propose a correlation with RV function. When echocardiographic measurements were taken, the septum took part in LV strain so RV movement may be related to these findings. Czernik et al. (2014) studied LV strain over the first month of life in BPD patients. They found higher values of LV strain in the BPD group during the first two weeks of life, which disappeared at one month of life. They suggest their findings reflect the hemodynamic changes that appear within the first days of life and the volume overload that generates a patent ductus permeable [26]. In our cohort, the first analysis was done at 36 weeks PMA and no relationship was found with the presence of patent ductus arteriosus (PDA). However, at this timepoint, PDA-associated problems are usually resolved.

This study has several strengths and limitations. The main strengths include the longitudinal follow-up over the first year of life and the standardized collection of data. We used the same equipment and protocol for all patients and echocardiographic images and measurements were made by the same investigators. The study was limited by offline speckle tracking analysis. The dependence of 2D-STE imaging on the frame-by-frame tracking of the myocardial pattern means it is influenced

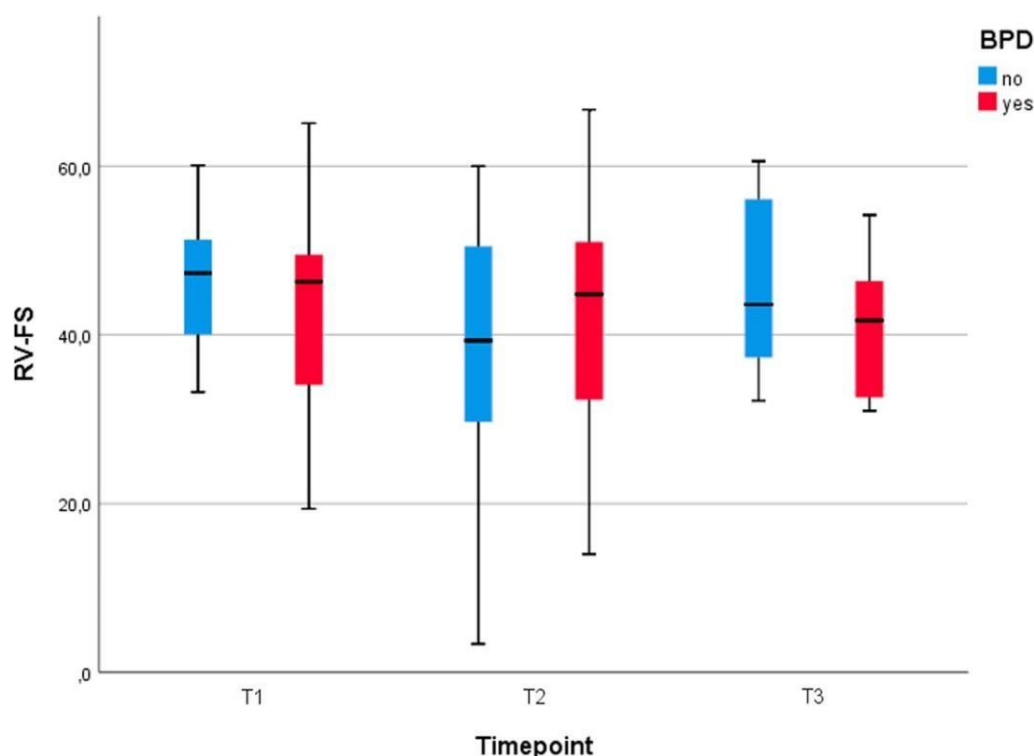


Fig. 4 RV-FS (mean and standard deviation) at different timepoints. No clear changes in RV-FS can be seen with time in either group (BPD or NO-BPD patients)

by image factors, including reverberation artefacts and attenuation. Thus, we lost too many cases at T3, due to the requirement of a very good loop imagen to complete a reliable strain analysis. Our study was also limited by the small sample size which makes difficult to find significant differences and generates large variances. It is possible that incorporating patients with PH in this study may have given further insight into the clinical presentation of patients with BPD.

Conclusions

Our study demonstrates that, even though it is challenging, measuring RV longitudinal strain and strain rate derived by speckle tracking is feasible in preterm infants. Although the authors of this study did not find any statistical differences between the groups, good correlation between RV strain and BPD severity was observed. More studies should be carried out to investigate the optimum echocardiographic screening model of RV dysfunction in BPD patients (including strain measurements or not) and to confirm that non-PH patients who suffered from BPD maintain normal RV function with age.

Abbreviations

BPD Bronchopulmonary dysplasia

ECG	Electrocardiography
GLS	Global systolic longitudinal strain
GLSR	Global systolic longitudinal strain rate
ICC	Intraclass correlation coefficient
ICU	Intensive care unit
LV	Left ventricle
MPI	Myocardial performance index
PAAT	Pulmonary artery acceleration time
PAP	Pulmonary arterial pressure
PDA	Patent ductus arteriosus
PH	Pulmonary hypertension
PMA	Postmenstrual age
PTI	Preterm infants
RA	Right atrium
RV	Right ventricle
RVET	Right ventricular ejection time
RV-FS	Right ventricle fractional shortening
RVOT	Right ventricle outflow tract
SD	Standard deviation
STE	Speckle tracking
SW	Doppler tissue imaging tricuspid S wave velocity
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TRPG	Tricuspid regurgitation pressure gradient
VVI	Velocity vector imaging

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00336-7>.

Additional file 1. Echocardiographic measurements at the three timepoints. Classification according to the presence of a significant patent

ductus arteriosus (PDA) which needed treatment (drugs or surgery). Mean (Standard Deviation) for parametric variables and T-Student test for comparison between groups (p value). Median [interquartile range Q1; Q3] for non-parametric variables and U-Mann-Whitney test for comparison between groups (p value).

Acknowledgements

Not applicable.

Author contributions

All authors contributed to the study conception and design. Recruiting patients and material preparation was done by MC, IS and SR. Echocardiogram images and STE analysis were performed by MC and AA. Data collection was performed by DP, ML and LJ. Analysis was performed by MC, DP and AA. The first draft of the manuscript was written by MC and AA. All authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. M. Clavero-Adell was supported by a Rio Hortega Grant from "Instituto de Salud Carlos III" (CM20/00171).

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was conducted in compliance with the Good Clinical Practices protocol and Declaration of Helsinki principles. Approval was granted by Clinical Research Ethics Committee of Aragón (CEICA). Written informed consent was obtained from the parents of all patients for being included in the study.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 4 July 2022 Accepted: 2 February 2023

Published online: 09 February 2023

References

- Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M et al (2018) Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr* 197:300-308
- Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1723-1729
- Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernandez Lorenzo JR et al (2013) Bronchopulmonary dysplasia: definitions and classifications. *An Pediatr* 79:262-266
- Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S et al (2019) The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach. *Am J Respir Crit Care Med* 200:751-759
- Ambalavanan N, Mourani P (2014) Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 100:240-246
- Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH (2013) Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 37:124-131
- Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Alfonso Diego J, Barrio Gómez de Agüero MI et al (2016) Guidelines for the follow up of patients with bronchopulmonary dysplasia. *An Pediatr* 84:61-69
- Longobardo L, Suma V, Jain R, Carerj S et al (2017) Role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography strain in the assessment of right ventricular systolic function and comparison with conventional parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 30:937-946
- del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Carton A, Deiros L et al (2014) Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: Clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 49:49-59
- Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ et al (2010) Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 23:465-495
- Rudski LG, Lai WW, Afialo J, Hua L et al (2010) Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 23:685-713
- Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA et al (2012) Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 129:682-689
- Baker CD, Abman SH, Mourani PM (2014) Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 27:8-16
- Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Ivy DD et al (2008) Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease. *Pediatrics* 121:317-325
- Levy PT, Dioneda B, Holland MR, Timothy JS et al (2015) Right ventricular function in preterm and term neonates: reference values for right ventricle areas and fractional area of change. *J Am Soc Echocardiogr* 28:559-569
- Ayach B, Fine NM, Rudski LG (2018) Right ventricular strain: measurement and clinical application. *Curr Opin Cardiol* 33:486-492
- Iacoviello M, Citarelli G, Antoncacci V, Romito R et al (2016) Right ventricular longitudinal strain measures independently predict chronic heart failure mortality. *Echocardiography* 33:992-1000
- Antoni ML, Scherptong RWC, Atary JZ, Boersma E et al (2010) Prognostic value of right ventricular function in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Imaging* 3:264-271
- Li Y, Li H, Zhu S, Wang B et al (2020) Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging* 13:2287-2299
- D'Andrea A, Stanzola A, D'Alto M, Di Palma E et al (2016) Right ventricular strain: an independent predictor of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Cardiol* 222:908-910
- Mukherjee M, Mercurio V, Tedford RJ, Shah AA et al (2017) Right ventricular longitudinal strain is diminished in systemic sclerosis compared with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 50:1701436
- Xie L, Chee YY, Wong KY, Cheung YF (2016) Cardiac mechanics in children with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 109:44-51
- Haque U, Stiver C, Rivera BK, Richards B et al (2017) Right ventricular performance using myocardial deformation imaging in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 37:81-87
- Ehrmann DE, Mourani PM, Abman SH, Poindexter BB et al (2018) Echocardiographic measurements of right ventricular mechanics in infants with bronchopulmonary dysplasia at 36 weeks post-menstrual age. *J Pediatr* 203:210-217
- Blanca AJ, Duijts L, van Mastrigt E, Pijnenburg MW et al (2019) Right ventricular function in infants with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a pilot study. *Pulm Circ* 9:2045894018816063
- Czernik C, Rhode S, Helfer S, Schmalisch G et al (2014) Development of left ventricular longitudinal speckle tracking echocardiography in very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia during the neonatal period. *PLoS ONE* 9:e106504

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Original Article

Cite this article: Clavero-Adell M, Ayerza-Casas A, Palanca-Arias D, Lo'pez-Ramón M, Jiménez-Montañés L, and Olmos S (2023). Early assessment of cardiomyopathy in Duchenne patients by means of longitudinal strain echocardiography. *Cardiology in the Young*, page 1 of 6. doi: [10.1017/S104795112300149X](https://doi.org/10.1017/S104795112300149X)

Received: 27 January 2023

Revised: 8 May 2023

Accepted: 20 May 2023

Keywords:

Duchenne muscular dystrophy; Longitudinal strain; Speckle-tracking; Echocardiography

Corresponding author: Marcos Clavero-Adell, Pediatric Cardiology Unit, University Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain. E-mail: m.claveroadell@gmail.com

Early assessment of cardiomyopathy in Duchenne patients by means of longitudinal strain echocardiography

Marcos Clavero-Adell^{1,2,3,4}, Ariadna Ayerza-Casas^{1,4}, Daniel Palanca-Arias^{1,4}, Marta López-Ramón¹, Lorenzo Jiménez-Montañés¹ and Salvador Olmos^{2,3,5}

¹Pediatric Cardiology Unit, University Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain; ²Dislipemias Primarias, IIS Aragón, Zaragoza, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBER-CV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁴Faculty of Medicine, Universidad de Zaragoza, Spain and ⁵Aragon Institute of Engineering Research (I3A), Universidad de Zaragoza, Spain

Abstract

Introduction: The diagnosis of Duchenne-linked cardiomyopathy may be challenging. Conventional echocardiographic measurements typically show deterioration beyond the second decade. Global longitudinal strain has been proposed as an earlier marker than left ventricular ejection fraction. **Material and methods:** A prospective, observational, cross-sectional, case-control study was carried out. Both Duchenne patients and control subjects underwent transthoracic echocardiogram in order to assess left ventricle function. Bayesian linear regression was the main tool for inference. Age effects were parameterised by means of a spline function because of its simplicity to characterise continuous variables and smooth contributions. The posterior distribution of the marginal age effects was used to assess the earliest age of deterioration of each marker. **Results:** Sixteen Duchenne patients and twenty-two healthy male subjects were enrolled. On average, cardiac function measures were found for ejection fraction and longitudinal strain among different groups. Age effects on global longitudinal strain are more reliably found at ages of 6 and above, while ejection fraction starts to deteriorate at an older age. Progressive left ventricular dysfunction in Duchenne patients is one of the key issues and starts at an early age with subtle symptoms. **Conclusion:** This cross-sectional study provides supporting evidence that global longitudinal strain is an earlier marker of disease progression than ejection fraction in Duchenne patients.

Duchenne–Becker muscular dystrophinopathies are the most common inherited muscular diseases of childhood, with an estimated prevalence in the United States of America around 1.5 per 10,000 boys.¹ Duchenne muscular dystrophy affects between 3600 and 6000 live male births per year.^{1–3} Mutations in the Duchenne muscular dystrophy gene (Xp21.2 locus) lead to the absence or insufficient function of the dystrophin protein, causing progressive muscle damage and degeneration, resulting in muscle weakness, motor retardation, loss of ambulation, respiratory failure, and cardiomyopathy.^{4,5} The age of onset, the severity of the symptoms, and the speed of progression is variable. Therefore, the diagnosis and prognosis of Duchenne muscular dystrophy-related cardiomyopathy is challenging and unreliable,⁶ since patients with very limited activity do not develop symptoms until severe ventricular dysfunction occurs.

The prognosis of dystrophinopathies, and especially Duchenne muscular dystrophy, has improved in recent years thanks to the establishment of an early multidisciplinary care. Early treatment with corticosteroids and adequate respiratory, nutritional, physiotherapeutic, and orthopaedic management have allowed to slow the progression rate of the disease.⁷ In this context, cardiac involvement is a complication that takes on special prominence, becoming one of the main causes of morbidity and mortality. Given the physical limitation of this type of patient, cardiac deterioration in dystrophinopathies tends to be asymptomatic, so its diagnosis is based on periodic complementary tests.^{8,9} Late cardiac evaluation, once heart dysfunction or clinical manifestations are evident, leads to late treatment and poor outcomes.^{10,11} Therefore, early identification of cardiac muscle deterioration is crucial to start heart failure treatments, that reverse remodelling and improve prognosis.³ Left ventricular dysfunction turns into dilated cardiomyopathy causing heart failure and arrhythmias.¹²

Transthoracic echocardiogram continues to be the method of choice for the diagnosis and follow-up of dystrophinopathies associated with dilated cardiomyopathy¹³ given its wide availability and tolerability. However, conventional echocardiographic measures of LV function, such as left ventricular ejection fraction fail to reveal subclinical deterioration at early age.¹⁴ More recent alternative techniques are being investigated for early assessment,¹⁵ such as longitudinal deformation or strain.⁹ Several studies have reported decreased values of global

longitudinal strain on patients with Duchenne muscular dystrophy, even though left ventricle ejection fraction was within the normal range.^{15–21}

Being a progressive disease, the cardiac function of Duchenne patients deteriorates with age. These age effects are unknown and probably not linear. This study aims at characterising cardiac outcome measure (left ventricle ejection fraction and global longitudinal strain) as a continuous function of age in order to discover the most sensitive outcome for Duchenne patients, i.e. the one that provides an earlier detectable change or sign. Accordingly, the characterisation of age effects on each cardiac outcome will be a valuable tool for the assessment of disease progression.

Recent studies have tried to quantify age effects on global longitudinal strain, but they have used either dichotomisation with arbitrary age cut-off values^{15,27} or a linear assumption.¹⁶ In contrast, in this study age effects are assessed for both left ventricle ejection fraction and global longitudinal strain by using a continuous non-linear function, allowing more complex progression patterns.

Materials and methods

Study design and population

An observational, cross-sectional, case–control study was carried out from March to October 2020. Male Duchenne muscular dystrophy patients with classical phenotype and genetic confirmation tests were recruited as the cases. Healthy, age-matched, male subjects were enrolled as the controls. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Autonomous Community of Aragon, Spain (CEICA). Informed consent was obtained from all subjects or their parents.

Echocardiogram

All studied individuals underwent an advanced transthoracic echocardiogram using a Siemens Acuson SC2000 (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) ultrasound device with a 4 MHz sector probe. The study involved 2D, Doppler, M-mode, and tissue Doppler assessment. Two studies were disregarded due to not enough image quality for speckle tracking assessment.

Echocardiographic measurements were performed according to the recommendations from American Society of Echocardiography and European Society of Cardiovascular Imaging.²² The parasternal long-axis view was used to assess the left ventricular end-diastolic diameter and it was reported as Z-score values using Haycock formula and Cantinotti's nomograms.²³ The apical four-chamber view was used to assess left ventricle ejection fraction using the Simpson method, velocity of the lateral S' wave of the mitral annulus (tissue Doppler), TEI index (tissue Doppler), and the study of diastole using the E/A and E/e' ratios.

Speckle tracking echocardiography

Myocardial strain was assessed by means of speckle-tracking echocardiographic. High resolution images (>65 frames/second) of the LV were recorded in the apical four chamber view. A posteriori analysis was performed using Velocity Vector Imaging 3.0 software to assess global longitudinal strain. Under electrocardiographic control, at least three cardiac cycles were analysed. Endocardial and epicardial borders delineated at the end of a diastole were used as initialisation for the cardiac motion

assessment.²⁴ The study was carried out based on six segments in the longitudinal deformation. Strain (%) was evaluated in each of the studies.

Statistical analysis

At the initial stage, exploratory data analysis was performed in order to visualise patterns on the cardiac function measurements and potential associations with covariates. Bayesian linear regression was the main tool for inference. A Bayesian paradigm was chosen because it allows the quantification of uncertainty in the parameters as well as with predictions.²⁵

An independent model was fitted to each of the outcomes: global longitudinal strain and left ventricle ejection fraction. A comparison between several models were performed including age effects and/or heart rate effects. In order to explore the potential non-linear contribution of age and heart rate effects to cardiac outcomes, a spline function (a smooth continuous curve) was considered instead of standard linear terms. Age effects are parameterised by means of a spline function because of its simplicity to characterise continuous and smooth contributions. The underlying assumption is that age effects may be different for each patient group, and therefore an interaction term is included, i.e. the smooth spline function is different for each group. The brms package in R was used to fit each regression model.²⁶ Statistical inference was performed in terms of credible intervals for the posterior distribution of model parameters and predictions.

Results

Population

Sixteen Duchenne muscular dystrophy patients were recruited as the cases. Twenty-two healthy male subjects were enrolled as the controls. Statistical descriptors of anthropometric, clinical, and cardiac ultrasound variables are given in Table 1. As expected, the control subjects were taller than Duchenne patients. Five out of the 16 Duchenne patients could not walk. Duchenne patients showed higher heart rate and worsened values of most cardiac function parameters. All Duchenne patients older than ten were on treatment against heart failure; most of them received steroids.

Exploratory data analysis

The panels along the main diagonal in Figure 1 show the distribution difference among groups for the main explanatory variables: age, heart rate, global longitudinal strain, and left ventricle ejection fraction. It is clearly shown that Duchenne patients have higher heart rate as well as worsened cardiac function measures, including global longitudinal strain and left ventricle ejection fraction. Interestingly though, the rest of the panels show scatter plots of the pairwise association between variables. For example, the panel at the third row and first column describes the age effects of the global longitudinal strain variable for each patient group: global longitudinal strain global longitudinal strain deteriorates for older Duchenne patients, while control subjects do not show that age effect. A similar phenomenon can be observed in the panel at the fourth row and first column, where the age effects of ejection fraction is shown. Duchenne patients show an ejection fraction worsening while the ejection fraction of control subjects does not show age effects.

Table 1. Anthropometric, clinical and cardiac ultrasound characteristics of Duchenne muscular dystrophy and control groups. Scalar variables are shown as mean/median and range (minimum; maximum). Nominal variables are shown as the number of patients (n) and percentage. T-Student, U Mann-Whitney and Chi-Square tests for comparison between groups. ACE: Angiotensin-converting enzyme. LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter. GLS: global longitudinal strain. GLSR: global longitudinal strain rate. TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion.

	Duchenne group (n = 16)	Control group (n = 22)	p value
Age (years)	12.6 [4.4; 26.5]	13.4 [4.8; 27.5]	0.623
Weight (kg)	41.3 [15; 70]	48.3 [17; 73]	0.242
Height (cm)	136 [93; 168]	155 [110; 184]	0.007
Body surface (m ²)	1.18 [0.62; 1.69]	1.50 [0.72–1.88]	0.095
Body mass index (kg/m ²)	21.1 [14.6; 33.3]	19.1 [14; 24.8]	0.200
Heart rate (bpm)	94 [60; 116]	75 [60; 96]	0.000
Non-ambulatory (n)	5 (31%)	0	0.000
Steroid treatment (n)	13 (81%)	0	0.000
ACE treatment (n)	14 (87%)	0	0.000
Beta-blockers treatment (n)	2 (12%)	0	0.078
LVEDD (mm)	42.5 [32; 59]	46.2 [37.6; 53.5]	0.085
LVEDD z-score (SDS)	0.27 [−1.1; 2.25]	0.48 [−0.37; 2.18]	0.433
LVEF by Simpson (%)	58 [43; 67]	62 [56; 70]	0.014
Mitral s' wave velocity (cm/s)	9.6 [7; 14.9]	11.8 [8.2; 15.4]	0.005
TEI index	0.34 [0.25; 0.49]	0.31 [0.23; 0.38]	0.078
E/A ratio	1.6 [1.2; 2]	1.9 [1.2; 2.8]	0.018
E/e' ratio	5.2 [3.8; 6.9]	5 [2.9; 6.7]	0.467
GLS (%)	−16.9 [−8.7; −24.1]	−22.1 [−19.1; −28.7]	0.000
GLSR (%)	1.31 [−0.59; −1.79]	1.47 [−1.12; −2]	0.006
TAPSE (mm)	19.7 [14.4; 24]	22.3 [16; 30]	0.033

Statistical models

A set of Bayesian regression models was fitted on each cardiac function outcome in order to assess both age and heart rate effects. As an illustration, Figure 2 shows the age effects on left ventricle ejection fraction, global longitudinal strain, and heart rate, i.e. each regression model only included a single term accounting for age effects and parameterised with a spline function. As expected from progressive diseases, as the subjects become older, global longitudinal strain, and left ventricle ejection fraction get worse. Global longitudinal strain showed an approximately linear trend versus age with a rate of 0.37%/year, and the credible intervals for the average global longitudinal strain do not overlap for subjects older than 7 years. In contrast, the age effects on left ventricle ejection fraction are non-linear, including an initial plateau and a subsequent deterioration phase after around 13 years. It is worthy to note that the average prediction of left ventricle ejection fraction crosses the standard 55% cut-off value at an age of 16 years. It is

also observed that Duchenne patients showed a faster heart rate, especially the younger patients. Note that the uncertainty in the average predictions is larger/smaller at the age intervals with less/more observations, as expected.

Similarly, Figure 3 shows heart rate effects on both cardiac results, left ventricle ejection fraction, and global longitudinal strain. Again, the group differences as a function of heart rate are more visible for global longitudinal strain than for left ventricle ejection fraction. While the control subjects rarely show heart rate above 95 bpm, a large fraction of Duchenne patients are above that threshold with normal values of left ventricle ejection fraction but with deteriorated global longitudinal strain.

Discussion

As expected, the age effects on the cardiac function outcomes were very different between patient groups: while control subjects did not suffer relevant changes over time, Duchenne patients showed a progressive deterioration. However, the pattern is quite different: while age effects on global longitudinal strain are approximately linear and average group differences can be reliable at younger ages, left ventricle ejection fraction starts to deteriorate at an older age, and group differences can be found close to adolescence. Consequently, we would like to emphasise the fact that strain abnormalities are noted at young ages, supporting the need for early cardiac care.

Cardiac MRI is the gold standard for anatomical, structural, and functional imaging of the heart. Our findings have also been noticed in MRI studies, showing reduced left ventricle ejection fraction and late gadolinium enhancement during the early childhood.^{27,28} MRI strain techniques are able to detect myocardial impairment between 7 and 10 years old.^{9,29,30} MRI is also the best tool to characterise regional wall motion abnormalities. Duchenne-linked cardiomyopathy is non-uniform. It is reported fibrosis and hypokinesia at basal infero-lateral segments at early stages.³¹ It could have been studied throughout echocardiography as well, however two-chamber and three-chamber view images should have been included in our study for this purpose.

Regarding our findings of age effects on global longitudinal strain, a linear age effect on global longitudinal strain was also reported by Amedro et al.¹⁶ with a similar effect size, but confidence intervals for average global longitudinal strain predictions were not shown. Other studies including assessment of age effects on global longitudinal strain^{15,32} performed an age dichotomisation with an arbitrary cut-off (either 8 or 9 years old). In contrast, the age effects in this study were assessed using a continuous function and a linear relationship, having not been assumed before.

Several authors mention that left ventricle ejection fraction and other conventional echocardiographic tools are not sensitive in detecting cardiac dysfunction at an early age.^{15–21} Our work provides a quantitative model for the age effects on left ventricle ejection fraction, showing a non-linear progression for the average left ventricle ejection fraction and the corresponding uncertainty. In clinical practice, left ventricle ejection fraction is usually dichotomised with a cut-off value around 52–55%. Several studies^{15,16,19} have reported deterioration of global longitudinal strain with preserved values of left ventricle ejection fraction, i.e. above threshold. Our data also support this behaviour: all our Duchenne patients younger than 15 years had left ventricle ejection fraction above 55% but with a reduced global longitudinal strain. Our recommendation, also held by many others, is to avoid the

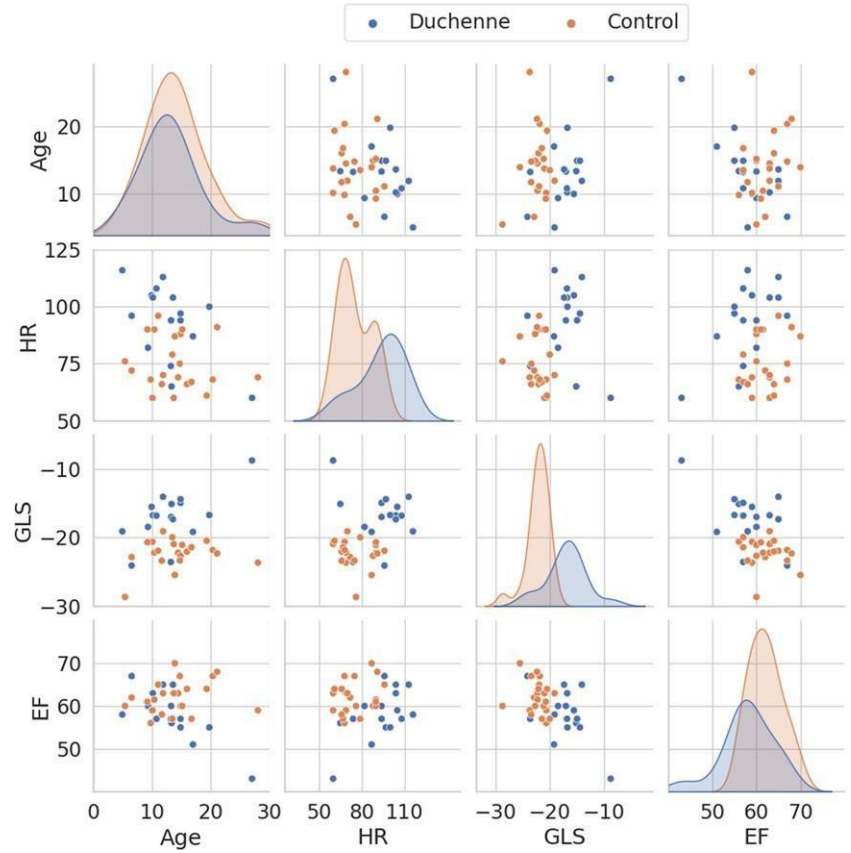


Figure 1. Pair plot illustrating the pairwise associations of the following variables: age, heart rate, global longitudinal strain and left ventricle ejection fraction. The panels along the main diagonal show the univariate distributions. The off-diagonal panels show the scatter plot of each variable pair. GLS: global longitudinal strain. HR: heart rate.

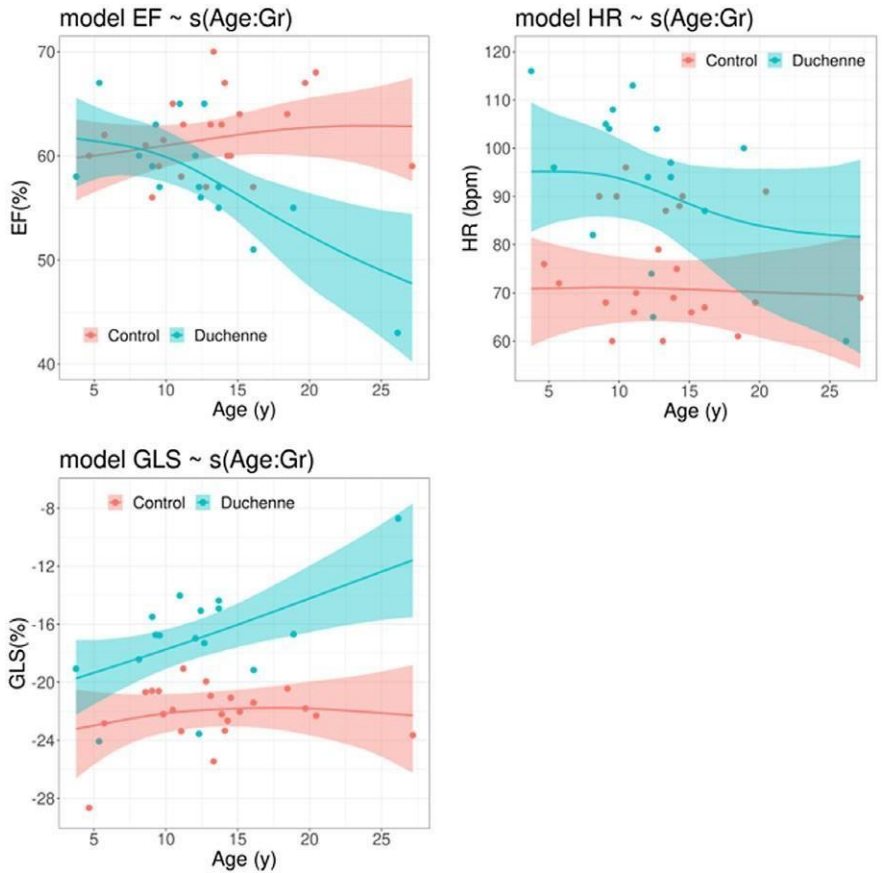


Figure 2. Posterior distribution of the predicted average for left ventricular ejection fraction (top left), global longitudinal strain (bottom left) and heart rate (bottom right) determined by age-effects. The solid line represents the predicted average and the coloured region the corresponding 95% credible interval for the average. GLS: global longitudinal strain. HR: heart rate. LVEF: left ventricular ejection fraction.

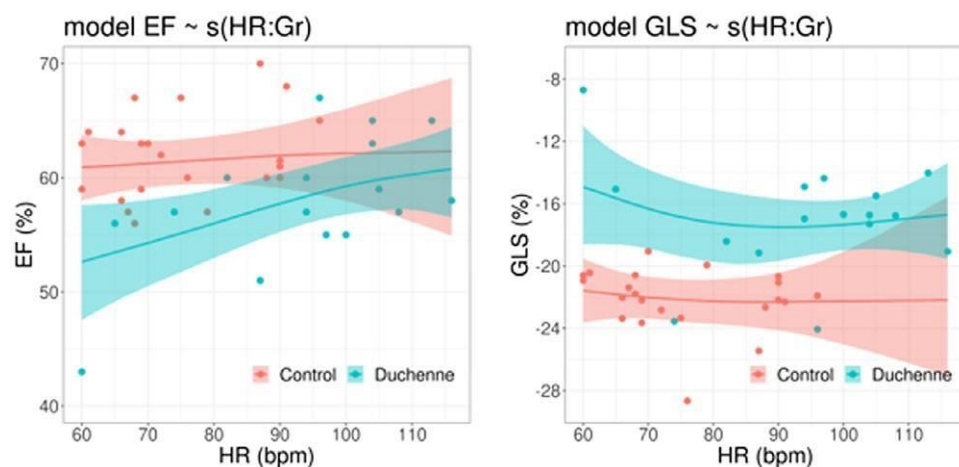


Figure 3. Posterior distribution of the predicted average for left ventricular ejection fraction (top left), global longitudinal strain (bottom left) and heart rate (bottom right) determined by heart rate-effects. The solid line represents the predicted average and the coloured region the corresponding 95% credible interval for the average. GLS: global longitudinal strain. HR: heart rate. LVEF: left ventricular ejection fraction.

dichotomisation of quantitative variables, such as left ventricle ejection fraction.

Similarly, several studies reported that the heart rate of Duchenne patients is higher than for the control subjects.^{15,16,18,19,21,33} Increased heart rate at rest should not be overlooked during the cardiological evaluation. It is worthy to note that the heart rate of Duchenne patients was higher than controls even the fact that two Duchenne (12%) patients were under beta-blocker treatment. Two possible mechanisms could be responsible for higher heart rate: dysautonomia in Duchenne patients which could lead to tachycardia³⁴ and/or the haemodynamic compensatory effect to maintain the cardiac output.

All in all, the findings reported in this study are in close agreement with previous studies, but the Bayesian framework provided a probabilistic description of the group differences on the age effects and the heart rate effects on the cardiac outcomes.

Several studies concluded that early treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta-blockers in Duchenne patients is associated with a higher overall survival and lower rates of hospitalisation.^{35,36} However, the assessment of the optimal time to start treatment is a challenge for cardiologists.³⁷ The statistical model proposed in this work can be considered as a valuable tool to assess the relationship between age, heart rate and cardiac outcomes, which provide insight for decision-making about treatment, especially at an early age.

Conclusions

Progressive left ventricular dysfunction in Duchenne patients is one of the key issues and starts at an early age with subtle symptoms. This cross-sectional study provides supporting evidence that global longitudinal strain is an earlier marker of disease progression than ejection fraction in Duchenne patients. Group differences on global longitudinal strain were observed as early as the age of 7, while left ventricle ejection fraction differences were only above 13 years, though being in the normal range.

Study limitations

Several limitations of the study deserve some comments. This was a single-centre and cross-sectional study, but we are aware that longitudinal studies can provide more powerful data to characterise the temporal evolution of muscular dystrophinopathies. This will be the topic of future work. Even though the sample size was

relatively small, which is of course a limitation, the Bayesian framework used here allowed us to quantify the uncertainty in model parameters and predictions. It is worthy to mention that the model allows us to quantify not only the credibility of age effects but also its effect size. Therefore, finding such differences between groups means how large the size effect is. We would like to emphasise that the inference is performed in terms of probabilities of the posterior distribution, rather than p-values in a frequentist framework,²⁵ which can be considered as a strength of this study.

In this study, we only analysed the longitudinal strain assessed from the apical four-chamber view. Obviously, a joint analysis including also two- and three-chamber views would allow a more complete assessment of the LV deformation. Similarly, a regional description of the longitudinal strain in segments can provide a more detailed anatomical description.^{15,16,19}

Acknowledgements. None.

Financial support. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. M. Clavero-Adell was supported by a Río Hortega Grant from “Instituto de Salud Carlos III” (CM20/00171).

Competing interest. None.

Ethical standards. The study was conducted in compliance with the Good Clinical Practices protocol and Declaration of Helsinki principles. Approval was granted by Clinical Research Ethics Committee of Aragon (5th February, 2020; number P120/012).

Consent to participate: Informed consent was obtained from all individual participants older than 16 years old included in the study. Informed consent was obtained from the parents of participants younger than 16.

References

1. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, et al. Prevalence of duchenne and becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics*. 2015; 135: 513–521.
2. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; 9: 77–93.
3. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019; 394: 2025–2038.
4. Wein N, Alfano L, Flanigan KM. Genetics and emerging treatments for Duchenne and becker muscular dystrophy. *Pediatr Clin N Am* 2015; 62: 723–742.
5. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular,

- rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018; 17: 251–267.
6. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2013; 381: 845–860.
 7. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet* 2018; 391: 451–461.
 8. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. *Neurología* 2019; 34: 469–481.
 9. Power LC, O'Grady GL, Hornung TS, Jefferies C, Gusso S, Hofman PL. Imaging the heart to detect cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a review. *Neuromuscular Disord* 2018; 28: 717–730.
 10. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018; 17: 347–361.
 11. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9: 177–189.
 12. McNally EM, Kaltman JR, Woodrow Benson D, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. *Circulation* 2015; 131: 1590–1598.
 13. Schultheiss HP, Fairweather DL, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 32.
 14. Corrado G, Lissoni A, Beretta S, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 838–841.
 15. Oreto L, Vita GL, Mandraffino G, et al. Impaired myocardial strain in early stage of Duchenne muscular dystrophy: its relation with age and motor performance. *Acta Myologica* 2020; 39: 191–199.
 16. Amedro P, Vincenti M, de La Villeon G, et al. Speckle-tracking echocardiography in children with Duchenne muscular dystrophy: a prospective multicenter controlled cross-sectional study. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 412–422.
 17. Cirino RHD, Scola RH, Ducci RDP, et al. Evaluation of left-sided heart chambers with novel echocardiographic techniques in men with Duchenne or becker muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2019; 123: 972–978.
 18. Song G, Zhang J, Wang X, Zhang X, Sun F, Yu X. Usefulness of speckle-tracking echocardiography for early detection in children with Duchenne muscular dystrophy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Cardiovasc Ultrasound* 2020; 18: 1–10.
 19. Taqatqa A, Bokowski J, Al-Kubaisi M, et al. The use of speckle tracking echocardiography for early detection of myocardial dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2016; 37: 1422–1428.
 20. van de Velde NM, Gegenava T, Koeks Z, et al. Value of global longitudinal strain for identification and monitoring of left ventricular dysfunction in becker muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2022; 162: 170–176.
 21. Habib S, Mohamed MED. Early detection of left ventricular involvement in patients with Duchenne's and Becker's muscular dystrophy. *Al-Azhar Assiut Med J* 2019; 17: 409.
 22. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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 Imag* 2015; 28: 1–39.e14.
 23. Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, et al. Echocardiographic nomograms for chamber diameters and areas in caucasian children. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 1279–1292.e2.
 24. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 351–369.
 25. Althouse AD, Below JE, Claggett BL, et al. Recommendations for statistical reporting in cardiovascular medicine: a special report from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 144: E70–91.
 26. Bürkner PC. brms: an R package for Bayesian multilevel models using stan. *J Stat Softw* 2017; 80: 1–28.
 27. Hor KN, Taylor MD, Al-Khalidi HR, et al. Prevalence and distribution of late gadolinium enhancement in a large population of patients with Duchenne muscular dystrophy: effect of age and left ventricular systolic function. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 107.
 28. Puchalski MD, Williams RV, Askovich B, et al. Late gadolinium enhancement: precursor to cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy? *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25: 57–63.
 29. Prakash N, Suthar R, Sihag BK, Debi U, Kumar RM, Sankhyani N. Cardiac MRI and echocardiography for early diagnosis of cardiomyopathy among boys with Duchenne muscular dystrophy: a cross-sectional study. *Front Pediatr* 2022; 10: 818608.
 30. Hor KN, Wansapura J, Markham LW, et al. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1204–1210.
 31. Magrath P, Maforo N, Renella P, Nelson SF, Halnon N, Ennis DB. Cardiac MRI biomarkers for Duchenne muscular dystrophy. *Biomark Med* 2018; 12: 1271–1289.
 32. kui Yu H, Xia B, Liu X, Han C, Chen W, Li Z. Initial application of three-dimensional speckle-tracking echocardiography to detect subclinical left ventricular dysfunction and stratify cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy in children. *Int J Cardiovasc Imag* 2019; 35: 67–76.
 33. Ryan TD, Taylor MD, Mazur W, et al. Abnormal circumferential strain is present in young duchenne muscular dystrophy patients. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 1159–1165.
 34. Smith SA, Downey RM, Williamson JW, Mizuno M. Autonomic dysfunction in muscular dystrophy: a theoretical framework for muscle reflex involvement. *Front Physiol* 2014; 5: 47.
 35. Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2012; 110: 98–102.
 36. Porcher R, Desguerre I, Amthor H, et al. Association between prophylactic angiotensin-converting enzyme inhibitors and overall survival in Duchenne muscular dystrophy—analysis of registry data. *Eur Heart J* 2021; 42: 1976–1984.
 37. El-Aloul B, Altamirano-Diaz L, Zapata-Aldana E, et al. Pharmacological therapy for the prevention and management of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review. *Neuromuscular Disord* 2017; 27: 4–14.

Deformación miocárdica o strain en ecocardiografía: qué es y utilidades en pediatría

(1,2,3,4) M. Clavero Adell, (1,4) D. Palanca Arias, (1) M. López Ramón, (1) L. Jiménez Montañés, (1,4) A. Ayerza Casas

(1) Unidad de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. (2) Dislipemias Primarias. IIS Aragón. Zaragoza

(3) Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBER-CV). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

(4) Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2023; 53: 103-108]

RESUMEN

La evaluación de la función sistólica de ambos ventrículos mediante la ecocardiografía reviste de gran importancia en el diagnóstico y seguimiento de cardiopatías congénitas y adquiridas. En las últimas décadas, se ha desarrollado una técnica denominada seguimiento de marcas (speckle tracking), que ha permitido el análisis de la deformación miocárdica (strain). Se define como la variación (expresada en porcentaje) del tamaño de las fibras miocárdicas a lo largo del ciclo cardíaco respecto a su situación basal, consecuencia de la contracción de las mismas. Esta tecnología ha supuesto un avance en el análisis ecocardiográfico, ya que no sólo se ha postulado como una herramienta más de apoyo en el estudio de la función ventricular, sino que ha demostrado ser un marcador precoz de disfunción. En cardiología pediátrica se han establecido unos valores de normalidad strain en torno a -18% para el ventrículo izquierdo y de -20% para la pared libre del ventrículo derecho. Valores más positivos (próximos a 0) serán indicativos de alteración de la contractilidad. Son múltiples las situaciones en las que presenta utilidad, como en la evaluación de la función ventricular tras la administración de quimioterápicos, en miocardiopatías, valvulopatías, alteraciones segmentarias, enfermedades sistémicas o hipertensión pulmonar, entre otras.

PALABRAS CLAVE

Cardiología pediátrica, ecocardiografía, deformación miocárdica, seguimiento de marcas.

Strain imaging in echocardiography: what it is and what it is used for in paediatrics

ABSTRACT

The evaluation of ventricular systolic function by means of echocardiography is of great importance in the diagnosis and monitoring of congenital and acquired heart diseases. In the last decades, speckle tracking has been developed, which has allowed to analyse the myocardial deformation (strain). It is defined as the variation (expressed as a percentage) of the size of the myocardial fibers throughout the cardiac cycle compared to their baseline situation, as a result of their contraction. This technology has represented an advance in echocardiographic analysis since it has not only been postulated as a tool to support the study of ventricular function but has also shown to be an early marker of dysfunction. In paediatric cardiology, normal strain values have been established, approximately -18% for the left ventricle and -20% for the right ventricular free wall. More positive values (closer to 0) will indicate impaired contractility. There are many situations in which it is useful, such as in the evaluation of ventricular function after chemotherapy administration, in myocardial and valvular diseases, in segmental alterations, in systemic diseases, or pulmonary hypertension, among others.

KEYWORDS

Paediatric cardiology, echocardiography, strain, speckle tracking.

Correspondencia: Marcos Clavero Adell

Calle Monasterio Nuestra Señora de los Ángeles 3, p. 9, 3.ªA. 50012 Zaragoza

Teléfono: +34 654 80 52 44

m.claveroadell@gmail.com / mclaveroa@salud.aragon.es

Recibido: mayo de 2023. Aceptado: junio de 2023

INTRODUCCIÓN

La evaluación de la función miocárdica es uno de los temas de mayor interés en cardiología pediátrica. El deterioro de uno o ambos ventrículos va asociado a un incremento de la morbilidad, tanto en cardiopatías congénitas como adquiridas. Por lo tanto, su detección precoz va a condicionar el tratamiento médico, quirúrgico o intervencionista^(1,2).

Debido a su disponibilidad, bajo coste y ausencia de irradiación, la ecocardiografía es un pilar fundamental en el estudio de la función cardíaca. Clásicamente, el análisis de la función sistólica se ha basado en parámetros relacionados con la variación de longitud, área y volumen de los ventrículos, observados entre el inicio de la diástole (momento de mayor expansión) y el final de la sístole (momento de mayor contracción). A través de ellos, se estima la contractilidad miocárdica. Entre ellos, los más conocidos sean probablemente la fracción del acortamiento del ventrículo derecho (FAC), el TAPSE (desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), medida mediante diferentes métodos^(3,4).

Sin embargo, en las últimas dos décadas se ha experimentado una mejora en la calidad de la imagen de ultrasonidos, que, junto con el desarrollo de nuevos softwares informáticos, han permitido incorporar nuevos métodos para el análisis de la función cardíaca. Uno de ellos, es la denominada deformación miocárdica o strain, estudiada a través del seguimiento de marcas o speckle tracking, objeto de esta revisión^(5,6).

STRAIN:

BASES TEÓRICAS Y PRINCIPIOS TÉCNICOS

Las fibras miocárdicas se agrupan formando una serie de bandas que se enrollan en una doble hélice⁽⁷⁾. De esta forma, las diferentes capas miocárdicas se deslizan entre sí en direcciones diferentes. Esto genera que el ventrículo se contraiga de forma centrípeta con cada segmento dirigiéndose hacia el centro. Además, la base y el ápex giran en sentido contrario mientras el ventrículo se acorta en el eje longitudinal, fenómeno que se denomina torsión ventricular. Como consecuencia de estos complejos movimientos, se consigue una optimización de la mecánica cardíaca. Durante la sístole, cada fibra miocárdica se acorta aproximadamente un 20%, consiguiendo sin embargo, una expulsión volumétrica en torno al 60%^(8,9).

La deformación miocárdica o strain se define como la variación (expresada en porcentaje) del tamaño de las fi-

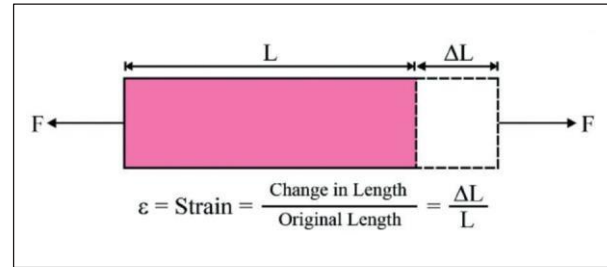


Figura 1. Esquema del concepto de deformación miocárdica o strain (ϵ). Las fibras miocárdicas experimentan una variación en su longitud a lo largo del ciclo cardíaco (ΔL), consecuencia de las fuerzas de contracción-relajación (Φ). La proporción de esta variación respecto a su longitud original (L), expresado en porcentaje, es lo que denominamos strain.

bras miocárdicas a lo largo del ciclo cardíaco respecto a su situación basal, consecuencia de la fuerza de contracción de las mismas (figura 1). A su vez, la velocidad a la que se produce esta deformación es lo que denominamos strain rate, cuya unidad es segundos⁻¹.

SPECKLE TRACKING

A través del ecocardiograma se pueden estudiar el strain y strain rate miocárdicos. En la actualidad, el más método



Figura 2. Tecnología speckle tracking para la cuantificación de strain. En la imagen podemos visualizar la delineación semiautomática de los bordes endocárdico y epicárdico del ventrículo izquierdo en el plano apical 4 cámaras. La magnitud y la dirección de cada vector reflejan el movimiento miocárdico respecto a su punto de referencia.

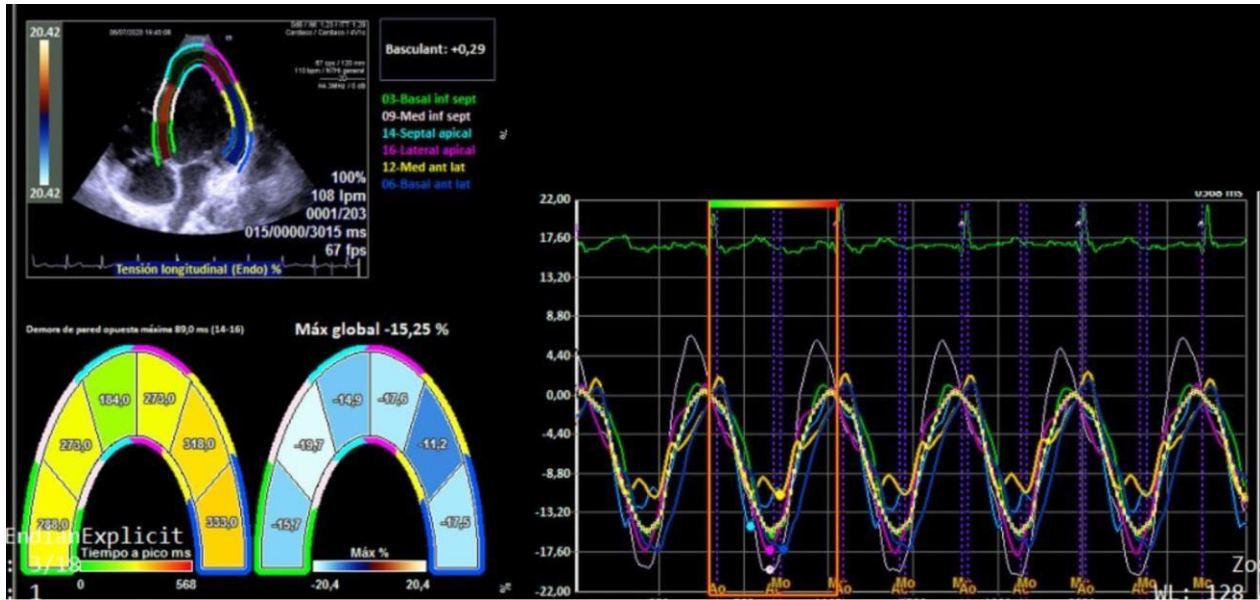


Figura 3. Medición de strain a través de la tecnología speckle tracking. El software analiza los valores regionales de cada uno de los seis sectores en los cuales se divide el miocardio, a partir de los cuales se calcula un valor de strain global longitudinal.

más utilizado es el denominado seguimiento de marcas o speckle tracking⁽¹⁰⁾. Con esta técnica, el equipo es capaz de rastrear, a lo largo de varios ciclos cardiacos, los diferentes puntos (speckles) que definen el endocardio, miocardio y epicardio (figura 2). En la imagen podemos visualizar la delineación semiautomática de los bordes endocárdico y epicárdico del ventrículo izquierdo en el plano apical 4 cámaras. La magnitud y la dirección de cada vector reflejan el movimiento miocárdico respecto a su punto de referencia. Una vez realizado este seguimiento, el software genera una serie de curvas que definen la longitud de los speckles analizados en las diferentes fases del ciclo (figura 3). El software analiza los valores regionales de cada uno de los seis sectores en los cuales se divide el miocardio, a partir de los cuales se calcula un valor de strain global longitudinal. Se obtiene entonces el strain miocárdico en los tres planos del espacio, recibiendo el nombre de strain longitudinal, circunferencial y radial. El strain longitudinal y circunferencial se expresan en porcentajes de variación de valor negativo, correspondiendo al porcentaje de acortamiento de la fibra (mayor acortamiento = valores más negativos). El strain radial adquiere valor positivo, ya que expresa el incremento del espesor de la pared (mayor acortamiento = valores más positivos).

Esta tecnología permite además el estudio de la contractilidad segmentaria, ya que divide el miocardio en los diferentes segmentos acordados por la comunidad cien-

tífica⁽³⁾. Sin embargo, son el strain global longitudinal del ventrículo izquierdo (GLS) y el strain de la pared libre del ventrículo derecho (FWLS) los más estudiados y utilizados en la práctica clínica diaria^(11,12).

El estudio de strain mediante speckle tracking presenta una serie de ventajas e inconvenientes respecto a otras técnicas. Uno de los puntos a favor es que, a diferencia del doppler, los valores de las mediciones obtenidas no dependen del ángulo del haz de ultrasonidos⁽¹⁰⁾. Sin embargo, presenta limitaciones como la necesidad de una imagen 2D de alta calidad que permita el rastreo de las marcas, así como la variabilidad en los resultados que podemos obtener entre diferentes observadores o diferentes casas comerciales⁽¹³⁾. La variabilidad entre casas comerciales llevó a la necesidad de establecer un consenso en el estudio de la deformación miocárdica⁽¹¹⁾.

VALORES NORMALES DE STRAIN

Uno de los principales puntos de controversia tras el desarrollo de esta tecnología ha sido el establecimiento de valores normales, tanto en pacientes adultos como pediátricos. Como hemos comentado previamente, el strain global del ventrículo izquierdo (GLS) y el strain de pared libre de ventrículo derecho (FWRS) han sido los parámetros más estudiados, validados y con mayor implicación clínica. Tras el desarrollo de numerosos estudios de in-

vestigación, Levy et al. publicaron en 2016 un metaanálisis que incluía a más de 2.300 pacientes pediátricos, concluyendo que los valores normales de sujetos sanos para el strain global del ventrículo izquierdo (GLS) estaban entre -16.7% y -23.6%. Estos resultados son similares a los acordados como normales por las guías de adultos, que sitúan normalidad del GLS alrededor del $-20\% \pm 2\%$ ⁽³⁾. El strain de pared libre de ventrículo derecho (FWLS) ha sido estudiado en menor medida que el GLS. Fine et al. presentan un metaanálisis en el que los valores normales de FWLS para adultos sanos se situarían entre $-27\% \pm 2\%$ ⁽¹⁴⁾. Park et al. establecen cifras de $-26.4 \pm 4,2\%$ ⁽¹⁵⁾. Por su parte, las recomendaciones europeas para cuantificación de cámaras cardíacas, señalan un valor límite inferior normal de -20%, por debajo del cual se debería considerar disfunción sistólica del ventrículo derecho⁽³⁾. En población pediátrica hay menos datos publicados, y algunos autores sugieren que el FWLS puede variar con la edad encontrando valores de -16,8% para niños entre 2 y 5 años; -27,5% entre 5 y 10 años; y -28,2% entre 10 y 15 años⁽¹⁶⁾. Levy et al. publicaron también un metaanálisis en el FWLS de niños sanos presentaba gran variabilidad, entre -20% y -34%⁽¹⁷⁾.

UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Una vez definido el strain, su medición a través del speckle tracking y los valores normales, debemos plantear su utilidad y el valor añadido que le da a la exploración ecocardiográfica respecto a los parámetros clásicos.

Cada día surgen más estudios en cuanto a su aplicabilidad en la práctica clínica diaria. Sin embargo, a día de hoy y con la evidencia científica de la que disponemos, hay varios escenarios clínicos en los que una caída del strain (hacia valores menos negativos), tanto del ventrículo derecho como del ventrículo izquierdo, parecen ser un marcador precoz de disfunción sistólica. Exponemos algunos de los de mayor relevancia en cardiología pediátrica.

Cardiotoxicidad asociada a agentes anticancerosos

Los agentes quimioterápicos, y en especial las antraciclinas tienen un efecto potencialmente cardiotoxico. La susceptibilidad individual y una dosis acumulada elevada puede conllevar a una disfunción del ventrículo izquierdo. Son numerosos los estudios que han analizado la utilidad del GLS como marcador precoz de disfunción de ventrículo izquierdo, anticipándose a la caída de parámetros clásicos como la FEVI^(18,19). De esta manera, las guías europeas de cardio-oncología han incorporado que una caída mayor al

15% en el GLS respecto a la situación basal del paciente debe relacionarse con la cardiotoxicidad asociada a agentes anticancerosos⁽²⁰⁾.

Miocardiopatías y miocarditis

El estudio y seguimiento de diferentes miocardiopatías es otro de los ámbitos en los que cobra relevancia el estudio del strain de ventrículo izquierdo. En pacientes afectos de miocardiopatía hipertrófica, una reducción del GLS ha demostrado ser un factor independiente relacionado con la aparición de eventos adversos relacionados con insuficiencia cardíaca⁽²¹⁾. Otro ejemplo podrían ser los pacientes afectos de enfermedad de Duchenne, en los que la caída del GLS del ventrículo izquierdo ha demostrado ser un marcador precoz de aparición de miocardiopatía asociada a dicha enfermedad, incluso con valores normales de fracción de eyección^(22,23). De la misma forma, en patologías en las que se produce un daño miocárdico agudo, como la enfermedad de Kawasaki o el Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a SARS-COV2, se puede poner de manifiesto una caída del strain a pesar de conservar la fracción de eyección⁽²⁴⁾.

Valvulopatías

La insuficiencia mitral significativa sobreestima la fracción de eyección del ventrículo izquierdo debido a que refleja el volumen anterógrado, siendo que parte del mismo se dirige de forma retrógrada a la aurícula izquierda. Por ello se han realizado estudios que concluyen que el GLS puede ser de mayor utilidad que parámetros clínicos y ecográficos convencionales⁽²⁵⁾.

Por otro lado, la estenosis aórtica condiciona una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, con la consiguiente disminución de la cavidad, lo cual puede también sobreestimar la fracción de eyección. En pacientes con una estenosis aórtica severa, la caída del GLS por debajo de -18% está asociada con progresión de la enfermedad⁽²⁶⁾.

Alteraciones segmentarias

Dado su carácter de análisis regional, el strain presenta también utilidad en aquellas patologías en las que la disfunción cardíaca no aparece de forma uniforme, sino que aparece de forma regional. Situaciones en las que aparecen alteraciones en la conducción del impulso eléctrico, como puede ser la preexcitación ventricular, pueden llevar a disincronía, con la consiguiente pérdida de eficiencia en la fuerza de contracción⁽²⁷⁾. Del mismo modo, y aunque poco frecuente en pediatría, problemas relacio-

nados con la afectación coronaria, como la enfermedad de Kawasaki, pueden disminuir la contractilidad de una región miocárdica⁽²⁸⁾.

Enfermedades sistémicas

Existen diferentes genopatías, como el Síndrome de Cornelia de Lange⁽²⁹⁾ o el Síndrome de Down⁽³⁰⁾, en el que el estudio de strain puede demostrar una miocardiopatía subclínica. Cambios similares pueden aparecer en otras enfermedades sistémicas como el hipotiroidismo⁽³¹⁾.

Hipertensión pulmonar

De la misma forma que dicha tecnología se ha aplicado al ventrículo izquierdo, el análisis del strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho puede ser de utilidad el seguimiento de pacientes afectados de hipertensión pulmonar, mostrando buena correlación con parámetros clínicos, hemodinámicos y de resonancia magnética⁽³²⁾. En pediatría, puede ser de utilidad en enfermedades como la drepanocitosis⁽³³⁾ o la displasia broncopulmonar⁽³⁴⁾, en los que es importante detectar cambios subclínicos que se anticipen a la aparición de hipertensión pulmonar

COMENTARIOS FINALES

El análisis de la deformación miocárdica o strain ha cobrado especial relevancia en cardiología pediátrica en los últimos años, contribuyendo al diagnóstico, seguimiento y manejo de diferentes patologías. Es de gran interés y utilidad conocer su significado, las ventajas e inconvenientes que presenta, así como tratar de integrarlo dentro de un contexto clínico. Unas cifras de strain de ventrículo izquierdo por debajo de -18%, o menores de -20% para la pared libre del ventrículo derecho, deben servir como alerta a los pediatras. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que se trata de una herramienta más y que ha de ser complementario al resto de mediciones ecocardiográficas y pruebas complementarias.

BIBLIOGRAFÍA

- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan S V, Budts W, Chessa M, Diller G-P, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11; 42(6): 563-645.
- Guidelines for the Management of Congenital Heart Diseases in Childhood and Adolescence. *Cardiol Young*. 2017; 27(S3): S1-105.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal 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): 233-70.
- López L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(5): 465-95.
- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005; 112(20): 3149-56.
- Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popović ZB, Martin-Miklovic MG, et al. Measurement of Ventricular Torsion by Two-Dimensional Ultrasound Speckle Tracking Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(12): 2034-41.
- Carreras F, Ballester M, Pujadas S, Leta R, Pons-Llado G. Morphological and functional evidences of the helical heart from non-invasive cardiac imaging. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29 Suppl 1.
- Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 13(4): 301-19.
- Buckberg G, Mahajan A, Saleh S, Hoffman JIE, Coghlan C. Structure and function relationships of the helical ventricular myocardial band. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136(3).
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12(3): 167-205.
- Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging*. 2015; 16(1): 1-11.
- Longobardo L, Suma V, Jain R, Carerj S, Zito C, Zwicke DL, et al. Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Strain in the Assessment of Right Ventricular Systolic Function and Comparison with Conventional Parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30(10): 937-46.e6.
- Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28(10): 1171-81.e2.
- Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Reference Values for Right Ventricular Strain

- in Patients without Cardiopulmonary Disease: A Prospective Evaluation and Meta-Analysis. *Echocardiography*. 2015; 32(5): 787-96.
15. Park JH, Choi JO, Park SW, Cho GY, Oh JK, Lee JH, et al. Normal references of right ventricular strain values by two-dimensional strain echocardiography according to the age and gender. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018; 34(2): 177-83.
16. Chatterjee S, Mukherjee S, Rani N, Kumar P, Kumar P, Sarkar A. Assessment of Cardiac Function in Children by Strain Imaging and its Correlation with Conventional Echocardiographic Parameter. *Ann Card Anaesth*. 2022; 25(3): 264.
17. Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machefsky A, Fowler S, Holland MR, Singh GK. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27(5).
18. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2017; 18(8): 930-6.
19. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, 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: A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25): 2751-68.
20. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022; 43(41): 4229-361.
21. Reant P, Mirabel M, Lloyd G, Peyrou J, Lopez Ayala JM, Dickie S, et al. Global longitudinal strain is associated with heart failure outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2016; 102(10): 741-7.
22. Amedro P, Vincenti M, De La Villeon G, Lavastre K, Barrea C, Guillaumont S, et al. Speckle-Tracking Echocardiography in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Prospective Multicenter Controlled Cross-Sectional Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019; 32(3): 412-22.
23. Song G, Zhang J, Wang X, Zhang X, Sun F, Yu X. Usefulness of speckle-tracking echocardiography for early detection in children with Duchenne muscular dystrophy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020; 18(1): 1-10.
24. Liu K, Yu J, Song G. Global Myocardial Strain in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Kawasaki Disease, and Healthy Children: A Network Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2022; 10.
25. Kim HM, Cho GY, Hwang IC, Choi HM, Park JB, Yoon YE, et al. Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(9): 1235-44.
26. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, et al. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(9): 839-47.
27. Olsen FJ, Biering-Sørensen T. Myocardial Strain and Dyssynchrony: Incremental Value? *Heart Fail Clin*. 2019; 15(2): 167-78.
28. Piccinelli E, Bautista-Rodriguez C, Herberg J, Kang H, Krupickova S, Altamar IB, et al. Segmental and global longitudinal strain differences between Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Cardiol Young*. 2022; 1-7.
29. Trujillano L, Ayerza-Casas A, Puisac B, García GG, Ascaso Á, Latorre-Pellicer A, et al. Subclinical myocardial dysfunction is revealed by speckle tracking echocardiography in patients with Cornelia de Lange syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022; 38(11).
30. Balli S, Yucel IK, Kibar AE, Ece I, Dalkiran ES, Candan S. Assessment of cardiac function in absence of congenital and acquired heart disease in patients with Down syndrome. *World J Pediatr*. 2016; 12(4): 463-9.
31. M. Sunbul, E. Durmus, T. Kivrak, H. Yildiz, B.G. Kanar, B. Ozben, et al. Left ventricular strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(24): 3323-8.
32. Thavendiranathan P, Negishi T, Côté MA, Penicka M, Massey R, Cho GY, et al. Single Versus Standard Multiview Assessment of Global Longitudinal Strain for the Diagnosis of Cardiotoxicity During Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(8): 1109-18.
33. Whipple NS, Joshi VM, Naik RJ, Mentnech T, McFarland MM, Nolan VG, et al. Sickle cell disease and ventricular myocardial strain: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(6).
34. Czernik C, Rhode S, Helfer S, Schmalisch G, Bühner C, Schmitz L. Development of Left Ventricular Longitudinal Speckle Tracking Echocardiography in Very Low Birth Weight Infants with and without Bronchopulmonary Dysplasia during the Neonatal Period. *PLoS One*. 2014; 9(9): e106504.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan S V, Budts W, Chessa M, Diller G-P, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):563-645.
2. Guidelines for the Management of Congenital Heart Diseases in Childhood and Adolescence. *Cardiol Young*. 2017;27(S3):S1–105.
3. 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):233-270.
4. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(5):465–495.
5. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112(20):3149–3156.
6. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popović ZB, Martin-Miklovic MG, et al. Measurement of Ventricular Torsion by Two-Dimensional Ultrasound Speckle Tracking Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):2034–2041.

7. Carreras F, Ballester M, Pujadas S, Leta R, Pons-Llado G. Morphological and functional evidences of the helical heart from non-invasive cardiac imaging. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1.
8. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4):301–319.
9. Buckberg G, Mahajan A, Saleh S, Hoffman JIE, Coghlan C. Structure and function relationships of the helical ventricular myocardial band. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(3).
10. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(3):167–205.
11. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1–11.
12. Longobardo L, Suma V, Jain R, Carerj S, Zito C, Zwicke DL, et al. Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Strain in the Assessment of Right Ventricular Systolic Function and Comparison with Conventional Parameters. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(10):937-946.e6.

13. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1171-1181.e2.
14. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, 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;29:209-225.
15. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Reference Values for Right Ventricular Strain in Patients without Cardiopulmonary Disease: A Prospective Evaluation and Meta-Analysis. *Echocardiography*. 2015;32(5):787–796.
16. Park JH, Choi JO, Park SW, Cho GY, Oh JK, Lee JH, et al. Normal references of right ventricular strain values by two-dimensional strain echocardiography according to the age and gender. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(2):177–183.
17. Chatterjee S, Mukherjee S, Rani N, Kumar P, Kumar P, Sarkar A. Assessment of Cardiac Function in Children by Strain Imaging and its Correlation with Conventional Echocardiographic Parameter. *Ann Card Anaesth*. 2022;25(3):264.
18. Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machefsky A, Fowler S, Holland MR, Singh GK. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5).
19. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(8):930–936.

20. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, 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: A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2751–2768.
21. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–4361.
22. Reant P, Mirabel M, Lloyd G, Peyrou J, Lopez Ayala JM, Dickie S, et al. Global longitudinal strain is associated with heart failure outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2016;102(10):741–747.
23. Amedro P, Vincenti M, De La Villeon G, Lavastre K, Barrea C, Guillaumont S, et al. Speckle-Tracking Echocardiography in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Prospective Multicenter Controlled Cross-Sectional Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(3):412–422.
24. Song G, Zhang J, Wang X, Zhang X, Sun F, Yu X. Usefulness of speckle-tracking echocardiography for early detection in children with Duchenne muscular dystrophy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020;18(1):1–10.
25. Liu K, Yu J, Song G. Global Myocardial Strain in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Kawasaki Disease, and Healthy Children: A Network Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2022;10.

26. Kim HM, Cho GY, Hwang IC, Choi HM, Park JB, Yoon YE, et al. Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(9):1235–1244.
27. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, et al. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value. *JAMA Cardiol*. 2018;3(9):839–847.
28. Olsen FJ, Biering-Sørensen T. Myocardial Strain and Dyssynchrony: Incremental Value? *Heart Fail Clin*. 2019;15(2):167–78.
29. Piccinelli E, Bautista-Rodriguez C, Herberg J, Kang H, Krupickova S, Altamar IB, et al. Segmental and global longitudinal strain differences between Kawasaki disease and multi-system inflammatory syndrome in children. *Cardiol Young*. 2022;1–7.
30. Trujillano L, Ayerza-Casas A, Puisac B, García GG, Ascaso Á, Latorre-Pellicer A, et al. Subclinical myocardial dysfunction is revealed by speckle tracking echocardiography in patients with Cornelia de Lange syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022;38(11).
31. Balli S, Yucel IK, Kibar AE, Ece I, Dalkiran ES, Candan S. Assessment of cardiac function in absence of congenital and acquired heart disease in patients with Down syndrome. *World J Pediatr*. 2016;12(4):463-469.
32. M. Sunbul, E. Durmus, T. Kivrak, H. Yildiz, B.G. Kanar, B. Ozben, et al. Left ventricular strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24): 3323-3328.

33. Thavendiranathan P, Negishi T, Coté MA, Penicka M, Massey R, Cho GY, et al. Single Versus Standard Multiview Assessment of Global Longitudinal Strain for the Diagnosis of Cardiotoxicity During Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1109–1118.
34. Whipple NS, Joshi VM, Naik RJ, Mentnech T, McFarland MM, Nolan VG, et al. Sick cell disease and ventricular myocardial strain: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(6).
35. Czernik C, Rhode S, Helfer S, Schmalisch G, Bühner C, Schmitz L. Development of Left Ventricular Longitudinal Speckle Tracking Echocardiography in Very Low Birth Weight Infants with and without Bronchopulmonary Dysplasia during the Neonatal Period. *PLoS One*. 2014;9(9):e106504.
36. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de la exploración ecográfica del corazón fetal. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63:365-402
37. 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;66:782-790.
38. Bogo MA, Pabis JS, Bonchoski AB, Santos DCD, Pinto TJF, Simões MA, Silva JC, Pabis FC. Cardiomyopathy and cardiac function in fetuses and newborns of diabetic mothers. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(5):520-524.
39. Hendem DU, Oluklu D, Beser DM, Yildirim M, Turgut E, Tanacan A, Sahin D. Evaluation of Fetal Cardiac Functions in Preeclampsia: Does the Severity or Proteinuria Affect Fetal Cardiac Functions? *J Ultrasound Med*. 2023;42(10):2415-2424.

40. Aguilera J, Semmler J, Coronel C, Georgiopoulos G, Simpson J, Nicolaides KH, Charakida M. Paired maternal and fetal cardiac functional measurements in women with gestational diabetes mellitus at 35-36 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):574.e1-574.e15.
41. 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.* 2013;63:1195-1199.
42. Zaca V, Ballo P, Galderisi M, et al. Echocardiography in the assessment of left ventricular longitudinal systolic function: current methodology and clinical applications. *Heart Fail Rev.* 2010;15:23-37.
43. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, et al. Mecánica ventricular izquierda normal mediante ecocardiografía a speckle tracking bidimensional. Valores de referencia para adultos sanos. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:651-658.
44. 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;20:234-243.
45. Popescu MR, Bouariu A, Ciobanu AM, Gică N, Panaitescu AM. Pregnancy Complications Lead to Subclinical Maternal Heart Dysfunction-The Importance and Benefits of Follow-Up Using Speckle Tracking Echocardiography. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(2):296.

46. Li S, Wang L, Yang H, Fan L. Changes in the shape and function of the fetal heart of pre- and gestational diabetes mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):57.
47. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300-8.
48. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9.
49. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernandez Lorenzo JR, et al. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and classifications. *An Pediatr*. 2013;79:262-6.
50. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:751-9.
51. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013;37:124-31.
52. Ambalavanan N, Mourani P. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100:240-6.
53. Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Alfonso Diego J, Barrio Gómez de Agüero MI, et al. Guidelines for the follow up of patients with bronchopulmonary dysplasia. *An Pediatr*. 2016;84:61-9.

54. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, James KA, Nabukera SK, Zamba GKD, et al. Prevalence of duchenne and becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics*. 2015;135(3):513-21.
55. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):77–93.
56. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019;394(10213):2025–38.
57. Wein N, Alfano L, Flanigan KM. Genetics and Emerging Treatments for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(3):723-42.
58. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):251–67.
59. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2013; 381(9869):845–60.
60. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2018; 391(10119):451-461.
61. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. *Neurología*. 2019; 34(7):469-481.

62. Power LC, O'Grady GL, Hornung TS, Jefferies C, Gusso S, Hofman PL. Imaging the heart to detect cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A review. *Neuromuscular Disorders*. 2018; 28(9):717-730.
63. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018; 17(4):347-361.
64. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010; 9(2):177–89.
65. McNally EM, Kaltman JR, Woodrow Benson D, Canter CE, Cripe LH, Duan D, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. *Circulation*. 2015; 131(18):1590–8.
66. Schultheiss HP, Fairweather DL, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019; 5(1):32.
67. Corrado G, Lissoni A, Beretta S, Terenghi L, Tadeo G, Foglia-Manzillo G, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol*. 2002;89(7):838-41.
68. Oreto L, Vita GL, Mandraffino G, Carerj S, Calabrò MP, Manganaro R, et al. Impaired myocardial strain in early stage of Duchenne muscular dystrophy: its relation with age and motor performance. *Acta myol*. 2020; 39(4):191–9.

69. Cirino RHD, Scola RH, Ducci RDP, Camarozano AC, Kay CSK, Lorenzoni PJ, et al. Evaluation of Left-Sided Heart Chambers With Novel Echocardiographic Techniques in Men With Duchenne or Becker Muscular Dystrophy. *Am J Cardiol.* 2019;123(6):972–8.
70. Taqatqa A, Bokowski J, Al-Kubaisi M, Khalil A, Miranda C, Alaksham H, et al. The Use of Speckle Tracking Echocardiography for Early Detection of Myocardial Dysfunction in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(8):1422–8.
71. van de Velde NM, Gegenava T, Koeks Z, Butcher SC, Roest AA, Bax JJ, et al. Value of Global Longitudinal Strain for Identification and Monitoring of Left Ventricular Dysfunction in Becker Muscular Dystrophy. *Am J Cardiol.* 2022;162:170–6.
72. Habib S, Mohamed MED. Early detection of left ventricular involvement in patients with Duchenne's and Becker's muscular dystrophy. *Al-Azhar Assiut Med.* 2019;17(4):409.
73. 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;37:143-149.
74. D'Hooge J, Bijmens B, Jamal F, et al. High Frame Rate Myocardial Integrated Backscatter. Does this Change our Understanding of this Acoustic Parameter? *Eur J Echocardiogr.* 2000;1(1):32-41.

75. Enzensberger C, Achterberg F, Graupner O, Wolter A, Herrmann J, Axt-Fliedner R. Wall-motion tracking in fetal echocardiography—Influence of frame rate on longitudinal strain analysis assessed by two-dimensional speckle tracking. *Echocardiography*. 2015;34(6):898-905.
76. del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Carton A, Deiros L, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: Clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:49-59.
77. Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, De Lucia V, et al. Echocardiographic nomograms for chamber diameters and areas in caucasian children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(12):1279-1292.e2.
78. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(4):351–69.
79. Althouse AD, Below JE, Claggett BL, Cox NJ, de Lemos JA, Deo RC, et al. Recommendations for Statistical Reporting in Cardiovascular Medicine: A Special Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:E70–91.
80. Bürkner PC. brms: An R Package for Bayesian Multilevel Models Using Stan. *J. Stat. Softw*. 2017;80:1–28.
81. Kim SH, Miyakoshi K, Kadohira I, et al. Comparison of the right and left ventricular performance during the fetal development using velocity vector imaging. *Early Hum Dev*. 2013;89:675-681.

82. 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;29:663-669.
83. Michelfelder E, Allen C, Urbinelli L (2016) Evaluation and Management of Fetal Cardiac Function and Heart Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016;18(9):55.
84. Godfrey ME, Messing B, Cohen SM, Valsky D V., Yagel S. Functional assessment of the fetal heart: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:131-144.
85. 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;42:182-188.
86. Tedesco GD, De Souza Bezerra M, Barros FSB, 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;34:1354-1361.
87. Zheng M, Schaal M, Chen Y, et al. Real-Time 3-Dimensional Echocardiographic Assessment of Ventricular Volume, Mass, and Function in Human Fetuses. *PLoS One.* 2013;8(3):e58494.
88. DeVore GR. Assessing fetal cardiac ventricular function. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10:515-541.

89. 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;34:2049-2055.
90. Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, et al. Two-dimensional strain to assess regional left and right ventricular longitudinal function in 100 normal foetuses. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:754-756.
91. Kapusta L, Mainzer G, Weiner Z, 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;25:1333-1341.
92. Kapusta L, Mainzer G, Weiner Z, et al. Changes in fetal left and right ventricular strain mechanics during normal pregnancy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(10):1193-1200.
93. Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, et al. Prospective Analysis of Pulmonary Hypertension in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2012;129:682-9.
94. Baker CD, Abman SH, Mourani PM. Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2014;27:8-16.
95. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Ivy DD, et al. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease. *Pediatrics.* 2008;121:317-25.
96. Levy PT, Dioneda B, Holland MR, Timothy JS, et al. Right Ventricular Function in Preterm and Term Neonates: Reference Values for Right Ventricle Areas and Fractional Area of Change. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:559-69.

97. Ayach B, Fine NM, Rudski LG. Right ventricular strain: measurement and clinical application. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33:486-92.
98. Iacoviello M, Citarelli G, Antoncechi V, Romito R, et al. Right Ventricular Longitudinal Strain Measures Independently Predict Chronic Heart Failure Mortality. *Echocardiography*. 2016;33:992-1000.
99. Antoni ML, Scherptong RWC, Atary JZ, Boersma E, et al. Prognostic value of right ventricular function in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:264-71.
100. Li Y, Li H, Zhu S, Wang B, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:2287-99.
101. D'Andrea A, Stanziola A, D'Alto M, Di Palma E, et al. Right ventricular strain: An independent predictor of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Cardiol*. 2016; 222:908-10.
102. Mukherjee M, Mercurio V, Tedford RJ, Shah AA, et al. Right ventricular longitudinal strain is diminished in systemic sclerosis compared with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:1701436.
103. Xie L, Chee YY, Wong KY, Cheung YF. Cardiac Mechanics in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology*. 2016;109:44-51.
104. Haque U, Stiver C, Rivera BK, Richards B, et al. Right ventricular performance using myocardial deformation imaging in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2017;37:81-87.

105. Ehrmann DE, Mourani PM, Abman SH, Poindexter BB, et al. Echocardiographic Measurements of Right Ventricular Mechanics in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia at 36 Weeks Post- Menstrual Age. 2018;203:210-17.
106. Blanca AJ, Duijts L, van Mastrigt E, Pijnenburg MW, et al. Right ventricular function in infants with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a pilot study. *Pulm Circ.* 2019;9:2045894018816063.
107. Yu H kui, Xia B, Liu X, Han C, Chen W, Li Z. Initial application of three-dimensional speckle-tracking echocardiography to detect subclinical left ventricular dysfunction and stratify cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy in children. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(1):67–76.
108. Hor KN, Taylor MD, Al-Khalidi HR, Cripe LH, Raman SV, Jefferies JL, et al. Prevalence and distribution of late gadolinium enhancement in a large population of patients with Duchenne muscular dystrophy: effect of age and left ventricular systolic function. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;21;15(1):107.
109. Puchalski MD, Williams RV, Askovich B, Sower CT, Hor KH, Su JT et al. Late gadolinium enhancement: precursor to cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy? *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25(1):57-63.
110. Prakash N, Suthar R, Sihag BK, Debi U, Kumar RM, Sankhyan N. Cardiac MRI and Echocardiography for Early Diagnosis of Cardiomyopathy Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Cross-Sectional Study. *Front Pediatr.* 2022;14;10:818608.

111. Hor KN, Wansapura J, Markham LW, Mazur W, Cripe LH, Fleck R et al. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;7;53(14):1204-10.
112. Magrath P, Maforo N, Renella P, Nelson SF, Halnon N, Ennis DB. Cardiac MRI biomarkers for Duchenne muscular dystrophy. *Biomark Med.* 2018;12(11):1271-1289.
113. Ryan TD, Taylor MD, Mazur W, Cripe LH, Pratt J, King EC, et al. Abnormal circumferential strain is present in young duchenne muscular dystrophy patients. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(5):1159–65.
114. Smith SA, Downey RM, Williamson JW, Mizuno M. Autonomic dysfunction in muscular dystrophy: a theoretical framework for muscle reflex involvement. *Front Physiol.* 2014;5:47.
115. Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and/or Beta Blockers on the Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Cardiol.* 2012;110(1):98-102.
116. Porcher R, Desguerre I, Amthor H, Chabrol B, Audic F, Rivier F, et al. Association between prophylactic angiotensin-converting enzyme inhibitors and overall survival in Duchenne muscular dystrophy—analysis of registry data. *Eur Heart J.* 2021;42(20):1976–84.
117. El-Aloul B, Altamirano-Diaz L, Zapata-Aldana E, Rodrigues R, Malvankar-Mehta MS, Nguyen CT, et al. Pharmacological therapy for the prevention and

management of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review.
Neuromuscular Disorders. 2017;27(1):4–14.