



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

**VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS NORMALES DE
ECOCARDIOGRAFÍA FETAL EN 2D Y 3D
A LO LARGO DE LA GESTACIÓN**

Presentada por:

SARA LÓPEZ FRAILE

Dirigida por:

EVA MOYA ARTUÑEDO

MANUEL FILLOL CRESPO

ALFREDO PERALES MARÍN

PROGRAMA DE DOCTORADO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología.

Facultad de Medicina, Universitat de València. Año 2015



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

**VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS NORMALES DE
ECOCARDIOGRAFÍA FETAL EN 2D Y 3D
A LO LARGO DE LA GESTACIÓN**

AUTORA:

Sara López Fraile

Licenciada en Medicina. Facultativo Especialista en Obstetricia y Ginecología

PROGRAMA DE DOCTORADO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología.

Facultad de Medicina, Universitat de València. Año 2015



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

Alfredo Perales Marín, Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Valencia y Jefe de Servicio de Obstetricia del Hospital U.P. La Fe de Valencia

Eva Moya Artuñedo, Doctora en Medicina y Profesora asociada del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Jaime I de Castellón.

Manuel Fillol Crespo, Doctor en Medicina y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital La Plana de Villarreal.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Valoración de los parámetros normales de ecocardiografía fetal en 2D y 3D a lo largo de la gestación” ha sido realizado íntegramente por Doña Sara López Fraile bajo nuestra supervisión. Dicho trabajo está concluido y, en nuestro criterio, reúne todos los méritos necesarios para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación en Valencia a 19 de octubre de 2015.

Fdo Profesora

Fdo Doctor

Fdo Profesor

Eva Moya Artuñedo

Manuel Fillol Crespo

Alfredo Perales Marín

Agradecimientos

Quería agradecer especialmente a mis directores de tesis la inestimable ayuda, colaboración, dedicación y apoyo recibidos en la elaboración de este proyecto y que lo han hecho posible. Muchas gracias por vuestro tiempo y vuestros consejos.

Quería agradecer también la especial contribución a esta tesis de David Hervás, Responsable de la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. El enfoque estadístico ha sido muy importante.

Por último, me gustaría nombrar también a mi familia y amigos, quienes me han transmitido apoyo y ánimo durante este tiempo, siempre necesarios para seguir adelante.

ÍNDICE

<u>CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN</u>	13
1.1 EMBRIOLOGÍA CARDIACA	15
1.2 DESCRIPCIÓN DE LA CIRCULACIÓN FETAL	22
1.2.1 Descripción de la circulación fetoplacentaria	23
1.2.2 Cambios en la circulación fetal al nacimiento	26
1.2.3 Volumen sanguíneo y presión arterial fetales	27
1.2.4 Papel del ductus venoso en la circulación fetal	28
1.2.5 Regulación de la circulación fetal: adaptación a la hipoxia	30
1.3 FISIOLÓGÍA CARDIACA FETAL: CONCEPTOS BÁSICOS	32
1.3.1 Ciclo cardiaco	32
1.3.2 Determinantes del gasto: precarga, postcarga, contractilidad	32
1.4 ECOCARDIOGRAFÍA FETAL.	35
1.4.1 Técnica	35
1.4.2 Normogramas en ecocardiografía	39
1.4.3 Z-score para estructuras cardíacas	41
1.4.4 Aplicaciones del Doppler en ecocardiografía	42
1.5 ESTUDIO DE LA FUNCIÓN CARDIACA FETAL	44
1.5.1 Doppler convencional	45

1.5.2	Modo M	52
1.5.3	Doppler tisular	54
1.5.4	Speckle tracking	57
1.5.5	Técnicas 3D y 4D	58
1.5.6	Resonancia magnética	60
1.6	VALORACIÓN ECOGRÁFICA DE LA CIRCULACIÓN FETAL	61
1.7	CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS	63
1.7.1	Detección intraútero de CC. Importancia	63
1.7.2	Factores de riesgo de CC	64
1.7.3	Frecuencia de las cardiopatías congénitas (CC)	66
1.7.4	Clasificación de las CC	69
1.7.5	Diagnóstico y pronóstico de las CC	72
1.7.5 a	Comunicación interventricular	72
1.7.5 b	Comunicación interauricular	73
1.7.5 c	Tetralogía de Fallot	75
1.7.5 d	Truncus arterioso	77
1.7.5 e	Canal aurículoventricular	78
1.7.5 f	Transposición de grandes vasos	80
1.7.5 g	Anomalía de Ebstein	82
1.7.5 h	Displasia tricuspídea	84

1.7.5 i Estenosis aórtica	84
1.7.5 j Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	86
1.7.5 k Estenosis pulmonar	90
1.7.5 l Ventrículo derecho de doble salida	91
1.7.5 m Ventrículo derecho o izquierdo de doble entrada	91
1.7.5 n Drenaje venoso pulmonar anómalo	92
1.7.5 o Arteria subclavia derecha aberrante	92
1.7.5 p Isomerismo visceral	93
1.7.5 q Focos ecogénicos	94
1.7.5 r Tumores cardiacos	94
1.7.5 s Arritmias	96
1.7.5 t Miocardiopatías	103
1.8 INFLUENCIA DE PATOLOGÍA MATERNA SOBRE EL CORAZÓN FETAL: DIABETES Y GESTACIÓN	106
<u>CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DE TRABAJO</u>	111
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	113
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	113
<u>CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODO</u>	115
3.1 MATERIAL	117

3.1.1 Grupo de gestantes de bajo riesgo	117
3.1.1 a Criterios de inclusión	117
3.1.1 b Criterios de exclusión	118
3.1.2 Grupo de gestantes diabéticas	119
3.1.2 a Definiciones	119
3.1.2 b Criterios de inclusión	119
3.1.2 c Criterios de exclusión	120
3.1.3 Datos epidemiológicos maternos	121
3.1.3 a Presencia de diabetes	121
3.1.3 b Edad media	122
3.1.3 c Índice de masa corporal	122
3.1.3 d Sobrepeso y obesidad maternas	124
3.1.3 e Número de gestaciones previas y tasa de nuliparidad	125
3.1.3 f Antecedentes de abortos	126
3.1.3 g Técnicas de reproducción asistida	126
3.1.4 Datos epidemiológicos fetales y neonatales	126
3.1.4 a Edad gestacional en el momento de la ecografía	127
3.1.4 b Sexo fetal	128
3.1.4 c Pesos neonatales	128

3.1.4 d Patología neonatal	130
3.2 MÉTODO	130
3.2.1 Normas bioéticas	130
3.2.2 Exploración ecográfica	131
3.2.2 a Equipo ecográfico	131
3.2.2 b Técnica de la ecocardiografía	132
3.2.2 c Técnica de medición de la biometría fetal	141
3.2.3 Justificación del tamaño muestral	142
3.2.4 Método estadístico	144
3.2.5 Variabilidad interobservador para los volúmenes cardiacos	145
<u>CAPÍTULO 4: RESULTADOS</u>	151
<u>CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN</u>	193
5.1 Discusión de los resultados	195
5.2 Posibles sesgos y limitaciones del estudio	201
5.3 Aplicabilidad clínica del estudio	202
<u>CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES</u>	205
<u>ANEXOS</u>	209

<u>ANEXO 1</u>	211
- Consentimiento informado para las pacientes participantes en el estudio	
<u>ANEXO 2</u>	213
- Instrucciones del calculador de Z scores	
<u>ANEXO 3</u>	215
- Comparativa entre calculadores de Z scores	
<u>LISTA DE ABREVIATURAS</u>	217
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	221

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 EMBRIOLOGÍA CARDIACA

En un modelo simplificado de la cardiogénesis, se diría que el corazón se forma a partir de la fusión de dos vasos primitivos, y que después se tabica y se divide en 4 cámaras. Pero la realidad es más complicada. Parece que el corazón sigue un modelo de desarrollo modular secuencial, en el que a la estructura primaria, se le van añadiendo secuencialmente diferentes componentes.

La regulación de la cardiogénesis es un proceso complejo, que consiste en cascadas moleculares que controlan la asignación de determinadas líneas celulares a determinadas regiones cardiacas, la migración y proliferación celular, y la muerte celular, hasta conformar los eventos tridimensionales del desarrollo cardiaco (Srivastava 2006). El interés del estudio de la cardiogénesis radica, por un lado, en la comprensión del desarrollo de las cardiopatías congénitas (que son las malformaciones más frecuentes en la especie humana) y por otro lado, en el conocimiento de la programación celular para el desarrollo de terapias regenerativas con células madre.

Las células que darán lugar al corazón derivan del mesodermo. El corazón primitivo se forma en la región cardiogénica del disco embrionario, que es una región en forma de semiluna del mesodermo esplacnopleural, situado en el extremo cefálico del disco (día 14 de gestación) (Buckingham 2005, Garry 2006). El mesodermo cardiogénico está formado por 2 tipos de poblaciones celulares, con diferente expresión génica: unas forman el campo cardiaco primario y otras, el campo secundario. Las células del campo primario darán lugar al tubo cardiaco primitivo y posteriormente formarán el ventrículo izquierdo (VI), la mayor parte de las aurículas y una pequeña parte del ventrículo derecho (VD) (Cai 2003). Las células del campo secundario contribuyen a la formación del VD, los tractos de salida y parte de las aurículas (Kelly 2001, Waldo 2001).

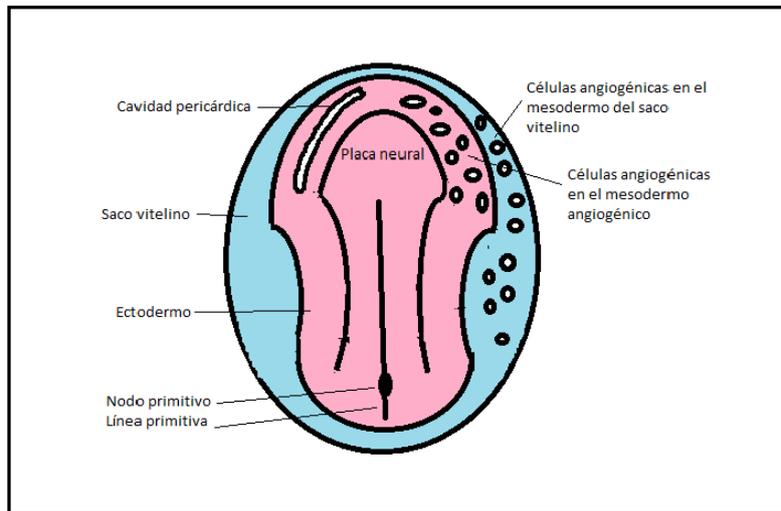


Figura 1: Disco embrionario de 18 días.

En las ramas laterales de la semiluna mesodérmica, se forman acúmulos de células angiogénicas, que dan lugar a los tubos endocárdicos derecho e izquierdo (día 19 de gestación), proceso regulado por las señales enviadas desde el endodermo subyacente. Como su nombre indica, estos tubos están tapizados por endotelio. Al mismo tiempo, en el mesodermo que queda en relación con los tubos endoteliales, se forman las placas miocárdicas, donde se diferencian mioblastos (Larsen 2003).

Como consecuencia del crecimiento cerebral y del plegamiento cefálico del embrión, a principios de la cuarta semana, los tubos endocárdicos se colocan en la línea media de la futura región torácica. Además de la flexión craneocaudal, el embrión también se pliega lateralmente. Esto hace que los dos tubos endocárdicos y sus placas miocárdicas se acerquen a la línea media, se fusionen y formen un único tubo cardiaco primitivo (Sadler 2004).

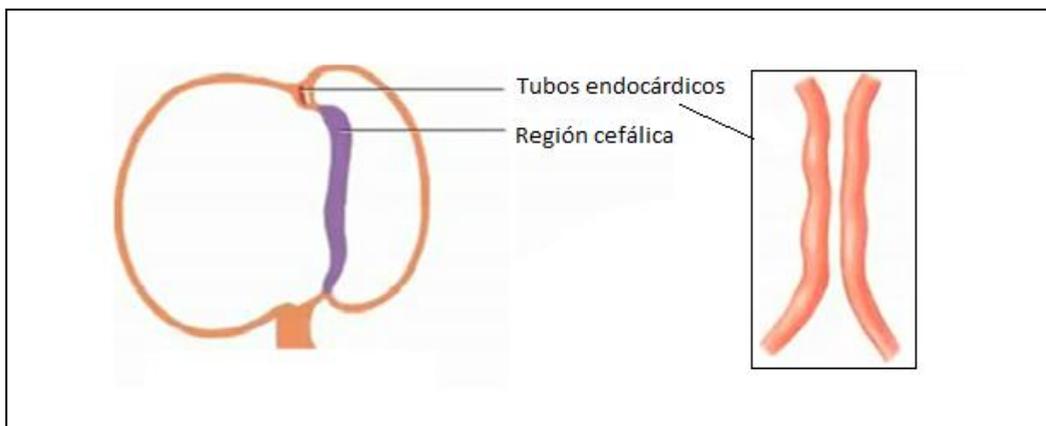


Fig 2: Corte sagital de un embrión en día 19.

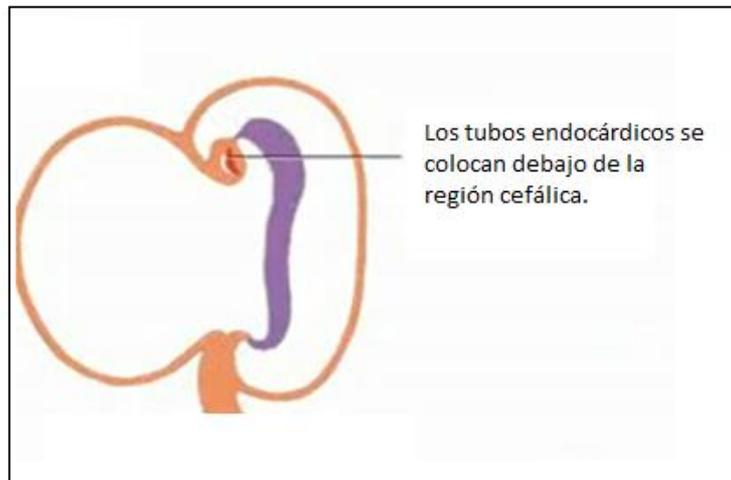


Fig 3: Embrión de día 21.

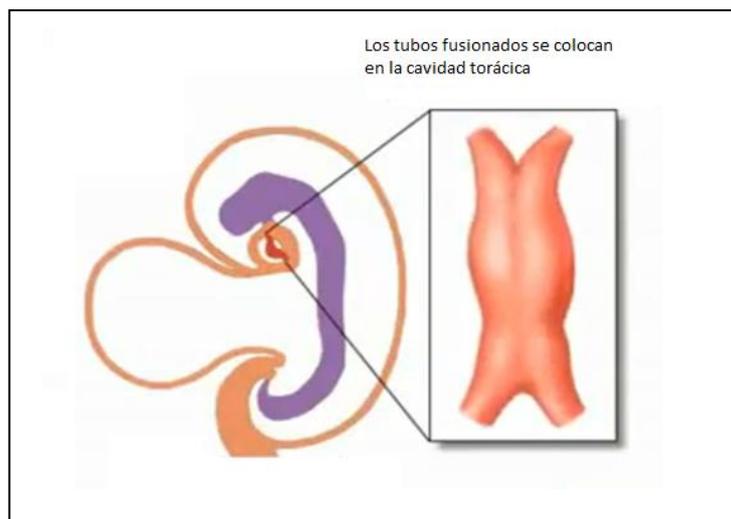


Fig 4: Embrión de día 22.

El tubo cardíaco primitivo consta de 4 capas: el endocardio, el miocardio, la gelatina cardíaca (capa gruesa de matriz extracelular, secretada por el miocardio y que lo separa del endocardio) y el epicardio o pericardio visceral. El epicardio se forma a partir de células mesenquimatosas procedentes del septum transversum que penetran a la altura del polo venoso del corazón (seno venoso). El epicardio dará lugar también a las arterias coronarias.

El tubo cardíaco está situado dentro de la cavidad pericárdica, donde permanece unido a su pared posterior mediante el mesocardio dorsal. A principios de la cuarta semana, este mesocardio se rompe y se crea un seno pericárdico transverso que conecta ambos lados de la cavidad pericárdica. Ahora el corazón queda fijado al pericardio solamente por sus extremos caudal y craneal, que son vasos sanguíneos o polos venoso y arterial.

El tubo cardiaco primitivo recibe el flujo venoso por su polo caudal y comienza a bombear sangre hacia su polo craneal el día 22 de gestación (Männer 2010) . Los tractos de entrada y salida del futuro corazón conectan con los tubos endocárdicos laterales antes de fusionarse y dar lugar al tubo cardiaco primitivo. Las dos aortas dorsales son el tracto de salida cardiaco primario. Se forman en el mesénquima dorsal del disco embrionario, a ambos lados de la notocorda. Se unen a los tubos endocárdicos antes del inicio del plegamiento. Cuando la flexión y crecimiento del polo cefálico empujan los tubos endocárdicos a la región torácica, los extremos cefálicos de las aortas dorsales son empujados ventralmente y de esta manera, forman un asa dorsoventral, llamada primer arco aórtico. Durante la cuarta y quinta semana, se formarán 4 arcos aórticos más en conexión con los faríngeos.

El flujo de entrada de sangre al corazón está formado por 6 vasos, 3 a cada lado. La sangre venosa del cuerpo del embrión es recogida por 2 troncos: las venas cardinales comunes. Éstas se generan por la confluencia de las dos venas que drenan el tronco, (que son las venas cardinales posteriores), y de las 2 venas que drenan la región cefálica (venas cardinales anteriores). La sangre del saco vitelino es drenada a través de las dos venas vitelinas. Por último, encontramos las 2 venas umbilicales, que transportan la sangre desde la placenta hasta el corazón.

Inicialmente, el tubo cardiaco es recto, pero entre la 5ª y 8ª semana, tiene lugar una serie de procesos de incurvación, remodelación y tabicación, que le dan forma de asa primero y que después, transformarán su única luz en las cuatro cavidades cardiacas (Larson 2003) . El proceso de incurvación es hacia el lado derecho (dextroloop). Mientras el tubo cardiaco adquiere forma de asa, van apareciendo zonas dilatadas en toda la longitud del tubo: el seno venoso, la aurícula primitiva, el ventrículo primitivo (dará lugar al ventrículo izquierdo) y el bulbo cardiaco. El extremo inferior del bulbo cardiaco formará el ventrículo derecho, mientras que el extremo superior (el conotronco) dará lugar al cono arterial (que originará los infundíbulos de los ventrículos) y el tronco arterioso (formará la parte proximal de aorta y de arteria pulmonar). Estas zonas dilatadas están separadas por anillos: anillo sinoauricular, anillo auriculoventricular y anillo bulboventricular o interventricular.

El tubo cardiaco se pliega y gira hasta establecer las relaciones espaciales de las futuras cavidades cardiacas. El bulbo cardiaco se desplaza en sentido inferior, ventral y hacia la derecha, mientras que el ventrículo primitivo se desplaza hacia la izquierda. La aurícula primitiva asciende y se coloca detrás del cono arterial y por encima del

bulbo cardiaco y del ventrículo primitivo. Este proceso termina en el día 28. El resto del desarrollo cardiaco consiste en la remodelación de estas cavidades y el desarrollo de los tabiques y válvulas apropiados (Anderson 2014). Para explicar el desarrollo de las aurículas y los ventrículos a partir de la aurícula primitiva y del ventrículo único, se utiliza un modelo de balonización (Christoffels 2004). La fuerza de rozamiento del flujo sanguíneo contribuye a la expansión de determinadas partes del tubo cardiaco.

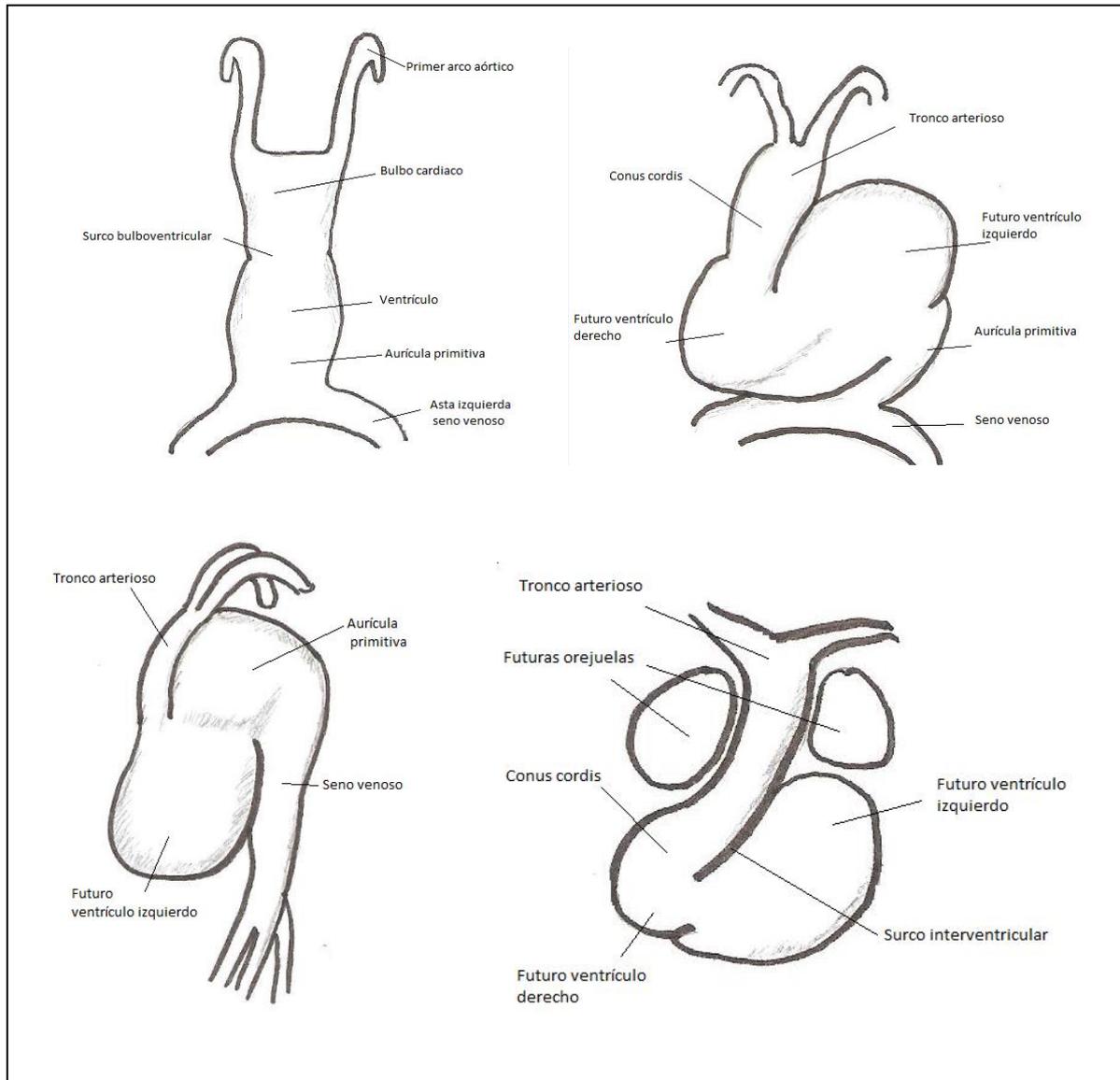


Figura 5: Esquema del giro y plegamiento del corazón

Como hemos comentado anteriormente, la sangre venosa ingresa en el corazón a través de las venas cardinales comunes. Pero conforme se desarrolla el sistema venoso, éste se modifica de tal manera que todo el retorno venoso se concentra hacia el lado derecho, de forma que la sangre procedente de todo el organismo y del cordón

umbilical ingresa en la futura aurícula derecha a través de las venas cavas superior e inferior en desarrollo. El asta sinusal izquierda se transforma en el seno coronario, que drena el miocardio. El asta sinusal derecha y los orificios de las venas cavas se incorporan a la pared posterior de la aurícula derecha, desplazando la mitad derecha original de la aurícula a medida que se forma la aurícula derecha. Al mismo tiempo, surge de la futura aurícula izquierda una vena pulmonar, cuyo tronco se incorporará posteriormente mediante invaginación para dar lugar a la mayor parte de la aurícula izquierda definitiva.

En la quinta semana, se inicia el proceso de división de las aurículas con el crecimiento de los septum primum y secundum (Tardy 2013). El septum primum es fino y membranoso y presenta un orificio llamado ostium secundum cerca del techo de la aurícula izquierda. A la formación y cierre del septum primum, contribuyen las cuatro almohadillas o cojinetes endocárdicos, que son unos engrosamientos del endocardio situados en la periferia del canal auriculoventricular, que se transformarán en tejido fibroso glandular y que dan lugar al septum intermedium, que divide el canal auriculoventricular común en los canales auriculoventriculares derecho e izquierdo. (Armstrong 2004).

Al final de la sexta semana, el septum primum y el septum intermedium se fusionan, dejando una comunicación abierta entre la aurícula derecha e izquierda, que es el ostium secundum.

El septum secundum es grueso y muscular y también presenta un orificio, el foramen oval, que se encuentra cerca del suelo de la aurícula derecha. Los orificios de los septos no están enfrentados, sino que tienen una disposición escalonada: el foramen oval se sitúa en una localización inferior respecto al ostium secundum. La sangre pasa de la aurícula derecha a la izquierda atrevesando los dos orificios escalonados. Esta comunicación entre las aurículas se cierra al nacimiento, por el cambio de presiones a nivel de las aurículas, que se debe al aumento de la perfusión pulmonar y la interrupción del flujo umbilical. Al invertirse la diferencia de presiones en las aurículas, el septum primum es empujado contra el septum secundum.

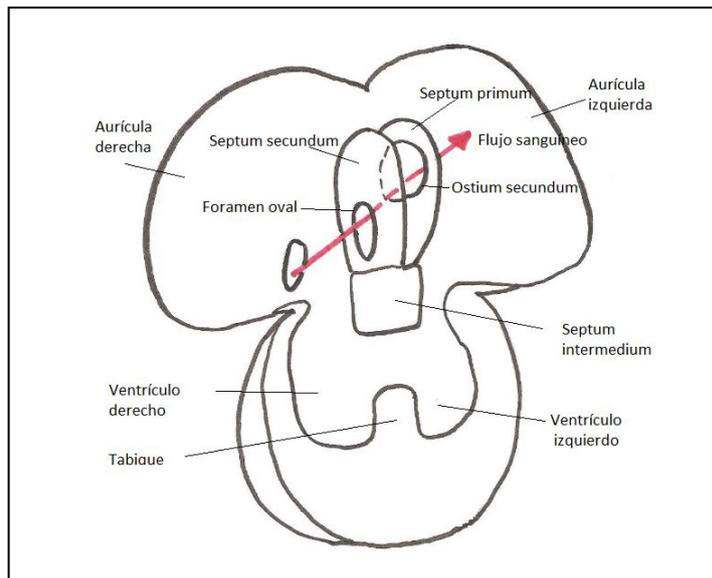


Fig 6 : Tabicación de las aurículas en el feto. La mayor parte de la sangre que llega a la aurícula izquierda pasará a la aurícula derecha a través del agujero oval y del ostium secundum.

Una intensa remodelación alinea los canales aurículoventriculares izquierdo y derecho con sus respectivas aurículas y ventrículos y el ventrículo derecho e izquierdo con sus futuros tractos de salida. Al mismo tiempo, se van desarrollando las válvulas aurículoventriculares mitral y tricúspide (semana 5ª y 6ª) a partir de los cojinetes endocárdicos.

La base del bulbo cardiaco se expande y da lugar al ventrículo derecho y a la vez, se va desarrollando el tabique interventricular.

Por último, durante la séptima y octava semanas, el tracto de salida del corazón, el cono arterial, sufre un proceso de tabicación y división que lo transforma en la aorta ascendente y el tronco pulmonar, que se encuentran separados y dispuestos de forma helicoidal (Sadler 2004). Durante esta fase, varias proyecciones del tronco arterioso originan las válvulas semilunares de la aorta y del tronco de la pulmonar. El septo conotruncal también crece hacia los ventrículos hasta completar la tabicación ventricular.

Los componentes del sistema de conducción cardiaca (nodos sinoatrial y atrioventricular, haz de Hiss y sistema de Purkinje) aparecen durante la 5ª semana y derivan de los mioblastos. Los miocitos tienen capacidad de generar ondas de

despolarización eléctrica (potenciales de acción) de forma espontánea y por tanto, de desencadenar la contracción miocárdica y de transmitirla de célula a célula. Presentan esta capacidad incluso antes de la fusión de los tubos endocárdicos laterales. Los sistemas simpático y parasimpático regulan la frecuencia cardíaca, pero no originan el latido. El latido cardíaco se inicia en la región marcapasos, que tiene un ritmo de despolarización espontánea más rápido que el resto del miocardio. La despolarización se transmite desde el marcapasos al resto del corazón a través de una vía de conducción, que controla la periodicidad y correcta secuencia de la contracción de las distintas regiones miocárdicas (Mikawa 2003). En el tubo cardíaco primitivo, el ventrículo parece ser el marcapasos inicial. Pero, la actividad marcapasos es traspasada a un grupo de células marcapasos en la región sinoauricular, y que forman el nodo sinoauricular (SA) en la válvula venosa izquierda. Un repliegue de tejido llamado cresta terminal (situado a nivel del límite de la orejuela de la aurícula derecha) contiene las fibras que transmiten el impulso del nodo SA hacia un centro marcapasos secundario, el nodo auriculoventricular (AV), que está formado por células procedentes de la almohadilla endocárdica superior. Este nodo AV recibe impulsos del nodo SA y controla el latido de los ventrículos mediante un haz de células especializadas, el haz de Hiss, que envía una rama a cada ventrículo.

1.2 DESCRIPCIÓN DE LA CIRCULACIÓN FETAL

Las diferencias entre la circulación fetal y la circulación postnatal son notables. La circulación postnatal es secuencial: la sangre poco oxigenada de todo el organismo llega a través de las venas cavas inferior y superior a la AD, de ahí pasa al VD, y éste la bombea hasta los pulmones a través de la arteria pulmonar. Posteriormente, la sangre oxigenada de los pulmones llega a través de las venas pulmonares a la AI, pasa al VI y de ahí es distribuida a todo el organismo a través de la aorta y sus ramificaciones. En cambio, en el feto encontramos dos circulaciones en paralelo:

- la del corazón derecho, que presenta menor saturación de oxígeno y procede de cabeza y miembros superiores. El objetivo de este ventrículo es enviar sangre a la placenta para captar oxígeno
- la circulación del corazón izquierdo, con sangre oxigenada de la placenta. La misión de este ventrículo es enviar sangre oxigenada a los tejidos.

A su vez, estas dos circulaciones en paralelo presentan tres puntos de comunicación o shunt (Kiserud 2004): la bifurcación a nivel de la AD (de corazón derecho a izquierdo), el ductus arterioso (que une arteria pulmonar y arco aórtico) y el ductus venoso (que dirige el flujo de la vena umbilical a la vena cava inferior, bypaseando el hígado). Este diseño de la circulación permite:

- asegurar que la sangre con una mayor oxigenación llegue a los órganos con mayores necesidades de O₂: corazón, cerebro e hígado.
- redistribuir el flujo sanguíneo hacia estos órganos en caso de hipoxemia.
- bypasear los pulmones en la vida fetal (ya que no aportan oxígeno)
- cambiar este sistema al nacimiento, permitiendo una mayor vascularización de los pulmones, que se convierten en la fuente de oxigenación del organismo.

Otra diferencia entre la circulación fetal y la adulta es el grado de hipoxemia relativa que presenta el feto. La presión parcial de O₂ en sangre arterial fetal es de 20-25 mmHg, y a pesar de la alta afinidad de la Hb fetal por el O₂, la saturación arterial de O₂ ronda el 60% (Rychik 2004). El feto puede soportar esta situación porque la cantidad de O₂ que llega a los tejidos no sólo depende de la SaO₂, (sino también del flujo aórtico) y porque el consumo de O₂ del feto es menor que en el adulto, ya que no tiene que realizar las funciones de termorregulación ni de la ventilación.

1.2.1 DESCRIPCIÓN DE LA CIRCULACIÓN FETO-PLACENTARIA

La sangre con nutrientes y oxígeno llega al feto desde la placenta a través de la vena umbilical (VU); posteriormente, el flujo sanguíneo bien se distribuye por los sinusoides hepáticos, bien sigue por el ductus venoso (Kiserud 2000) para mezclarse con el flujo de la vena cava inferior (VCI). El flujo de la VCI, antes de su unión con el ductus, se compone del retorno venoso de la región caudal del feto y supone el punto de la circulación fetal con la menor saturación de oxígeno (SaO₂). La VU es el punto de la circulación fetoplacentaria con el mayor nivel de oxigenación.

Tras la unión con el ductus, la sangre conducida por la VCI llega hasta la aurícula derecha (AD). Allí existe una separación del flujo sanguíneo en 2 caminos distintos: la mayor parte de la sangre (2/3 del flujo), con alta SaO₂, atraviesa el foramen oval y

llega a la aurícula izquierda (AI); mientras que la otra parte del flujo (1/3), con menor SaO₂, sigue a través de la válvula tricúspide y pasa al ventrículo derecho (VD). La división del flujo sanguíneo en esos 2 caminos se debe a varios factores (Rudolph 1985, Schmidt 1996):

- la diferencia de gradientes de presión entre ambas aurículas (la presión es mayor en la AD)
- la presencia de la válvula de Eustaquio, situada en la desembocadura de la VCI en la AD, y que dirige el flujo de la VCI hacia el foramen oval
- la disposición escalonada del agujero oval y del ostium secundum (ver sección anterior). La sangre puede atravesar estos 2 orificios cuando el flujo va desde la parte inferior de la aurícula a la parte superior, como el procedente de la vena cava inferior. La cresta dividens (que es el borde del septo interauricular), también contribuye a la bifurcación del flujo en dos ramas.

La sangre que llega a la AI continúa al ventrículo izquierdo (VI), y sale por la aorta para irrigar las arterias coronarias, la cabeza y las extremidades superiores. Esta sangre tiene una SaO₂ del 65%, una de las más altas del feto. Por tanto, vemos que el objetivo de la bifurcación del flujo sanguíneo a nivel de la AD con el paso de la sangre mejor oxigenada a la AI es asegurar una buena oxigenación del corazón y el cerebro. Entre las 10 y 20 semanas, el flujo sanguíneo al cerebro supone aproximadamente el 15% del volumen cardiaco. Este volumen puede aumentar en caso de hipoxemia, gracias a un fenómeno de redistribución vascular (brain sparing) que explicaremos más adelante (Jensen 1999).

La sangre con menor SaO₂ procedente del encéfalo y los miembros superiores llega a la vena cava superior (VCS) y entra en la AD. Allí se mezcla con la sangre oxigenada procedente de la placenta y con la sangre menos oxigenada procedente de los miembros inferiores y del hígado. La sangre procedente de la VCS, al tener un flujo orientado de la parte superior de la aurícula a la inferior, no atravesará el agujero oval ni el ostium secundum, sino que seguirá hasta el VD y después, a la arteria pulmonar.

En vez de dirigirse hacia los pulmones, la mayor parte de la sangre conducida por la arteria pulmonar (90%), continuará por el ductus arterioso hasta la aorta descendente (Crossley 2009). Sólo llega a los pulmones un 10% de la sangre ventricular. Los pulmones no están ventilados en vida intrauterina, precisan poco flujo sanguíneo y su

lecho vascular presenta una resistencia elevada.

Por último, la sangre procedente del VI y del ductus arterioso, se dirigirá por la aorta descendente y el 65% de su flujo llegará a la placenta a través de las arterias umbilicales. El restante 35% irrigará el tronco y la mitad inferior del cuerpo.

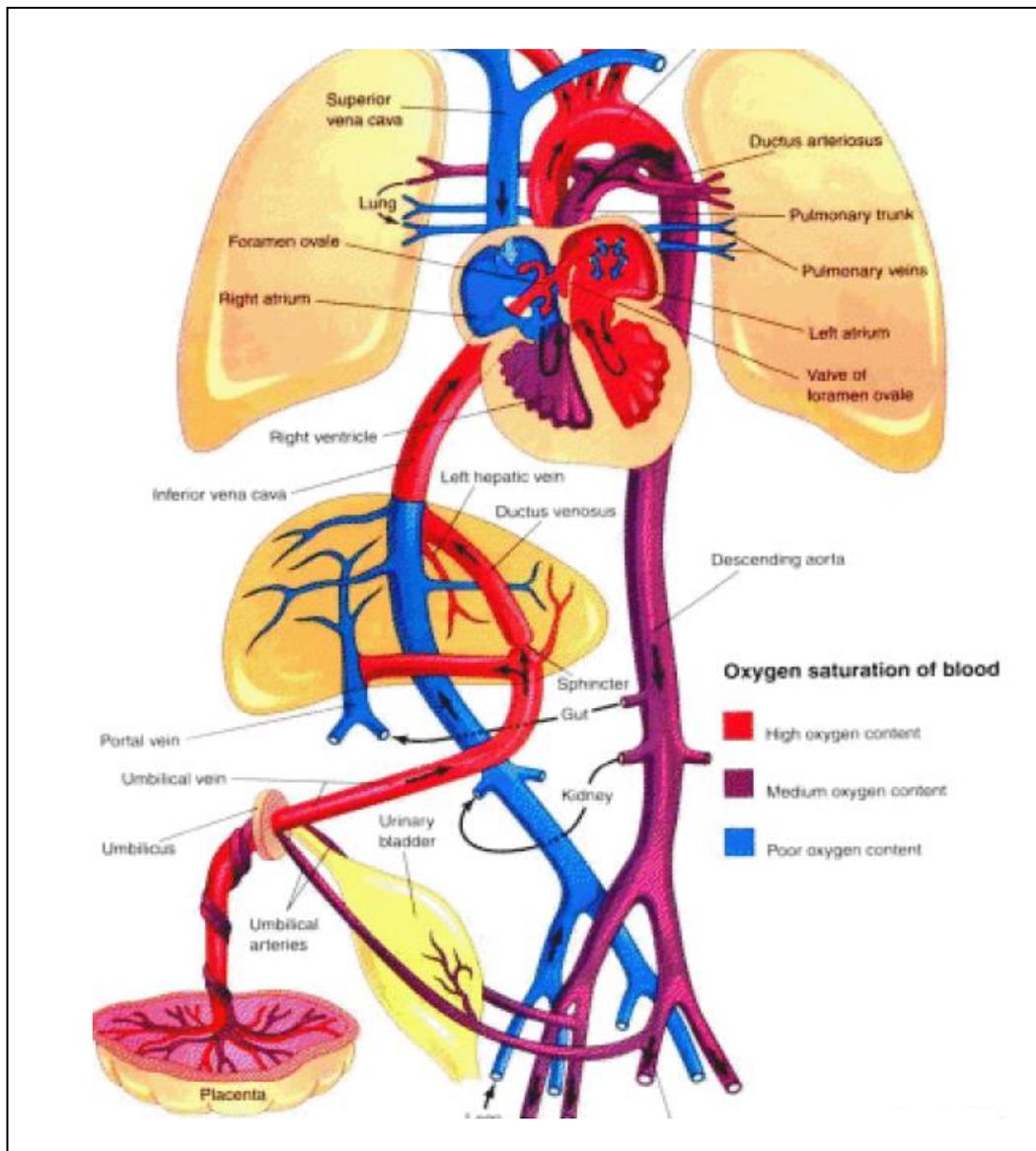


Fig 7 : Esquema de la circulación feto-placentaria. (Extraído de Moore K, Persaud TVN: Before we are born: Essentials of Embriology and Birth defects, 6ª ed Filadelfia, WB Saunders, 2003)

1.2.2 CAMBIOS EN LA CIRCULACIÓN FETAL AL NACIMIENTO

Al nacimiento, cesa el aporte de O₂ de la placenta al cortarse el flujo sanguíneo del cordón umbilical y el neonato inicia la respiración. Esto conlleva una serie de cambios en la circulación fetal, con el cierre de los bypasses circulatorios (ductus venoso, foramen oval, ductus arterioso) y el aumento del flujo sanguíneo pulmonar.

Al desaparecer la placenta, un gran lecho vascular de baja resistencia, aumenta la resistencia vascular sistémica (Heymann 1999). El ductus venoso se cierra de forma pasiva a los 3-7 días tras el nacimiento (Kondo 2001). El cese del flujo sanguíneo a través del ductus, disminuye el volumen sanguíneo que llega al corazón desde la vena cava inferior.

Con las primeras inspiraciones, se elimina el líquido de los alveolos pulmonares y el aire permanece en los pulmones al final de la expiración, lo que se conoce como capacidad residual funcional (te Pas 2008). Con la expansión de los pulmones, disminuye la resistencia vascular pulmonar (van Vonderen 2014). Al iniciarse la respiración y aumentar la p_r parcial de O₂ en la circulación sistémica, también lo hace en la circulación pulmonar, revirtiendo los efectos vasoconstrictores de la hipoxia y aumentando la producción de mediadores vasodilatadores (óxido nítrico, prostaciclina..). La propia insuflación de los pulmones estimula los receptores de estiramiento, que conlleva una vasodilatación refleja del lecho capilar pulmonar.

Como consecuencia de estos dos procesos (la disminución del flujo en la VCI y la expansión pulmonar), disminuye la presión en la aurícula izquierda y aumenta en la derecha, produciéndose el cierre funcional del foramen oval. El cierre anatómico se completa en el 50% de los niños alrededor de los 5 años y permanece permeable en el 30% de la población adulta.

Tras el nacimiento, el flujo a través del ductus arterioso pasa a ser de izquierda a derecha (Crossley 2009). Esto se debe a la caída de la presión en la arteria pulmonar y al aumento de la resistencia vascular sistémica. El ductus arterioso se suele cerrar a las 60 horas postparto en el 90% de los neonatos. El cierre funcional del ductus se produce debido al cese de la producción de ciertas prostaglandinas (PG) sintetizadas por la placenta que contribuían a su permeabilidad (la más importante es la prostaglandina E₂) y al aumento del O₂ en sangre, que es un inhibidor de la síntesis de PG.

El cierre estructural del ductus tiene lugar entre la 4ª y 8ª semana de vida. Ciertas circunstancias (como la hipoxia, la acidosis o ciertas anomalías estructurales) pueden aumentar la resistencia vascular pulmonar e impedir el cierre del ductus.

1.2.3 VOLUMEN SANGUÍNEO Y PRESIÓN ARTERIAL FETALES

El volumen sanguíneo en el feto supone el 10-12% del peso corporal, mientras que en adultos es del 7-8%. (Brace 1993). El contenido sanguíneo fetal se estima en aproximadamente 80 ml/kg de peso y está regulado por la placenta, que contiene un gran reservorio de sangre. Conforme avanza la gestación, el porcentaje de sangre contenido por la placenta disminuye, mientras que va aumentando el porcentaje destinado al feto. El volumen circulatorio placentario es de aproximadamente 115 ml/kg/min a las 20 sem de gestación, y de 65 ml/kg/min a las 40 semanas. El flujo placentario depende de la presión arterial sistémica y de las resistencias placentarias. El estudio de dichas resistencias se utiliza para detectar casos de insuficiencia placentaria.

Otra diferencia importante con los adultos es que el feto es capaz de una regulación y restauración mucho más rápida de su volumen sanguíneo gracias a altas tasas de difusión entre los distintos compartimentos fetales. (Brace 1993).

Mediciones intrauterinas de la presión intraventricular, sugieren que la presión sistémica sistólica fetal es de 15 a 20 mmHg en semana 16 y aumenta hasta 30-40 en semana 28. (Johnsons 2000). No hubo diferencias en las presiones intraventriculares de los dos lados del corazón, aunque sí demostraron distintos comportamientos en curvas de presión/ volumen (Reller 1987). Debido a la presencia del foramen oval y el ductus arterioso, las presiones auriculares, ventriculares y arteriales (pulmonar y aórtica) son idénticas. La presión en las aurículas y la presión telediastólica de los ventrículos son de 2-5 cmH₂O.

En la vena umbilical, la presión sanguínea media medida a través de cordocentesis aumenta a lo largo de la gestación, de 4,5 mmHg en semana 18 a 6 mmHg a término (Ville 1994).

1.2.4 PAPEL DEL DUCTUS VENOSO EN LA CIRCULACIÓN FETAL

El ductus venoso conecta la vena umbilical con la vena cava inferior del feto. El gradiente portocava de presiones acelera la sangre desde 10-22 cm/s a 60-85 cm/s conforme entra al ductus venoso y fluye hacia la VCI y el foramen oval (Bahlman 2000). Como la sangre bien oxigenada del DV es impulsada con gran energía cinética en la VCI, será esta sangre la que presione el foramen oval y entre en la aurícula izquierda, formando así el flujo preferencial de la vía izquierda.

Hacia la mitad de la gestación, el flujo que sigue por el ductus supone el 30% de la sangre de la vena umbilical. Posteriormente, esto se reduce a un 20% a partir de las 30 semanas y hasta el final de la gestación, aunque con grandes variaciones (Kiserud 2000). Los mecanismos de redistribución que se ponen en marcha durante la hipoxemia afectan también al ductus. El diámetro del DV está regulado por control adrenergico (Kiserud 2000) y el vaso, en toda su longitud, se distiende bajo la influencia del óxido nítrico y de prostaglandinas. Otro mecanismo regulador es la viscosidad sanguínea y la presión. La sangre en el ductus venoso fluye a gran velocidad, por lo que presenta propiedades newtonianas, con baja viscosidad. Por el contrario, el hígado presenta un gran diámetro capilar con baja velocidad sanguínea, comportándose entonces la sangre como fluido no newtoniano, con alta viscosidad (y resistencia). De acuerdo con esto, un aumento en la viscosidad por un aumento en el hematocrito, produce un redireccionamiento del flujo de la vena umbilical hacia el ductus venoso, en detrimento del hígado. Una reducción en la presión sanguínea en la vena umbilical afecta más a la perfusión hepática, ya que habrá un mayor paso de sangre hacia el ductus.

El papel del ductus venoso no es relevante en una situación fisiológica normal. El 70% del flujo de la vena umbilical pasa al hígado y este órgano no consume mucho O₂ (sólo reduce un 10% la SaO₂ de la sangre que lo irriga), por lo que las venas hepáticas son unos importantes contribuyentes de sangre oxigenada a la vena cava inferior y la posición y dirección del flujo de estas venas hepáticas hace que esa sangre atraviese el foramen oval y llegue a la AI, formando parte del flujo preferencial de sangre oxigenada. De hecho, la obliteración experimental del ductus tiene escasa repercusión hemodinámica (Rudolph 1999), sólo se ha demostrado que aumenta el factor de crecimiento similar a insulina IGF-2 y un aumento en el crecimiento de los órganos (Tchirikov 2001). También se han descrito casos de agenesia de ductus con fetos con crecimiento normal (Tchirikov 2001), aunque en otros casos se asocia dicha

agenesia con anomalías cromosómicas, malformaciones, hydrops y muerte fetal intrauterina (Volpe 2002, Contratti 2001).

Cuando cobra relevancia el papel del ductus, es en los casos de hipoxemia e hipovolemia aguda y en casos de función placentaria deficiente y crónica. La desviación del flujo de la VU hacia el ductus supone un mecanismo compensatorio importante. El examen con Doppler de este vaso se utiliza para detectar hipoxemia, acidosis, descompensación cardiaca y sirve para determinar el momento adecuado para finalizar una gestación en fetos comprometidos (Baschat 2001, Ferrazzi 2002, Gudmundsson 1997, Kiserud 1994). Una pulsatilidad incrementada, por un aumento en la onda de contracción atrial, refleja un incremento en la contracción atrial y en la presión de llenado al final de la diástole.

Normalmente, el DV se cierra entre 1 y 3 semanas tras el nacimiento, un poco más tarde en prematuros y en casos de hipertensión pulmonar. (Fugelseth 1999).

T. KISERUD AND G. ACHARYA

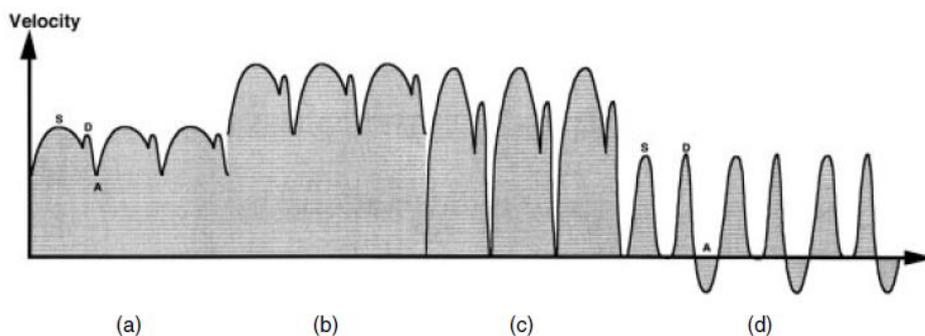


Figura 8: El flujo en el ductus venoso refleja las fases del ciclo cardiaco (a) con un pico durante la sístole ventricular (S), un pico durante el llenado diastólico pasivo (D) y una deflexión durante la contracción atrial (A). Un aumento generalizado de las velocidades (b) refleja un gradiente de presiones portocava aumentado (por ejemplo: enfermedad hepática, anemia..). Una onda de contracción atrial prominente (c) refleja una presión aumentada al final de la diástole (por ejemplo se da en en caso de precarga aumentada o descarga adrenérgico), que se observa frecuentemente en la insuficiencia placentaria. Una situación de mayor deterioro sería una onda A reversa. En caso de hipoxia miocárdica y acidosis, el músculo es menos distensible, causando una dicotomía de las ondas S y D.

1.2.5 REGULACIÓN DE LA CIRCULACIÓN FETAL: ADAPTACIÓN A LA HIPOXIA

Las necesidades de O₂ de cada tejido son diferentes. El feto presenta mecanismos de adaptación a dichas necesidades metabólicas y también a los eventos hipóxicos, regulando las resistencias vasculares de cada territorio y redistribuyendo así el flujo sanguíneo según precise. Los mecanismos implicados en esta adaptación son neutrales y endocrinos (Kiserud 2001):

- liberación de mediadores vasoactivos liberados localmente (óxido nítrico, endotelina, trifosfato de adenosina).
- El eje renina-angiotensina-aldosterona y la liberación de vasopresina. La angiotensina I produce vasoconstricción arterial y liberación de aldosterona. La aldosterona y la vasopresina aumentan la resorción de sodio y agua. De esta forma, este eje aumenta el volumen sanguíneo circulante y aumenta la presión de perfusión.
- La respuesta refleja simpática produce vasoconstricción, elevando la precarga y postcarga ventriculares. Esta vasoconstricción no afecta al cerebro, corazón, glándula suprarrenal ni a la circulación placentaria.

Ante un episodio de hipoxemia, la secuencia sería la siguiente. La hipoxia activa un reflejo vagal mediado por los cuerpos carotídeos, produciendo disminución de la frecuencia cardíaca y una vasoconstricción simpática (Hanson 1997). A continuación, se activa una respuesta endocrina, (liberación de adrenalina y noradrenalina), manteniendo la vasoconstricción (α -adrenérgica), aumentando la frecuencia cardíaca (β -adrenérgica) y reduciendo el volumen sanguíneo circulante, con liberación de renina y aumento de la concentración de angiotensina II. La respuesta activa los mecanismos angiotensina-vasopresina y aumenta las concentraciones de ACTH, cortisol, péptido atrial natriurético y neuropéptido Y. Todos estos mecanismos contribuyen a la redistribución del flujo sanguíneo hacia corazón, cerebro y glándulas suprarrenales en caso de hipoxia (Iwamoto 1993), en detrimento de los riñones, pulmones, tubo digestivo, piel y músculos. Por este mecanismo de redistribución vascular, el feto también disminuye la producción de orina, que se traduce en un oligoamnios.

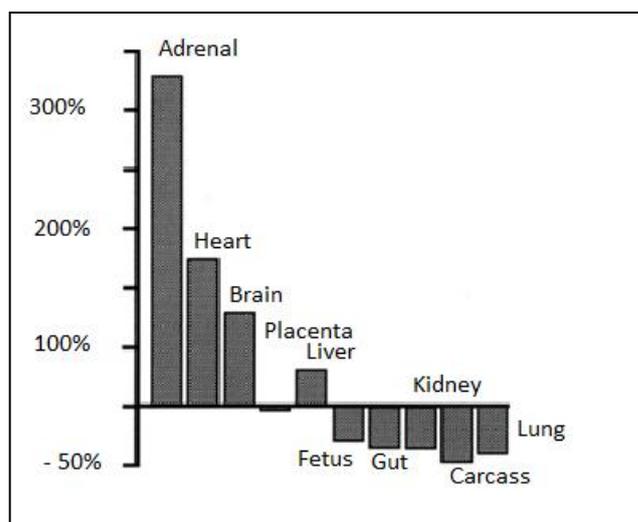


Fig 9: Redistribución del flujo sanguíneo por órganos durante la hipoxia fetal por insuficiencia placentaria. Basado en datos de Jensen A, Roman C, Rudolph AM. 1991. Effect of reduced uterine flow on fetal blood flow distribution and oxygen delivery. J Dev Physiol 15: 309–323

Otros mecanismo de adaptación a la hipoxia son el aumento de la extracción de O₂ por los tejidos (conforme disminuye el flujo sanguíneo a los mismos) y el cese del crecimiento fetal (Hooper 1991). Aproximadamente el 30% del consumo del O₂ en el tercer trimestre de gestación está destinado al crecimiento fetal. Por tanto, su cese ayuda a equilibrar suministro y consumo de O₂ en caso de hipoxia crónica.

Si la hipoxia es crónica y grave, el feto comienza a utilizar la vía anaerobia para obtener energía de la glucosa, mecanismo que genera una acidosis metabólica, con afectación multiorgánica, en especial del corazón. Si se altera la función cardiaca, la muerte fetal es inevitable.

Todos los cambios adaptativos a la hipoxia crónica durante la vida fetal pueden originar cambios en el metabolismo lipídico y en los factores hemostáticos a largo plazo, con influencia en la vida adulta. La epigenética estudia estos factores ambientales que intervienen en la regulación de la expresión génica. Se ha observado que los fetos con restricción de crecimiento, debido a estos cambios adaptativos a la hipoxia, presentan en la vida adulta mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus tipo 2 y muerte por enfermedad coronaria (Barker y Sultan 1995).

1.3 FISIOLÓGÍA CARDIACA FETAL

1.3.1 CICLO CARDIACO

El ciclo cardiaco fetal se compone de 5 fases (Guyton 2011). Las primeras fases conforman la diástole o periodo de llenado ventricular, con el paso de sangre de las aurículas a los ventrículos. Las siguientes fases forman la sístole o paso de sangre desde los ventrículos a la aorta y la arteria pulmonar.

- 1) Fase de relajación isovolumétrica: la diástole comienza después del cierre de las válvulas semilunares, con la relajación isovolumétrica del corazón. Conforme el miocardio del ventrículo se va relajando, no entra ni sale sangre del ventrículo y la presión intraventricular disminuye.
- 2) Diástole temprana: Cuando la presión intraventricular es menor que la auricular, las válvulas AV se abren y comienza el llenado pasivo de sangre de los ventrículos.
- 3) Contracción auricular: al final de la diástole, las aurículas se contraen completando el llenado ventricular. La contracción auricular es un mecanismo que asegura el llenado eficiente del ventrículo independiente de la frecuencia cardiaca.
- 4) Fase de contracción isovolumétrica: los miocitos comienzan a contraerse (sístole), incrementando la presión intraventricular. Este aumento de presión abre las válvulas semilunares, todavía sin producirse cambios en el volumen de sangre que contienen los ventrículos.
- 5) Fase de eyección: cuando la presión intraventricular ha aumentado tanto como para abrir las válvulas semilunares, el miocardio se contrae eyectando la sangre. Conforme disminuye la fuerza de contracción y la presión intraventricular, ésta cae por debajo del nivel de la presión arterial, con lo que se cierran las válvulas semilunares. Las aurículas se llenan durante la sístole ventricular, y así comienza de nuevo el ciclo.

1.3.2. DETERMINANTES DEL GASTO CARDIACO: PRECARGA, POSTCARGA, CONTRACTILIDAD

El volumen de eyección es el volumen de sangre expulsado por el corazón en un

latido. La suma del flujo del VD y del VI se llama flujo cardiaco combinado (FCC). La contribución del VD al flujo cardiaco combinado es mayor que la del VI (flujo VD/ flujo VI = 1,5). Por tanto, en el feto existe una dominancia derecha, ya que la mayor parte del gasto cardiaco (entre 52-65%) procede del VD (Sutton 1994, Mielke 2001). Debido a las resistencias vasculares pulmonares altas, el flujo que llega a los pulmones supone sólo el 10% del FCC. La mayor parte del gasto derecho (75-90%) es desviado a la circulación sistémica a través del ductus arterioso (Rudolph 1985). En el feto, el VD se comporta como el ventrículo sistémico. Al nacimiento, la circulación cambia y será el VI el dominante y el que deba soportar mayores presiones, con lo que sus paredes adquieren un mayor grosor.

El volumen sistólico de eyección aumenta exponencialmente conforme avanza la gestación. El flujo cardiaco combinado (FCC) pasa de 40 ml/min en semana 15 a 1470 ml/min en semana 40. Ajustado al peso fetal, el FCC es de 425 ml/min/kg y se mantiene estable a partir de la segunda mitad del embarazo. La distribución de este FCC sería la siguiente: el 20% es destinado al hígado, el 4% al cerebro, el 3% a las arterias coronarias, el 3% al riñón, el 4% al intestino, el 4% por el pulmón, el 23% por huesos, piel y músculo y el 37% es captado por la placenta (Rudolph 1985, Reuss 1980).

El gasto cardiaco es la cantidad de sangre bombeada por el corazón en un minuto. El gasto cardiaco se calcula multiplicando el volumen de eyección por la frecuencia cardiaca. El gasto cardiaco está determinado por la precarga, la postcarga y la contractilidad (Guyton 2001).

El volumen del ventrículo al final de la diástole se define como precarga. Según la ley de Frank-Starling, la distensión de las fibras musculares ventriculares por un aumento en el volumen ventricular produce un mayor gasto cardiaco. El mayor determinante de la precarga es el retorno venoso. Cuando afluye mayor cantidad de sangre al corazón, las paredes cardiacas se distienden y como resultado, el músculo cardiaco se contrae con mayor fuerza. Pero esta ley tiene un límite, a partir del cual el corazón comienza a fallar, disminuyendo su contractilidad y el volumen de eyección. La precarga fetal se puede alterar por diversas razones, bien por disminución de la capacidad de distensibilidad de sus fibras (miocardiopatías, valvulopatías severas..) o por hipervolemia (fístulas arteriovenosas, grandes tumores, fetos receptores en el síndrome de transfusión feto-fetal.).

La postcarga es la resistencia que encuentra el corazón cuando eyecta la sangre. En el ventrículo derecho, está condicionada por el lecho vascular placentario, pulmonar y del segmento corporal inferior y en el ventrículo izquierdo, por la parte superior del cuerpo fetal. Si la postcarga aumenta, disminuye el gasto cardiaco. La postcarga en el feto se altera en casos de hipoxia crónica, síndrome de transfusión feto-fetal, en las estenosis valvulares, etc. El aumento de la postcarga provocará una hipertrofia miocárdica, para aumentar la masa contráctil.

La contractilidad es la capacidad intrínseca de las fibras miocárdicas para contraerse (Guyton 2001). Es menor en el feto que en el adulto. El corazón fetal tiene una capacidad limitada de aumentar el gasto cardiaco aumentando la presión diastólica de llenado y por tanto, su contractilidad, ya que está trabajando al máximo de su curva de función. La única forma que tiene de aumentar el gasto ante un estímulo adrenérgico es aumentando la frecuencia cardiaca. La contractilidad cardiaca está determinada genéticamente y puede verse afectada en caso de hipoxia. La contractilidad cardiaca condiciona el movimiento cardiaco y su deformación durante la sístole. El movimiento es la distancia que recorre un punto en un determinado tiempo y la deformación es el cambio en el grosor o la longitud de un segmento (determinado por dos puntos). Cuando el miocardio se contrae, todos sus segmentos se deforman, y la base del corazón se mueve hacia el ápex para eyectar sangre.

Orientación de las fibras miocárdicas

La contracción miocárdica es un movimiento tridimensional con tres ejes, longitudinal, radial y rotacional (Anderson 2009), que está así determinado por la distinta orientación de las fibras miocárdicas:

- El movimiento en longitudinal consiste en la contracción de las fibras endocárdicas longitudinales, que son las más alejadas del epicardio (y por tanto, del aporte de sangre), con lo que son las más sensibles a la hipoxia. El movimiento longitudinal es el que más se afecta en las fases iniciales de disfunción cardiaca por hipoxia (Bijnens 2009).
- El movimiento radial es perpendicular al epicardio y está producido por las fibras radiales localizadas en mitad del espesor de la pared ventricular. Este movimiento se altera en las fases más tardías de la disfunción cardiaca (Crispi 2012).
- El movimiento rotatorio viene determinado por la distinta orientación en hélice

de las fibras subendocárdicas y subepicárdicas en el ápex y en la base del corazón. Este movimiento todavía debe seguir estudiado para demostrar su papel intraútero.

1.4 ECOCARDIOGRAFÍA FETAL

1.4.1. TÉCNICA

El estudio del corazón fetal debe realizarse con ecógrafos de alta resolución, que dispongan de Doppler color, Power-Doppler, Doppler pulsado y modo M. El transductor debe ser de 5 a 7,5 MHz. Muchos equipos tienen configurados presets específicos para el estudio del corazón fetal, que determinan automáticamente un campo de imagen reducido, frecuencias altas de ultrasonido y un contraste de imagen aumentado.

La exploración básica del corazón fetal se realiza en 2 dimensiones y consiste en la valoración de los siguientes ítems en los cortes de Yagel (ISUOG 2006, AIUM 2011, Rychik 2004):

1. Determinar el situs y la posición del corazón mediante el corte transversal del abdomen superior y conociendo la posición fetal. Hay que comprobar que el estómago fetal está situado en el lado izquierdo del feto y que el ápex cardiaco está desviado hacia el lado izquierdo respecto al eje antero-posterior central del tórax.



Fig 10 : En el corte de hemiabdomen superior, vemos la situación del estómago.

2. Tamaño, frecuencia y eje cardiacos. Presencia de líquido pericárdico.

El corazón normal suele ocupar un tercio del área torácica. En caso de duda

sobre la normalidad de su tamaño, se puede calcular el índice cardiotorácico, dividiendo el perímetro torácico entre el perímetro cardiaco. El índice normal es de $0,55 \pm 0,05$. La frecuencia cardiaca fetal debe oscilar entre 120-160 latidos por minuto. El eje del corazón suele estar desviado $45^\circ \pm 20^\circ$ hacia la izquierda. La visualización de líquido pericárdico rodeando al corazón se considera una variante de la normalidad cuando la cantidad de líquido es escasa y éste rodea principalmente a los ventrículos.



Fig 11: Vemos un corte transversal del tórax fetal, con un corte de 4 cámaras del corazón, donde se mide el perímetro cardiaco y el perímetro torácico. Gestación de 28 semanas.

3. Corte de 4 cámaras:

- Simetría, morfología y posición de las aurículas y los ventrículos.

Hay que comprobar que ambas aurículas son simétricas y que el foramen oval se abre hacia la aurícula izquierda. Podemos observar la entrada de las venas pulmonares en la aurícula izquierda. En cuanto a los ventrículos, también son simétricos y sus paredes no deben estar engrosadas, presentando una contractilidad adecuada. Distinguimos el ventrículo derecho por la presencia de la banda moderadora, que es una banda más gruesa de trabéculas que se observa en el vértice del VD.

- Septos: primum, interventricular y aurículoventricular (AV). Disposición y apertura del las válvulas AV.

Hay que descartar la presencia de defectos en el septo interventricular; para esto, es de utilidad colocar el haz de ultrasonidos perpendicular al tabique

interventricular, obteniendo una vista lateral u horizontal de cuatro cámaras. Hay que comprobar la presencia del tabique interauricular, el foramen oval debe ocupar un tercio del mismo. El septum primum es aquella porción del tabique interauricular situada entre el foramen oval y la cruz del corazón.



Fig 12 : Gestación de 20 semanas. Comprobación de la integridad del tabique interventricular en un corte horizontal del corazón, mediante Doppler color.

Es importante también observar la integridad de la cruz cordis durante todo el ciclo cardiaco. Las válvulas AV (tricúspide y mitral) deben ser independientes y deben moverse libremente. La válvula tricúspide se inserta un poco más hacia el apex en comparación con la válvula mitral. Se puede detectar con Doppler color el flujo sanguíneo a través de las válvulas. La válvula tricúspide posee inserciones en los músculos papilares, que se encuentran en la superficie del septo IV, en el apex y en la pared libre del ventrículo derecho. En cambio, los músculos papilares de la válvula mitral sólo se insertan en la pared libre del ventrículo izquierdo. En una malformación compleja, estas inserciones pueden ayudar a identificar el ventrículo derecho del izquierdo, ya que la válvula mitral se asocia siempre con ventrículo izquierdo y la tricúspide, con el derecho. En el último trimestre de gestación el anillo valvular de la tricúspide puede ser un poco más grande que el de la mitral.

4. Tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI): Observamos el origen de la aorta en el ventrículo izquierdo. La aorta presenta un trayecto de izquierda a derecha y se cruza con la arteria pulmonar. El calibre de ambos vasos es similar. Hay que comprobar la continuidad de la pared aórtica con el septo interventricular y

la apertura normal de la válvula aórtica. Para verificar que el vaso que se origina del ventrículo izquierdo es la aorta, se puede buscar en el corte del arco aórtico, la salida de los tres troncos supraaórticos, aunque este corte no sería necesario para la ecocardiografía básica.



Fig 13: Gestación de 20 semanas, corte horizontal del corazón. Observamos la continuidad septoaórtica.

5. Tracto de salida del ventrículo derecho (VD): Observamos el origen de la arteria pulmonar en el VD, y su trayecto, que discurre en dirección antero-posterior y que se cruza con la aorta. Identificamos a la arteria pulmonar como tal, porque se bifurca en dos ramas. Hay que observar un cierre y apertura normal de la válvula pulmonar.
6. Corte de 3 vasos: en un corte transversal a la altura del mediastino superior, se puede observar la arteria pulmonar (que es más anterior y está más hacia la izquierda que el resto), la aorta y la vena cava superior (que es el vaso más posterior y más hacia la derecha). El vaso con el mayor diámetro es la pulmonar y el menor, es el de la VCS. La tráquea se sitúa a la derecha de la aorta. El ductos arterioso y el istmo aórtico convergen en forma de V y se puede comprobar con Doppler color, el flujo anterógrado en ambos vasos.



Fig 14: Gestación de 20 semanas. Corte de 3 vasos.

1.4.2 NORMOGRAMAS EN ECOCARDIOGRAFÍA

Es imprescindible para lo ecografistas disponer de tablas de normalidad para las distintas estructuras cardiacas. En el corte de cuatro cámaras, se pueden medir el ancho de las aurículas, de las válvulas aurículoventriculares, el ancho y largo de los ventrículos y el grosor de las paredes ventriculares y del tabique interventricular (IV). Los orificios de las válvulas AV tiene un tamaño similar y se pueden medir a la altura de los anillos valvulares y en diástole. El espesor de las paredes ventriculares y del tabique IV se mide en la mitad de la cavidad y el ángulo de insonación de los ultrasonidos respecto al tabique IV debe ser aproximadamente 45 grados. El ancho de las válvulas aórtica y pulmonar se miden en diástole, con las válvulas cerradas y en los cortes correspondientes de los tractos de salida.

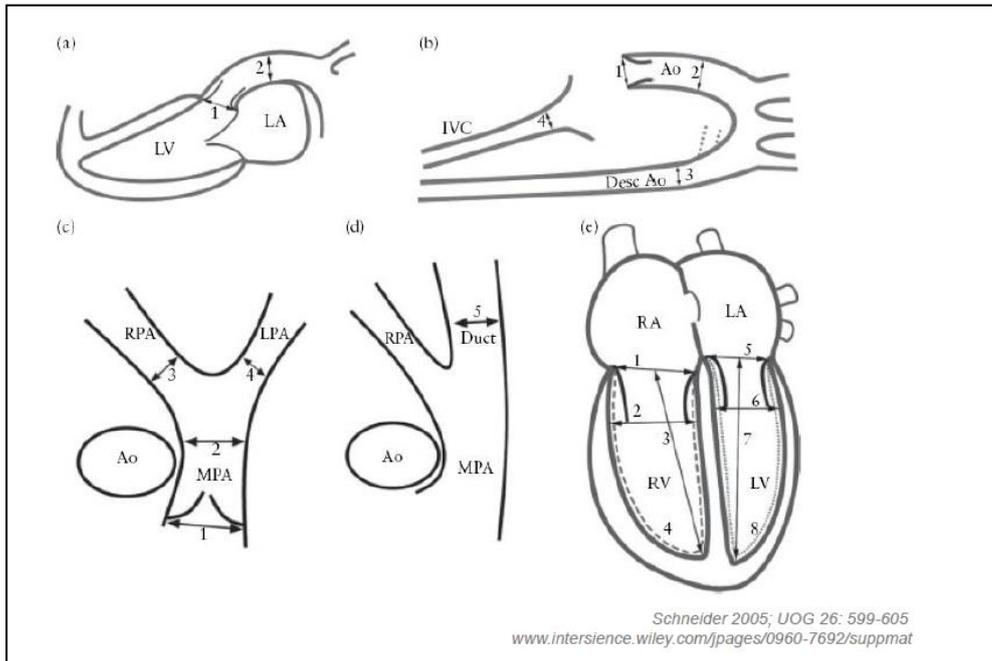


Fig15: Técnica de medición de estructuras cardíacas. A) Tracto de salida del ventrículo izquierdo: medición a nivel de la válvula aórtica (1) y de la aorta ascendente (2). B) Arco aórtico: mediciones de la aorta ascendente, descendente (3) y de la vena cava inferior (4). C) Tracto de salida del ventrículo derecho: medición de la válvula pulmonar (1), del diámetro de la arteria pulmonar (2) y de las ramas derecha (3) e izquierda (4). D) Medición del ductus arterioso (5) a nivel de la unión con la pulmonar. E) Corte de 4 cámaras medición de las válvulas aurículoventriculares (1,5) y de los ventrículos (2,3 y 6,7). (Figura extraída de Schneider 2005)

En muchas cardiopatías congénitas, se alteran el tamaño de las cámaras cardíacas o de los grandes vasos. No sólo es importante las medidas absolutas de las estructuras cardíacas, sino que también hay que valorar la simetría entre los dos lados del corazón. En realidad, para el screening básico de cardiopatías no es necesario medir las estructuras. Sólo es preciso medirlas en los casos en los que una estructura resulte anormal o asimétrica, y es entonces cuando necesitamos los normogramas, descritos por diferentes autores desde semana 12 a 40 de gestación. (Sharland 1992, Bronhstein 1992, Shapiro 1998 ..) En estos normogramas, observamos que el lado derecho del corazón suele presentar medidas algo mayores que el lado izquierdo. El ratio entre diámetros de aorta/pulmonar es aproximadamente 0,9 a lo largo de la gestación. El ratio entre los diámetros de ventrículos izquierdo/derecho varía desde 1 al inicio de la gestación a 0,84 en semana 40.

1.4.3 Z -SCORE PARA LAS ESTRUCTURAS CARDIACAS

El uso de percentiles para determinar el tamaño y crecimiento de estructuras cardiacas está bien establecido tanto intraútero como para la vida postnatal. Normalmente, los percentiles están adecuados a las distintas edades gestacionales. Pero en el tercer trimestre de gestación, el tamaño fetal puede variar enormemente (Hadlock 1984), con lo que se necesita normalizar el tamaño de las estructuras cardiacas frente a algún parámetro del tamaño fetal. Por eso, se empezaron a usar los Z score. Éstos describen cuántas desviaciones estándar está una observación por encima o debajo de la media.

Para calcular un Z score, se utiliza la siguiente fórmula: $Z \text{ score} = \frac{x - \mu}{\sigma}$,

donde x es la medida observada, μ es la media poblacional y σ es la desviación estándar.

Los Z-score permiten comparar observaciones con diferentes distribuciones normales. Gracias al cálculo de los Z-score, se puede normalizar el crecimiento de estructuras cardiacas de acuerdo con el tamaño fetal en vez de con la edad gestacional. Esto resulta importante en el manejo de las CC. Las CC pueden progresar prenatalmente (Allan 1992, Daubeney 1998). Es importante saber si una estructura cardiaca está manteniendo su crecimiento relativo respecto al crecimiento somático global del feto. La decisión de una intervención fetal vendría dada por la comprobación de un cese del crecimiento de una cámara cardiaca o de un tracto de salida respecto al crecimiento somático global del feto.

En valvulopatías tratadas mediante dilatación con catéter a través de fetoscopia, se puede comparar el crecimiento de las estructuras cardiacas comparando los Z-score de los pacientes tratados versus los no tratados. Esto es mucho más complejo de calcular si se usan percentiles.

Hasta el momento, los estudios sobre valores de referencia de Z score han sido realizados únicamente en población anglosajona (Schneider 2005, Lee 2010) o china (Li 2015). Está descrita la influencia del grupo étnico sobre la biometría fetal y los pesos al nacimiento (Walton 1981, Gardosi 2005, Ogasawara 2009, Merialdi 2014). Se ha observado que las poblaciones china, india y española presentan biometrías menores que la población anglosajona (Figueras 2008). Además, no sólo se trata de

que el peso fetal estimado sea mayor o menor según el grupo étnico materno, sino que la influencia de la etnicidad puede ser mayor o menor según el parámetro biométrico en cuestión. El grupo étnico materno parece tener una influencia mayor en la longitud de fémur que en el diámetro biparietal (Shipp 2001, Kovac 2002). Si el origen étnico tiene influencia en la biometría fetal, no sabemos si podría afectar a las relaciones entre la biometría fetal y los parámetros cardíacos, con la consiguiente repercusión sobre el cálculo de los Z score. De ahí, la necesidad de estudios en población española.

Tampoco se han desarrollado normogramas cardíacos diferenciados por sexo. Sabemos que los fetos de sexo masculino son más grandes que los femeninos; por eso, existen tablas diferenciadas por sexo para los parámetros de la biometría fetal: diámetro biparietal (DBP), perímetro cefálico (PC), circunferencia abdominal (AC) y longitud de fémur(LF). Además, presentan diferentes patrones de crecimiento (Melamed 2013). De acuerdo con esto, el corazón de los fetos masculinos será también de mayor tamaño que el de los fetos femeninos. Si las diferencias entre el corazón de los fetos masculinos y los femeninos se deben únicamente a diferencias en la biometría, presentarán los mismos Z-score. Pero si el sexo tiene alguna influencia sobre el tamaño de las estructuras cardíacas independiente de la biometría, se requerirán tablas de Z-score diferenciadas por sexo. Otras estructuras fetales se valoran teniendo en cuenta el sexo, como por ejemplo, el ancho de los ventrículos cerebrales.

El cálculo de unos Z-score cardíacos ajustados al grupo étnico materno, al sexo fetal y a determinadas características maternas iría en la línea de los múltiples estudios realizados en los últimos años sobre los normogramas fetales customizados. Parece que estos normogramas son más sensibles y específicos para la detección de patología fetal, sobre todo, de alteraciones del crecimiento, que los normogramas basados en estudios poblacionales (González 2013, González 2014).

1.4.4 APLICACIONES DEL DOPPLER EN ECOCARDIOGRAFÍA

DOPPLER COLOR

Se utiliza para confirmar la presencia de flujo sanguíneo y su dirección (Tutschek 2011). El Power Doppler es una variante del Doppler color, que no indica dirección del

flujo, pero que sirve para identificar vasos de baja velocidad.

El Doppler color resulta de gran ayuda para el estudio del corazón fetal y sus conexiones. Se utiliza para evaluar:

- la función de las válvulas, comprobando la dirección del flujo sanguíneo a su través y descartando la presencia de turbulencias
- la integridad del tabique interventricular
- el foramen oval, con el flujo sanguíneo hacia la aurícula izquierda
- el ductus arterioso y el istmo aórtico, con el flujo anterógrado en el corte de la V
- la entrada de las venas cavas superior e inferior en la aurícula derecha

La presencia de aliasing (mezcla de colores) en un determinado punto indica que la velocidad del flujo está por encima de la velocidad medible, por lo que indica una velocidad elevada anormal.



Fig 16 : Gestación de 20 semanas. Corte de 4 cámaras. Se visualiza con Doppler color el flujo a través de las válvulas AV.

DOPPLER PULSADO

Permite la medición de la velocidad de flujo en un determinado punto en valores absolutos. El Doppler color se utiliza antes que el pulsado para identificar más fácilmente el flujo a través de la estructura a estudio y ver si la velocidad está

anormalmente elevada.

Cada vaso o válvula que podemos estudiar con el Doppler pulsado, presenta una onda de velocidad de flujo distinta (Crispi 2012), con una morfología característica y con unos valores máximos concretos.

MODO M

La principal utilidad del Modo M es la evaluación de la secuencia de contracción auricular y ventricular, que resulta de gran ayuda sobre todo en las arritmias cardíacas. Otras aplicaciones son la medición de estructuras cardíacas y la estimación de la función del ventrículo izquierdo (Godfrey 2012).

Cuando queremos comprobar la secuencia de contracción auriculo-ventricular, debemos colocar el transductor de tal forma que la línea del Modo M atraviese la pared ventricular y la auricular o la pared auricular y la válvula aórtica. Cada contracción auricular debe ir seguida de una contracción ventricular y el intervalo de tiempo entre ambas es aprox 80-120 milisegundos para un feto con una frecuencia cardíaca de 140 lpm.

Para valorar la función ventricular izquierda, se usaba hace unos años la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo. Resulta difícil en la práctica y es poco reproducible. Lo explicaremos más adelante.

1.5 EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA FETAL

Cuando se empezó a estudiar la función cardíaca fetal, la atención se centró en fetos con patología intrínseca cardíaca, como estenosis valvulares o contractilidad miocárdica reducida. Con el paso del tiempo, estas técnicas están ganando importancia en el control de bienestar de fetos con otras patologías. Causas extracardíacas que pueden condicionar disfunción cardíaca son: la sobrecarga circulatoria (como ocurre en un gemelo receptor en el síndrome de transfusión feto-fetal), la hiperdinamia (por una malformación arteriovenosa), la compresión cardíaca (por una hernia diafragmática o por tumores pulmonares) y la alta resistencia placentaria (retraso de crecimiento con insuficiencia placentaria). El corazón es un órgano central en la respuesta adaptativa a múltiples situaciones patológicas.

El problema de estas técnicas de evaluación de la función cardiaca es que muchas no han sido validadas en su aplicación intraútero, debido a que el estudio invasivo de la circulación fetal no es factible. Por lo tanto, su interpretación debe ser realizada con cautela.

A modo de resumen, las técnicas que se usan para evaluar la función cardiaca fetal y que explicaremos con detalle a continuación, incluyen la medición directa de las dimensiones cardiacas (modo M o B) y de los volúmenes cardiacos (ecografía 4D) para estimar el gasto cardiaco, la medición de los flujos sanguíneos de vasos cercanos al corazón (técnicas Doppler) y los índices indirectos, que se basan en la medición de intervalos de tiempo del ciclo cardiaco o en el movimiento del tejido miocárdico.

1.5.1 DOPPLER PARA LA MEDICIÓN DE FLUJOS SANGUÍNEOS EN VÁLVULAS CARDIACAS Y EN DETERMINADOS VASOS

- Una aplicación interesante del Doppler es la **medición de periodos de tiempo**, entre ellos destacan los tiempos de contracción y de relajación isovolumétricas (Hernandez-Andrade 2012). Se obtiene estudiando con los patrones de flujo de las válvulas AV y los tractos de salida. El tiempo de eyección se corresponde con la duración del flujo a través del tracto de salida, por ejemplo la válvula aórtica. El tiempo de relajación isovolumétrica es el periodo entre el cese del flujo a través del tracto de salida y el inicio del flujo a través de la válvula AV. Sobre todo el tiempo de relajación isovolumétrica es de importancia, ya que se altera en estadíos muy tempranos de disfunción cardiaca. Se pueden valorar estos tiempos de forma individual o de forma global, mediante el índice MPI (Myocardial Performance Index), o Tei index, que es un marcador de la función cardiaca global (Tei 1997, Hernández-Andrade 2005), ya que tiene componente sistólico y diastólico, muy sensible en la detección de disfunción. Se calcula dividiendo la suma de los periodos isovolumétricos entre el tiempo de eyección. El Tei index permite analizar la función de cada ventrículo por separado. Además es independiente de la frecuencia cardiaca y de la estructura ventricular. El Tei index se puede obtener con Power Doppler, Modo M o Doppler tisular. El Tei index se altera en fetos receptores en el síndrome de transfusión feto fetal (Van Mieghem 2009) , en fetos CIR, en caso de hydrops fetal, etc. Hay algunas situaciones patológicas en las que no resulta de utilidad, como la estenosis aórtica severa y la hipertensión pulmonar.



Fig 17 : Tei index o MPI calculado mediante clicks valvulares en el trazado Doppler.

$MPI = (ICT + IRT) \div ET.$

ET, tiempo de eyección ventricular.

ICT, tiempo de contracción isovolumétrica. IRT, tiempo de relajación isovolumétrica.

Extraído de Godfrey ME, Messing B, Cohen SM, Valsky DV, Yagel S. Functional assessment of the fetal heart: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 131–144

El Tei index considera un marcador sensible para la detección precoz de disfunción miocárdica (Cruz-Martínez 2011), aunque poco específico. En la monitorización de los fetos CIR, parece ser un marcador prometedor, ya que se altera precozmente, en los estadios iniciales del compromiso fetal por hipoxia, y lo hace antes que el ductus venoso, cuya limitación es que se altera en los estadios tardíos de deterioro fetal, cuando ya hay acidosis y necrosis miocárdica establecida.

- Las **medidas del flujo** con Doppler en los **tractos de salida del corazón** reflejan la función sistólica. Una forma de estimar el gasto cardiaco izquierdo (ahora en desuso) consistía en multiplicar el área de la sección transversal de la aorta por la integral tiempo- velocidad de la onda Doppler de la aorta. Para el gasto cardiaco derecho, se usaba el área y la onda Doppler de la arteria pulmonar. Había que medir los diámetros internos en sístole de las válvulas aórtica y pulmonar para calcular las áreas de las secciones transversales de estos vasos. Con el Doppler pulsado, se obtenían las ondas de velocidad colocando el cáliper distalmente a la válvula y en el centro del vaso. Este método ya no se usa, porque su reproducibilidad es baja. El problema del cálculo del gasto cardiaco es que se altera cuando la función miocárdica ya está muy deteriorada.

- Los índices Doppler que reflejan la función diastólica son el llenado en diástole temprana/ contracción atrial (ratios E/A) de diferentes válvulas cardíacas y los índices de pulsatilidad de las venas precordiales.

- El estudio del istmo aórtico y los flujos venosos los desarrollamos a continuación.

ÍNDICE E/A DE VÁLVULAS AURÍCULOVENTRICULARES (AV)

Se trata del ratio entre los dos picos de la velocidad de flujo a través de las válvulas AV durante la diástole. La onda E es la primera onda, refleja el llenado diastólico pasivo y depende de la relajación de las paredes ventriculares. La onda A corresponde con el llenado ventricular activo por la contracción auricular, el llamado click atrial (Abuhamad 2009). Estas ondas se obtienen mediante Doppler pulsado, colocando el calíper bien justo encima o debajo de cada válvula AV en un corte de 4 cámaras. En vida intrauterina, la onda A es mayor que la onda E, aunque conforme avanza la gestación, la diferencia entre ambas ondas va disminuyendo progresivamente, porque la onda E va en aumento, mientras que la onda A permanece constante (Fernandez-Pineda 2000).

El ratio o índice E/A es un marcador de función diastólica y permite evaluar cada lado del corazón de forma independiente. Este marcador se altera en diferentes situaciones patológicas. Se puede observar una disminución de este índice en fetos receptores en el síndrome de transfusión feto-fetal (STFF) (Stirnemann 2009). Otros estudios han demostrado un aumento de este índice en fetos con compromiso cardíaco, como fetos con crecimiento restringido (CIR) o fetos con hidrops por malformaciones pulmonares (Mahle 2000, Crispi 2008). La fusión de las ondas E y A en una sola onda monofásica se da en situaciones patológicas con alteración del gasto cardíaco, tales como estenosis aórtica o el STFF y es un marcador de mal pronóstico en los fetos CIR (Makikallio 2008). No se debe confundir este patrón con la fusión fisiológica de ambas ondas en el caso de FCF elevadas (Mori 2001).



Fig 18 : Obtención de ondas E y A de la válvula mitral.

El índice E/A se correlaciona poco con el tiempo de relajación isovolumétrica y con otros índices de flujos venosos, aunque la comparación entre estos tests de función cardíaca es compleja.

ISTMO AÓRTICO

El istmo es el segmento de la aorta situado entre el origen de la arteria subclavia izquierda y el punto de unión del ductus arterioso a la aorta descendente. En el periodo postnatal, tras el cierre del ductus arterioso, es un mero conducto vascular que dirige la sangre desde el arco aórtico a la aorta descendente. En vida intrauterina, juega un papel importante en la regulación de la circulación, contribuyendo al equilibrio adecuado entre la circulación braquiocefálica y la circulación subdiafragmática, que incluye la parte inferior del cuerpo fetal y la placenta (Fouron 2003).

En condiciones fisiológicas, el flujo en el istmo aórtico es anterógrado durante todo el ciclo cardíaco. El volumen y la dirección del flujo aórtico está determinado por la contracción de cada uno de los ventrículos y por las resistencias periféricas vasculares. Durante la sístole, el VI contribuye al avance anterógrado de la sangre a través del istmo. Mientras que la sístole del VD, tiene el efecto contrario. Durante la diástole ventricular, el flujo a través del istmo va a depender de la diferencia de presiones entre la parte superior del cuerpo (incluyendo cerebro) y la parte inferior del cuerpo (incluyendo la placenta) (Fouron 2003). Por tanto, situaciones patológicas que

cursen con un aumento de la postcarga en el VD (por ejemplo, restricción de crecimiento debido a insuficiencia placentaria) o con una disminución de la postcarga del VI (debido a hipoxemia, o por ejemplo a tumores vasculares cervicales), pueden causar un flujo reverso en el istmo durante la diástole. Hay estudios que proponen la velocimetría con Doppler del istmo aórtico como predictor de resultados perinatales y del neurodesarrollo en fetos con restricción del crecimiento (Del Río 2008, Fouron 2005). A pesar de los resultados, hay un cierto escepticismo sobre su uso generalizado por la dificultad técnica de dicha medición, ya que la colocación del cáliper en el lugar adecuado y la obtención de la onda puede ser costosa (Fouron 2009); el istmo es un segmento corto de la aorta y tiene próximas otras estructuras vasculares con las que se puede confundir la onda (como el ductus arterioso o el arco aórtico). Se puede realizar la medición en un corte longitudinal del arco aórtico o en un corte de 3 vasos traquea (corte de la V). El flujo retrógrado durante la diástole en el istmo aórtico es un signo de redistribución en la circulación fetal, indica disminución de las resistencias en la parte superior del cuerpo (sobre todo a nivel cerebral) respecto a las resistencias en la parte inferior del cuerpo y placenta. Un flujo ístmico neto reverso significa que el feto tiene problemas en mantener la oxigenación cerebral (Fouron 1999). Se han propuesto diferentes índices relacionados con las velocidades de flujo en el istmo, pero lo importante es comprobar la existencia de flujo reverso diastólico y el flujo neto reverso, y para ello, son suficientes el índice de pulsatilidad y de resistencia y los cambios en la forma de la onda de velocidad de flujo, apreciables a simple vista (Acharya 2009).



Fig19 : En la primera imagen, observamos un corte longitudinal del arco aórtico, donde el asterisco señala el istmo aórtico. En la segunda imagen, observamos la onda de velocidad de flujo del istmo aórtico. La flecha señala la incisura típica de esta onda, al final de la sístole. Extraído de Acharya G. Technical aspects of aortic isthmus Doppler velocimetry in human fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(6): 628–633.

El estudio del istmo aórtico es un parámetro prometedor en la monitorización de los fetos CIR. Se pueden apreciar cambios en la onda de velocidad de flujo del istmo antes de que se altere la arteria umbilical (Sonesson 1997) o el ductus venoso (Rizzo 2008), por lo que es un parámetro sensible para la detección de estadios precoces de hipoxemia fetal, cuando todavía no ha habido una descompensación cardiaca. Se ha demostrado la relación entre el aumento de las resistencias a nivel del istmo y la obtención de resultados perinatales adversos a corto plazo y de morbilidad neurológica a largo plazo. Se necesitan todavía más estudios para consolidar su utilidad en la práctica clínica.

FLUJOS VENOSOS

Las venas que preceden a la aurícula derecha (AD) reflejan los gradientes de presión en el interior de la misma a lo largo del ciclo cardiaco (Godfrey 2012). Estas venas son el ductus venoso, la vena cava inferior, las venas hepáticas y las venas pulmonares. Estos vasos presentan una onda pulsátil de flujo, cuyos puntos de presión más altos coinciden con los momentos del ciclo cardiaco con bajas presiones auriculares y cuyos puntos de presión más bajos corresponden con altas presiones a nivel auricular. La excepción es la vena umbilical, que deja de presentar un flujo pulsátil al final del primer trimestre (Rizzo 1992).

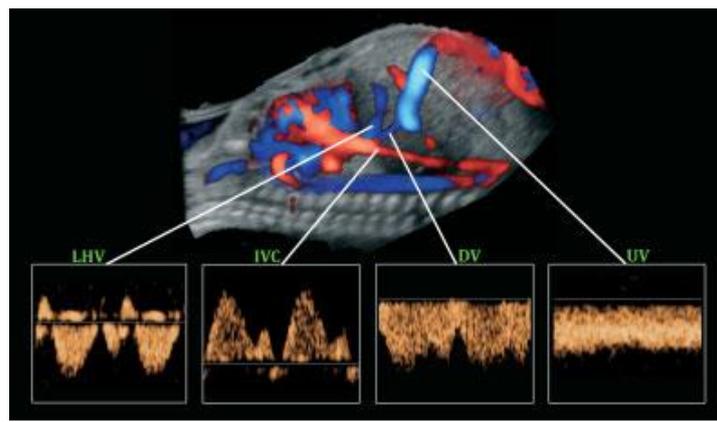


Fig 20 : Corte sagital del abdomen fetal, donde se muestran los puntos de medición y las ondas de flujo normales en la vena hepática izquierda (LHV), vena cava inferior (IVC) , ductus venoso (DV) y vena umbilical (UV). Extraído de Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, Valsky DV, Messing B, Shen O, Achiron R. The fetal venous system, part I: normal embryology, anatomy, hemodynamics, ultrasound evaluación and Doppler investigation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 741–750.

La onda de flujo de estos vasos (salvo de la vena umbilical) se compone de los siguientes elementos:

- Onda S: es el punto de mayor flujo, se corresponde con la sístole ventricular, que coincide con la diástole auricular.
- Onda v: relajación ventricular con válvulas AV cerradas y progresivo aumento de la presión atrial.

- Onda D: diástole ventricular temprana, con apertura de las válvulas AV y llenado pasivo de los ventrículos. La presión en las aurículas cae y el flujo venoso se acelera.
- Onda a: contracción atrial. Aumenta mucho la presión atrial y disminuye por tanto, la velocidad del flujo venoso (Baschat 2006).

El signo más significativo en el estudio Doppler de los flujos venosos en caso de disfunción miocárdica es la onda a ausente o reversa. Este hallazgo en la ecografía de la semana 12-14 se asocia en el 25% de los casos con cardiopatía congénita (Maiz 2008). Entre semana 26 y 34, se asocia con muerte intrauterina o neonatal en el 63% de los casos, por lo que es un signo ominoso (Hecher 1995). Además de la onda a, es importante el índice de pulsatilidad del ductus, ya que si está aumentado, es un marcador de disfunción miocárdica.

Otro signo relevante dentro de los flujos venosos es la pulsatilidad de la vena umbilical pasado el primer trimestre, ya que se asocia con disfunción miocárdica, es un marcador de insuficiencia placentaria y se correlaciona con niveles altos de troponinas en el neonato (Makikallio 2000).

1.5.2 MODO M

Se ha utilizado el modo M para estimar el gasto cardiaco, usando la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo. Si realizamos una proyección transversal del ventrículo izquierdo justo debajo del orificio de la válvula mitral, y medimos el diámetro de esa sección ventricular (superficie endocárdica) en sístole y diástole, podemos calcular la fracción de acortamiento (FA)

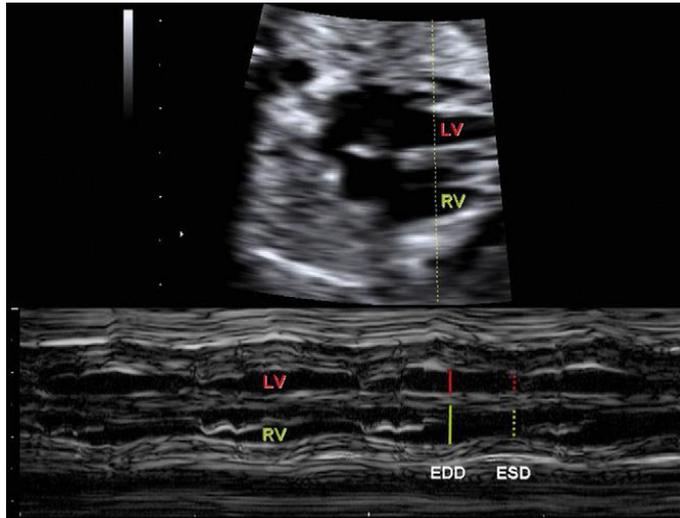


Fig 21 : En un plano de 4 cámaras horizontal, se coloca la línea del modo M perpendicular al septo interventricular, en el punto más distal donde alcanzan las valvas AV. Medimos los diámetros ventriculares al final de la diástole (EDD) y al final de la sístole (ESD). LV: ventrículo izquierdo. RV: ventrículo derecho. Figura extraída de Tutschek B, Schmidt KG. Techniques for assessing cardiac output and fetal cardiac function. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2011; 16: 13-21

$FA = EDD / ESD$, EDD: dimensión al final diástole

ESD: dimensión al final de la sístole.

La fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo oscila entre 28-40% y permanece estable entre las semanas 18 y 40 de gestación. Es correcto aplicar esta fórmula al ventrículo izquierdo, porque sus fibras tienen una disposición circular, pero no para el ventrículo derecho. Este método también fue abandonado.

Con la fracción de acortamiento, se puede calcular la fracción de eyección, mediante la fórmula de Teicholz (Yagel 2009). El inconveniente de esta técnica es que la fracción de eyección se altera en los últimos estadios de disfunción.

Otra aplicación del modo M es medir, en el eje longitudinal del ventrículo, el desplazamiento anular de la tricúspide y la mitral, que parecen ser marcadores sensibles de disfunción miocárdica, ya que reflejan la función/contracción longitudinal (Carvalho 2001).

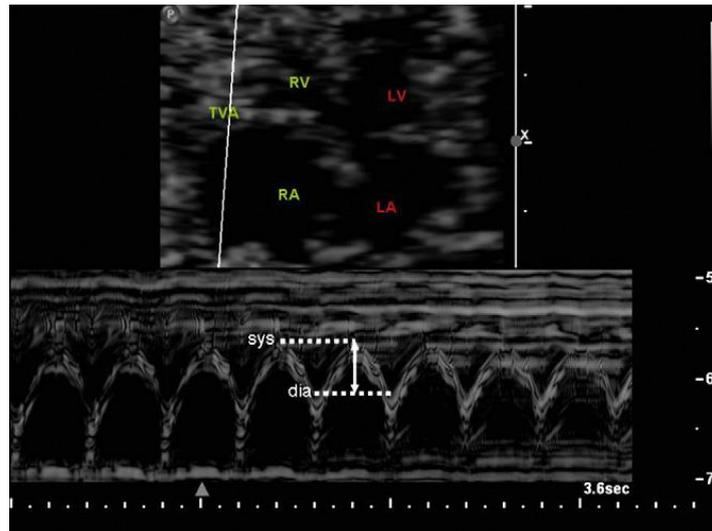


Fig 22: Se coloca la línea del Modo M en paralelo al movimiento de la válvula y se mide el máximo desplazamiento del anillo valvular entre diástole y sístole. Se han descrito tablas de normalidad a lo largo de la gestación para el desplazamiento de la válvula mitral y de la tricúspide. Figura extraída de Tutschek B, Schmidt KG, Techniques for assesing cardiac output and fetal cardiac function. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2011; 16: 13-21

1.5.3 TDI (TISSUE DOPPLER IMAGING): DOPPLER TISULAR Y DEFORMACIÓN DEL MIOCARDIO

Se refiere a la aplicación del Doppler a la medición del movimiento del propio miocardio (en vez de a los flujos sanguíneos), permitiendo calcular el grado de deformación del mismo y la velocidad de deformación (tasa de deformación o *strain rate*). Se puede usar para evaluar las velocidades a nivel de los anillos valvulares y de segmentos del miocardio. Esta técnica permite obtener, en un análisis en diferido, parámetros de deformación de diferentes segmentos miocárdicos y su interacción con segmentos vecinos. El movimiento del anillo mitral y del anillo tricuspídeo respecto al ápex cardiaco refleja la contractilidad longitudinal del miocardio (Ho 2006). Tanto los picos de velocidad de los anillos valvulares (que reflejan el movimiento miocárdico) como las tasas de deformación a nivel de diferentes segmentos en el propio miocardio, se consideran marcadores sensibles de disfunción miocárdica. Existen tres variantes del Doppler tisular:

- el Doppler tisular pulsado (DTP) para la velocidad de movimiento del miocardio
- el Doppler tisular color (DTC), muestra en un mapeo color-codificado los movimientos. Permite calcular la tasa de deformación, que es el cambio en la longitud de las fibras miocárdicas por unidad de tiempo.
- el modo M tisular (MMT). Medición del desplazamiento longitudinal a nivel de los anillos derecho (TAPSE) e izquierdo (MAPSE) mediante modo M.

La aplicación de la onda pulsada de Doppler tisular (DTP) al estudio del movimiento longitudinal del anillo mitral genera 3 ondas:

- S': la velocidad del movimiento del anillo hacia abajo, en dirección al ápex. Es una onda positiva.
- E': la velocidad del movimiento de diastólico temprano alejándose del ápex, que es una onda negativa.
- A': la velocidad del movimiento del anillo en relación a la contracción atrial. Se trata de una onda negativa.

Se utiliza la nomenclatura prima (') para diferenciarlo de las ondas E y A de las ondas de velocidad de flujo obtenidas con Doppler de las válvulas AV.

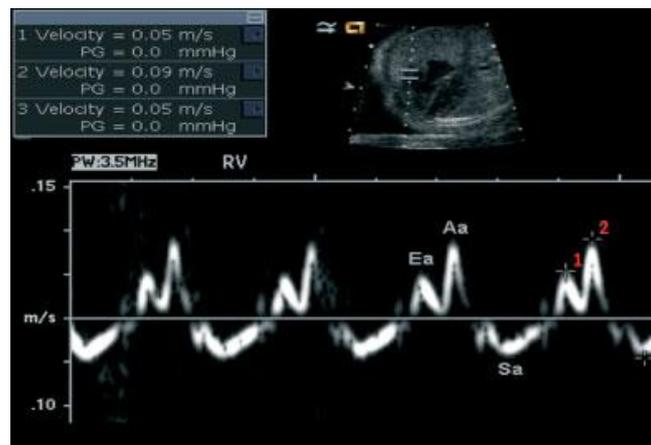


Fig 23 : Doppler tisular pulsado del ventrículo derecho, se muestran las velocidades del tejido en sístole y diástole. Aa: movimiento del miocardio asociado con la contracción atrial. Ea, velocidad del movimiento diastólico temprano alejándose del apex. Sa: movimiento del miocardio hacia el apex. Imagen del Prof Jack Rychik, Extraído de Godfrey ME, Messing B, Cohen SM, Valsky DV, Yagel S. Functional



Fig 24: Imagen de los vectores de velocidad del ventrículo izquierdo. El largo de cada flecha representa la amplitud de la velocidad, mientras que la dirección de la flecha representa el movimiento del miocardio. Imagen del Prof. J. Rychik. Extraído de Godfrey ME, Messing B, Cohen SM, Valsky DV, Yagel S. Functional assessment of the fetal heart: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 131–144

La onda S´ es un marcador de la función sistólica del ventrículo izquierdo, se correlaciona con la fracción de eyección medida en 3D (Park 2010). En modelos experimentales animales, se ha observado cambios en la onda S´ 15 segundos tras el inicio de isquemia miocárdica en modelos animales experimentales (Derumeaux 1998). La onda E´ se correlaciona con la función diastólica. El índice E/E´, que combina un parámetro del TDI con un parámetro Doppler de velocidad de flujo, ha demostrado tener una alta sensibilidad para la detección de disfunción diastólica (mayor que el índice E/A). La onda A´ también ha demostrado ser más sensible que las ondas de velocidad de flujo para detectar la disfunción mecánica atrial. El TDI permite analizar la función miocárdica de cada ventrículo por separado.

A pesar de estas ventajas, el TDI presenta limitaciones en su aplicación intraútero. Sólo puede dar información sobre el área del miocardio estudiada, no sobre la función global de todo el miocardio. También hay que tener en cuenta que es una técnica muy dependiente del ángulo de insonación; por tanto, sólo informará de las áreas que sean

paralelas al ángulo de insonación.

Desde el inicio del uso del TDI en el estudio del miocardio fetal, se han presentado estudios con resultados dispares sobre su utilidad. Algunos estudios mostraron que el TDI como técnica aislada no era capaz de distinguir entre fetos con disfunción cardiaca y fetos normales. Pero si se añadía a otras técnicas (como en el cálculo del ratio E/E' o en la obtención del Tei index) sí que diferenciaba entre los 2 grupos (Aoki 2004). Estudios más recientes, en cambio, han demostrado que el TDI es una técnica más sensible que las velocidades de flujo en las válvulas AV y el Tei index en la detección de disfunción sistólica y diastólica en fetos con restricción de crecimiento (Comas 2010). En resumen, esta técnica está pendiente todavía de ser validada en su aplicabilidad intraútero.

1.5.4 2D SPECKLE TRACKING

Se trata de otra técnica que está en proceso de validación intraútero. Los speckles (“motas”) son marcadores acústicos naturales, que están esparcidos en el miocardio y que están producidos por una interferencia estable de la señal de ultrasonido (Blessberger 2010). Estos marcadores son identificados y sus posiciones son anotadas en cada fotograma de un cine loop. Las vectores de velocidad de cada marcador son calculados y así se puede determinar la deformación y la velocidad de deformación para cada segmento y para toda la cámara cardiaca.

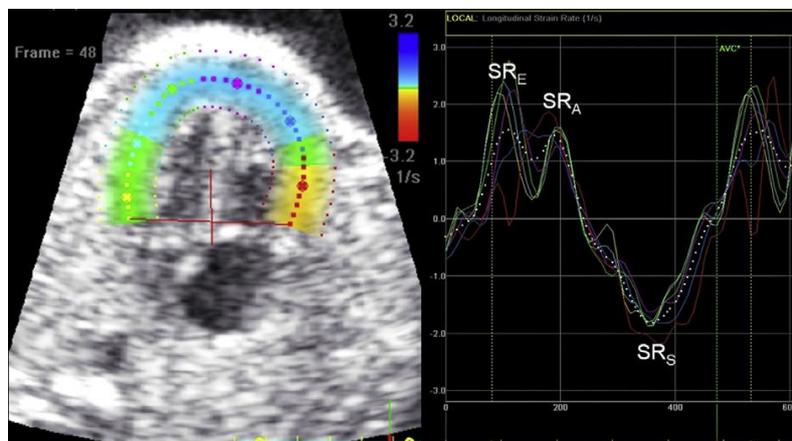


Fig 25: Deformación miocárdica utilizando Speckle tracking., de un corazón fetal en

semana 32. En el panel de la izquierda vemos cómo el movimiento de la pared ventricular es rastreado durante el ciclo cardiaco. Se calcula el alargamiento y acortamiento durante diástole y sístole de cada segmento individual. En el panel derecho se observa el análisis cuantitativo regional y global de las tasas de deformación. Figura extraída de Tutschek B, Schmidt KG, Techniques for assesing cardiac output and fetal cardiac function. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2011; 16: 13-21

1.5.5 TÉCNICAS EN 3D Y 4D

El interés de la estimación de los volúmenes cardiacos es por un lado, conocer una medida cuantitativa anatómica del corazón, que nos puede ayudar en caso de sospecha de cardiopatía congénita; pero por otro lado, también sirve para calcular el gasto cardiaco fetal y analizar la función cardiaca fetal.

Gasto cardiaco = Volumen sistólico de eyección x Frecuencia cardiaca

Volumen sistólico de eyección = Vol ventricular en diástole – Vol ventricular en sístole

El gold standard para la estimación de volúmenes cardiacos fetales es, al igual que en adultos, la resonancia magnética. El problema es que es una técnica cara y poco accesible, con lo que se idearon distintos métodos para estimar los volúmenes cardiacos mediante ecografía bidimensional. En uno de ellos, se usaba una fórmula matemática que asumía que el ventrículo era un elipsoide (Teichholz 1976). Se medían varios perímetros de distintos cortes horizontales del ventrículo a diferentes alturas a partir de una proyección de 4 cámaras del corazón y con ellos, se calculaba el volumen ventricular.

Posteriormente, se desarrollaron las aplicaciones 3D, que demostraron mayor precisión y mayor reproducibilidad que las técnicas en 2D en estudios en los que se comparaban a ambas con la resonancia magnética cardiaca (Gutiérrez-Chico 2005).

En los inicios de las aplicaciones 3D, se necesitaba un sensor de posición electromagnético unido al transductor del ecógrafo para conseguir una orientación espacial. En estos primeros estudios, las señales Doppler de los tractos de salida, definían el ciclo cardiaco y servían para elegir las imágenes adecuadas para el cálculo del volumen en sístole y diástole (Schiller 1989). Con el desarrollo del software Spatio-

Temporal Image Correlation (STIC) y al añadirlos a las técnicas en 3D, es posible en la actualidad disponer de datos de la función y anatomía cardiaca a tiempo real (4D). El software STIC permite captar los volúmenes cardiacos en movimiento, realizando un barrido del corazón y generando una reconstrucción del ciclo cardiaco con datos volumétricos, para poder medir los volúmenes en el momento del ciclo cardiaco que nos interese y en diferido, bien de forma manual, bien con métodos semiautomáticos con otros software, como el VOCAL (Virtual organ Computer –Aided Analysis). En el método manual (Uittenbogaard 2009), se realizan cortes del volumen ventricular separados por 1 mm con la reconstrucción multiplanar y se traza manualmente el contorno ventricular de esos diferentes cortes. Se aplica la fórmula matemática de Simpson y se calcula el volumen. El software VOCAL permite medir un volumen determinado reconstruyendo planos alrededor de un eje central fijo. VOCAL tiene la opción del modo invertido, que diferencia las áreas rellenas de líquido (color negro) del tejido (color gris) e invierte su representación en colores.

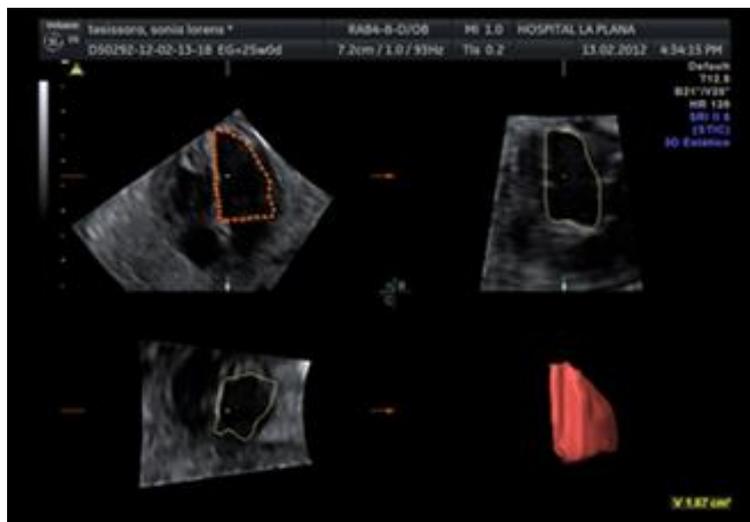


Fig 26 : Gestación de 25 semanas. Volumen del ventrículo izquierdo obtenido a partir de una captación STIC y posterior volumetría con VOCAL.

Ya se han descrito curvas de normalidad para los volúmenes y gasto cardiacos desde la semana 12 a 32 de gestación. (Molina 2008). En diversos estudios, parece que las técnicas en 3D/4D añadidas al estudio de ecocardiografía convencional en población general aumentan la detección de cardiopatías congénitas en un 6% (Espinoza 2010, Yagel 2011, Bennasar 2010).

Además de los volúmenes ventriculares, STIC y VOCAL con modo invertido permiten la estimación de la masa ventricular. El volumen del miocardio se obtiene restando al volumen total del ventrículo el volumen ocupado por líquido. Después, multiplicamos este volumen por la densidad cardiaca fetal (1.050 g/cm^3) y así obtenemos la masa (Messing 2011).

El inconveniente de estas técnicas en 3D/4D es que requieren una larga curva de aprendizaje y que tiene que ser realizadas por expertos. En un futuro, si se desarrollan softwares que realicen las mediciones de forma automática, se conseguirá que sea un procedimiento más reproducible y menos dependiente del operador.

La captación de volúmenes cardiacos puede verse limitada por una serie de circunstancias. Los movimientos fetales, la posición fetal en dorso anterior, la sombra acústica generada por las costillas fetales y la mala transmisión materna pueden dificultar la captación .

1.5.6 RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

La resonancia magnética (RM) ha sido, desde el inicio de su aplicación en la práctica clínica, la técnica de elección para el estudio anatómico y funcional del corazón en vida extrauterina (Reichek 1991). Informa tanto de la función sistólica como diastólica, y permite tanto intraútero como extraútero, el cálculo de los volúmenes ventriculares y su masa, así como la fracción de eyección y el gasto cardiaco. Una ventaja sobre la ecografía, es que la calidad de la imagen de la RM no está limitada por la obesidad materna ni por la presencia de oligoamnios, ni por la edad gestacional (Gorincour 2007, Saleem 2008). Sí que está limitada por los movimientos fetales, hasta el punto de que en ocasiones precisa la administración de sedantes para disminuirlos. Consigue mejor calidad de imagen y resolución que la ecografía. Pero en contraposición, es una técnica mucho más cara, menos disponible y que necesita de personal experto para su interpretación. Otro problema en su aplicación fetal es la frecuencia cardiaca fetal, que al ser alta, puede dificultar la obtención de imágenes. Al margen de estas limitaciones, la RM ha demostrado en diversos estudios su aplicabilidad intraútero (Fogel 2005).

1.6 VALORACIÓN ECOGRÁFICA DE LA FUNCIÓN CIRCULATORIA FETAL

Como hemos descrito anteriormente, la circulación fetal tiene la capacidad de cambiar y adaptarse a diversas situaciones patológicas: hiperdinamia, sobrecarga circulatoria, hipoxia crónica..

La redistribución vascular fetal, que se produce como mecanismo adaptativo a la hipoxia crónica por insuficiencia placentaria, se puede estudiar y objetivar ecográficamente, lo que nos aporta una información valiosa para el seguimiento fetal. Utilizaremos las técnicas Doppler para evaluar los flujos sanguíneos de determinados vasos de interés, como son la arteria umbilical, la arteria cerebral media y las arterias uterinas, entre otros.

El flujo diastólico de la arteria umbilical refleja la resistencia placentaria . En caso de anomalías placentarias (infartos, trombosis, etc), esta resistencia aumenta. El estudio Doppler de la arteria umbilical nos resulta de interés en el seguimiento de los fetos con crecimiento intrauterino restringido (CIR) debido a insuficiencia placentaria, ya que existe una correlación entre las anomalías en el Doppler y la alteración en la circulación feto-placentaria (Baschat 2000) . El Doppler umbilical ha demostrado su utilidad clínica en el CIR, ya que su uso ha contribuido a la reducción de la mortalidad perinatal en estos fetos (Neilson 2000). El índice de pulsatilidad (IP) es el índice del Doppler umbilical más usado y existen tablas de normalidad ajustadas a edad gestacional. No está indicado realizar la medición sistemática del Doppler umbilical en población general (Alfirevic 2015), ya que no ha demostrado utilidad.

El estudio Doppler de la arteria cerebral media (ACM) estima la vasodilatación cerebral adaptativa, ya que refleja el aumento del flujo diastólico arterial a ese nivel. Está indicado como complemento a la medición del Doppler umbilical en los fetos CIR. El Doppler de la ACM alterado anuncia cambios patológicos a corto plazo en la frecuencia cardiaca fetal, por lo que ante este signo, se recomienda seguimiento semanal. Se utiliza el índice de pulsatilidad de la ACM y el índice cerebroplacentario (ICP), que se calcula dividiendo el IP de la ACM entre el IP de la arteria umbilical. El ICP ha demostrado ser más sensible para la detección de complicaciones perinatales que los 2 índices por separado (DeVore 2015). No se ha demostrado que la medición del Doppler de la ACM disminuya la mortalidad perinatal en poblaciones de riesgo y no se recomienda esta medición de forma sistemática en la población general.

Otra aplicación del Doppler en la ACM es la medición de la velocidad de pico sistólico

(VPS) para la detección de anemia fetal. Existe una correlación entre la VPS de la ACM y los niveles de hemoglobina fetal. En caso de anemia, la VPS aumenta debido a una aceleración del flujo sanguíneo intracerebral, ya que se produce una disminución de la viscosidad sanguínea y un aumento del volumen circulatorio (Mari 2000). La medición de la VPS de la ACM está indicada en caso de isoimmunización materna, sospecha de determinadas infecciones fetales (como el Parvovirus B19), síndrome de transfusión feto-fetal, etc..

Otros vasos que resultan de interés para el seguimiento del feto CIR y que hemos explicado anteriormente son el ductus venoso y el istmo aórtico. El estudio Doppler de las arterias uterinas también es interesante, ya que nos informa sobre la calidad de la placentación, para la detección de preeclampsia o de retraso de crecimiento asociado a placentación anómala. No informan sobre hipoxia ni acidosis fetal.

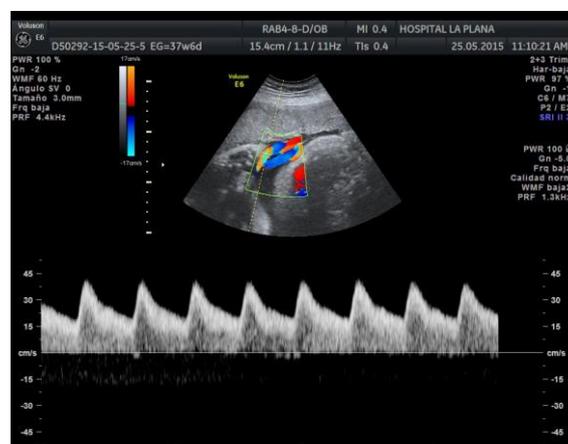


Fig 27 : Obtención de la onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical con Doppler pulsado en un feto de 37 semanas. Con Doppler color, se dibuja el cordón umbilical.

Dentro de la evaluación del bienestar fetal, se incluyen otros ítems ecográficos además de los flujos sanguíneos. Se trata de parámetros incluidos dentro del perfil biofísico fetal, como los movimientos respiratorios, los movimientos groseros, el tono muscular y el líquido amniótico. Estos signos junto con el registro cardiotocográfico, se alteran en caso de hipoxia y acidosis fetales.

1.7 CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

1.7.1 DETECCIÓN INTRAÚTERO DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS.

IMPORTANCIA

En gestaciones de bajo riesgo, la exploración básica del corazón fetal forma parte de la ecografía de la semana 20, en la que se visualiza toda la anatomía fetal y sirve de screening de malformaciones. Entre las semanas 18 y 22, es cuando mejor se visualizan las estructuras cardíacas. En la semana 12, ya se puede estudiar el corazón, pero es difícil técnicamente y mucho menos preciso que en semana 20. Lo interesante de la ecografía de semana 12, es que se pueden medir marcadores indirectos de la función cardíaca. La translucencia nucal aumentada y el ductus venoso alterado (en presencia de cariotipo normal) están asociados con un mayor riesgo de CC. En este caso, y en los grupos de alto riesgo nombrados en la tabla 2, está justificado realizar una ecocardiografía precoz en semana 16. La ecocardiografía precoz puede no detectar lesiones de desarrollo más tardío. Por eso, no sustituye a la ecocardiografía avanzada entre las semanas 20 y 24, indicada en caso de sospecha de CC en las ecografías previas y en los grupos de alto riesgo (Sharland 1992, DeVore 1993, Carvalho 2002, Simpson 2004).

Las anomalías que más se diagnostican son aquellas que se observan en el corte de cuatro cámaras frente a aquellas conotruncales.

Las CC más infradiagnosticadas son la comunicación interventricular, la estenosis aórtica y la tetralogía de Fallot.

La evolución natural de algunas cardiopatías hace que no se puedan diagnosticar hasta el tercer trimestre de gestación, como el cierre prematuro del foramen oval, la estenosis pulmonar con ventrículo íntegro o los tumores cardíacos.

La detección intraútero de determinadas CC tiene una gran importancia, ya que mejora el pronóstico del recién nacido (Bonnet 1999, Tworetzky 2001, Andrews 2001, Franklin 2002, Peake 2015), permitiendo planificar el nacimiento en un centro adecuado para proporcionar de forma inmediata los cuidados postnatales requeridos. Se consigue así un mejor estado hemodinámico del neonato, menor demora quirúrgica, menor tiempo de estancia en UCI y un mejor resultado quirúrgico. En caso de CC severa con pronóstico ominoso, el diagnóstico prenatal permite a los padres la posibilidad de una interrupción legal del embarazo precoz si así lo desean.

El control seriado de una CC ayuda a establecer la evolución de la misma durante la gestación, pudiendo ofrecer la mayor cantidad de información posible sobre un pronóstico postnatal. El problema a la hora de establecer un pronóstico postnatal es que los datos de supervivencia se han obtenido de estudios de neonatos con un diagnóstico postnatal. Por tanto, estos datos están sesgados, ya que no incluyen los casos más graves, que son fetos que mueren intraútero. Los signos que, en general, orientan a un pronóstico fatal son: hidrops, bradicardia, taquiarritmia refractaria a tratamiento, cardiomegalia, anomalía de Ebstein con aurícula derecha dilatada, cromosomopatía asociada, Doppler umbilical ausente o reverso y retraso de crecimiento. Si no vemos estos signos en el seguimiento de una CC, sí podemos aplicar los datos de supervivencia de estudios postnatales.

1.7.2 FACTORES DE RIESGO DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Los grupos de alto riesgo para cardiopatías cardíacas congénitas se especifican a continuación.

Factores de riesgo maternos para el desarrollo de CC fetales:

- Historia familiar de cardiopatías congénitas
- Enfermedades hereditarias: sde de Marfan, sde de Noonan, esclerosis tuberosa, sde de Holt-Oram, enfermedad de Ellis van Creveld, síndrome de delección del 22q11
- Trastornos metabólicos: diabetes, fenilcetonuria, hiperfenilalaninemia
- Exposición a teratógenos: alcohol, antiepilépticos, barbitúricos, litio, ácido retinoico, talidomida, antirretrovirales..
- Exposición a AINEs
- Infecciones durante la gestación: rubeola, citomegalovirus, parvovirus B19, virus coxsackie, toxoplasmosis..
- Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, anticuerpos anti Ro-La positivos...

Factores de riesgo fetales relacionados con CC:

- Translucencia nucal aumentada en la ecografía de semana 12
- Higroma quístico
- Hydrops
- Malformación extracardiaca: vertebral, en las extremidades, atresia duodenal u esofágica, onfalocele, anomalías del primer arco braquial
- Arritmia cardiaca
- Anomalía cromosómica
- Retraso de crecimiento intrauterino (CIR)
- Anomalías en el situs
- Gestación múltiple
- Gestación mediante FIV

Aunque haya grupos de riesgo elevado, hemos de recordar que la mayoría de las CC (90%) aparecen en gestaciones sin ningún factor de riesgo, de ahí la importancia de las ecografías de screening.

El 5% de las CC están asociadas con anomalías cromosómicas en la población pediátrica, mientras que en los fetos, la frecuencia asciende al 40% cuando la anomalía es detectada en semana 20 y disminuye al 13% si es detectada cerca de término, con un riesgo global del 25%. De ellas, la cromosomopatía más frecuente es la trisomía 21 (89%), seguida de la 18 y la 13 (4% respectivamente) y del sde de Turner (1%) (Grech 1999). Por tanto, la detección de una CC supone una indicación para estudio cromosómico y para realizar un estudio ecográfico exhaustivo del resto de la anatomía fetal. Las anomalías extracardiacas se detectan entre el 8 y el 40% de los fetos con CC y las que más frecuentemente se asocian son las músculo-esqueléticas (Eskedal 2004). Los síndromes genéticos se dan en 1- 5% de los afectados de CC, entre ellos destaca el síndrome de microdelección 22q11 (Moore

2004).

Sólo el 2% de las CC están relacionadas con factores externos medioambientales: teratógenos, fármacos e infecciones.

El riesgo de recurrencia después del nacimiento de un hijo con CC es del 2%, aunque algunas anomalías como el ventrículo izquierdo hipoplásico, la coartación de aorta y los síndromes cardioesplénicos tienen una tasa de recurrencia de un 10%. Después del nacimiento de dos gemelos afectados, la tasa es del 10%. Madres con CC tienen un 10% de posibilidades de hijo afecto.

La mayoría de las CC se dan en gestaciones de bajo riesgo, sin antecedentes familiares de CC, ni exposición a teratógenos. Estas CC se deben a alteraciones genéticas esporádicas de novo. Los mecanismos exactos genéticos, epigenéticos y ambientales causantes de CC no son del todo conocidos. Se han descrito determinadas alteraciones genéticas que afectan a moléculas que orquestan el desarrollo cardíaco y que están relacionadas con la regulación de la transcripción de determinados genes, la transducción y la formación de determinadas proteínas cardíacas estructurales. Una determinada mutación puede producir un único tipo de CC, o diversas CC. Las alteraciones genéticas más conocidas están relacionadas con la regulación transcripcional de expresión génica del desarrollo cardíaco: *NKX2-5* (Elliott 2003, Sarkozy 2005), *NKX2-6* (Heathcote 2005), *GATA4* (Tomita-Mitchell 2012), *GATA5* (Wei 2012), *GATA6* (Zheng 2012), *IRX4* (Cheng 2011), *TBX20* (Posch 2010), entre otras. La lista de genes implicados en el desarrollo de CC es cada día más larga.

1.7.3 FRECUENCIA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las cardiopatías congénitas (CC) son las malformaciones más frecuentes en la especie humana (Ferencz 1985) y suponen la principal causa de mortalidad neonatal e infantil (Meberg 2000). Su incidencia se estima entre 4-13 cada 1000 nacidos vivos (Hoffman 2004). La incidencia prenatal de CC es mucho más alta, sobre todo a expensas de lesiones complejas (Meberg 2000, Cuneo 2004, Rosano 2000). En abortos espontáneos, la incidencia es de 20-25-1.000. Las CC se asocian con frecuencia a otras anomalías no cardíacas y a trastornos cromosómicos.

A nivel mundial, nacen 1,35 millones de niños con CC cada año. La prevalencia de CC varía según países y continentes (van der Linde 2011). En Norteamérica es de 8,1 cada 1000 nacidos vivos (Reller 2008), mientras que en Asia es de 9,3 cada 1000 nacidos vivos. Según el grupo Europeo de Vigilancia de Anomalías Congénitas EUROCAT, con datos del 2000 al 2005 (Dolk 2011), con un registro de 3,3 millones de nacimientos, la prevalencia de CC en Europa es de 8 cada 1000 nacimientos, incluidos los nacidos vivos (89,7%), las muertes fetales tardías (1,6%) y las interrupciones voluntarias por anomalía fetal (8,7%). El rango según países varía entre 5,36 y 15,32 por cada 1000. La media en Europa fue de 7,2 cada 1000 nacidos vivos.

Hasta hace unos años, casi un 50% de las muertes por CC ocurrían durante la infancia, pero con los avances en diagnóstico prenatal, técnicas quirúrgicas y tratamientos a largo plazo, la mortalidad infantil ha disminuido a largo plazo. Se estima actualmente que la prevalencia de CC en población adulta es de 3 por 1000 (van der Bom 2012), por lo que actualmente hay 21 millones de adultos con CC a nivel mundial, y se cree que esta población aumenta en un 5% cada año (Brickner 2000).

Tabla nº1 : Prevalencia de CC por cada millón de nacidos vivos según la base de datos CONCOR (van der Bom 2011):

Comunicación interventricular	3570
Comunicación interauricular	941
Ductus arterial persistente	799
Estenosis pulmonar	728
Tetralogía de Fallot	421
Coartación de aorta	409
Canal aurículoventricular	348
Trasposición de grandes vasos	315
Hipoplasia de cavidades izquierdas	266
Truncus arteriosus	107
Ventrículo único	106
Atresia tricuspídea	79
Anomalía de Ebstein	61

1.7.4 CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las CC pueden ser clasificadas de distintas maneras:

- Según su localización: derecha, izquierda, septal, conotruncal, tractos de entrada, de salida..
- Según su repercusión: anomalías mayores o menores
- Según si son cianóticas y por tanto, ductus dependiente o no.
- Según el corte que alteren en la ecocardiografía: anomalías que alteran el corte de cuatro cámaras, el corte de 3 vasos..

Las cardiopatías congénitas más frecuentes son las no cianóticas (83%), frente vs al 17% de las cianóticas. De las no cianóticas, las más frecuentes son la comunicación interventricular (20% de todas las CC), la comunicación interauricular (10-17%) ,y la persistencia del ductos arterioso (10%). El resto de CC son cianóticas (en mayor o menor grado), pero siempre ductus dependientes.

La CC cianótica más frecuente es la Tetralogía de Fallot.

Las CC que alteran el corte de 4 cámaras son:

- Anomalías de los septos: CIV, canal AV.. La CC que más se diagnostica es el canal AV.
- Anomalías con corazón izquierdo hipoplásico: Sde hipoplasia de cavidades izquierdas, atresia mitroaórtica, coartación aórtica..
- CC que cursan con corazón derecho hipoplásico: atresia tricuspídea, estenosis crítica o atresia pulmonar..
- Anomalías de tipo displásico de la válvula tricúspide
- Ventrículo único de doble entrada

CC que alteran el corte de los grandes vasos:

1. Tetralogía de Fallot
2. Transposición completa de grandes arterias
3. Ventrículo derecho de doble salida
4. Truncus arterioso común

CLASIFICACION SEGÚN PRONÓSTICO DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Escalas sugeridas por Allan y Cook (Allan 2010):

La categoría 1 es la de mejor pronóstico y la 10 es la de peor:

- 1: Comunicación interventricular pequeña. Estenosis pulmonar leve
- 2: Comunicación interauricular, ductus arterioso persistente (no detectables prenatalmente). Comunicación interventricular moderada. Válvula aórtica bicúspide.
- 3: CIV grande. Estenosis pulmonar grave. Estenosis aórtica moderada. Tetralogía de Fallot. Transposición de grandes vasos simple/ simple corregida
- 4: Defecto del tabique AV. Coartación de aorta. Doble tracto de salida del VD (algunas formas). Drenaje venoso pulmonar anómalo. Anomalía de Ebstein leve.
- 5: Tronco arterioso común. Tetralogía de Fallot con atresia pulmonar.
Atresia pulmonar con tabique interventricular indemne (algunas formas).
- 6: Estenosis aórtica significativa. Doble tracto de salida del VD.
Transposición de las grandes arterias compleja/ compleja corregida.
- 7: Atresia tricuspídea. Doble tracto de entrada ventricular.
- 8: Atresia pulmonar con tabique interventricular indemne (algunos casos). Atresia mitral. Anomalía de Ebstein grave con cardiomegalia. Estenosis aórtica crítica.
- 9: Síndrome de hipoplasia de las cavidades izquierdas. Isomerismo derecho.

10: Defecto del tabique interauricular con bloqueo cardiaco completo e isomerismo izquierdo. Toda cardiopatía congénita con insuficiencia cardiaca congestiva intrauterina. Disfunción miocárdica con insuficiencia cardiaca congestiva intrauterina.

ESCALA SUGERIDA DE PRONÓSTICO DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DETECTABLES PRENATALMENTE (Allan 2010)

CARDIOPATÍA CONGÉNITA DE BAJO RIESGO: Podría no requerir cirugía o una cirugía de bajo riesgo: Comunicación interventricular.

CC DE RIESGO MODERADO: tasa de mortalidad baja con cirugía, pero con probabilidades de afectar la supervivencia a largo plazo:

Tetralogía de Fallot, transposición de las grandes arterias simple/ simple corregida, canal AV, doble tracto de salida del VD (algunas formas), drenaje venoso pulmonar anómalo total aislado, Anomalía de Ebstein sin cardiomegalia.

CC DE ALTO RIESGO: tasa elevada de mortalidad en la cirugía, probable necesidad de realizar varias cirugías o probable compromiso cardiológico en el adulto joven:

Tronco arterial común

Tetralogía de Fallot con atresia pulmonar

Atresia pulmonar con tabique interventricular indemne (algunos casos)

Doble tracto de salida del VD (algunas formas)

Transposición de las grandes arterias compleja / compleja corregida

Atresia tricuspídea

Doble tracto de entrada ventricular

Atresia pulmonar con tabique interventricular indemne (algunos casos)

Atresia mitral

Síndrome de hipoplasia de cavidades izquierdas

Canal AV con doble tracto de salida del VD e isomerismo derecho

Canal AV con bloqueo cardiaco completo e isomerismo izquierdo

Anomalía de Ebstein con cardiomegalia

Drenaje venoso pulmonar anómalo total con obstrucción o isomerismo

1.7.5 DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LAS CC

1.7.5 a COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR (CIV)

Es la CC más frecuente en la infancia y diagnosticada al nacimiento. 25-30% del total de las CC. Sólo se diagnostican el 5-7%. Puede acompañar a otras CC (50% de los casos). Distinguimos 4 tipos:

- Perimembranosa o membranosa (70-80%), a nivel del infundíbulo del VI, por debajo de la válvula aórtica.
- Muscular 15-20%: en el espesor del tabique, alejada de las válvulas.
- De entrada, entre las 2 válvulas AV <5%, bajo la valva septal de la válvula tricúspide
- De salida o infundibular, a nivel del infundíbulo del VD, por debajo de la válvula pulmonar

Pueden ser múltiples o de trayecto tortuoso; por eso, el tamaño del defecto puede ser difícil de medir.

Durante la evaluación ecográfica, se pueden ver en un corte perpendicular al septo (corte horizontal del corazón) y en el del tracto de salida de la aorta. El Doppler color es de ayuda en el diagnóstico y nos informa sobre la dirección del flujo a través de la CIV. Éste suele ser bidireccional, ya que en ausencia de cardiopatías asociadas, las presiones en ambos ventrículos son iguales. Si el flujo es unidireccional, sospechar obstrucción al flujo (derecho o izquierdo).



Fig 28 : Gestación de 19 semanas. Con Doppler color, se evidencia una CIV

perimembranosa, en tercio proximal del tabique, con flujo turbulento a su través.

La CIV perimembranosa se asocia en un 40% con cromosomopatía fetal (Lee 2015), del tipo trisomía 13, 18, 21 y microdelección 22q11. Dicho riesgo se incrementa si se visualizan otras malformaciones extracardíacas. El defecto del tabique interventricular en el tracto de salida mal alineado sin estenosis pulmonar es típico de la trisomía 18, en especial si se asocia con displasia polivalvular. Las CIV musculares tiene una asociación mucho menor con cromosomopatía, incluso se pone en duda dicha asociación.

Con el avance de la gestación, las CIV suelen crecer, pero también pueden reducirse. Al nacimiento, suelen cerrarse espontáneamente (Xu 2015), sobre todo las que se encuentran en el tabique muscular y son pequeñas, menos de 5 mm. Se suele comparar su tamaño con el de la aorta. Si el defecto corresponde a menos del 50% del diámetro de la aorta, presentan mejor pronóstico. La mayoría no se detectan porque son pequeñas y por tanto, de buen pronóstico. Las que se detectan durante vida fetal son más grandes y más graves. Suelen requerir reparación quirúrgica entre los 2-8 meses de vida. Este procedimiento tiene escasa mortalidad y la tasa de éxito es alta. Los defectos apicales grandes pueden ser más difíciles de abordar y reparar. La intervención consiste en colocar un parche vía cateterismo.

El índice de mortalidad del procedimiento quirúrgico para la reparación de la CIV con un parche es bajo, corresponde a un 3%. La supervivencia es mayor del 95% a los 30 años.

1.7.5 b COMUNICACIÓN INTERAURICULAR (CIA)

Supone el 5-10% de todas las CC. Según el tamaño y el tipo, varía la severidad de los síntomas. Esta cardiopatía está compensada en vida intrauterina. En cambio, en vida postnatal, se producirá un circuito anormal de sangre desde la aurícula izquierda a la derecha, sobrecargando a esta última. Dicha sobrecarga, con el tiempo y dependiendo del tamaño de la CIA, puede afectar retrógradamente al ventrículo derecho y a las arterias pulmonares, llegando a producir cambios estructurales permanentes en estos vasos y ocasionando hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca. Los lactantes y

niños suelen estar asintomáticos: presentan un soplo cardiaco y pueden referir palpitaciones por arritmias cardiacas. Si la CIA es muy grande, puede producir insuficiencia cardiaca congestiva en lactantes, aunque esto es raro. Lo más frecuente es que la clínica aparezca en la edad adulta, produciendo disnea, fatiga, palpitaciones por arritmias.

Existen diversos tipos de comunicación interauricular (Allan 2010):

- CIA tipo ostium primum: Corresponde al 15% de los casos de CIA. Consiste en un defecto a nivel de los cojines endocárdicos, en la parte inferior del tabique interauricular. Se considera una variante parcial de canal AV, en la que los anillos valvulares mitral y tricúspide están diferenciados. Puede diagnosticarse en vida prenatal.
- CIA tipo ostium secundum: Corresponde al 75% de las CIA. Cardiopatía muy frecuente en vida postnatal, se debe a un fallo en el sellado de la válvula batiente sobre el foramen oval. Dicho sellado se produce a lo largo del primer año de vida. Esta cardiopatía no puede diagnosticarse en vida prenatal, puesto que no podemos prever en qué casos no se cerrará correctamente el foramen oval. El defecto del tabique es a nivel central.
- CIA tipo seno venoso: consiste en un defecto en la parte posterior del tabique. Si afecta a la zona posterior y superior del tabique, se trata de un defecto del seno venoso superior y casi siempre se asocia con conexión anómala de la vena pulmonar superior derecha con la VCS. Si afecta a la zona posterior e inferior del tabique, se trata de un defecto del seno venoso inferior y se asocia a una vena cava inferior que drena parcial o totalmente a la aurícula izquierda. Ambos tipos de defectos de los senos venosos son muy poco frecuentes en vida postnatal y es muy raro el diagnóstico en vida intrauterina.
- Aurícula común: muy infrecuente. Ausencia total del tabique interauricular.

Las comunicaciones pequeñas menores de 2 mm, pueden cerrarse espontáneamente. En cambio, si son defectos mayores, se recomienda su reparación en la infancia, para prevenir complicaciones a largo plazo potencialmente irreversibles. Dependiendo del tipo, las CIA pueden cerrarse mediante dispositivos oclusores colocados a través de cateterismo o mediante cirugía abierta, utilizando bien un parche si el defecto es grande o bien una sutura (Kaya 2010).

1.7.5 c TETRALOGÍA DE FALLOT

Consiste en la combinación de CIV, aorta mal alineada con desplazamiento anterior y acabalgamiento en el septo infundibular, estenosis pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho. También se le llama complejo CIV+ aorta acabalgada.

Afecta a 1/ 1000 recién nacidos vivos (RNV) Supone el 9-10% del total de las CC al nacimiento (Perry 1993). Es la CC conotruncal más frecuente. Es la CC cianótica más frecuente.

Se asocia en un 20-30% de los casos con anomalías cromosómicas, en especial las trisomías 21, 18 y 13 y la microdelección 22q11 (Maeda 2000). Un 25-40% de los casos, presentan anomalías extracardiacas (onfalocelo, VACTERL, alteraciones renales, del SNC y musculoesqueléticas).

En la ecocardiografía, el corte de 4 cámaras suele ser normal. El eje cardiaco suele estar desviado a la izquierda (levocardia). Observamos la CIV perimembranosa en un corte perpendicular al septo y veremos la salida de la aorta mal alineada, con acabalgamiento sobre el septo interventricular y dilatación postvalvular. El diámetro de la aorta es mucho mayor que el de la pulmonar. El cruce de la aorta y la pulmonar es normal.

El Doppler color puede facilitar la visualización del acabalgamiento de la aorta. La válvula pulmonar puede estar estenosada, con flujo acelerado a su través ó atrésica, en cuyo caso no habrá flujo anterógrado y en el corte de 3 vasos, veremos el flujo reverso en el ductus arterioso. En los casos más extremos, la válvula pulmonar puede estar ausente.

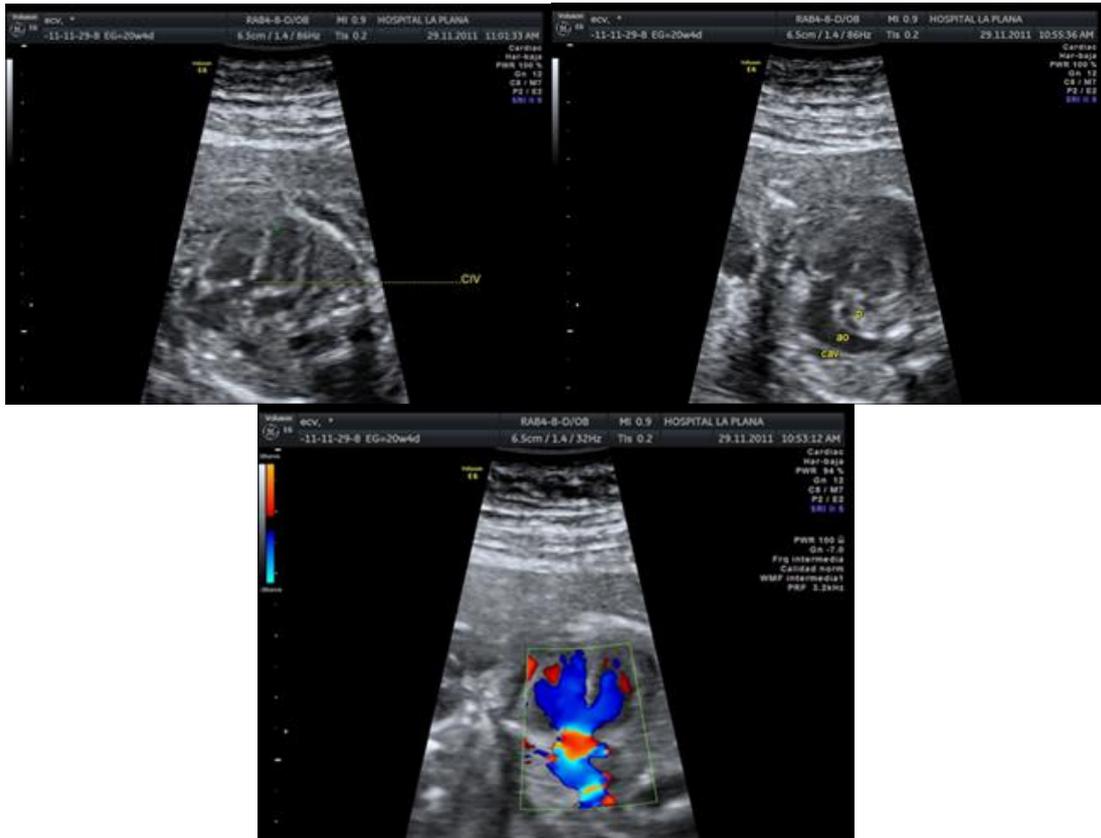


Fig 29-31: Gestación de 20 semanas con tetralogía de Fallot. En la primera ecografía, vemos un corte de 4 cámaras, donde se aprecia la CIV. En la segunda y tercera ecografía , observamos una aorta dilatada que está acabalgada sobre el tabique interventricular. Presenta también una estenosis pulmonar (no visible en estos cortes).

En vida prenatal, no suele producirse insuficiencia cardiaca, gracias a la CIV y a la permeabilidad del ductus arterioso. En vida postnatal, aparece la cianosis al cerrarse el ductus, con hipoxemia y rápido compromiso de la función cardiaca. Por eso, si se ya se conoce la existencia de la CC, al nacimiento es necesario mantener la permeabilidad del ductus con prostaglandinas.

Los casos diagnosticados prenatalmente son más graves que los pediátricos (Chew 2007). El pronóstico viene marcado por el grado de afectación de la pulmonar.

Si las arterias pulmonares y sus ramas tienen un tamaño adecuado y no hay alteraciones cromosómicas ni anomalías extracardiacas, el pronóstico es favorable para la cirugía, con una tasa de mortalidad menor de 2%. Se realiza entre los 3 y 9 meses de vida y se obtienen buenos resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo. Si el feto presenta atresia pulmonar completa o ramas muy hipoplásicas, podría no tener solución quirúrgica o tener una muy baja calidad de vida postcirugía.

La reparación quirúrgica suele realizarse a los 6 meses de vida. Determinados pacientes precisan una primera intervención paliativa al nacimiento, que consiste en la colocación de una prótesis tubular que comunica una arteria subclavia con una arteria pulmonar (shunt sistémico-pulmonar Blalock-Taussig-modificado). La corrección definitiva a los 6 meses de vida consiste en el cierre de la CIV (mediante un parche, canalizando el VI en la aorta), la apertura de la obstrucción subpulmonar y la reconstrucción de las arterias pulmonares si precisa (Bailliard 2009). La supervivencia al año tras la intervención varía según el grado de estenosis pulmonar:

- estenosis: 90% a 30 años
- atresia: 75% a 30 años
- ausencia de válvulas pulmonares: <50%

1.7.5 d TRUNCUS ARTERIOSO

Esta CC se caracteriza por la presencia de un tronco arterial único grande, con válvula única, del que parten aorta, ramas pulmonares y coronarias. La válvula semilunar es única, está engrosada, es displásica e insuficiente (Van Praagh 1965). Suele presentarse con una CIV perimembranosa. En el 10-15% de los casos, el arco aórtico está interrumpido, existiendo una continuidad entre las arterias pulmonares y la aorta torácica a través de un gran ductus arterioso. Es una CC poco frecuente, supone el 0,2% de los casos de CC y tiene una incidencia de 0,03-0,05 casos por cada 1000 nacidos vivos (de Siena 2011).

Las clasificaciones anatómicas se han basado en el origen de las arterias pulmonares desde la arteria truncal.

En el 10-15% de los casos, se asocia con anomalías cromosómicas y microdelección 22q11.

El truncus si no se interviene, presenta una mortalidad del 50% durante el primer mes de vida, con una supervivencia al primer año de vida 10-25%. Los síntomas corresponden al de una insuficiencia cardíaca congestiva con mayor o menor grado de cianosis. La cirugía se suele realizar antes de los 3 primeros meses de vida; si asocia interrupción del arco aórtico, debe realizarse cirugía urgente. En ausencia de defectos

residuales, tras la cirugía, la tasa de supervivencia a 10 años es del 65-70%. La necesidad de reoperar está condicionada por la durabilidad del conducto valvulado (6 meses a 7 años / media 3.7 años), por lo que requieren reintervenciones. Su capacidad de realizar actividades cotidianas y su calidad de vida se verán afectadas por este motivo (O'Byrne 2013).

Los 3 factores de riesgo de mortalidad en la cirugía del truncus son (Chai 2012):

1. Presencia de interrupción del arco aórtico
2. Presencia de insuficiencia severa de la válvula truncal
3. Cirugía posterior a los 6 meses de vida.

1.7.5 e CANAL AURICULOVENTRICULAR (CAV)

Se trata de un defecto en la cruz cordis. En vez de existir 2 válvulas AV, se visualiza un único anillo valvular AV común, con una disposición anómala de los velos. En función de la inserción de los velos valvulares respecto a las crestas septales auricular y ventricular, habrá CIA, CIV o ambas. La válvula suele ser insuficiente, se observa flujo turbulento cuando aplicamos el Doppler color. Distinguimos 2 tipos de canal AV:

1. CAV completo: 1 válvula única con 5 valvas.
2. CAV incompleto: 1 válvula, pero sólo hay CIA tipo ostium primum (ausencia del septum primum). Los anillos tricúspide y mitral están diferenciados.

Un CAV es equilibrado cuando los ventrículos derecho e izquierdo son de tamaño similar y reciben un flujo sanguíneo similar. Un CAV es desequilibrado cuando uno de los ventrículos recibe la mayor parte del flujo y se comporta como un ventrículo único (Cohen 2005). El CAV es la CC más frecuentemente diagnosticada durante el periodo prenatal: 15-20% de todas las CC. Se asocia con una alta tasa de muerte intrauterina, por eso al nacimiento su incidencia disminuye, supone el 4-5% de los diagnósticos de CC. Su frecuencia es de 1/1500 RNV. El canal AV presenta alta asociación con anomalías cromosómicas, el 35-50% de los casos presentan síndrome de Down (Fesslova 2002). También se asocia frecuentemente con otras CC (heterotaxia, Fallot, TGA, coartación aorta, hipoplasia VI..) y con bloqueo AV.



Fig 32 : gestación de 20 semanas. Corte de 4 cámaras, defecto de la cruz cordis: CAV

Los síntomas al nacimiento corresponden con insuficiencia cardíaca congestiva: se produce un cortocircuito desde cavidades izquierdas hacia derechas a través de los defectos de tabicación y una sobrecarga de volumen por regurgitación de la válvula AV común. En ausencia de intervención, se desarrolla de enfermedad vascular pulmonar (Síndrome de Eisenmenger).

La cirugía se realiza preferiblemente antes de los 6 meses de vida. Consiste en el cierre de los defectos de septación mediante parches y la confección a expensas del tejido disponible de la válvula común, de dos válvulas AV independientes.

En ocasiones, ante pacientes con deterioro clínico importante, se prefiere realizar una cirugía paliativa con cerclaje (*banding*) de la arteria pulmonar y tras conseguir una estabilidad clínica, se retira el cerclaje y se realiza la reparación.

La mortalidad en vida intrauterina es alta en los casos de anomalías cromosómicas, heterotaxia y lesiones cardíacas adicionales.

La mortalidad atribuible a la reparación quirúrgica de un CAV equilibrado aislado es < 7% y va a depender de la anatomía (Kaza 2011), estado clínico, edad, grado de hipertensión pulmonar y grado de regurgitación atrioventricular (Atz 2011). Los resultados a medio-largo plazo son buenos, depende en gran medida del grado de competencia de las válvulas AV. Si el canal es desequilibrado, con un ventrículo hipoplásico, los resultados de la reparación quirúrgica son mucho peor que cuando el canal es equilibrado, ya que no siempre se podrá realizar una reparación biventricular (Cohen 2005).

Entre un 10 y un 25 % requieren a largo plazo revisión quirúrgica o reemplazo valvular por disfunción de la válvula AV izquierda (Ginde 2015).

1.7.5 f TRANSPOSICIÓN DE GRANDES VASOS

Se trata de una discordancia ventrículo-arterial: la arteria pulmonar sale del ventrículo izquierdo y la aorta sale del ventrículo derecho.

En la mayoría de los casos, la transposición se presenta de forma simple o aislada, sin otros defectos cardiacos asociados. En el 30% de los casos, encontramos también una CIV; en el 15%, una estenosis pulmonar y sólo en un 5% se acompaña de estenosis aórtica.

Supone el 10% de las CC al nacimiento, pero la mayoría no se diagnostican en vida fetal.

En la ecocardiografía, si la transposición es simple, el corte de 4 cámaras es normal. Lo único que puede verse es un eje cardiaco desviado a la izquierda $> 60^\circ$. El diagnóstico se basa en visualizar la salida en paralelo de la aorta y la pulmonar. Identificamos a la aorta por los troncos supraaórticos y vemos que sale del ventrículo derecho. El arco aórtico sale anterior y a la derecha en el tórax respecto a la pulmonar. Identificamos a la pulmonar por la bifurcación en sus ramas derecha e izquierda y vemos que sale del ventrículo izquierdo. El Doppler color puede ser útil para seguir el trayecto de los grandes vasos.



Fig 33 : Gestación de 20 semanas. Corte horizontal del corazón. Observamos la salida en paralelo de la aorta y la art pulmonar, no se cruzan.

No se asocia a alteraciones cromosómicas, por lo que no se aconseja estudio del cariotipo fetal. Tampoco se acompaña de anomalías extracardíacas (< 5%).

En vida fetal, no hay compromiso hemodinámico por la permeabilidad de la fosa oval y del ductus arterioso. Al nacer, precisará infusión de prostaglandinas para mantener el ductus permeable. Es importante comprobar prenatalmente el flujo a través de la fosa oval, porque si fuera restrictivo, puede que a pesar de las prostaglandinas, el neonato precise de una septostomía atrial urgente. Esta situación se da en el 10-20% de los casos.

El diagnóstico prenatal es especialmente útil y mejora mucho la supervivencia, ya que, al planificar el nacimiento en un centro adecuado, permite una cirugía urgente en caso necesario. En cambio, si no ha sido diagnosticada, cuando se cierra el ductus, puede haber un rápido compromiso cardíaco con consecuencias catastróficas.

La corrección quirúrgica de esta CC suele realizarse en las dos primeras semanas de vida y consiste en el cambio o switch arterial. Los resultados son muy buenos, con una mortalidad muy baja, del 5% y una supervivencia a largo plazo > 90% (Sivanandam 2006).

El punto más difícil de la cirugía es la transferencia de la arteria coronaria si sale de la aorta de forma inusual, ya que puede aumentar la mortalidad perioperatoria. Hay estudios realizados con ecocardiografía 4D para intentar establecer la situación de dicha arteria coronaria (Paladini 2008).

Los casos de transposición que se acompañan de estenosis pulmonar y de CIV no pueden corregirse con cirugía de cambio arterial. En estos casos, se realiza la intervención de Rastelli entre los 6 meses y el año de vida (Honjo 2013). Esta intervención es más compleja y precisa los siguientes pasos:

- Unión de la aorta con el ventrículo izquierdo
- Colocación de un parche para la CIV
- Construcción de una comunicación entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar.

Esta intervención tiene una mortalidad del 5-10% y además, conforme crece el corazón, habrá que reemplazar el conducto varias veces, aumentando así la morbilidad.

TRANSPOSICIÓN CORREGIDA DE LOS GRANDES VASOS

Los grandes vasos están intercambiados, pero como los ventrículos también están intercambiados de sitio, la circulación está compensada. La aurícula derecha está bien situada, la distinguimos porque a ella llegan las cavas; pero conecta con un ventrículo que tiene morfología de ventrículo izquierdo (ausencia de banda moderadora). De ese ventrículo izquierdo, que está colocado en el lado derecho del corazón, sale la arteria pulmonar.

La aurícula izquierda la reconocemos porque a ella llegan las 4 venas pulmonares. Está bien situada, pero conecta con un ventrículo que tiene la morfología de ventrículo derecho, ya que tiene la banda moderadora. De ese ventrículo derecho (que está situado en el lado izquierdo del corazón), sale la aorta.

Asociaciones: En la mayoría de los casos, aparece junto a otra CC (CIV, las estenosis valvulares, la anomalía de Ebstein), que es la que marcará el pronóstico. También es frecuente su asociación con bloqueo cardiaco completo.

Si esta CC aparece aislada, puede ser totalmente asintomática. Pero si asocia con otras CC (CIV o estenosis pulmonar), entonces debe intervenir en la infancia. Las opciones son el intercambio auricular con Rastelli o el doble switch (auricular y arterial) (Hiramatsu 2012).

1.7.5 g ANOMALÍA DE EBSTEIN

Consiste en una atrialización del ventrículo derecho: la inserción de la válvula tricúspide (en concreto de sus valvas septal y posterior) está en una localización más apical de lo normal, en el ventrículo derecho, con lo que una porción de éste pasa a formar parte de la aurícula derecha. La válvula tricúspide es displásica y sus valvas no coaptan bien, ocasionando insuficiencia valvular. Las formas más graves son las diagnosticadas prenatalmente. Esta anomalía supone menos del 1% de las CC al nacimiento.

En la ecografía, observamos una aurícula derecha muy aumentada de tamaño en el corte de cuatro cámaras. También destaca una insuficiencia tricuspídea grave con una

válvula engrosada e hiperecogénica. La valva anterior tricuspídea presenta una inserción correcta, por lo que impresiona más larga de lo normal. Las valvas septal y posterior se insertan más bajas de lo normal.



Fig 34 : Gestante de 20 semanas. Anomalía de Ebstein. En el corte de 4 cámaras, observamos la dilatación de la AD y con Doppler color, se evidencia la insuficiencia tricúspide.

El aumento de la AD puede causar cardiomegalia e hipoplasia pulmonar. Esta última suele ser funcional, causada por la insuficiencia tricúspide; pero es muy difícil diferenciarla de la anatómica. El flujo reverso en el ductus no distingue entre hipoplasia pulmonar funcional o anatómica. Apoyan el diagnóstico de atresia funcional la observación de una válvula pulmonar móvil y la insuficiencia pulmonar. Para establecer un pronóstico, además del tamaño de la arteria pulmonar, puede ser de ayuda la estimación de los volúmenes pulmonares (Nathan 2010).

No suele asociarse a anomalías cromosómicas. En un tercio de los casos, se asocia a otra CC.

Si el diagnóstico se realiza prenatalmente, el pronóstico es malo, con un 35% de mortalidad intraútero. El tratamiento quirúrgico tienen una mortalidad superior al 30% (Jaquiss 2007). Las arritmias y el hydrops empeoran el pronóstico.

1.7.5 h DISPLASIA TRICUSPÍDEA

La diferencia entre la anomalía de Ebstein y la displasia tricuspídea es que en esta última la inserción de la válvula es normal a nivel de la unión aurículoventricular. Ambas entidades cursan con insuficiencia valvular y pueden producir cardiomegalia, atresia pulmonar funcional e insuficiencia cardíaca. En la displasia tricuspídea están aumentados de tamaño la AD y el VD; mientras que en la anomalía de Ebstein, el VD es de pequeño tamaño. En general, la displasia tricuspídea es una CC de mal pronóstico, con alto riesgo de hydrops fetal y muerte intrauterina. Además, se asocia frecuentemente con cromosomopatías, sobre todo con las trisomías 18 y 21.

1.7.5 i ESTENOSIS AÓRTICA

La estenosis aórtica es el estrechamiento en el nivel de la válvula o cerca de él. Según la localización, la estenosis se clasifica como supravalvular, valvular o subaórtica (propia de la miocardiopatía hipertrófica). Supone el 3% de las CC. Es la 5ª cardiopatía congénita en neonatos, se da en 1/1600 (Hoffman 2004).

La atresia aórtica se define como la obstrucción completa a la altura de la válvula aórtica. En la atresia aórtica, no se visualiza flujo sanguíneo anterógrado desde el VI hacia la aorta y esta arteria siempre es filiforme, muy hipoplásica. En la estenosis aórtica, el calibre del vaso es más pequeño de lo normal y las valvas son gruesas y permanecen visibles durante todo el ciclo cardíaco. El Doppler color refleja turbulencia con aumento de velocidad del flujo sanguíneo a ese nivel. Cuando la estenosis aórtica se encuentra en la porción distal, el estrechamiento del arco aórtico se llama coartación y la obstrucción completa, con pérdida de la continuidad de las paredes arteriales y de la luz, se denomina interrupción.

En la estenosis subaórtica, la obstrucción está en el tracto de salida del VI, debajo del nivel de la válvula propiamente dicha. La aorta se ve más estrecha de lo normal. La estenosis subaórtica es infrecuente en el feto.

La localización más frecuente de la estenosis aórtica es en el istmo, entre la arteria subclavia izquierda y el ductus arterioso. La hipoplasia del arco aórtico es más fácil de diagnosticar, se detecta en niños más pequeños, mientras que un estrechamiento

aórtico localizado, segmentario, con arco normal, puede dar clínica más tarde, se diagnostica en niños más mayores o en adultos.

El diagnóstico prenatal de coartación o estenosis aórtica es muy difícil (Freud 2015), en muchas ocasiones sólo se visualizan los signos indirectos y no conseguimos ver el nivel de la estenosis. Suele ser un diagnóstico de presunción, que tiene que confirmarse después del nacimiento. Debemos sospechar estenosis o coartación de aorta, cuando observamos una discordancia en los tamaños ventriculares con dominancia de las cavidades derechas (diámetro del VD/ diámetro del VI > 1,4) y sobre todo, si esto se da antes de las 22 semanas de gestación, ya que en tercer trimestre, esta dominancia derecha se considera fisiológica. En la estenosis aórtica, el ventrículo derecho está dilatado respecto al izquierdo, pero dentro de los límites para la edad gestacional. También debemos sospechar estenosis aórtica si observamos un ductus arterioso más ancho que la aorta en el corte de la V ó en el de 3 vasos y ante una discordancia entre el calibre de la aorta y el de la arteria pulmonar en el corte horizontal del corazón. Debemos medir el calibre de los vasos en su origen y calcular el índice entre uno y otro para comprobar si éste es adecuado para la edad gestacional. Con Doppler, podemos objetivar una aceleración de la velocidad pico sistólico en la válvula aórtica (aliasing), hecho que no se observará cuando se llega al estadio de insuficiencia miocárdica. También podemos llegar a observar en los casos graves hipertrofia del VI, con engrosamiento del septo interventricular (típicamente miocardiopatía hipertrófica).

En la atresia aórtica, veremos con Doppler color un flujo reverso a través del arco aórtico, ya que la sangre procedente del ductus arterioso rellenará el arco de forma retrógrada.

La estenosis aórtica se asocia con frecuencia con otras CC y con cromosomopatías (Sde Turner) y síndromes genéticos. Es importante realizar un seguimiento con ecocardiografías seriadas para valorar el flujo aórtico y el tamaño del VI, que es el factor q marca el pronóstico quirúrgico. Puede comportarse como una lesión progresiva hasta producir un síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico funcional, con un VI globuloso e hipocontráctil con insuficiencia mitral.

Suele ser una CC bien tolerada intraútero por ser ductus-dependiente. Puede producir insuficiencia cardiaca severa en el periodo neonatal tras la disminución de calibre o el cierre del ductus. En ese caso, se realiza la estabilización hemodinámica con perfusión

de prostaglandinas (PGE1), drogas vasoactivas y asistencia respiratoria.

Niños de mayor edad asintomáticos con anomalías en la exploración física: diferencia en la intensidad de pulsos/tensión arterial, hipertensión arterial en miembros superiores y auscultación de soplo.

Hay diversas técnicas de tratamiento quirúrgico para la estenosis aórtica:

- Resección y anastomosis término-terminal
- Resección y anastomosis término-terminal ampliada (hipoplasia aorta transversa).
- Aortoplastia con parche protésico o con colgajo de subclavia

La mortalidad quirúrgica es menor del 2% (especialmente en coartación aórtica aislada). La supervivencia tras cirugía es mayor del 95% al año y del 90% a los 5 y 10 años. La incidencia de recoartación en neonatos y lactantes entre un 15 y un 30%. La incidencia de aneurismas en la zona quirúrgica del 9% (mayor en pacientes corregidos según la técnica de ampliación con parche).

Una alternativa al tratamiento quirúrgico tradicional con extirpación de la zona estenótica es el intervencionismo percutáneo, que consiste en realizar una angioplastia con catéter-balón primaria. Se puede realizar en niños mayores con lesiones circunscritas. Su uso está desaconsejado por debajo del año de vida, ya que el índice de reestenosis y aneurismas es más elevado (sobre todo si menos 3 meses). El intervencionismo percutáneo es la técnica de elección para el tratamiento de la reestenosis después de la cirugía, con un éxito inmediato en 65-100% de los casos.

Está en desarrollo la terapia fetal, la valvuloplastia prenatal percutánea para mejorar el pronóstico quirúrgico (Yuan 2014). Las series de pacientes tratados con esta técnica son pequeñas, de momento está en proceso de investigación (Marantz 2015).

1.7.5 j SÍNDROME DE CORAZÓN IZQUIERDO HIPOPLÁSICO

Este síndrome incluye un conjunto de CC que cursan con desarrollo deficiente del ventrículo izquierdo y de la aorta. Su prevalencia prenatal (17%) es mucho más elevada que al nacimiento (3%), ya que presenta una alta mortalidad intrauterina y una elevada frecuencia de ILE por su mal pronóstico. Comprende varias CC:

- la atresia mitral con atresia o hipoplasia de la válvula aórtica (se trata de la forma

clásica de este síndrome).

- La estenosis crítica o atresia aórtica o coartación aórtica grave.
- Otras: la atresia mitral con VD de doble salida, canal AV asimétrico..

En un 5%-15% de los casos, se asocia a cromosomopatía. La asociación a anomalías extracardiacas es variable.

En la ecografía, observamos una clara asimetría de cavidades, con un VI muy pequeño e hipocontráctil y con una válvula mitral inmóvil y sin flujo a su través al aplicar el Doppler (Connor 2007). También veremos un flujo retrógrado desde el ductus arterioso hacia los troncos supraaórticos y a las coronarias. En las variantes con atresia aórtica, no observaremos flujo a su través y el arco aórtico estará hipoplásico.



Fig 35 y 36: Gestación de 16 semanas. En la primera figura, observamos en un corte de 4 cámaras, una hipoplasia del VI y de la AI. En la segunda figura, en el corte de la V, vemos una aorta hipoplásica respecto a la arteria pulmonar.

El problema de esta CC es que puede dar la cara en el tercer trimestre y no tener una expresión ecográfica hasta entonces. Un factor pronóstico importante es la permeabilidad de la fosa oval. Como en este síndrome, el flujo sanguíneo a través de la fosa oval es de izquierda a derecha, si la fosa oval está estenosada, se dificultará el drenaje de las venas pulmonares en la aurícula derecha, produciéndose una hipertensión pulmonar. Esta hipertensión pulmonar condiciona un peor pronóstico quirúrgico.

El síndrome de corazón izquierdo hipoplásico es una de las CC de peor pronóstico (Karamlou 2010). Si se diagnostica prenatalmente, puede mejorar el resultado perinatal. Al ser ductus dependiente, precisa tratamiento al nacimiento con prostaglandinas para mantenerlo permeable. El tratamiento quirúrgico se basa en la intervención de Norwood, que comprende 3 fases. La primera se realiza al poco tiempo del nacimiento, la segunda fase (también llamada derivación de Glenn bidireccional) se realiza a los 6 meses de vida y la tercera fase (operación de Fontan), entre los 2-3 años de vida. Consiste en los siguientes puntos:

- 1) Creación de una comunicación amplia entre la arteria pulmonar y la aorta. Se conecta el ventrículo derecho con la “neoaorta”.
- 2) Corrección de la coartación aórtica y de la hipoplasia del arco.
- 3) Creación de un shunt sistémico pulmonar.
- 4) Ampliar la comunicación interauricular para facilitar el retorno venoso pulmonar.

La mortalidad quirúrgica es elevada (60%) y el riesgo de secuelas neurológicas también (50%). Otra opción es trasplante cardiaco, con resultados similares, pero se realiza menos frecuentemente por la escasa disponibilidad de corazones donados en este rango de edad.

ARCO AÓRTICO DERECHO

En esta cardiopatía, el arco aórtico discurre hacia el lado derecho de la tráquea en el corte de 3 vasos, en vez de hacia el lado izquierdo, como ocurre normalmente. Veremos cómo el arco aórtico se une con el ductus arterioso formando una U. Esta U es un anillo vascular que rodea la tráquea y el esófago. El arco aórtico derecho puede ser un hallazgo aislado o puede asociarse a otras cardiopatías, sobre todo conotruncales, como la tetralogía de Fallot (30% de los casos) o el tronco arterioso (10% de los casos). También puede asociarse con otras anomalías extracardíacas (Miranda 2014) y con alteraciones cromosómicas (Razon 2014), sobre todo con la microdelección 22q11, pero también con la trisomía 21 y la trisomía 18, por lo que se recomienda obtención de cariotipo y estudio del CATCH 22 ante este hallazgo.

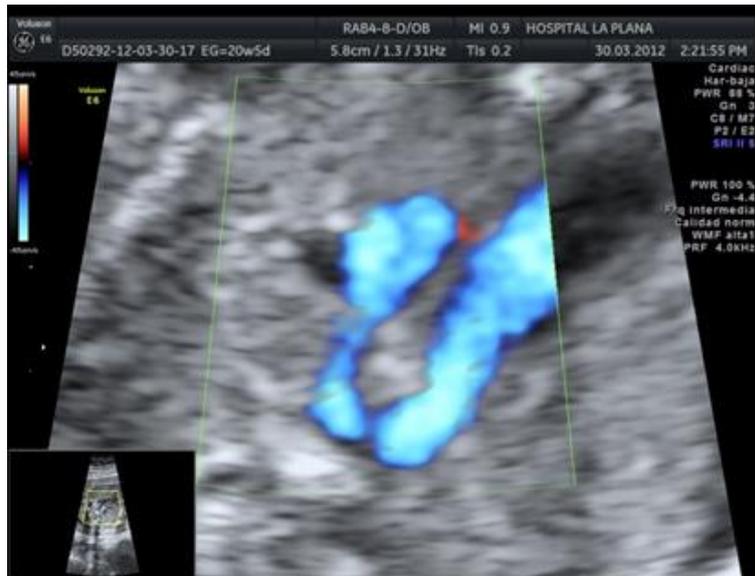


Fig 37: Gestante de 20 semanas. Arco aórtico derecho. Con Doppler color, en un corte de 3 vasos, observamos la unión entre el arco aórtico y el ductus arterioso con forma de U y que discurre detrás de la tráquea.

Si se trata de un arco aórtico derecho aislado, no requiere tratamiento ni reparación quirúrgica.

ARCO AÓRTICO DOBLE

Se debe a la persistencia de las 2 ramas del arco aórtico embrionario. El arco aórtico doble forma un anillo vascular verdadero. La aorta ascendente se divide en 2 arcos aórticos, uno derecho (posterior a la tráquea) y otro izquierdo (anterior a la tráquea), que confluyen posteriormente en una única aorta descendente. En general, el arco izquierdo suele ser más pequeño que el derecho. El arco aórtico doble puede comprimir la tráquea (Razon 2014) y producir un estridor en el lactante, y en ciertos casos, una traqueomalacia o una lesión permanente de la tráquea. A veces es difícil distinguir esta CC del arco aórtico derecho, que no produce síntomas. El tratamiento quirúrgico del arco aórtico doble está indicado en caso de compresión traqueal, es sencillo y de bajo riesgo y salvo en los casos de lesión traqueal, la evolución es muy buena.

1.7.5 k ESTENOSIS Y ATRESIA PULMONAR

La estenosis y la atresia pulmonares generan una disminución del flujo de salida del VD a través de la válvula pulmonar. En la estenosis, se llega a visualizar flujo a través de la válvula, aunque éste es turbulento, a alta velocidad. En la atresia, no se visualiza flujo sanguíneo a su través.

En la estenosis pulmonar, el anillo valvular es pequeño y grueso y tras él, puede observarse una dilatación de la arteria pulmonar. Si la estenosis es grave, el VD puede ser hipertrófico o pequeño.

La atresia pulmonar puede ser de 2 tipos: con tabique interventricular íntegro ó con comunicación interventricular.

En la atresia pulmonar con tabique íntegro, se visualiza un VD pequeño con función disminuida y paredes engrosadas. Las arterias pulmonares se ven disminuidas de tamaño y la AD puede estar agrandada, por insuficiencia tricuspídea funcional. También se pueden producir fístulas camerales coronarias, con lo que el flujo coronario proviene del VD y no de la aorta, y además se pueden lesionar las coronarias

En la atresia pulmonar con CIV, los ventrículos son de tamaño similar, la función del VD está preservada y se observa una aorta acabalgada sobre la CIV. Las arterias pulmonares son hipoplásicas y se pueden presentar con arterias aortopulmonares colaterales mayores (Amark 2006).

La estenosis pulmonar supone el 10% de todas las cardiopatías congénitas. La incidencia intrauterina es del 1% aproximado. Esta frecuencia sería la de las formas más graves, ya que las formas leves se diagnostican en la lactancia o la infancia. La atresia pulmonar se da en 8 de cada 100.000 nacidos vivos y supone el 3% de las CC. Algunos casos pueden ser una progresión intrauterina de una estenosis pulmonar.

La atresia pulmonar con CIV se asocia con el síndrome de microdelección 22q11 y la estenosis pulmonar se asocia con síndrome de Noonan, Williams, y otros, por lo que se recomienda estudio de cariotipo fetal y de estos síndromes. La diabetes materna se relaciona también con mayor riesgo de estenosis y atresia pulmonar fetal que la población general.

La circulación pulmonar es ductus dependiente, por lo que los neonatos precisan

infusión de prostaglandinas y se recomienda el parto en un centro terciario. La reparación quirúrgica de la atresia pulmonar es difícil, requiere de múltiples intervenciones y suele tratarse de reparación univentricular (Shi 2015). Pocos casos son candidatos a reparación biventricular.

La estenosis pulmonar es de mejor pronóstico y si precisa tratamiento, puede ser corregida mediante valvuloplastia con balón.

1.7.5 I VENTRÍCULO DERECHO DE DOBLE SALIDA

Supone el 1-1,5% de todas las CC. La frecuencia es de 3-9/100.000 nacidos vivos.

Se caracteriza por el nacimiento de aorta y pulmonar del ventrículo derecho. Estos 2 vasos pueden presentar diferentes relaciones espaciales entre sí: la aorta puede situarse a la izquierda o a la derecha de la pulmonar, y anterior o posterior a ésta. Las válvulas semilunares no presentan continuidad con las válvulas AV y existe una CIV, que supone la salida del ventrículo izquierdo. Los grandes vasos se suelen visualizar paralelos en su salida del ventrículo. No se visualiza continuidad mitro-aórtica.

Se asocia frecuentemente con aneuploidías, ya que se dan en el 40% de los fetos con esta CC. Se trata de trisomías 18, 13 y de microdelección 22q11. Si el cariotipo es normal, el pronóstico es bueno (75-88% de supervivencia a los 5-8 años), aunque el tipo de reparación quirúrgica y el número de intervenciones dependerá de las relaciones espaciales entre los grandes vasos y la localización de la CIV (Li 2014). Requiere parto en centro terciario y según el grado de estenosis pulmonar, puede requerir prostaglandinas.

1.7.5 m UNIÓN AURÍCULOVENTRICULAR CON TRACTO DE ENTRADA DOBLE : VD Ó VI DE DOBLE ENTRADA

Se caracteriza por la conexión de ambas aurículas y sus respectivas válvulas aurículoventriculares con un único ventrículo funcional (Frescura 2014). El VI de doble entrada suele ser mucho más frecuente que el VD de doble entrada. Con frecuencia se observa una segunda cámara rudimentaria de salida (vestigio del ventrículo no dominante). Existe una CIV que conecta el gran ventrículo dominante con el ventrículo

rudimentario. Las válvulas AV pueden ser atrésicas, estenóticas o pueden formar una única válvula. La aorta y la arteria pulmonar pueden tener una relación espacial normal o pueden estar transpuestas. Estos grandes vasos pueden formar un tronco único, pueden presentar hipoplasia y ser asimétricos (por obstrucción subpulmonar o subaórtica).

Esta CC es infrecuente (0,5-1/10.000 RNV) y no se suele asociar con anomalías cromosómicas. El parto debe realizarse en un centro terciario. Puede ser una patología ductus dependiente o no, según la lesión infundibular asociada. La reparación univentricular suele ser el tratamiento quirúrgico habitual, se trata de cirugía paliativa en 3 etapas (Tham 2008). Como última opción, existe el trasplante cardiaco.

1.7.5 n DRENAJE VENOSO PULMONAR ANÓMALO

Es una lesión infrecuente, de difícil diagnóstico en vida intrauterina. Puede ser una lesión aislada o formar parte de una cardiopatía compleja, en especial un isomerismo auricular derecho. Las venas pulmonares no drenan en la AI, sino que lo hacen en el seno coronario, la aorta ascendente o descendente. En general, la reparación quirúrgica suele tener altas tasas de éxito y baja mortalidad, pero éstas dependen de la localización del drenaje y del grado de obstrucción de dichas venas. Si se asocia con isomerismo auricular derecho, el pronóstico empeora (Khan 2015).

1.7.5 o ARTERIA SUBCLAVIA DERECHA ABERRANTE (ARSA)

Normalmente, la arteria subclavia derecha se origina de la arteria innominada, junto con la arteria carótida común derecha. La arteria subclavia derecha discurre por detrás de la tráquea para llegar al brazo derecho. La arteria subclavia derecha aberrante se origina directamente del arco aórtico, se situará como la rama más distal (la cuarta) de dicho arco. EL ARSA no da sintomatología ni requiere de ningún tipo de tratamiento. Su importancia radica en su asociación con anomalías cromosómicas. Esta arteria aberrante está presente en el 1,5% de los fetos normales (Rembouskos 2012), pero aparece también en el 20-25% de los fetos con síndrome de Down (Paladini 2012). Por tanto, este hallazgo incrementa en 10 veces el riesgo de trisomía 21. Puede aparecer también asociada a otras anomalías cardiacas.

1.7.5 p SÍNDROME DE HETEROTAXIA O ISOMERISMO VISCERAL

Anormalidad en la disposición de los órganos toracoabdominales, en el eje corporal izquierda-derecha. La lateralidad de los órganos ni es normal (situs solitus) ni tiene transposición visceral (situs inversus: imagen en espejo del situs solitus) (Berg 2005). Se produce por un fallo en el establecimiento de la asimetría normal izquierda-derecha durante el desarrollo embrionario. Los síndromes de heterotaxia tienen una incidencia de 1-1,5/10.000 nacidos vivos. Se asocian con cardiopatías congénitas. El eje cardiaco es anómalo y la alineación de las estructuras cardiacas entre sí o bien en relación con otros órganos es incorrecta. Las cámaras cardiacas están mal alineadas con las entradas y salidas de sangre. Las cardiopatías varían en complejidad y son las que marcan el pronóstico. También son frecuentes las anomalías extracardíacas, como la asplenia o la poliesplenia, las malrotaciones intestinales (con la consiguiente posibilidad de obstrucción), la atresia biliar.. La asociación con aneuploidías es baja.

Según si el isomerismo es derecho o izquierdo, se asociará con más frecuencia a un tipo de CC o a otro. El isomerismo derecho suele tener peor pronóstico. Los isomerismos se dan en el 4% de los recién nacidos con CC.

ISOMERISMO DE AURÍCULA DERECHA (más frecuente en series postnatales): Se caracteriza por la presencia de 2 aurículas morfológicamente derechas con sus respectivos apéndices de morfología derecha, 2 pulmones trilobulados, ausencia de bazo y un hígado central (Berg 2006). Se asocia con retorno venoso pulmonar anómalo, canal AV, anomalías conotruncales y aurícula común /CIA.

ISOMERISMO DE AURÍCULA ZQUIERDA (más frecuentemente diagnosticado intraútero): Se caracteriza por la existencia de 2 aurículas morfológicamente izquierdas con las respectivas orejuelas de morfología izquierda, 2 pulmones bilobulados, múltiples bazos (poliesplenia) y un hígado central, con atresia de vías biliares extrahepáticas (Pepes 2009). Se asocia con bloqueo aurículoventricular por ausencia del nodo senoauricular. El drenaje venoso pulmonar y el sistémico pueden estar alterados, en forma de retorno venoso pulmonar anómalo o de vena cava inferior interrumpida a nivel intrahepático, con hiperdesarrollo de la ázigos.

La evolución depende del tipo y gravedad de las malformaciones cardiacas asociadas, pero en general, la morbimortalidad es alta.

1.7.5 q FOCOS ECOGÉNICOS CARDIACOS

Se trata de depósitos de calcio en los músculos papilares cardiacos. Se visualizan como puntos hiperrefringentes en los ventrículos y presentan la misma ecogenicidad que el hueso. Se localizan con mayor frecuencia en el VI (78% de los casos) que en el derecho, y pueden ser bilaterales. Si son el único hallazgo ecográfico, se consideran sin relevancia clínica, independientemente de su localización, tamaño o número (Sohaey 2013). Suelen disminuir de tamaño con el avance de la gestación y no influyen sobre la función cardiaca fetal. Han sido considerados marcadores débiles de cromosomopatía (trisomía 21 y 13), pero si son el único hallazgo, no es necesario obtener el cariotipo fetal (Kirbiyik 2009). Hay que valorar el riesgo de cromosomopatía según la edad materna y el resultado del screening de primer trimestre de cromosomopatías. Se puede recalcular el riesgo de cromosomopatía añadiendo a la ecuación el cociente de verosimilitud del foco ecogénico, pero muy raramente modificará el resultado de bajo riesgo a alto riesgo de cromosomopatía. Si durante la ecografía se descubren además del foco ecogénico, otros marcadores de cromosomopatía (intestino ecogénico, ectasia piélica, pliegue nucal aumentado..), entonces sí habría que valorar la amniocentesis.



Fig 38: Gestación de 20 semanas. En un corte de 4 cámaras, dentro del VI, visualizamos un foco hiperrefringente de 2 mm.

1.7.5 r TUMORES CARDIACOS

Los tumores cardiacos primarios fetales son infrecuentes, con una incidencia entre 0,1-0,2% (Wacker-Gussmann 2014). De ellos, los más frecuentes son los rabiomiomas, suponen aproximadamente el 60% de estos tumores. Otros tipos son

los teratomas (25%), fibromas (12%), hemangiomas, lipomas y mixomas (Carrilho 2015). Los rabiomiomas se asocian en el 50-80% de los casos con esclerosis tuberosa (Carvalho 2010). El diagnóstico ecográfico de la esclerosis tuberosa es muy difícil, suele precisar de RMN para poder visualizar las lesiones no sólo a nivel cardiaco, sino también a nivel cerebral y establecer un pronóstico fetal, ya que la esclerosis tuberosa puede tener repercusiones en el neurodesarrollo (hasta en un 60% de los casos) y asociarse con epilepsia (Dequeldre 2010).

Los tumores cardiacos fetales suelen ser benignos, los tumores malignos son muy raros. Pueden producir clínica según su localización y su compromiso sobre estructuras adyacentes, siendo asintomáticos o produciendo arritmias u obstrucción de flujos por ocupar una cámara cardiaca o estar situados cerca de una válvula (Niewiadowska-Jarosik 2010).

Los rabiomiomas suelen observarse en ecografía como masas redondas hiperecogénicas y homogéneas. Puede haber uno más grande y varios satélites pequeños. Los pequeños pueden ser sólo cambios sutiles en la ecogenicidad miocárdica. Suelen diagnosticarse en el segundo trimestre, crecen y luego, disminuyen, ya que presentan receptores hormonales. Si se visualizan varios rabiomiomas de pequeño tamaño, se debe realizar el diagnóstico diferencial con la hipertrofia nodular multifocal del miocardio. Se pueden localizar en cualquier cámara cardiaca o en el tabique interventricular.



Fig 39 : Gestación de 37 semanas. Rabiomioma en VD.

Los fibromas suelen localizarse en el tabique interventricular. Pueden dar bloqueos o arritmias u obstrucción de un tracto de salida. Se pueden asociar con síndrome de

Gorlin, labio leporino y síndrome de Beckwith-Wiedemann. No suelen regresar.

Los teratomas suelen encontrarse en el pericardio y producen derrame pericárdico. En la ecografía se caracterizan por tratarse de masas heterogéneas, con zonas hiperrefringentes.

Ante el diagnóstico de un tumor cardíaco, se debe realizar ecocardiografías seriadas para valorar su repercusión hemodinámica. Si se asocian con taquiarritmias, se puede considerar la administración materna de fármacos antiarrítmicos, aunque suelen ser refractarias al tratamiento. Si producen un compromiso hemodinámico fetal grave en tercer trimestre, se puede valorar finalizar la gestación, sopesando la prematuridad

1.7.5 s ARRITMIAS CARDIACAS

Las arritmias fetales son frecuentes, se dan en el 1-2% de todas las gestaciones (Allan 2010). Se clasifican en 3 grandes grupos:

1) **Extrasístoles.** Pueden ser de origen auricular o ventricular. Son las alteraciones del ritmo más frecuentes (80-90%).

2) **Taquiarritmias:**

- Taquicardia supraventricular
 - Flutter auricular
 - Fibrilación auricular
- Taquicardia ventricular
- Taquicardia sinusal

3) **Bradiarritmias:**

- Bloqueo AV
- Bradicardia sinusal

Para evaluar las arritmias, son de utilidad el Modo M y el Doppler pulsado, como hemos descrito anteriormente.

El modo M sirve para evaluar la relación entre contracción auricular y ventricular (Fouron 2000). Se tiene que ubicar el cursor de manera que registre al mismo tiempo

actividad auricular y ventricular. El cursor debe discurrir lo más perpendicular posible a la pared libre de una de las aurículas y para el registro de la actividad ventricular, puede detectar el movimiento de la pared libre ventricular o de una de las válvulas arteriales. Podremos comprobar si cada contracción auricular va seguida de una contracción ventricular, podremos medir el intervalo de tiempo entre ambas, y podremos obtener la frecuencia ventricular y la frecuencia auricular .

El Doppler pulsado puede ser de utilidad para valorar el intervalo entre la contracción auricular y la ventricular. Una de las localizaciones a estudio es sobre el flujo de entrada del ventrículo izquierdo y adyacente al flujo de salida. Muestra el llenado auricular pasivo (onda E) y activo (onda A de la contracción auricular) en una dirección y, además, la eyección ventricular en dirección contraria. Otra localización del Doppler pulsado sería sobre una arteria y vena central, como la arteria pulmonar y una vena pulmonar, o como la aorta ascendente y la vena cava superior. El flujo venoso invertido coincide con el comienzo de la contracción auricular y el comienzo del flujo anterógrado en la arteria, corresponde con la eyección ventricular.

1) Extrasístoles

Las extrasístoles son latidos ectópicos, que pueden surgir de cualquier zona del miocardio diferente del marcapasos cardíaco normal, y que producen un ritmo cardíaco irregular (Allan 2010). Normalmente son autolimitadas y desaparecen tras el parto. Suelen darse en un corazón estructuralmente normal, pero ha de descartarse la presencia de cardiopatía congénita (la encontraremos en el 2% de los fetos con extrasístoles). Si las extrasístoles auriculares son frecuentes, existe un 2-5% de riesgo de taquicardia supraventricular, por lo que se deben realizar controles periódicos. Se debe recomendar a la madre reducir la toma de cafeína, alcohol o nicotina.

En la extrasístole auricular, se produce una contracción auricular prematuramente en el ciclo cardíaco, que puede ser conducida y estar seguida de una contracción ventricular o no (bloqueada). Observaremos una pausa compensadora para reajustar el nodo senoauricular y posteriormente, se recupera el ritmo sinusal.

Una extrasístole ventricular produce una contracción prematura ventricular en el ciclo cardíaco, que no va precedida de contracción auricular. No existe pausa compensadora, el nodo sigue funcionando con normalidad.

2) Taquiarritmias

Es importante diferenciar entre una taquicardia sinusal causada por influencias externas al corazón fetal (como la infección, la hipovolemia, el shock, determinados fármacos, el hipertiroidismo..), de una taquicardia debida a una alteración eléctrica intrínseca del corazón (Api 2008). Por normal general, la taquicardia sinusal no es mayor de 180 lpm, mientras que las arritmias primarias superan los 200 lpm. En la taquicardia sinusal, la relación aurículo-ventricular es 1:1, es decir, que la frecuencia auricular y ventricular son iguales y cada contracción auricular va seguida de una ventricular.

Dividimos las taquicardias en 2 grandes grupos: supraventriculares y ventriculares. Las supraventriculares son mucho más frecuentes. De los fetos con taquiarritmia, el 65-93% será una taquicardia supraventricular por reentrada AV, el flutter supone el 7-29% de los casos y la taquicardia ventricular menos del 4%.

Taquicardia supraventricular

Este término incluye a toda taquicardia que se origina fuera de los ventrículos (Skinner 2008). La frecuencia característica es entre 230 y 280 lpm. Puede presentar conducción aurículo ventricular (AV) 1: 1, o grados variables de bloqueo (el más frecuente 2:1). En el primer caso, las frecuencias auricular y ventricular son iguales y las contracciones auricular y ventricular presentan una relación fija entre sí. En el segundo caso, la frecuencia auricular es el doble que la ventricular y cada 2 contracciones auriculares, observaremos 1 ventricular.

Una taquicardia supraventricular puede estar causada por un foco ectópico del tejido de la unión auricular, por un circuito de reentrada dentro de las aurículas o más frecuentemente, por un circuito de reentrada que atraviesa las aurículas y los ventrículos (Gimovsky 2004). En este caso, existe una vía de conducción accesoria, que conduce impulsos ventriculares de retorno hacia la aurícula. Como al nodo AV le ha dado tiempo a recuperarse de su periodo refractario, éste conduce de nuevo el impulso a los ventrículos, generándose así un circuito. En este tipo de taquicardia con reentrada AV, observaremos en los registros en Modo M y del Doppler un acortamiento del intervalo VA debido a la activación retrógrada auricular tras la contracción ventricular.

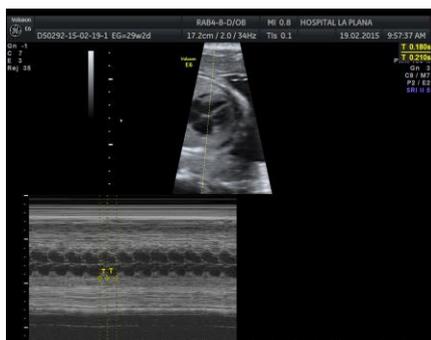


Fig 40 : Feto de 29 semanas taquicardia supraventricular, conducción AV 1:1. Se coloca el cursor del modo M en perpendicular al ventrículo, la válvula AV y el ventrículo. Con Modo M, se obtienen las ondas de las contracciones auricular y ventricular. Medimos el intervalo ventrículo-auricular.

Flutter auricular

Existe un circuito de reentrada dentro de la aurícula (no discurre por el ventrículo). Dicho circuito es muy rápido: la frecuencia auricular oscila entre 300-350 lpm, aunque puede ser mayor (Krapp 2003). El nodo AV no es capaz de conducir los impulsos eléctricos tan rápidos, por lo que se puede producir cierto grado de bloqueo AV. Si coexiste un bloqueo AV variable, el ritmo ventricular será irregular. En cambio si el bloqueo es fijo (por ejemplo 2:1), la frecuencia ventricular será regular y corresponderá con la mitad de la frecuencia auricular.

Fibrilación auricular (FA)

Esta alteración es rara en vida fetal. La frecuencia auricular (entre 300 y 500 lpm) es mucho mayor que la ventricular. La FA está causada por la presencia de múltiples circuitos de reentrada intraauricular. La conducción de los impulsos auriculares al ventrículo será variable, por lo que podemos encontrar frecuencias ventriculares variables.

Taquicardia ventricular

La frecuencia ventricular es mayor que la auricular. Suele rondar los 200 lpm. Se produce una disociación entre las contracciones auriculares y ventriculares, que se registra mediante el modo M y el Doppler.

Taquicardia alternante permanente de la unión (TAPU)

Es una taquicardia infrecuente, que se inicia en la unión AV y se perpetúa a través de vías específicas de reentrada. La frecuencia cardiaca suele ser de 200 lpm y la relación AV es de 1:1. En Modo M y Doppler, se observa un intervalo VA largo, debido a la conducción lenta en la vía accesorio (Oudijk 2003).

Tratamiento de las taquiarritmias

Si el diagnóstico se realiza en un feto cercano a término, hay que valorar finalizar la gestación. Si el diagnóstico se realiza a una edad gestacional temprana y la taquicardia es intermitente, se puede plantear una conducta expectante con control estricto. Pero si la taquicardia es persistente y el feto es pretérmino, se puede valorar el tratamiento vía oral con antiarrítmicos a la madre, individualizando cada caso, según tipo de arritmia, signos de inestabilidad hemodinámica fetal (desarrollo de hydrops), y estado materno. El control debe ser estricto por la rapidez de la instauración del hydrops fetal en caso de descompensación de determinadas taquicardias. Hay que tener en cuenta los efectos secundarios maternos, ya que los antiarrítmicos pueden tener un efecto arritmógeno no deseado en la madre. Los fármacos más usados son digoxina, flecainida, sotalol y amiodarona (Allan 1991).

Se debe realizar un control postnatal, ya que el riesgo de persistencia postparto de la taquiarritmia es alto (entre 10-50% según el tipo). El riesgo global de exitus fetal ante el diagnóstico de una taquiarritmia es del 10%.

3) BRADIARRITMIAS

Se define por la presencia de una frecuencia cardiaca fetal menor de 100 lpm. Se

utiliza el modo M y el Doppler pulsado para caracterizarlas.

Bradicardia transitoria benigna

Está causada por un estímulo vagal. LA bradicardia dura unos minutos y después la frecuencia se recupera rápidamente. Suele ser por presión de la sonda sobre el feto o el cordón.

Bloqueo AV parcial

Bloqueo cardíaco de primer grado

La frecuencia cardíaca es normal. Se define por una prolongación del intervalo entre contracción auricular y ventricular (intervalo AV alargado en el Doler o intervalo PR alargado en el electrocardiograma). Puede ser debido a una dilatación de la aurícula derecha o un alargamiento del tiempo de conducción en el nodo AV. Este tipo de bloqueo no se suele detectar, se puede considerar una variante de la normalidad, pero puede derivar a un bloqueo de 2º o 3er grado.

Bloqueo cardíaco de segundo grado

No se transmiten todos los impulsos desde aurícula a ventrículo. Existen 2 tipos de bloqueo de 2º grado:

- El Mobitz tipo 1: consiste en un alargamiento progresivo del intervalo PR latido a latido hasta que hay un impulso auricular que no es conducido al ventrículo.
- El Mobitz tipo 2: pérdida periódica de la conducción de impulsos auriculares a los ventrículos. Se mantiene una relación fija entre número de contracciones auriculares y ventriculares. Si el bloqueo es 2:1, cada 2 contracciones auriculares, detectaremos una ventricular.

Bloqueo cardiaco de tercer grado o completo (BCC)

Se produce una disociación completa entre las frecuencias auricular y ventricular. La frecuencia auricular es normal, mientras que la ventricular es inferior a 100 lpm, ya que depende de un ritmo de escape intrínseco de los ventrículos. La relación entre la contracción auricular y la ventricular no es fija. La disociación aurículoventricular produce una dificultad en el llenado ventricular, con una disminución del gasto cardiaco y aparición de hydrops en un 50% de los casos. El pronóstico es malo, con alta mortalidad intrauterina (sobre el 50%) o neonatal temprana. Si no se asocia a cardiopatía estructural y el feto no desarrolla hydrops, mejora el pronóstico.

El bloqueo cardiaco completo aparece aislado en el 50% de los casos y en el otro 50%, asociado a una cardiopatía estructural. De ellas, la más frecuente es el isomerismo auricular izquierdo. Si se asocia BCC con cardiopatía estructural, el pronóstico es muy malo.

En el 90 % de los casos de BCC, se detectan anticuerpos anti-Ro y anti-La en suero materno (Berg 2005). Estos anticuerpos se unen al antígeno Ro de los miocardiocitos fetales, se produce una inflamación del tejido de conducción, con apoptosis y sustitución del tejido por tejido fibroso. Las mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro y anti-La tienen un riesgo bajo de que su feto desarrolle un BCC (< 2%). Se han descrito en la literatura intentos de tratamiento materno con corticoides en los casos de bloqueo parcial para evitar la progresión a bloqueo completo o en casos de hydrops fetal, pero su eficacia todavía no está establecida (Jaeggi 2004). Según la edad gestacional, los signos ecográficos de insuficiencia cardiaca y demás factores, hay que individualizar sobre el mejor momento para finalizar la gestación. Muchas veces no se consigue una monitorización intraparto adecuada, porque la interpretación del registro se hace muy difícil y se termina en cesárea. En caso de BCC, se recomienda parto en hospital terciario, ya que tras el nacimiento, precisará un marcapasos de por vida.

Síndrome de QT largo

Se detecta una bradicardia persistente (< 120 lpm), con anatomía cardiaca normal (Beinder 2001). Las frecuencias auricular y ventricular son iguales y constantes y el intervalo PR es normal. No se detectan anticuerpos anti Ro ni anti La en suero materno. Se confirma al nacimiento realizando un ECG. Requiere marcapasos.

1.7.5 t MIOCARDIOPATÍAS

Las miocardiopatías (MC) son enfermedades que afectan al músculo miocárdico y se clasifican en 3 categorías: hipertrófica, dilatada y restrictiva. Según la etiología, la MC puede ser primaria o secundaria (Simone 2002). En series de neonatos y niños, la prevalencia de MC es de 2-7%, aunque se estima que en vida fetal esa prevalencia es mayor (6-11%). Esta diferencia se debe a la alta tasa de muerte intrauterina (33%) de los fetos afectados.

MIOCARDIOPATÍAS PRIMARIAS

- 1) Causas intrínsecas: Anomalías cromosómicas, alfa talasemia, enfermedades mitocondriales, alteraciones monogénicas, síndromes..
- 2) Causas extrínsecas: Infecciones (por citomegalovirus, herpes virus, toxoplasmosis, rubeola..), enfermedades maternas como la diabetes, autoanticuerpos..

MIOCARDIOPATIAS SECUNDARIAS, DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA

- 1) Causas cardiacas: Arritmias, cardiopatías congénitas estructurales, tumores cardiacos o pericárdicos
- 2) Estados de alto gasto: Anemia fetal, transfusión feto-fetal o materno-fetal, malformaciones arteriovenosas, agenesia de ductus venoso.
- 3) Llenado ventricular alterado: Ectopia cordis, patología intratorácica

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA (MCH)

La incidencia de MCH es 1/1500 nacidos vivos. Se caracteriza por un grosor ventricular que mide más de 2 desviaciones estándar por encima de la media para la edad gestacional (Mongiovi 2010). El aumento de la rigidez de las paredes puede producir una disminución del llenado diastólico y con ello, una disminución del gasto cardiaco. La perfusión miocárdica se ve comprometida por la hipertrofia, con lo que hay riesgo de isquemia miocárdica.

La MCH puede estar producida por causas intrínsecas y extrínsecas.

Las causas intrínsecas más frecuentes son las anomalías cromosómicas, el síndrome de Noonan (Nisbet 1999), la MH familiar, la alfa talasemia, determinadas metabolopatías (como la enfermedad de Pompe), enfermedades mitocondriales (como el déficit de citocromo c oxidasa) y distrofias musculares.

Dentro de las causas extrínsecas de MCH, la más frecuente es la diabetes materna, seguida del síndrome de transfusión feto-fetal (STFF). Según series, el 12-25% de fetos de madres diabéticas presentan MCH, teniendo en estos casos buen pronóstico, con alta probabilidad de desaparición postparto .

El STFF se da en el 10-15% de las gestaciones múltiples monocoriales, con una incidencia global de 1/2000 gestaciones. Las anastomosis vasculares placentarias producen una transfusión crónica de un feto a otro. El feto donante presentará hipovolemia, oligoamnios y retraso de crecimiento, mientras que el feto receptor sufre una sobrecarga de volumen, con polihidramnios, hipertrofia ventricular e hydrops (Quintero 1999).



Fig 41: Gestación de 20 semanas. Madre con diabetes pregestacional. MCH. En este corte, vemos el aumento del grosor de la pared del VD y del tabique interventricular.

La MCH puede ser progresiva en vida intrauterina, aunque también hay casos en los que regresa completamente (Weber 2014). Mientras que los casos debidos a diabetes materna tienen buen pronóstico, los casos no relacionados con esta patología suelen tener mal pronóstico, con un riesgo del 50% de muerte intrauterina o neonatal temprana.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA (MCD)

Se caracteriza por una dilatación de uno o ambos ventrículos, se acompaña de mala contractilidad miocárdica y puede asociar o no hipertrofia de las paredes ventriculares (Sivasankaran 2005). Según la etiología de la MCD, podemos clasificarla en primaria o secundaria. La primaria sería la MD familiar, que supone un 9-16% de las MCD.

Las causas más frecuentes de MCD secundaria son:

- la presencia de anticuerpos anti Ro y anti La
- las infecciones (rubeola, coxsackie B, parvovirus, citomegalovirus, adenovirus, toxoplasma, herpes..),
- las malformaciones cardiacas estructurales, arritmias, tumores cardiacos, derrame pleural, hernia diafragmática, tumoraciones intratorácicas
- los estados de alto gasto cardiaco (como anemia fetal, transfusión fetofetal, gemelo acardias, malformaciones arteriovenosas o grandes teratomas, agenesia del ductus venoso..).

La MCD puede ser progresiva intraútero y tras el nacimiento, aunque puede revertirse completamente. Los factores relacionados con mal pronóstico son el hydrops fetal, la regurgitación valvular atrioventricular significativa, la edad gestacional temprana al diagnóstico y la asociación de disfunción sistólica a la alteración diastólica. La MD tiene un riesgo elevado (hasta 80%) de muerte intrauterina y neonatal temprana. Suele tener peor pronóstico que la hipertrófica.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

Este tipo de MC es muy poco frecuente y se suele asociar a fibroelastosis endocárdica. En la ecografía, se detecta un aumento de la ecogenicidad endocárdica de forma persistente. La fibroelastosis endocárdica suele estar en relación con la presencia de anticuerpos Anti Ro y Anti La (Nield 2002). En este tipo de MC, el llenado diastólico disminuye, disminuyendo también el gasto cardiaco, aunque la función sistólica suele permanecer normal.

1.8 INFLUENCIA DE PATOLOGÍA MATERNA EN EL CORAZÓN FETAL:

DIABETES Y GESTACIÓN

La diabetes es la complicación médica más frecuente durante el embarazo. El 0,3-1% de las gestantes tienen diabetes pregestacional (DPG) y el 3-12% desarrollan diabetes gestacional (DG).

La diabetes durante la gestación tiene implicaciones tanto para la madre como para el feto. Los resultados perinatales dependen del inicio y duración de la intolerancia hidrocarbonada y de la gravedad de la misma. La DG que no precisa insulinización suele tener escasas repercusiones fetales, mientras que la DPG es la que produce mayor teratogenicidad. Las gestaciones más complicadas son aquellas de madres diabéticas pregestacionales con enfermedad renal, cardíaca o retiniana (Simone 2002).

La reducción de la actividad de la insulina en gestantes diabéticas produce un entorno metabólico anormal y desfavorable, produciendo embriopatía diabética en primer trimestre (defectos congénitos y abortos) y fetopatía diabética (hiperinsulinemia fetal y macrosomía) en el segundo y tercer trimestre de gestación (Mongiovi 2010).

Valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayores de 12 % en diabéticas se correlacionan con abortos de primer trimestre y malformaciones mayores, de ahí la importancia de un buen control glucémico pregestacional (Weber 2014).

La macrosomía fetal es mucho más frecuente en diabéticas que en la población general (21 vs 8%) (Reece 1998). La hiperglucemia fetal produce depósito de grasa abdominal y escapular y visceromegalia, con lo que estos fetos presentan las circunferencias abdominal y torácica aumentadas respecto al perímetro cefálico, que permanecerá normal (Landon 1989, Reece 1990). Esta distribución de la grasa corporal es la responsable del mayor riesgo de distocia de hombros en este grupo, que es hasta 3 veces mayor en fetos de madre diabética (FMD) que en la población general (Langer 1991). La distocia de hombros se da en un tercio de los macrosomas de madre diabética y se asocia con riesgo de lesión del plexo braquial, fracturas humerales o claviculares y asfixia perinatal.

La hiperinsulinemia fetal aumenta la actividad de enzimas hepáticas relacionadas con la síntesis de lípidos y la formación de tejido adiposo. Este situación de metabolismo

aumentado conlleva un mayor consumo de oxígeno y una hipoxemia relativa (Philips 1982). Esta hipoxemia relativa aumenta la síntesis de eritropoyetina, lo que conduce a policitemia y además aumenta la síntesis de catecolaminas, que producen hipertensión e hipertrofia cardíaca. Tras el nacimiento, los hijos de madre diabética (HMD) tienen mayor riesgo de distrés respiratorio, ya que la hiperinsulinemia retrasa la síntesis de surfactante y la maduración pulmonar (Kjos 1990). También tienen mayor riesgo de alteraciones metabólicas, del tipo hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. En general, la mortalidad perinatal de estos fetos es mayor que la de la población general, oscila entre 0,6 y el 4,8%, y disminuye si el control glucémico es óptimo.

La hiperglucemia intraútero favorece cambios epigenéticos a largo plazo, con lo que durante su vida adulta, los HMD sufren mayor riesgo de obesidad, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares (Schaefer-Graf 2005).

Un pequeño porcentaje de FMD (<5%) presentan retraso de crecimiento intrauterino (CIR). Suele tratarse de madres diabéticas con vasculopatía. Factores contribuyentes para el desarrollo de CIR son la preeclampsia y la presencia de anomalías congénitas.

Las gestantes diabéticas tienen mayor riesgo de complicaciones gestacionales del tipo hipertensión, preeclampsia (Garner 1990) (tienen el doble de riesgo que la población general: 9,9% vs 4,3%), polihidramnios, parto pretérmino y cesárea que las no diabéticas. A largo plazo, las diabéticas gestacionales presentan mayor riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular que la población general.

Los HMD tienen hasta 8 veces más riesgo de anomalías congénitas que la población general. (Becerra 1990) La frecuencia de malformaciones mayores es del 5-6%, llegando hasta el 10-12% en diabéticas insulinizadas. Dentro de las anomalías congénitas, las más frecuentes son las cardiopatías, cuya incidencia en estos fetos es de un 5-8% y las anomalías del sistema nervioso central (5%). La anencefalia y la espina bífida se da entre 13 y 20 veces más que en la población general. También se ha observado un aumento de la incidencia de anomalías genitourinarias, gastrointestinales y esqueléticas. El síndrome de colon izquierdo hipoplásico y el síndrome de regresión caudal se correlacionan frecuentemente con diabetes materna. Las anomalías congénitas son las responsables del 50% de la mortalidad perinatal de los HMD.

El desarrollo neurológico e intelectual de los HMD con buen control glucémico durante

el embarazo será similar a la de niños normales. Mientras que la diabetes materna mal controlada se correlaciona con peor desarrollo psicomotor de los hijos.

Las cardiopatías congénitas (CC) más frecuentes en los FMD son la comunicación interventricular, la dextrocardia y las anomalías conotruncales: transposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot, ventrículo derecho de doble salida, truncus arterioso, estenosis aórtica y estenosis pulmonar (Lisowski 2010). También observamos en estos fetos un aumento de la incidencia de miocardiopatía hipertrófica (Wren 2003). Consiste en un engrosamiento del septo interventricular respecto a las paredes ventriculares libres, con reducción del tamaño de las cámaras ventriculares y potencial obstrucción al tracto de salida del VI. Esta MC se da entre un 10-30% de los fetos de madre diabética. La etiopatogenia está en relación con la hiperglucemia y el hiperinsulinismo fetal, que puede provocar hipertrofia e hiperplasia de las células miocárdicas, debido al aumento de la síntesis y del depósito de glucógeno y lípidos. La miocardiopatía diabética no se considera una miopatía intrínseca, sino que es resultado de una adaptación cardiovascular. La hiperglucemia fetal conduce a un aumento del metabolismo fetal. Este hípermetabolismo produce una hipoxemia fetal relativa y ésta conduce a un aumento del hematocrito y a un aumento del gasto cardiaco fetal. A la hipoxemia fetal también contribuye el mayor riesgo de placentación anómala en las madres diabéticas, con un aumento de la expresión de factores inflamatorios a nivel placentario. Como decíamos, la hipoxemia tiene como respuesta el aumento del gasto cardiaco, que se consigue mediante hipertrofia miocárdica. El patrón de llenado ventricular se altera por la presencia de miocardiopatía hipertrófica, el aumento del hematocrito y de la frecuencia cardiaca fetal (Wong 2003). El miocardio fetal afecto de miocardiopatía diabética no se comporta igual que el miocardio adulto hipertrófico. En la miocardiopatía diabética fetal, se observa un aumento de la amplitud del movimiento miocárdico (Gardiner 2006) y de las velocidades de acortamiento miocárdico respecto a la normalidad, mientras que en la hipertrofia ventricular adulta, disminuye la velocidad de distensión miocárdica en el eje largo.

Estos cambios en el corazón de los FMD se reflejan en la ecocardiografía fetal, en los parámetros funcionales tanto sistólicos como diastólicos:

- Aumentan las velocidades de flujo máximas y medias en las válvulas AV (Lisowski 2003).
- Disminuye el índice E/A de las válvulas AV (Rizzo 1995).

- Aumentan el gasto cardiaco derecho e izquierdo ajustados al peso fetal (Lisowski 2003).

- Aumentan las velocidades de acortamiento miocárdico y la amplitud axial del movimiento de las paredes libres ventriculares (Hornberger 2006).

La hipertrofia miocárdica no parece ser la responsable del aumento de la mortalidad perinatal de causa desconocida observada en fetos de madre diabética respecto a las gestaciones de bajo riesgo. En la mayoría de los casos, la miocardiopatía diabética no produce compromiso cardiocirculatorio (Fontes-Pedra 2002) y se resuelve de forma espontánea durante la lactancia, aunque en un pequeño porcentaje de casos (5-10%), se produce distrés respiratorio o signos de bajo gasto cardiaco al nacimiento.

Normalmente, los neonatos afectos suelen recuperarse tras 2-3 semanas de tratamiento y las alteraciones ecocardiográficas desaparecen tras 6 - 12 meses. Está demostrado que un buen control glucémico de las madres diabéticas reduce la probabilidad de cardiopatías congénitas, pero no la de MC hipertrófica fetal. (Rizzo 1991). Se ha observado esta patología en diabéticas gestacionales bien controladas. Puesto que la aparición de miocardiopatía diabética parece independiente del control metabólico materno, se ha postulado que puede estar más relacionada con las fluctuaciones en los valores glucémicos que con el estado basal (Greco 2003).

Se necesitan más estudios para dilucidar la etiopatogenia de esta miocardiopatía, su papel en la adaptación cardiovascular fetal a la hiperglucemia y sus consecuencias.

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los parámetros cardiacos fetales (sobre todo, los Z-score ajustados a la biometría) podrían ser diferentes en población española respecto a los establecidos para la población anglosajona. Además, el sexo fetal y la presencia de diabetes materna podrían influir en los parámetros cardiacos y por tanto, sería necesario elaborar tablas de normalidad ajustadas a estas variables.

OBJETIVOS CONCRETOS

2.1 Objetivo principal:

Calcular curvas de normalidad de los parámetros cardiacos fetales, tanto anatómicos como funcionales, en ecocardiografía bidimensional y tridimensional, a lo largo de la gestación, en gestaciones de bajo riesgo y en gestantes diabéticas de nuestro medio.

Calcular valores de referencia de Z-scores de dichos parámetros cardiacos en base a la edad gestacional y a parámetros de la biometría fetal.

2.2 Objetivos secundarios:

- comprobar si existen diferencias en los parámetros cardiacos estudiados según sexo fetal.
- comprobar si existen diferencias en los parámetros cardiacos entre los fetos de gestantes diabéticas y los fetos de gestaciones de bajo riesgo.

CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODO

3.1 MATERIAL

El diseño del estudio es observacional, descriptivo, transversal.

El reclutamiento de todas las gestantes se realiza al azar y de forma consecutiva, hasta alcanzar el tamaño muestral. Se eligen al azar 152 gestantes de bajo riesgo y 51 gestantes diabéticas (pregestacionales y gestacionales), del Departamento de Salud de La Plana, en distintas semanas de gestación, que acuden a nuestro servicio de Obstetricia para realizar la ecografía de semana 12 o de semana 20.

Las pacientes son informadas de la posibilidad de revocar el consentimiento de participación en el estudio en cualquier momento, sin tener que justificar su decisión y sin que ello implicara cambios en el seguimiento gestacional ni en perjuicio alguno. Además en caso de revocar el consentimiento, sus datos no se incluirían en los análisis de resultados.

Se realiza una anamnesis completa incluyendo datos epidemiológicos que describiremos más adelante y tras la ecografía, se realiza un seguimiento de la paciente, obteniendo datos del control del embarazo, del parto y del neonato.

3.1.1 GRUPO DE GESTANTES DE BAJO RIESGO

3.1.1 a CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres españolas, mayores de 18 años de edad, gestantes entre la semana 14-34, gestaciones únicas
- Que realizan las ecografías de semana 12 y 20 en el Hospital La Plana, de Villarreal
- Que acepten las condiciones del estudio mediante la firma del consentimiento informado correspondiente
- Sin antecedentes personales ni familiares de cardiopatías congénitas ni cromosomopatías ni malformaciones

- Sin patología médica de base ni exposición a teratógenos durante la gestación
- Control gestacional normal
- Al nacimiento, se comprueba que los neonatos no presentan malformaciones ni patologías

3.1.1 b CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Gestaciones múltiples
- Gestantes con antecedentes personales o familiares de cardiopatías congénitas, cromosomopatías o malformaciones
- Gestantes con patología médica de base o historia de exposición a teratógenos
- Patología psiquiátrica o cognitiva materna que impida la comprensión del consentimiento informado
- Fetos con cromosomopatías o con cualquier tipo de alteración estructural
- Fetos con retraso de crecimiento intrauterino (CIR)
- Fetos con una translucencia nucal aumentada (> percentil 99) en la ecografía de semana 12
- Gestantes con resultado de alto riesgo en el screening de cromosomopatías del primer trimestre.

3.1.2 GRUPO DE GESTANTES DIABÉTICAS

3.1.2 a DEFINICIÓN DE DIABETES

Diabetes gestacional

Alteración del metabolismo hidrocarbonado que se inicia o se detecta por primera vez durante el presente embarazo, con independencia de que pudiera existir previamente, de las semanas de gestación en el momento del diagnóstico, de la necesidad de insulinización o del grado de trastorno metabólico (HAPO 2008). El diagnóstico se establece en dos pasos: cribado mediante test de O'Sullivan y confirmación diagnóstica mediante el test de tolerancia oral a la glucosa.

Diabetes pregestacional

Es la que se ha diagnosticado antes del inicio del presente embarazo. Incluye la diabetes tipo 1 y la tipo 2.

La diabetes tipo 1 se caracteriza por un déficit de insulina, debido a una disminución en su producción a nivel de los islotes pancreáticos, causada por una respuesta autoinmune frente a dichos islotes.

La diabetes tipo 2 se relaciona con la obesidad y se caracteriza por una resistencia periférica a la insulina.

3.1.2 b CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres españolas, mayores de 18 años de edad, gestantes entre la semana 14-34, diagnosticadas de diabetes tipo 1 ó 2 antes de la gestación, o diagnosticadas de diabetes gestacional en primer o segundo trimestre.
- Que realizan las ecografías de semana 12 y 20 en el Hospital La Plana, de Villarreal

- Sin antecedentes personales ni familiares de cardiopatías congénitas ni cromosomopatías ni malformaciones
- Que acepten las condiciones del estudio mediante la firma del consentimiento informado (CI) correspondiente
- Sin antecedentes personales ni familiares de cardiopatías congénitas ni cromosomopatías ni malformaciones
- Sin exposición a teratógenos durante la gestación

3.1.2 c CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Gestaciones múltiples
- Gestantes con antecedentes personales o familiares de cardiopatías congénitas, cromosomopatías o malformaciones
- Gestantes con historia de exposición a teratógenos
- Patología psiquiátrica o cognitiva materna que impida la comprensión del CI
- Fetos con cromosomopatías o con cualquier tipo de alteración estructural
- Fetos con retraso de crecimiento intrauterino (CIR)
- Fetos con una translucencia nuchal aumentada (> percentil 99) en la ecografía de semana 12
- Gestantes con resultado de alto riesgo en el screening de cromosomopatías del primer trimestre.

3.1.3 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS MATERNOS

Los datos epidemiológicos de interés obtenidos sobre las gestantes son:

- presencia de diabetes (tipo 1, 2, gestacional, insulinizada o no)
- edad
- índice de masa corporal
- antecedente de abortos previos
- técnicas de reproducción asistida para conseguir la gestación
- complicaciones durante la gestación

3.1.3 a Presencia de diabetes

Se incluyen en el estudio 51 pacientes diabéticas; entre ellas, encontramos 33 diabéticas gestacionales (13 insulinizadas, 20 no insulinizadas), 16 diabéticas tipo 1 y 2 diabéticas tipo 2 (ambas insulinizadas durante la gestación).

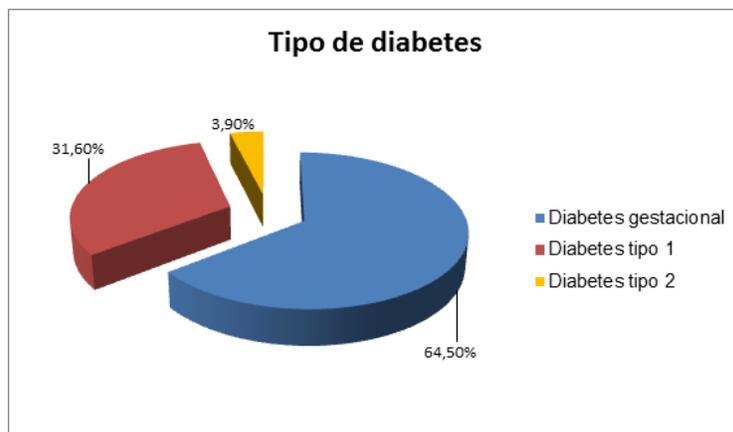


Fig 42: Gestantes diabéticas, según tipo de diabetes

1.3 b Edad media de las pacientes

La edad media de todas las pacientes incluidas en el estudio es de $31,86 \pm 4,64$ años. La edad media de las gestantes de bajo riesgo es de $31,48 \pm 4,68$ años, mientras que la de las gestantes diabéticas es de $33,06 \pm 4,36$ años, no encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,08$) entre los 2 grupos respecto a este dato.

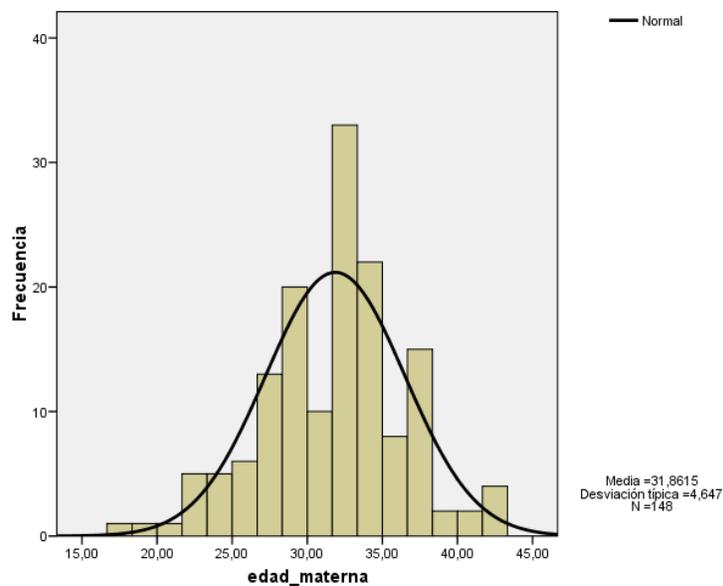


Fig 43: Histograma de la variable edad materna en la población estudiada

3.1.3 c Índice de masa corporal (IMC)

La media de IMC en el grupo de gestantes de bajo riesgo es de $22,18 \pm 3,45$ kg/m², y la media en el de gestantes diabéticas es de $22,51 \pm 3,98$ kg/m², no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos ($p = 0,64$).

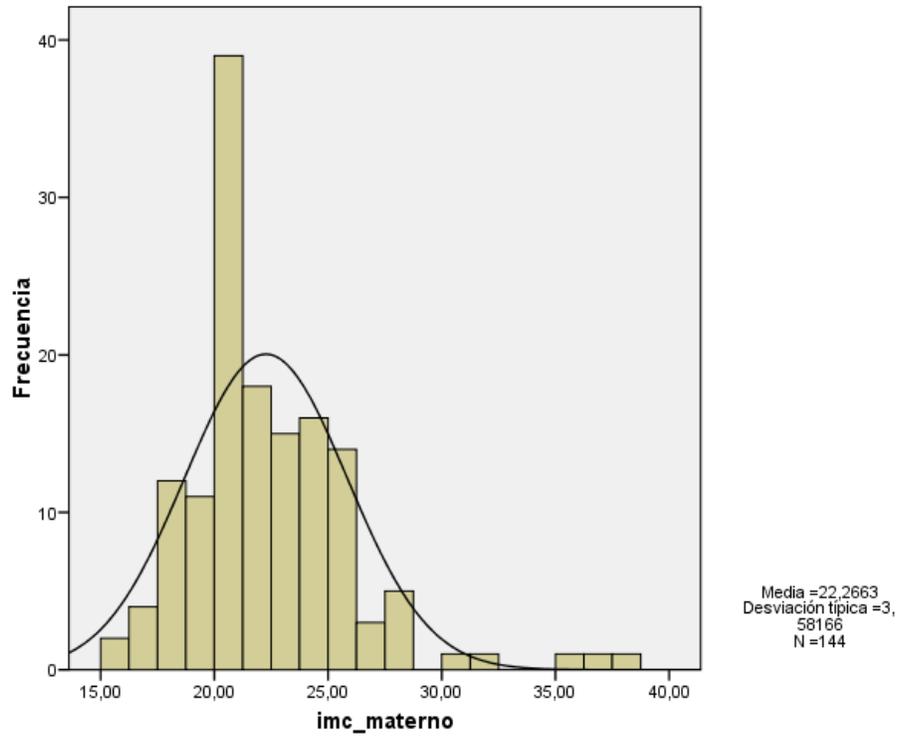


Fig 44: Histograma de la variable IMC en la población estudiada

3.1.3 d Sobrepeso y obesidad materna

Definimos como sobrepeso materno un IMC mayor de 25 kg/m² y obesidad como un IMC mayor de 30 kg/m². En el grupo de gestantes de bajo riesgo, encontramos 19 pacientes con sobrepeso (17,43% de la muestra con dicho dato), 3 de ellas llegando al nivel de obesidad. En el grupo de diabéticas, hallamos 8 gestantes con sobrepeso (22,86% de la muestra con dicho dato) y ninguna obesa. No encontramos diferencias significativas en la prevalencia de sobrepeso entre los 2 grupos ($p = 0,47$).

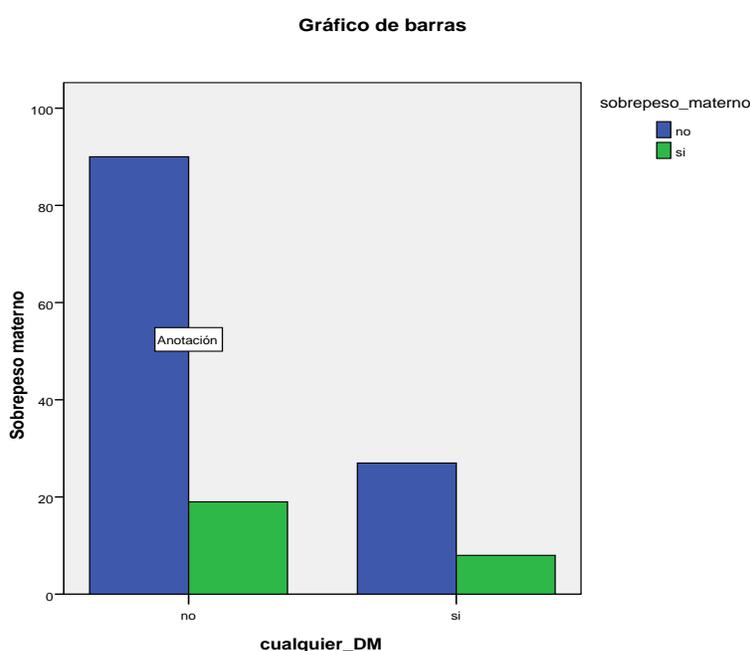


Fig 45: Gráfico de barras de la variable sobrepeso en la población estudiada

3.1.3 e Número de gestaciones previas y tasa de nuliparidad

En el 53,1% de todas las pacientes incluidas en la muestra, se trata de su primera gestación. En el 46,9% de la muestra total, las pacientes ya han tenido al menos una gestación previa. La media de gestaciones previas a la gestación del estudio es de 0,67.



Fig 46: Número de gestaciones previas de la población de nuestro estudio

La tasa de nuliparidad en nuestra muestra es del 61,9%. El 38,1% de las pacientes han tenido al menos un parto previo.

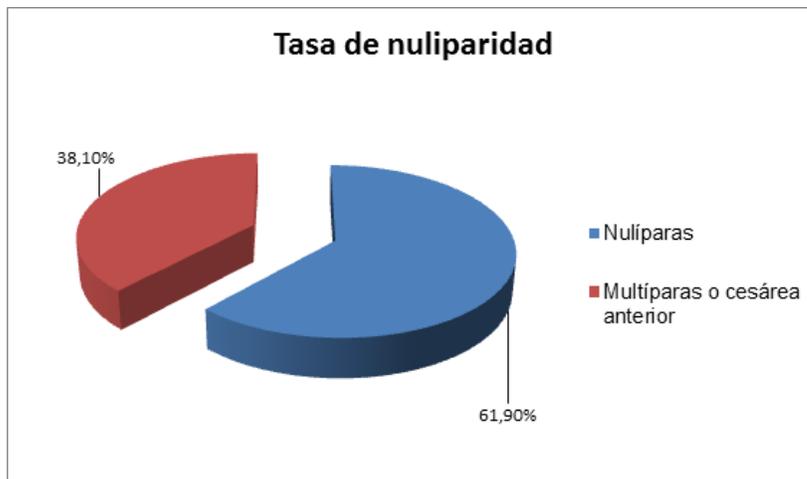


Fig 47: Tasa de nuliparidad de la población estudiada

3.1.3 f Antecedente de abortos

En el grupo de gestantes de bajo riesgo, hay 5 pacientes (3,26% de los casos) con el antecedente de al menos un aborto de primer trimestre. En el grupo de gestantes diabéticas, hay 2 pacientes con dicho antecedente (3,92%). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en este parámetro ($p = 0,83$).

3.1.3 g Técnicas de reproducción asistida

En el grupo de gestantes de bajo riesgo, hay 3 gestaciones conseguidas mediante fecundación in vitro y 2 conseguidas mediante inseminación artificial (en total, 3,26%). En el grupo de gestantes diabéticas, hay 2 gestaciones (3,92%) conseguidas mediante inseminación artificial. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos ($p = 0,70$).

3.1.4 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS FETALES Y NEONATALES

Los datos epidemiológicos recogidos sobre los fetos son:

- Edad gestacional en el momento de la ecocardiografía
- Sexo fetal
- Los parámetros biométricos fetales obtenidos en la ecografía: diámetro biparietal (DBP), perímetro cefálico (PC), circunferencia abdominal (AC), longitud de fémur (LF) y peso fetal estimado (PFE).
- Resultados obstétricos y perinatales: peso del neonato, edad gestacional al nacimiento, percentil al nacimiento según edad gestacional y sexo. Clasificación de los neonatos en 3 grupos según dicho percentil:
 - pequeños para edad gestacional (< percentil 10),

- adecuados a edad gestacional (entre p10 y 95) y
- grandes para edad gestacional (>p 95).

- Patología neonatal

3.1.4 a Edad gestacional

En la siguiente figura, representamos las edades gestacionales (EG) de las gestantes en el momento de la ecografía.

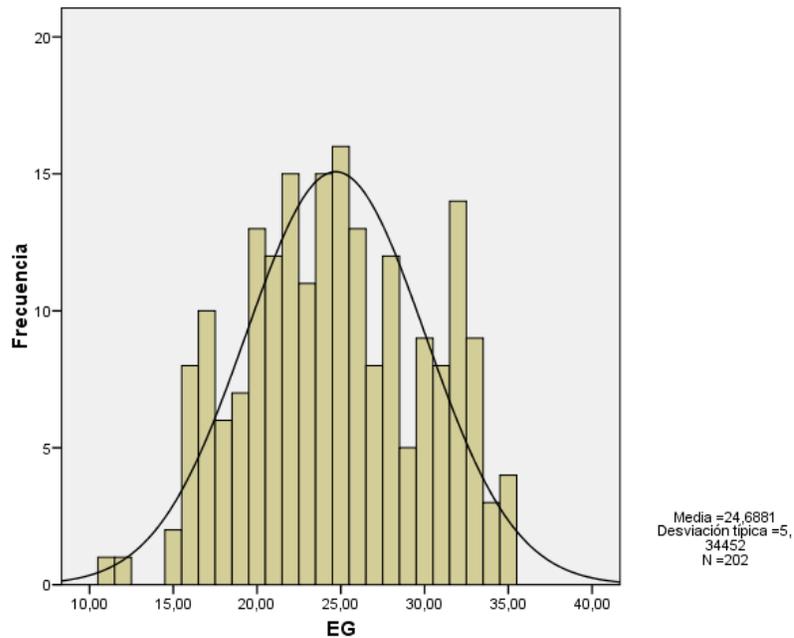


Fig48: Histograma de la variable edad gestacional en la población estudiada

3.1.4 b Sexo fetal

El total de la muestra, incluyendo gestantes de bajo riesgo y diabéticas, está formado por 109 fetos masculinos (53,7%) y 89 de fetos femeninos (43,8%). En el grupo de gestantes de bajo riesgo, 84 fetos son de sexo masculino, frente a 64 que son de sexo femenino. En el grupo de diabéticas, 25 fetos son de sexo masculino, frente a 25 que son de sexo femenino. No hay diferencias en la distribución de sexos entre las gestantes de bajo riesgo y las gestantes diabéticas ($p = 0,41$).

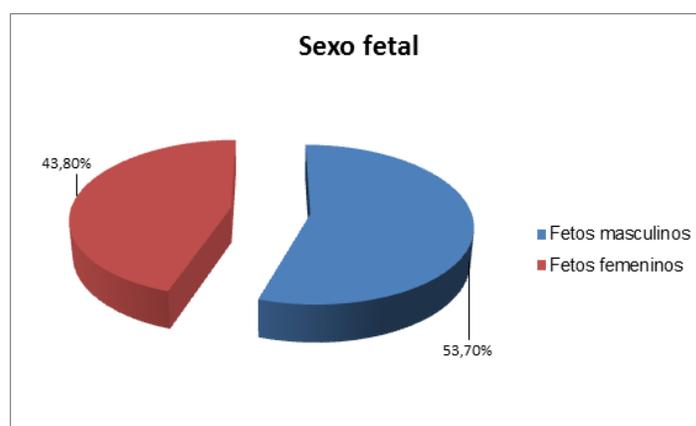


Fig 49: Sexo de los fetos estudiados

3.1.4 c Resultados perinatales: Pesos neonatales

Se comprueba la concordancia entre el sexo fetal observado intraútero y el sexo del neonato. Se recopilan los datos del peso neonatal y de la edad gestacional al nacimiento. Se calcula el percentil del peso neonatal según el sexo y la edad gestacional, siguiendo las tablas de normalidad españolas. (tablas En el total de neonatos de nuestra muestra (136), encontramos 101 neonatos (74,3%) con normopeso , 18 neonatos pequeños para edad gestacional (8,9%) y 17 neonatos grandes para edad gestacional (8,4%). No

obtenemos datos de los neonatos de aquellas gestantes incluidas en el estudio, cuyo parto no se produce en nuestro hospital. Si desglosamos la muestra en gestantes de bajo riesgo (GBR) y diabéticas, no observamos diferencias entre los dos grupos en cuanto a la tasa de pequeños para edad gestacional (11,43% en GBR vs 13,86% en diabéticas, $p=0,71$) ni de grandes para edad gestacional (10% en GBR vs 20% en diabéticas, $p=0,12$).

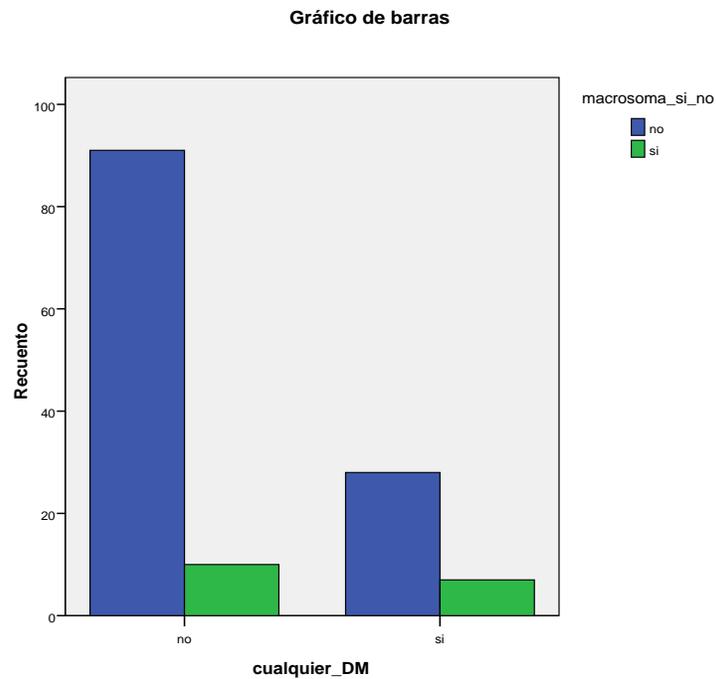


Fig 50 : Gráfico de barras de la prevalencia de macrosomas en la población estudiada

No encontramos diferencias en la frecuencia de neonatos grandes para edad gestacional en el grupo de gestantes con sobrepeso (20%) frente al grupo de gestantes sin sobrepeso (13,6%) ($p=0,53$).

3.1.4 d Patología neonatal

Se comprueba la evolución fisiológica del embarazo de todas las gestantes del estudio. Siguen los controles habituales, basados en las recomendaciones de asistencia prenatal al embarazo normal de la SEGO. Se comprueba en la historia clínica hospitalaria y en la historia clínica de Atención Primaria (mediante Abucasis) que todos los neonatos incluidos en el estudio no presentan patología relevante ni cardiopatía congénita.

3.2 MÉTODO

3.2.1 NORMAS BIOÉTICAS

El proyecto es aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital La Plana, de Villarreal.

Respecto a los aspectos relacionados con la privacidad de las gestantes participantes en el estudio, cabe destacar el estrecho y riguroso cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999, del 13 de Diciembre, de Protección de Datos de carácter Personal (LOPD) y su Reglamento de desarrollo (RLOPD) aprobado mediante el Real Decreto 1720/ 2007, del 21 de diciembre. En el consentimiento que firman las pacientes figura expresamente el reconocimiento de los derechos ARCO.

Los datos que se recogen de la historia clínica son codificados y guardados en un Fichero de Investigación Clínica (FIC), incluido en el FIC de proyecto de Investigación del Departamento de Salud 3 La Plana, adscrito al FIC cuyo titular es la Conselleria de Sanitat. A dichos datos sólo tendrán acceso los investigadores de este estudio.

Previa firma del consentimiento informado (ver Anexo), realizamos una ecocardiografía por paciente (además de las ecografías rutinarias del control del embarazo).

3.2.2 EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA

3.2.2 a EQUIPO ECOGRÁFICO

Para la realización de las ecografías, se utiliza el ecógrafo de alta resolución Voluson E6 de General Electrics, con sonda volumétrica, que dispone de Doppler color, Doppler pulsado, Power Doppler y modo M. La sonda transabdominal utilizada es de 3.5 MHz y es volumétrica.

Los software para las ecografías tridimensionales son el STIC (SpatioTemporal Image Correlation) para la captación de datos y reconstrucción de imágenes y el VOCAL II (Virtual Organ Computer Aided anaLysis) para la medición de los volúmenes cardiacos.



Fig 51 y 52 : Fotografía del ecógrafo Voluson E6 y de su sonda volumétrica, utilizados en nuestro estudio.

3.2.2 b TÉCNICA DE LA ECOCARDIOGRAFÍA

Se obtienen las proyecciones estándar habituales para una valoración completa de la anatomía cardiaca, según la metodología descrita en el capítulo de la introducción:

- Corte transversal del abdomen superior



Fig 53 : Corte de abdomen superior. Gestación de 25 semanas.

- Corte de cuatro cámaras



Fig 54 : Corte de 4 cámaras. Se señala el ancho y largo de los ventrículos. Gestación de 35 semanas.

- Corte de 3 vasos



Fig 55: Corte de 3 vasos. Se señala la arteria pulmonar. Gestación de 35 semanas.

- Corte de la V



Fig 56 : Corte de la V. Gestación de 26 semanas.

- Tracto de salida del VI



Fig 57 : Tracto de salida de VI. Comprobación de la salida de la aorta del VI y de la continuación septo-aórtica. Gestación de 20 semanas.

- Tracto de salida del VD



Fig 58: Tracto de salida de VD. Comprobación de la salida de la arteria pulmonar del VD. Gestación de 26 semanas.

Se valoran los siguientes ítems:

1. Determinación de la localización visceral y de la posición del corazón, conociendo la posición fetal.
2. Morfología de las aurículas, los ventrículos y los grandes vasos.
3. Relaciones espaciales entre las cámaras cardíacas y los grandes vasos y las conexiones entre ellos.

Las variables de los parámetros cardiacos concretos incluidos en nuestro estudio y medidos en la ecocardiografía bidimensional son:

- Perímetros cardíaco y torácico: se miden a la altura de un corte de cuatro cámaras del corazón.



-Índice cardiotorácico: se obtiene dividiendo la medida del perímetro cardíaco entre la medida del perímetro torácico.

- Eje cardíaco: se mide el ángulo entre el tabique interventricular y la línea media torácica.



Fig 60: medida del eje cardiaco. Gestación de 31 semanas.

- Longitud y ancho de ambos ventrículos al final de la diástole. El ancho del ventrículo es el diámetro transverso interno y se mide justo por debajo del orificio de las válvulas AV.



Fig 61 : medición de ancho y largo de los ventrículos en un corte de 4 cámaras. Gestación de 35 semanas.

- Ancho de las aurículas, en el momento previo a la apertura de las válvulas AV. Es el diámetro transverso interno y se mide en el punto donde se observa una mayor dilatación de la aurícula.



Fig 62: medición del ancho de las aurículas en un corte de 4 cámaras. Gestación de 35 semanas.

- Comprobación de la apertura del foramen oval hacia la izquierda.

- Ancho de las válvulas aurículoventriculares: se miden a la altura de los anillos valvulares en diástole. Comprobación del flujo anterógrado a través de ellas con Doppler color. Onda de velocidad de flujo de las válvulas AV (onda E y A) con Doppler pulsado. Índice E/A: se calcula dividiendo el valor de la velocidad de la onda E entre el de la onda A. Obtenemos la frecuencia cardiaca fetal midiendo el número de ciclos cardiacos en la unidad de tiempo, a partir de las ondas de velocidad de flujo valvulares.



Fig 63 : medición del ancho de las válvulas AV en un corte de 4 cámaras. Gestación de 32 semanas.



Fig 64 : Ondas Ey A de la válvula mitral. Gestación de 18 semanas

- Comprobación de la integridad del tabique interventricular con Doppler color y grosor del mismo en diástole.
- Grosor de las paredes ventriculares libres en diástole. Este grosor y el del tabique interventricular se miden en un corte de 4 cámaras y a mitad de altura de la cavidad ventricular.



Fig 65 . Medición del grosor del tabique interventricular y de las paredes libres ventriculares. Gestación de 32 semanas.

- Ancho de las arterias pulmonar y aorta. Los diámetros internos de estos vasos se miden durante la diástole, con las valvas cerradas, en los respectivos cortes de los tractos de salida. También obtenemos las ondas de velocidad de flujo a través de las respectivas

válvulas (Velocidad máxima, Vmax) con Doppler pulsado. Comprobación del cruce de ambas arterias y de la salida correcta de sus respectivos ventrículos.



Fig 66: Onda de velocidad de flujo de aorta. Gestación de 18 semanas.

- Ancho del ductus arterioso y del istmo aórtico. Se mide su anchura en el corte de la V y se comprueba el flujo anterógrado a su través con Doppler color.

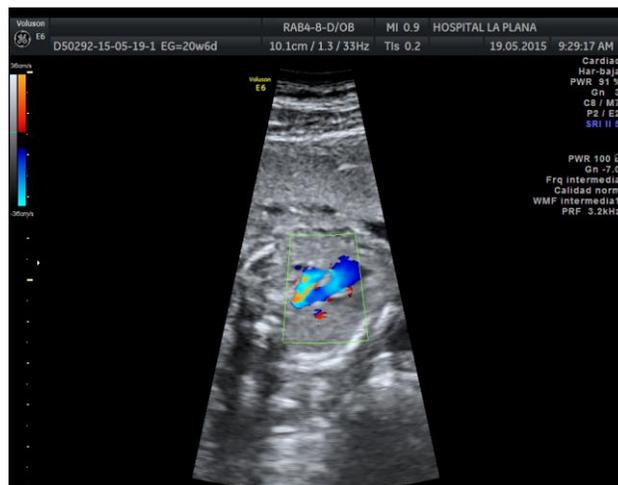


Fig 67: Corte de la V. Comprobación de flujo anterógrado con Doppler color a nivel de la arteria pulmonar y del ductus arterioso. Gestación de 20 semanas.

Para la medición de los volúmenes cardiacos, utilizamos los software STIC y VOCAL. Con STIC, se realiza una captación de volúmenes durante varios ciclos cardiacos. Ajustamos el tiempo de adquisición entre 7,5 y 12,5 segundos, según la edad gestacional. El feto debe estar en reposo, sin realizar movimientos respiratorios y el apex cardiaco debe apuntar hacia el transductor, en un corte de 4 cámaras. El software STIC permite captar los volúmenes cardiacos en movimiento, realizando un barrido del corazón y generando una reconstrucción del ciclo cardiaco con datos volumétricos, para poder medir los volúmenes en el momento del ciclo cardiaco que nos interese y en diferido. Para medir los volúmenes captados, utilizamos el software VOCAL. Se fija un eje a nivel central del volumen en cuestión, y rotando sobre dicho eje, se obtiene una sección del volumen cada 30°. Se obtienen 12 secciones del volumen a estudio. Se dibuja manualmente el contorno de cada sección de la cámara cardiaca, tras haber ajustado el contraste y el brillo de la imagen. Elegimos el momento del ciclo cardiaco para medir el volumen en que la cámara está replecionada en su máxima capacidad. La captación del volumen, post procesado y medición son realizadas por el mismo observador.

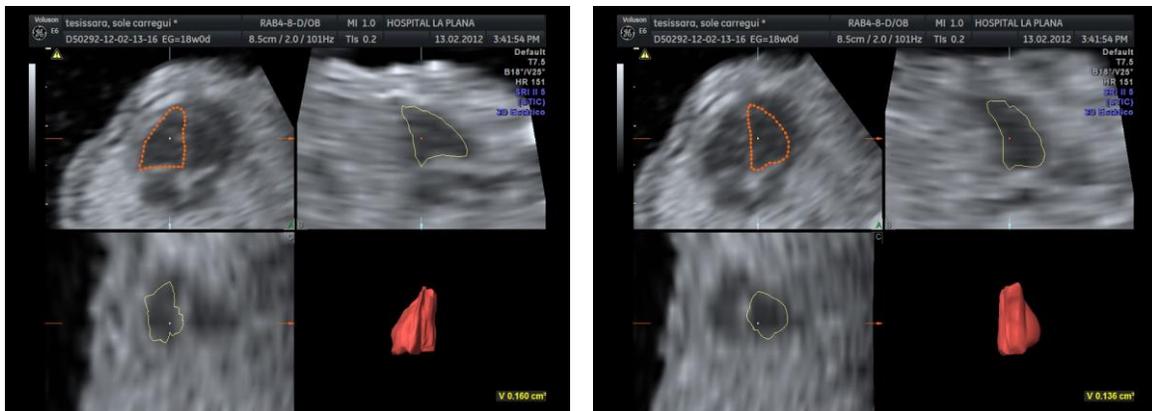


Fig 68: Volúmenes ventriculares derecho e izquierdo medidos mediante STIC y VOCAL en un feto de 18 semanas.

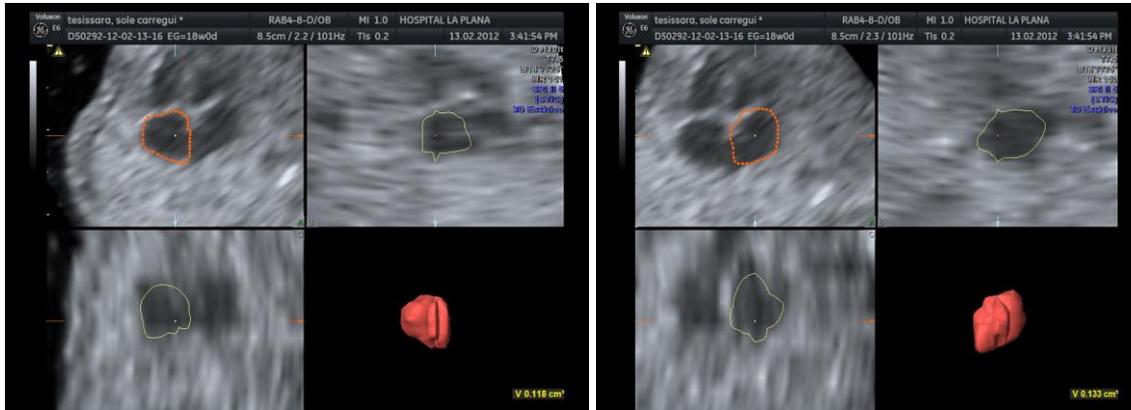


Fig 69 : Volúmenes auriculares derecho e izquierdo medidos mediante STIC y VOCAL en un feto de 18 semanas.

3.2.2 c TÉCNICA DE MEDICIÓN DE LA BIOMETRÍA FETAL

La medición de los parámetros biométricos fetales se realizan según las recomendaciones internacionales establecidas (Hadlock 1990).

- Diámetro biparietal (DBP) y perímetro cefálico (PC): se miden en un corte transversal de la cabeza fetal, a nivel transtalámico, donde visualizamos los tálamos y el cavum del septum. El transductor debe estar orientado perpendicular al eje central de la cabeza. El DBP se mide de tabla externa del parietal más próximo al transductor a tabla interna del parietal distal. El perímetro cefálico se mide en el mismo corte que el DBP, ajustando la elipse generada por el ecógrafo a la calota fetal, no al cuero cabelludo.



Fig 70: Medición de DBP y PC. Corte transtalámico de un feto de 22 semanas.

-Perímetro abdominal: se mide en un corte transversal del abdomen, a nivel del estómago y en el punto donde las venas portales derecha e izquierda se continúan una con la otra. Las costillas deben visualizarse simétricas y en toda su longitud.

- Longitud de fémur: se alinea el transductor al eje longitudinal del fémur y se mide únicamente la diáfisis y metáfisis femoral osificada, no se miden los extremos cartilaginosos.



Fig 71: Medición de la longitud de fémur en un feto de 32 semanas.

3.2.3 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para justificar nuestro tamaño muestral, haremos referencia a los resultados del estudio sobre Z-score cardiacos con el mayor tamaño muestral realizado hasta el momento, que incluye 2735 fetos y que se hizo en población anglosajona (16). De todos los parámetros cardiacos estudiados, el diámetro del ventrículo izquierdo (VI) es la medida más fiable en la práctica clínica, ya que es la que presenta una menor variabilidad interobservador. Por tanto, nos basaremos en este parámetro para el cálculo del tamaño muestral. Si partimos de que los fetos de población anglosajona y los de la población de nuestro estudio son iguales, esperamos una media del diámetro del VI de 12,55 mm a las 32 semanas de gestación. Elegimos la semana 32 de gestación por ser, dentro de las ecografías

morfológicas para el screening de malformaciones cardíacas, la que presenta una mayor desviación estándar (SD) para los parámetros cardíacos. Debido a que la SD de los parámetros cardíacos aumenta a medida que aumenta la edad gestacional y asumiendo la estimación de los parámetros del estudio de Lee, para una edad gestacional de 32 semanas, con un tamaño muestral de 150 gestantes, podríamos estimar el verdadero diámetro del ventrículo izquierdo con un IC 95% de +/- 0,2 mm (error estándar de la media, ESM). Lo que nos permitiría identificar como alejados de la media en la distribución, valores por debajo de 10 mm y por encima de 15 mm, rango adecuado a lo descrito en la literatura.

- Media del diámetro del VI	12,545
- SD	1,205
- ID sup	14,907
- ID inf	10,183
- ESM ventrículo izquierdo	0,0984
- IC sup	12,738
- IC inf	12,352

Según la ecuación $ESM = SD/\sqrt{n}$,

$$0,0984 = 1,205/\sqrt{n}$$

$$\sqrt{n} = 1,205/0,0984 \quad n = 151$$

3.2.4 MÉTODO ESTADÍSTICO

Los datos se resumieron mediante la media, desviación estándar, mediana y 1º y 3º cuartil en el caso de las variables continuas y mediante frecuencias relativas en el caso de variables cualitativas.

Recordemos que para calcular un Z score, se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Z-score} = \frac{x - \mu}{\sigma}$$

donde x es la medida observada, μ es la media poblacional y σ es la desviación estándar.

Para el cálculo de los valores de referencia de Z-score, se sustituye la media poblacional de la fórmula simple para el cálculo del Z-score: $\frac{x - \mu}{\sigma}$, por la predicción de un modelo de regresión lineal múltiple, en el que se incluyen el sexo del feto, la presencia o no de diabetes y, en cada uno de los casos, los distintos parámetros de la biometría fetal o la edad gestacional:

$$\text{ZScore} = \frac{x - (\beta_0 + \beta_1 * EG + \beta_2 * \text{femenino} + \beta_3 * \text{diabetes} + \beta_4 * EG * \text{femenino} + \beta_5 * EG * \text{diabetes})}{\sigma}$$

$$\text{ZScore} = \frac{x - (\beta_0 + \beta_1 * LF + \beta_2 * \text{femenino} + \beta_3 * \text{diabetes} + \beta_4 * LF * \text{femenino} + \beta_5 * LF * \text{diabetes})}{\sigma}$$

$$\text{ZScore} = \frac{x - (\beta_0 + \beta_1 * DBP + \beta_2 * \text{femenino} + \beta_3 * \text{diabetes} + \beta_4 * DBP * \text{femenino} + \beta_5 * DBP * \text{diabetes})}{\sigma}$$

$$\text{ZScore} = \frac{x - (\beta_0 + \beta_1 * CC + \beta_2 * \text{femenino} + \beta_3 * \text{diabetes} + \beta_4 * CC * \text{femenino} + \beta_5 * CC * \text{diabetes})}{\sigma}$$

$$\text{ZScore} = \frac{x - (\beta_0 + \beta_1 * AC + \beta_2 * \text{femenino} + \beta_3 * \text{diabetes} + \beta_4 * AC * \text{femenino} + \beta_5 * AC * \text{diabetes})}{\sigma}$$

De esta manera se obtienen cálculos de Z-scores específicos para cada feto según sus características de edad gestacional / biometría, sexo y presencia de diabetes. En el caso de los cálculos para la onda a de la válvula mitral y velocidad de flujo de válvula aórtica,

se introdujo un término cuadrático adicional en el modelo lineal, para contemplar el desarrollo curvilíneo de estos valores a lo largo del embarazo. En el caso de los cálculos relativos a volúmenes, se realiza una transformación mediante la raíz cúbica para linealizar la relación entre el volumen y la biometría fetal / edad gestacional.

Adicionalmente al desarrollo de las fórmulas para cada uno de los Z scores, se desarrolla una hoja Excel, en la que se implementan estas fórmulas y que permite calcular los Z scores de manera automática, introduciendo los parámetros de edad gestacional / biometría fetal, el sexo y la presencia o ausencia de diabetes materna.

Todos los análisis estadísticos, así como las gráficas, se realizan mediante el software R (versión 3.1.1)

3.2.5 VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR

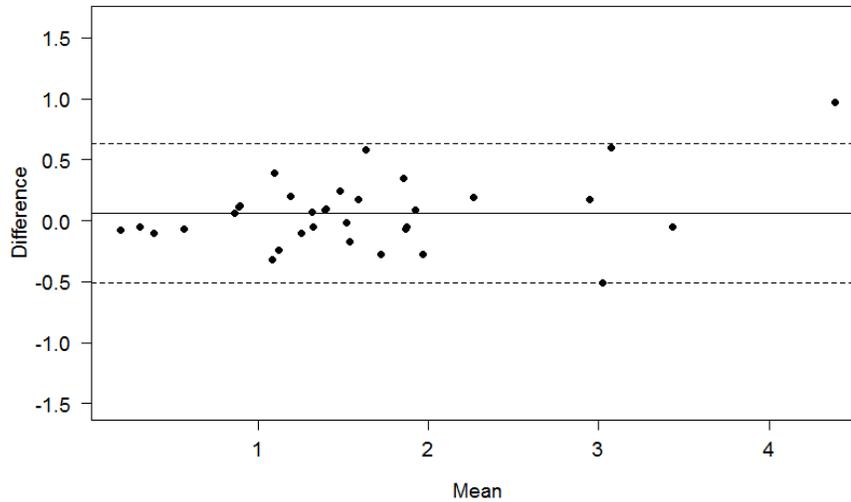
Para comprobar la reproducibilidad de las medidas de los volúmenes cardiacos, se calcula la variabilidad interobservador respecto a otro ecografista. De nuestra muestra, se eligen 30 fetos al azar para realizar en ellos las captaciones y mediciones de volúmenes por los 2 observadores y así poder calcular la variabilidad interobservador mediante el coeficiente de correlación intraclase.

Una buena medida de la concordancia o variabilidad entre observadores la proporciona el coeficiente de correlación intraclase (Shrout 1979) . Además de este coeficiente, es interesante estimar la existencia de sesgos y los límites de concordancia entre los dos estimadores mediante la gráfica de Bland-Altman (Altman 1999). Esta gráfica representa para cada par de observaciones el valor promedio de los dos observadores en el eje de las x y la diferencia en el eje de las y. Por lo tanto, si la concordancia entre observadores fuese perfecta todos los puntos estarían en una línea horizontal a la altura 0. A partir de estos puntos se calcula la desviación media, lo que se considera el sesgo de un observador respecto del otro. Además, se estiman también los límites de concordancia al 95% que son las desviaciones más extremas que se esperaría encontrar entre los dos observadores en el 95% de los casos.

Volumen del ventrículo izquierdo

Correlación intraclase: 0.951 IC 95% [0.904, 0.975]

Gráfico de Bland-Altman, sesgo y límites de concordancia al 95%:



Sesgo: 0.062

Límites de concordancia al 95%: [-0.508, 0.631]

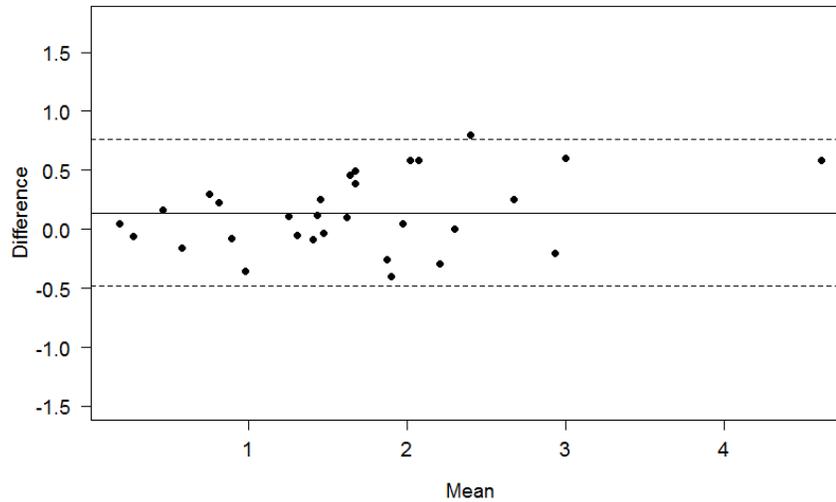
Interpretación de resultados de las medidas del VI:

La correlación intraclase es muy elevada (0.95) por lo que se puede considerar que existe una concordancia casi perfecta entre ambas observadoras. Además, según el gráfico de Bland-Altman el sesgo (desviación media) entre ambas observadoras es de tan solo 0.062. Los límites de concordancia van de -0.51 a 0.63 (es decir, el 95% de las observaciones tendrán diferencias entre -0.51 y 0.63).

Volumen del ventrículo derecho

Correlación intraclase: 0.934 IC 95% [0.868, 0.968]

Gráfico de Bland-Altman, sesgo y límites de concordancia al 95%:



Sesgo: 0.137

Límites de concordancia al 95%: [-0.484, 0.758]

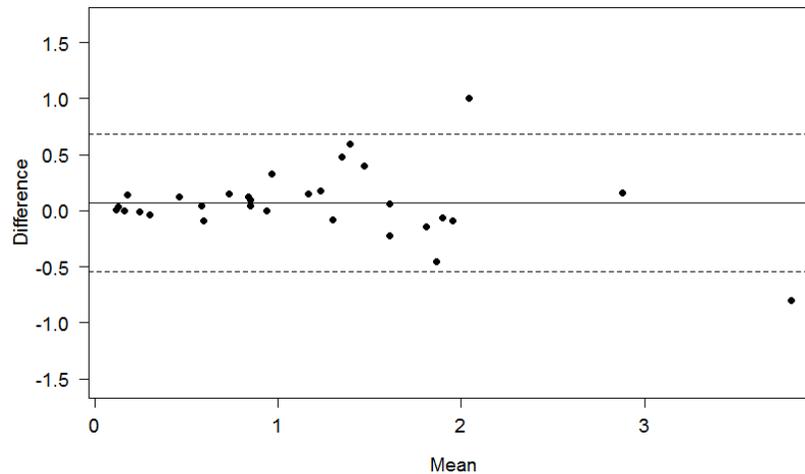
Interpretación de resultados de las medidas del VD:

La correlación intraclase es muy elevada (0.93) por lo que se puede considerar que existe una concordancia casi perfecta entre ambas observadoras. Además, según el gráfico de Bland-Altman el sesgo entre ambas observadoras es de tan solo 0.137. Los límites de concordancia van de -0.48 a 0.76.

Volumen de la aurícula izquierda

Correlación intraclase: 0.934 IC 95% [0.867, 0.968]

Gráfico de Bland-Altman, sesgo y límites de concordancia al 95%:



Sesgo: 0.071

Límites de concordancia al 95%: [-0.539, 0.680]

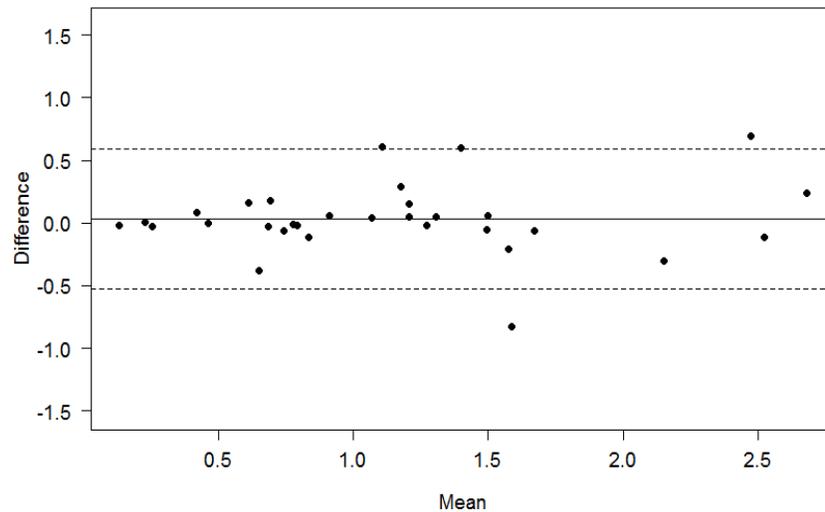
Interpretación de resultados de las medidas de la AI:

La correlación intraclase es muy elevada (0.93) por lo que se puede considerar que existe una concordancia casi perfecta entre ambas observadoras. Además, según el gráfico de Bland-Altman el sesgo entre ambas observadoras es de tan solo 0.071. Los límites de concordancia van de -0.54 a 0.68.

Volumen de la aurícula derecha

Correlación intraclass: 0.914 IC 95% [0.831, 0.958]

Gráfico de Bland-Altman, sesgo y límites de concordancia al 95%:



Sesgo: 0.033

Límites de concordancia al 95%: [-0.524, 0.590]

Interpretación de resultados de las medidas de la AD:

La correlación intraclass es muy elevada (0.91) por lo que se puede considerar que existe una concordancia casi perfecta entre ambas observadoras. Además, según el gráfico de Bland-Altman el sesgo entre ambas observadoras es de tan solo 0.033. Los límites de concordancia van de -0.52 a 0.59.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En la siguiente tabla, describimos las medias, medianas y 1º y 3º cuartiles de las variables continuas y las frecuencias relativas en el caso de variables cualitativas:

	No diabéticas (n=152)	Diabéticas (n=51)
	Media (SD)	Media (SD)
	Mediana (1º - 3º cuartil)	Mediana (1º - 3º cuartil)
Edad gestacional	24.5 (5.1)	25.6 (5.6)
	24.0 (21.0 – 28.0)	26.0 (22.0 – 30.0)
Peso fetal estimado	984.3 (672.1)	1054.0 (712.4)
	814.5 (464.8 – 1340.3)	855.0 (419.0 – 1611.0)
Diámetro biparietal	62.5 (15.0)	64.5 (15.8)
	62.35 (52.0 – 73.6)	65.3 (52.0 – 77.0)
Circunferencia cefálica	232.6 (57.7)	240.6 (58.3)
	236.8 (191.5 – 275.1)	245.3 (197.3 – 290.9)
Perímetro abdominal	207.1 (54.2)	217.2 (60.1)
	209.2 (169.3 – 246.8)	214.0 (171.0 – 268.7)
Longitud de fémur	45.3 (13.2)	46.8 (13.6)
	45.4 (36.3 – 54.7)	48.6 (36.0 – 58.5)
Frecuencia cardiaca fetal	145.5 (8.8)	146.3 (11.6)
	146.0 (140.8 – 151.3)	149.0 (139.0 – 152.5)
Perímetro cardiaco	92.4 (28.3)	95.4 (29.8)
	92.3 (70.6 – 114.0)	95.8 (73.4 – 118.9)
Índice cardiorácico	0.48 (0.04)	0.49 (0.04)
	0.48 (0.45 – 0.51)	0.50 (0.47 – 0.52)
Ángulo tabique interventricular	45.9 (7.7)	44.9 (9.0)
	45.6 (40.2 – 52.0)	46.4 (38.5 – 50.8)

Ancho VD	9.3 (3.3)	9.2 (3.4)
	9.1 (7.0 – 11.8)	9.7 (6.8 – 11.9)
Ancho VI	9.3 (3.3)	9.7 (3.6)
	9.0 (6.9 – 11.5)	9.8 (7.1 – 11.9)
Largo VD	15.9 (5.0)	16.3 (5.3)
	15.6 (15.3 – 19.2)	16.8 (13.4 – 19.7)
Largo VI	16.5 (5.2)	16.9 (5.4)
	16.8 (12.4 – 19.9)	17.9 (13.7 – 21.1)
Ancho AI	9.3 (3.1)	9.2 (3.3)
	9.2 (7.0 – 11.6)	8.8 (7.0 – 12.0)
Ancho AD	9.8 (3.4)	9.9 (3.6)
	9.6 (7.3 – 12.0)	9.5 (7.3 – 12.5)
Ancho Mitral	7.2 (2.4)	7.4 (2.5)
	7.0 (5.6 – 8.7)	7.5 (5.7 – 9.1)
Ancho Tricúspide	7.1 (2.4)	7.4 (2.6)
	6.7 (5.6 – 8.9)	7.4 (5.7 – 9.1)
Grosor tabique interventricular	2.3 (0.6)	2.4 (0.9)
	2.3 (2.0 – 2.6)	2.3 (1.8 – 3.0)
Grosor Pared VD	2.4 (0.7)	2.5 (0.8)
	2.4 (2.0 – 2.9)	2.3 (2.0 – 3.2)
Grosor Pared VI	2.4 (0.6)	2.5 (0.9)
	2.5 (2.1 – 2.9)	2.6 (1.8 – 3.1)
Mitral Onda E	30.6 (6.3)	32.2 (6.8)
	30.4 (26.2 – 33.7)	33.0 (27.1 – 36.3)

Mitral Onda A	48.1 (7.1)	50.8 (9.4)
	48.0 (43.9 – 52.2)	50.8 (44.1 – 56.2)
Mitral índice EA	0.64 (0.09)	0.64 (0.09)
	0.63 (0.57 – 0.70)	0.63 (0.58 – 0.69)
Tricúspide Onda E	33.6 (5.7)	34.5 (7.5)
	33.3 (29.5 – 37.8)	33.6 (28.9 – 40.3)
Tricúspide Onda A	52.5 (7.4)	52.1 (9.5)
	52.2 (46.9 – 57.2)	52.3 (45.7 – 57.1)
Tricúspide índice EA	0.64 (0.07)	0.66 (0.07)
	0.65 (0.59 – 0.69)	0.66 (0.60 – 0.69)
Ancho Aórtica	4.1 (1.3)	4.5 (1.6)
	4.1 (3.0 – 5.0)	4.5 (3.3 – 5.9)
Aórtica Vmax	71.5 (13.8)	72.1 (15.3)
	73.4 (63.0 – 79.2)	71.1 (59.0 – 86.0)
Pulmonar Ancho	4.6 (1.7)	4.9 (1.9)
	4.5 (3.3 – 5.7)	5.0 (3.6 – 6.5)
Pulmonar Vmax	61.0 (10.9)	58.3 (13.3)
	61.1 (54.2 – 66.6)	58.0 (51.1 – 66.2)
Ductus art. Ancho	3.6 (1.2)	3.8 (1.4)
	3.6 (2.8 – 4.3)	4.0 (2.6 – 4.8)
Ancho istmo	3.3 (1.1)	3.5 (1.2)
	3.3 (2.5 – 4.2)	3.5 (2.6 – 4.3)
Volumen VI	1.7 (1.3)	1.7 (1.4)
	1.4 (0.6 – 2.4)	1.4 (0.4 – 2.4)

Volumen VD	1.5 (1.2)	1.5 (1.4)
	1.2 (0.5 – 2.3)	1.0 (0.5 – 2.2)
Volumen AD	1.0 (0.8)	1.2 (1.0)
	0.85 (0.35 – 1.5)	0.75 (0.37 – 2.0)
Volumen AI	1.0 (0.8)	1.1 (0.9)
	0.87 (0.38 – 1.6)	0.84 (0.30 – 1.7)
EG nacimiento	39.2 (1.5)	38.2 (1.8)
	39.0 (38.0 – 40.3)	38.0 (38.0 – 39.0)
Peso RN	3279.3 (457.2)	3246.7 (514.6)
	3277.5 (3002.5 – 3573.8)	3337.5 (2995.0 – 3550.0)
Percentil peso RN	48.0 (29.5)	57.1 (31.7)
	49.5 (23.5 – 75.5)	66.0 (29.0 – 83.5)
IMC materno	22.2 (3.5)	22.5 (4.0)
	21.6 (20.0 – 24.0)	21.9 (20.0 – 24.7)
Edad materna	31.5 (4.7)	33.1 (4.4)
	32.0 (28.0 – 34.5)	33.0 (31.0 – 35.0)
Sexo fetal		
Masculino	57.1%	50.0%
Femenino	42.9%	50.0%
Diabetes gestacional	0.0%	64.7%
Diabetes tipo I	0.0%	31.4%
Diabetes tipo II	0.0%	3.9%
Insulina	0.0%	60.8%
Ants Obst Desfavorables	3.3%	3.9%
Reprod asistida	5.3%	3.9%

Foco hiperecogénico cardiaco	0.7%	3.9%
Ductus venoso normal	100.0%	100.0%
Medición de Vol posible	82.1%	84.3%
RNV sano	100.0%	97.1%
Tipo RN segun peso		
Pequeño para eg	14.0%	11.4%
Normal	76.0%	68.6%
Macrosoma	10.0%	20.0%
Sobrepeso materno	17.6%	22.9%

A continuación, presentamos las gráficas de evolución de los parámetros cardíacos a lo largo de la gestación y fórmulas para el cálculo de los Z-score cardíacos basadas en la edad gestacional/LF/DBP/CC/AC, la presencia de diabetes y el sexo fetal. La fórmula general para los Z-score de cada parámetro cardíaco será la siguiente:

$$ZScore = \frac{x - (\beta_0 + \beta_1 * EG + \beta_2 * femenino + \beta_3 * diabetes + \beta_4 * EG * femenino + \beta_5 * EG * diabetes)}{\sigma}$$

$$ZScore = \frac{x - (\beta_0 + \beta_1 * LF + \beta_2 * femenino + \beta_3 * diabetes + \beta_4 * LF * femenino + \beta_5 * LF * diabetes)}{\sigma}$$

$$ZScore = \frac{x - (\beta_0 + \beta_1 * DBP + \beta_2 * femenino + \beta_3 * diabetes + \beta_4 * DBP * femenino + \beta_5 * DBP * diabetes)}{\sigma}$$

$$ZScore = \frac{x - (\beta_0 + \beta_1 * CC + \beta_2 * femenino + \beta_3 * diabetes + \beta_4 * CC * femenino + \beta_5 * CC * diabetes)}{\sigma}$$

$$ZScore = \frac{x - (\beta_0 + \beta_1 * AC + \beta_2 * femenino + \beta_3 * diabetes + \beta_4 * AC * femenino + \beta_5 * AC * diabetes)}{\sigma}$$

Recordemos que estas fórmulas proceden de la fórmula general de los Z score,

$$Z \text{ score} = \frac{x - \mu}{\sigma},$$

donde x es la medida observada, μ es la media poblacional y σ es la desviación estándar.

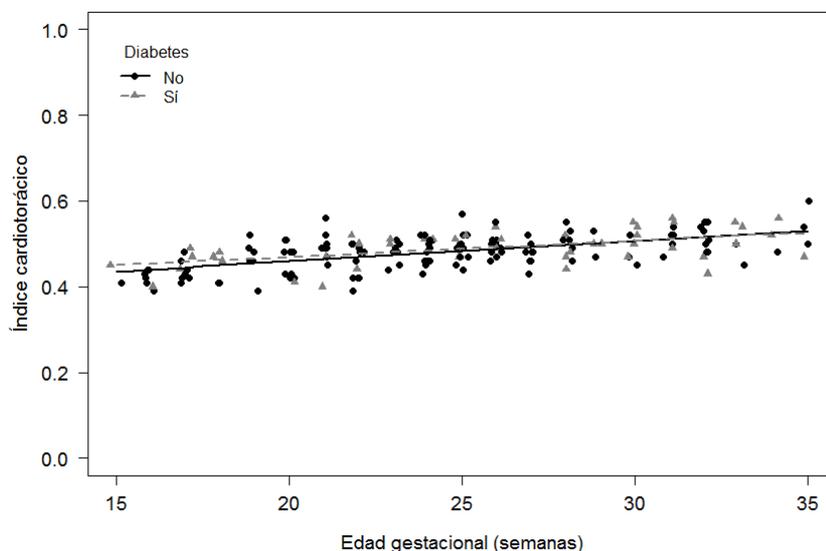
Para el cálculo de los valores de referencia de Z-score, se sustituye la media poblacional de

la fórmula simple para el cálculo del Z-score: $\frac{x - \mu}{\sigma}$, por la predicción de un modelo de regresión lineal múltiple, en el que se incluyen el sexo del feto, la presencia o no de diabetes y, en cada uno de los casos, los distintos parámetros de la biometría fetal o la edad gestacional.

Presentamos para cada parámetro cardíaco, su correspondiente gráfica con la evolución a lo largo de la gestación y una tabla con los respectivos valores de β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , según se calcule el Z score respecto a la edad gestacional o a un parámetro biométrico fetal.

4.1. Índice cardiotorácico:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el índice cardiotorácico entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 1: índice cardiotorácico a lo largo de la gestación

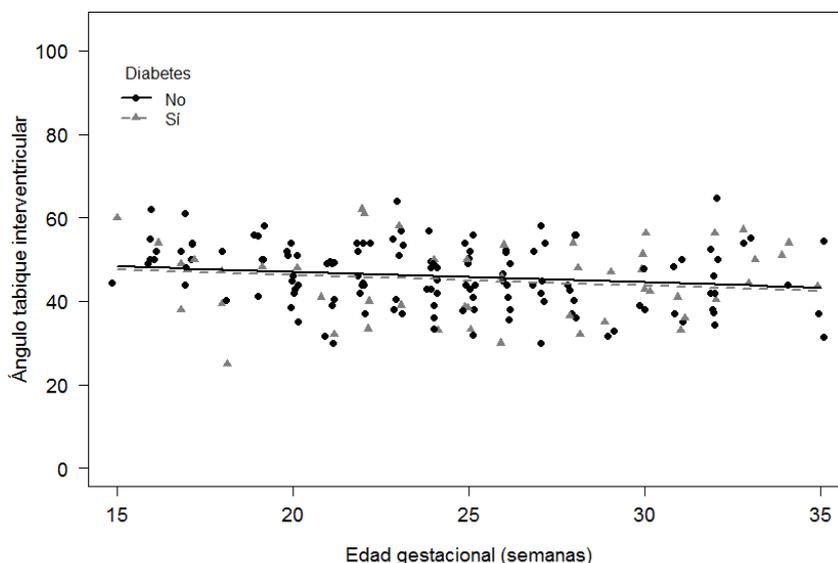
En la gráfica, aparecen representados todos los valores de índice cardiotorácico de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos que este índice permanece relativamente constante a lo largo del embarazo. La línea discontinua representa a los valores de este índice en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score de este índice en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	0.36	0.005	0.018	0.027	-0.0005	-0.0009	0.034
LF	0.39	0.002	0.020	0.030	-0.0003	-0.0004	0.034
DBP	0.37	0.002	0.020	0.030	-0.0002	-0.0004	0.034
CC	0.38	0.004	0.014	0.025	-0.0001	-0.0001	0.034
AC	0.38	0.005	0.026	0.032	-0.0001	-0.0001	0.034

4.2. Ángulo tabique interventricular:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ángulo del tabique interventricular entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 2: Ángulo del tabique interventricular a lo largo de la gestación

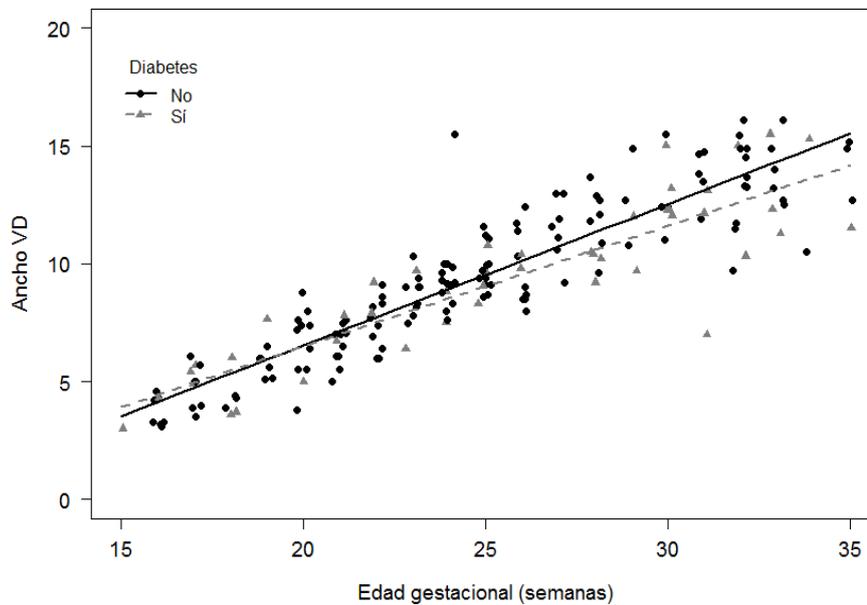
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del ángulo del tabique interventricular de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos que este ángulo permanece relativamente constante a lo largo del embarazo. La línea discontinua representa a los valores de este índice en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del ángulo del tabique en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	56.76	-0.48	-0.45	-12.48	0.12	0.46	7.84
LF	55.05	-0.23	-0.72	-9.48	0.07	0.19	7.79
DBP	55.76	-0.17	-0.48	-13.73	0.05	0.20	7.83
CC	53.04	-0.035	2.46	-11.87	-0.0005	0.046	7.86
AC	55.17	-0.05	0.01	-12.87	0.01	0.06	7.80

4.3. Ancho VD:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho del VD entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 3: Ancho del VD a lo largo de la gestación

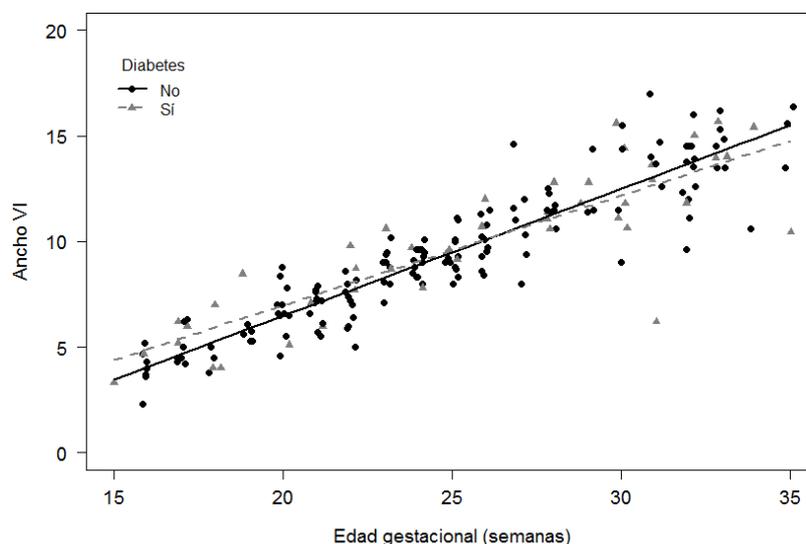
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del ancho el VD de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el ancho del VD y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del ancho del VD en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-6.33	0.64	1.89	1.52	-0.10	-0.08	1.43
LF	-1.98	0.25	1.48	0.42	-0.04	-0.01	1.33
DBP	-4.21	0.22	1.80	0.44	-0.03	-0.01	1.35
CC	-2.73	0.05	-0.01	-0.09	-0.001	-0.001	1.42
AC	-3.10	0.06	1.45	1.11	-0.009	-0.007	1.30

4.4 Ancho VI:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho del VI entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 4 : Ancho del VI a lo largo de la gestación

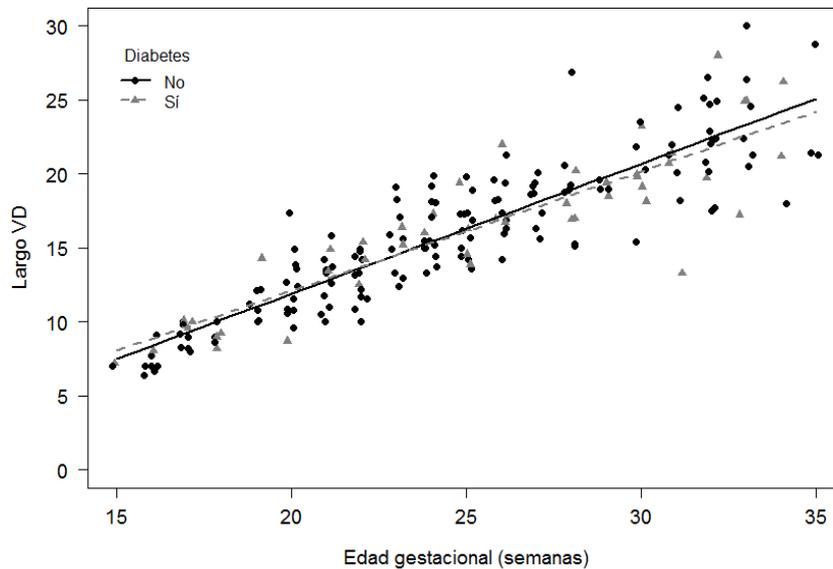
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del ancho el VI de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el ancho del VI y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del ancho del VI en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-5.73	0.61	0.50	2.13	-0.03	-0.08	1.41
LF	-1.51	0.24	0.51	0.57	-0.02	-0.004	1.27
DBP	3.57	0.20	0.66	0.53	-0.009	-0.003	1.32
CC	-2.11	0.049	-1.15	0.09	0.005	0.0004	1.44
AC	-2.70	0.06	0.43	1.27	-0.003	-0.005	1.21

4.5. Largo VD:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho del VI entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 5 : Largo del VD a lo largo de la gestación

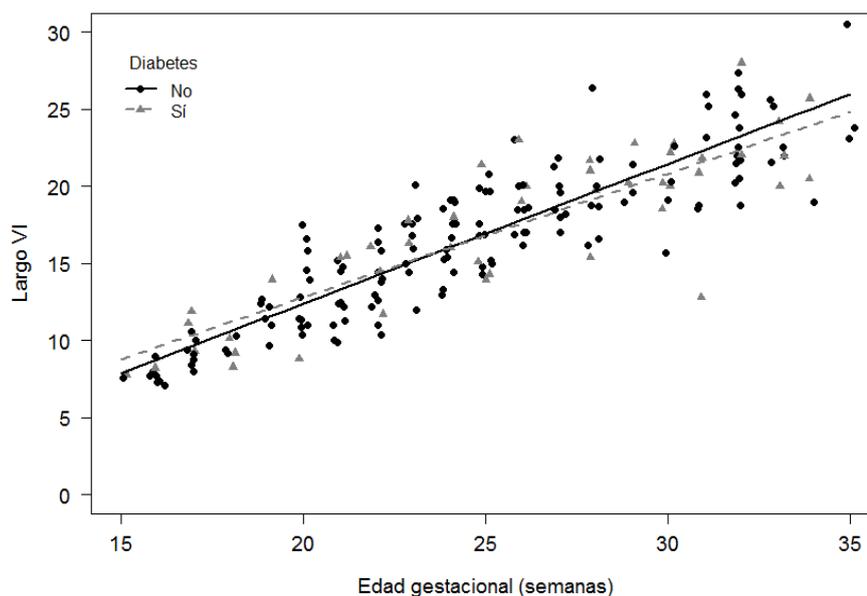
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del largo del VD de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el largo del VD y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del largo del VD en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-5.75	0.88	0.46	1.36	-0.01	-0.06	2.29
LF	0.13	0.35	0.68	0.11	-0.01	0.004	2.10
DBP	-2.84	0.29	0.44	0.14	0.003	0.001	2.17
CC	-0.62	0.07	-2.15	-0.80	0.01	0.004	2.29
AC	-1.24	0.08	0.54	0.37	-0.001	-0.002	2.09

4.6. Largo VI:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el largo del VI entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 6 : Largo del VI a lo largo de la gestación

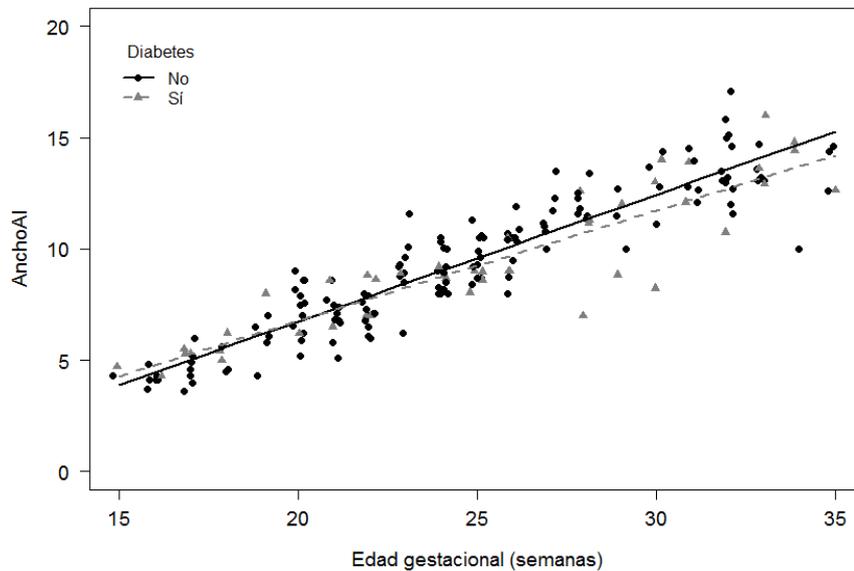
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del largo del VI de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el largo del VI y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del largo del VI en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-6.08	0.91	1.18	1.95	-0.04	-0.08	2.42
LF	-0.17	0.36	1.14	0.25	-0.02	0.0007	2.23
DBP	-3.04	0.31	1.14	0.08	-0.007	0.002	2.26
CC	-0.87	0.07	-1.41	-0.86	0.008	0.004	2.36
AC	-1.34	0.09	1.09	0.49	-0.003	-0.003	2.20

4.7. Ancho AI:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho de la AI entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 7 : Ancho de la AI a lo largo de la gestación

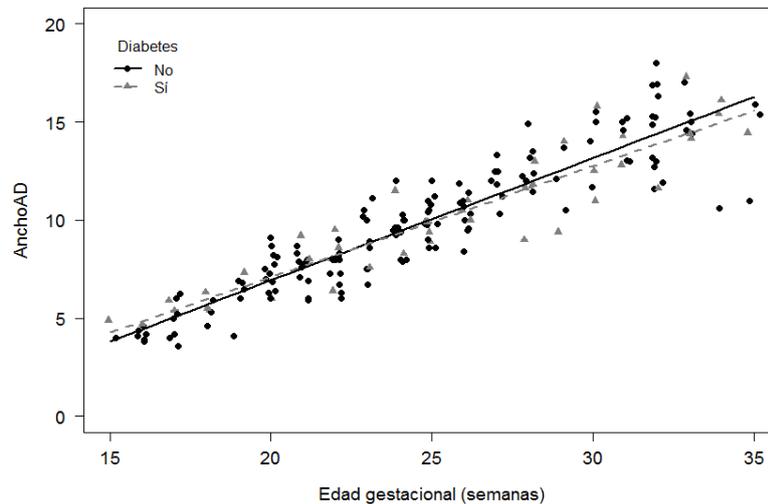
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del ancho de la AI de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el ancho de la AI y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del ancho de la AI en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-5.03	0.59	0.62	1.38	-0.03	-0.07	1.24
LF	-0.94	0.23	0.72	0.56	-0.02	-0.02	1.26
DBP	-3.18	0.20	0.81	0.78	-0.01	-0.02	1.13
CC	-1.62	0.05	-0.98	0.36	0.004	-0.003	1.34
AC	-2.25	0.06	0.79	1.25	-0.004	-0.008	1.13

4.8. Ancho de la aurícula derecha:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho de la AD entre el grupo de fetos de madre diabética frente al grupo de fetos de gestantes de bajo riesgo. A lo largo del segundo trimestre de gestación, observamos un mayor diámetro transverso de la aurícula derecha en fetos femeninos respecto a los masculinos ($p= 0,005$).



Gráfica 8 : Ancho de la AD a lo largo de la gestación

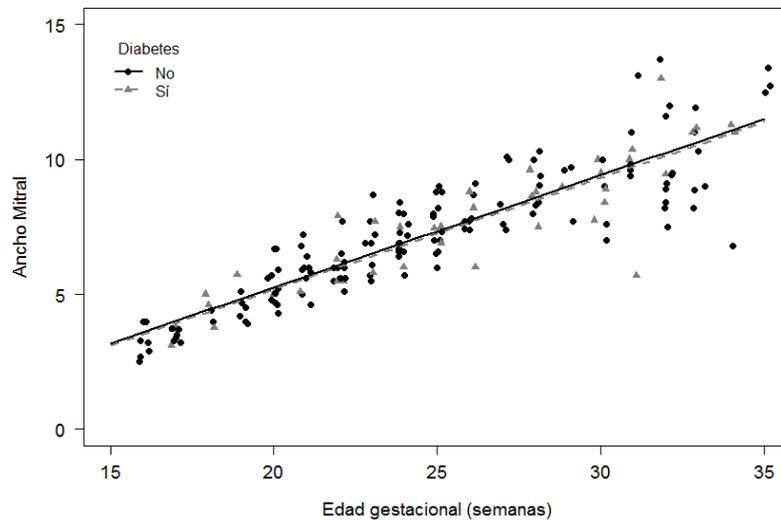
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del ancho de la AD de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el ancho de la AD y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del ancho de la AD en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-6.42	0.66	1.81	1.00	-0.08	-0.05	1.32
FL	-1.85	0.26	1.67	0.37	-0.04	-0.007	1.36
DBP	-4.21	0.22	1.73	0.40	-0.03	-0.006	1.25
CC	-2.47	0.05	-0.22	-0.12	0.0007	0.0001	1.47
AC	-3.13	0.06	1.57	1.07	-0.008	-0.006	1.24

4.9. Ancho de la válvula mitral:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho de la válvula mitral entre el grupo de fetos de madre diabética frente al grupo de fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 9: Ancho de la válvula mitral a lo largo de la gestación

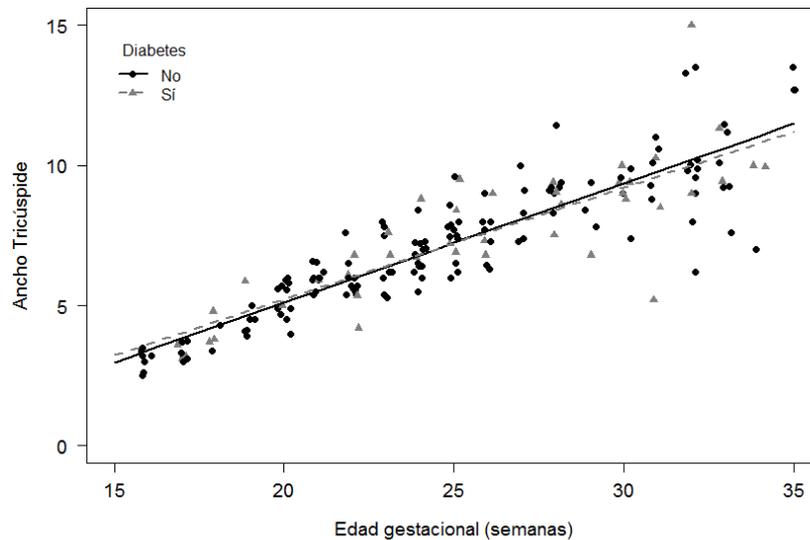
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del ancho de la válvula mitral de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el ancho de la válvula mitral y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del ancho de la válvula mitral en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-2.88	0.41	-0.27	-0.08	0.006	-0.0004	1.13
FL	-0.13	0.16	-0.20	-0.62	0.0004	0.01	1.03
DBP	-1.54	0.14	-0.045	-0.71	0.003	0.01	1.04
CC	-0.52	0.03	-1.31	-1.14	0.006	0.005	1.13
AC	-0.97	0.04	-0.07	0.04	0.0001	-0.0004	1.02

4.10. Ancho de la válvula tricúspide:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho de la válvula tricúspide entre el grupo de fetos de madre diabética frente al grupo de fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 10 : Ancho de la válvula tricúspide a lo largo de la gestación

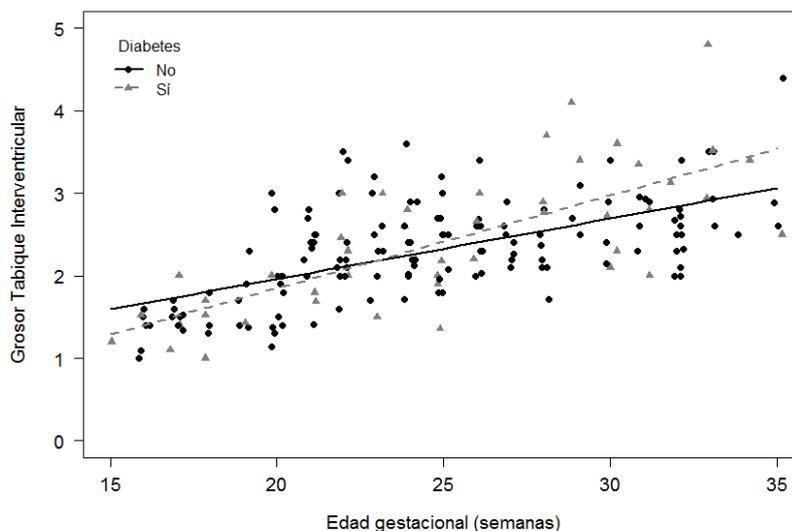
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del ancho de la válvula tricúspide de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el ancho de la válvula tricúspide y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del ancho de la válvula tricúspide en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-3.13	0.42	-0.53	0.67	0.01	-0.03	1.18
LF	-0.29	0.16	-0.54	-0.15	0.005	0.006	1.07
DBP	-1.59	0.14	-0.46	-0.32	0.008	0.007	1.07
CC	-0.58	0.03	-1.72	-0.86	0.007	0.004	1.20
AC	-1.10	0.04	-0.40	0.34	0.001	-0.001	1.06

4.11. Grosor del tabique interventricular:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grosor interventricular entre los fetos femeninos y los masculinos. Observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grosor del tabique interventricular entre fetos de madre diabética frente a fetos de gestantes de bajo riesgo ($p= 0,017$). El grosor del tabique es mayor en fetos de madre diabética, como observamos en la siguiente gráfica.



Gráfica 11: Grosor del tabique interventricular a lo largo de la gestación

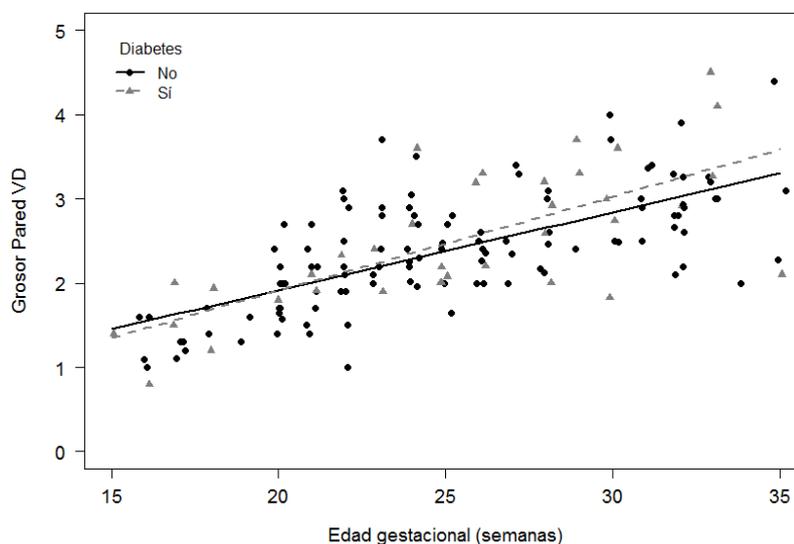
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del grosor del tabique interventricular de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el grosor del tabique interventricular y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del grosor del tabique interventricular en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	0.60	0.07	-0.18	-0.86	0.004	0.04	0.51
LF	1.03	0.03	-0.14	-0.72	0.002	0.02	0.49
DBP	0.77	0.02	-0.17	-0.84	0.002	0.02	0.50
CC	0.92	0.006	-0.32	-1.00	0.001	0.005	0.50
AC	0.92	0.007	-0.08	-0.88	0.0001	0.005	0.49

4.12. Grosor de la pared libre del VD:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el grosor de la pared libre del VD entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 12 : Grosor de la pared libre del VD a lo largo de la gestación

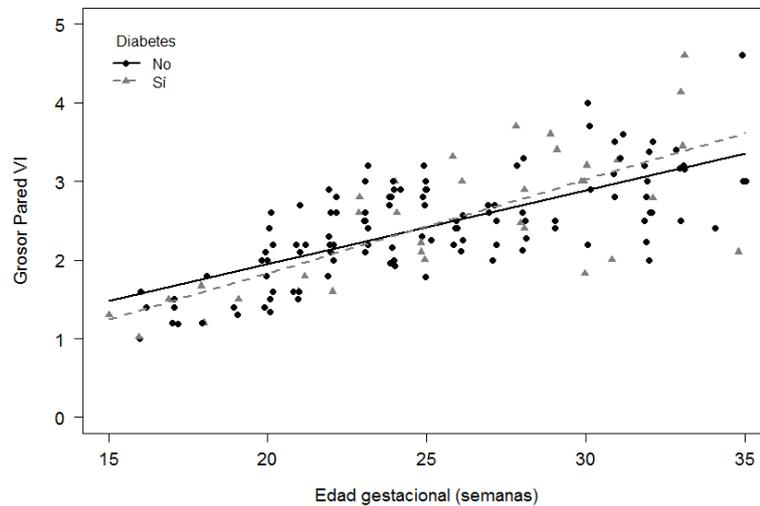
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del grosor de la pared libre del VD de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el grosor de la pared libre del VD y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del grosor de la pared libre del VD en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	0.43	0.08	-0.71	-0.29	0.03	0.02	0.53
LF	0.79	0.03	-0.29	-0.20	0.007	0.007	0.52
DBP	0.58	0.03	-0.66	0.05	0.01	0.0008	0.51
CC	0.51	0.008	-0.65	0.002	0.003	0.0003	0.51
AC	0.57	0.008	-0.28	-0.21	0.002	0.001	0.50

4.13. Grosor pared libre del VI:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el grosor de la pared libre del VI entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 13: Grosor de la pared libre del VI a lo largo de la gestación

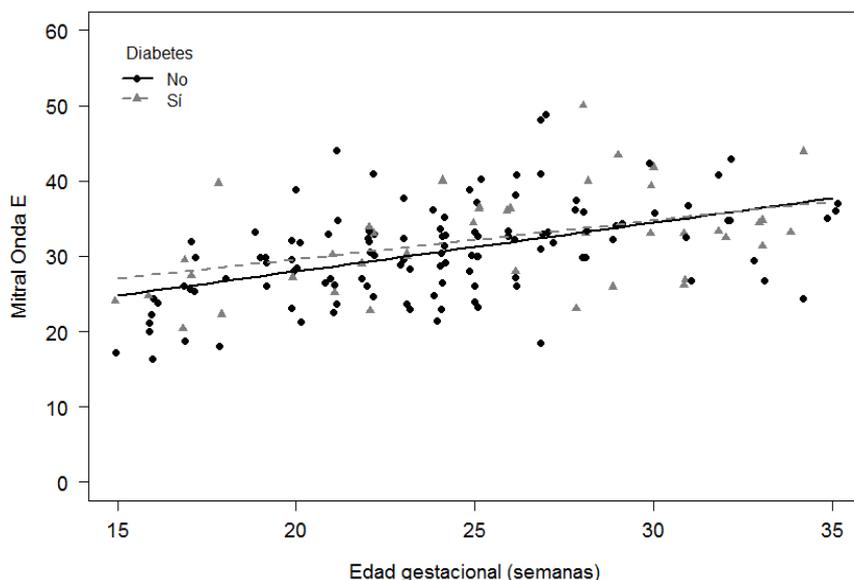
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del grosor de la pared libre del VI de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el grosor de la pared libre del VI y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del grosor de la pared libre del VI en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	0.37	0.08	-0.52	-0.50	0.02	0.02	0.50
LF	0.79	0.04	-0.24	-0.50	0.005	0.01	0.48
DBP	0.61	0.03	-0.53	-0.34	0.009	0.007	0.48
CC	0.55	0.008	-0.54	-0.40	0.002	0.002	0.48
AC	0.71	0.008	-0.32	-0.61	0.002	0.003	0.47

4.14. Onda E de la válvula mitral:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la onda E de la válvula mitral entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 14: Onda E de la válvula mitral a lo largo de la gestación

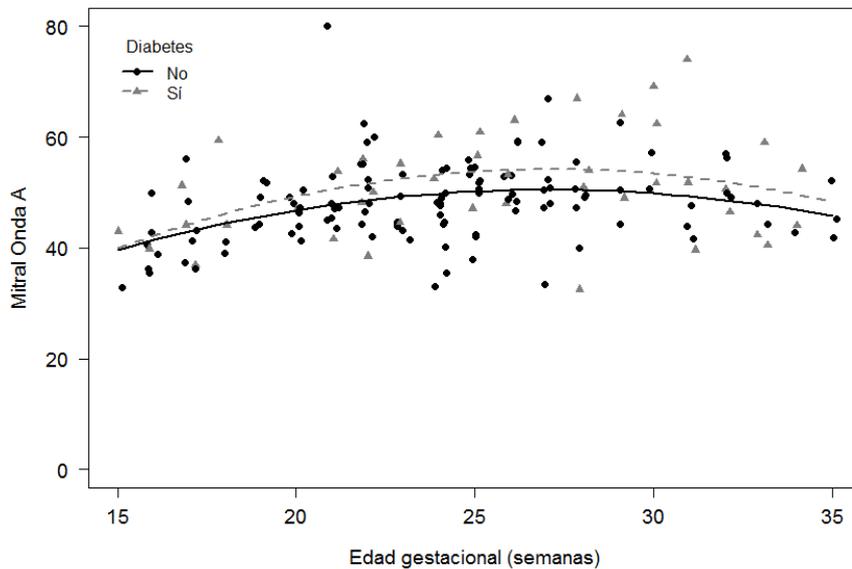
En la gráfica, aparecen representados todos los valores de la onda E de la válvula mitral de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre la onda E de la válvula mitral y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score de la onda E de la válvula mitral en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	14.40	0.65	1.61	4.63	-0.02	-0.15	5.67
LF	17.75	0.28	3.34	2.59	-0.05	-0.03	5.53
DBP	14.39	0.25	3.93	2.96	-0.04	-0.03	5.48
CC	18.96	0.05	-0.69	0.25	0.008	0.004	5.62
AC	16.70	0.07	3.09	3.78	-0.009	-0.01	5.61

4.15. Onda A de la válvula mitral:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la onda A de la válvula mitral entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 15 : Onda A de la válvula mitral

En la gráfica, aparecen representados todos los valores de la onda A de la válvula mitral de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación cuadrática entre la onda A de la válvula mitral y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

Como en este caso la relación no es lineal, sino cuadrática, la fórmula para el Z-score sería la siguiente:

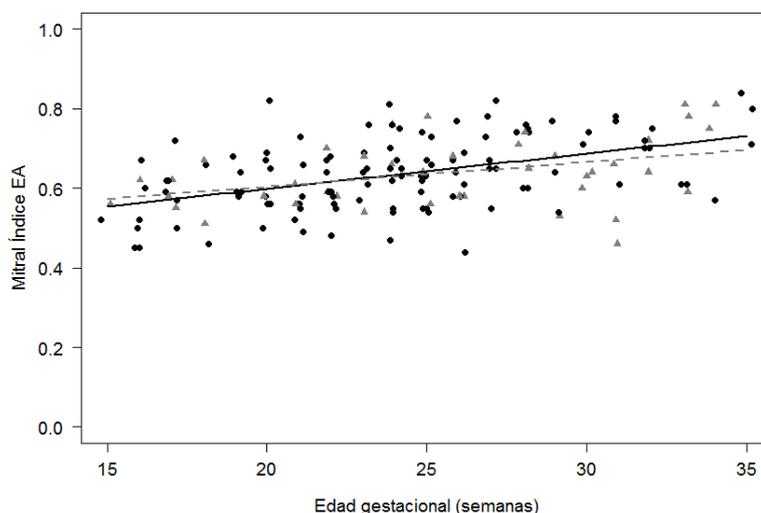
$$x - (\beta_0 + \beta_1 * EG + \beta_2 * EG^2 + \beta_3 * femenino + \beta_4 * diabetes + \beta_5 * EG * femenino + \beta_6 * EG^2 * femenino + \beta_7 * EG * diabetes + \beta_8 * EG^2 * diabetes) / \sigma$$

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 , β_6 , β_7 , β_8 y σ , que servirán para calcular los Z score de la onda A de la válvula mitral en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	β_6	β_7	β_8	σ
EG	- 24.80	5.91	-0.12	26.60	-8.31	-2.42	0.05	0.82	-0.01	7.22
LF	19.69	1.27	-0.01	7.21	-2.82	-0.37	0.005	0.30	-0.003	7.33
DBP	8.35	1.21	-0.009	9.18	3.72	-0.29	0.002	- 0.02	0.0001	7.41
CC	38.95	0.05	-0.0001	-15.25	-17.37	0.14	-0.0003	0.19	-0.0004	7.54

4.16. Índice E/A de la válvula mitral:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la índice E/ A de la válvula mitral entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 16: Índice E/A de la válvula mitral a lo largo de la gestación

En la gráfica, aparecen representados todos los valores del índice E/A de la válvula mitral de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el índice E/A de la válvula mitral y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de

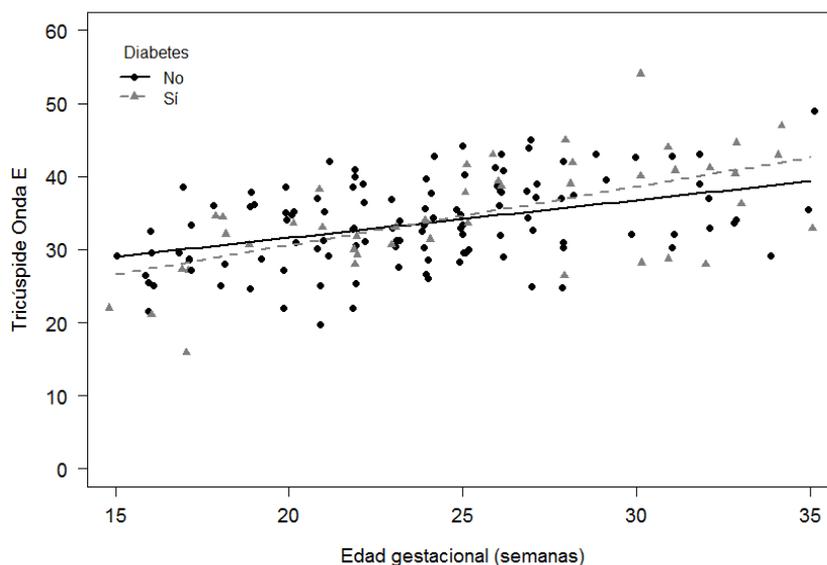
las gestantes de bajo riesgo. Aunque no existe una diferencia estadísticamente significativa, observamos que el índice E/A de la válvula mitral tiende a ser menor en tercer trimestre en fetos de madre diabética respecto a los fetos de madre no diabética.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del índice E/A de la válvula mitral en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	0.37	0.01	0.10	0.06	-0.003	-0.003	0.08
LF	0.44	0.004	0.09	0.02	-0.001	-0.0005	0.08
DBP	0.40	0.004	0.10	0.01	-0.001	-0.0003	0.08
CC	0.47	0.0007	0.03	-0.03	-0.0001	0.0001	0.08
AC	0.43	0.0009	0.08	0.02	-0.0003	-0.0002	0.08

4.17. Onda E de la válvula tricúspide:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la onda E de la válvula tricúspide entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 17 : Onda E de la válvula tricúspide a lo largo de la gestación

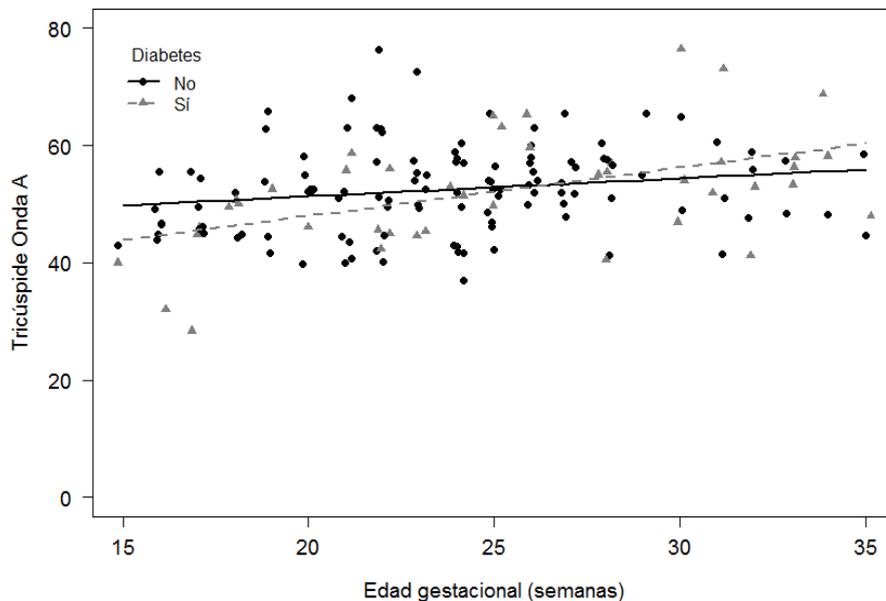
En la gráfica, aparecen representados todos los valores de la onda E de la válvula tricúspide de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre la onda E de la válvula tricúspide y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score de la onda E de la válvula tricúspide en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	24.11	0.40	-5.41	-7.10	0.23	0.30	5.47
LF	25.39	0.19	-1.26	-4.87	0.03	0.12	5.49
DBP	23.09	0.17	-1.47	-4.87	0.03	0.09	5.50
CC	25.40	0.04	-3.95	-6.81	0.02	0.03	5.50
AC	24.80	0.04	-1.88	-4.25	0.01	0.02	5.55

4.18. Onda A de la válvula tricúspide:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la onda A de la válvula tricúspide entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 18 : Onda A de la válvula tricúspide a lo largo de la gestación

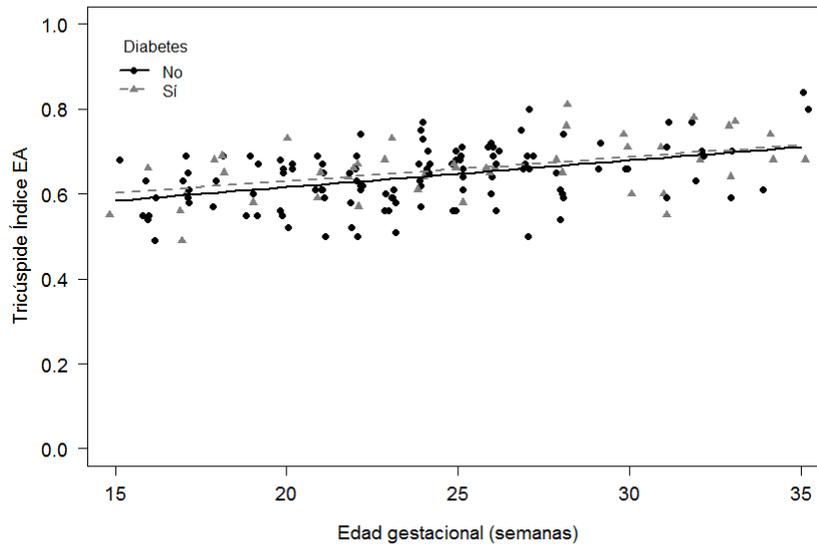
En la gráfica, aparecen representados todos los valores de la onda A de la válvula tricúspide de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre la onda A de la válvula tricúspide y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score de la onda A de la válvula tricúspide en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	47.33	0.23	-4.24	-14.37	0.15	0.54	7.66
LF	47.13	0.13	-0.07	-9.39	-0.01	0.19	7.74
DBP	44.58	0.13	0.20	-9.17	-0.01	0.14	7.72
CC	46.48	0.03	-1.69	-11.28	0.005	0.04	7.72
AC	46.17	0.03	0.30	-8.47	-0.004	0.04	7.77

4.19. Índice E/A de la válvula tricúspide:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la índice E/ A de la válvula tricúspide entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 19 : Índice E/A de la válvula tricúspide

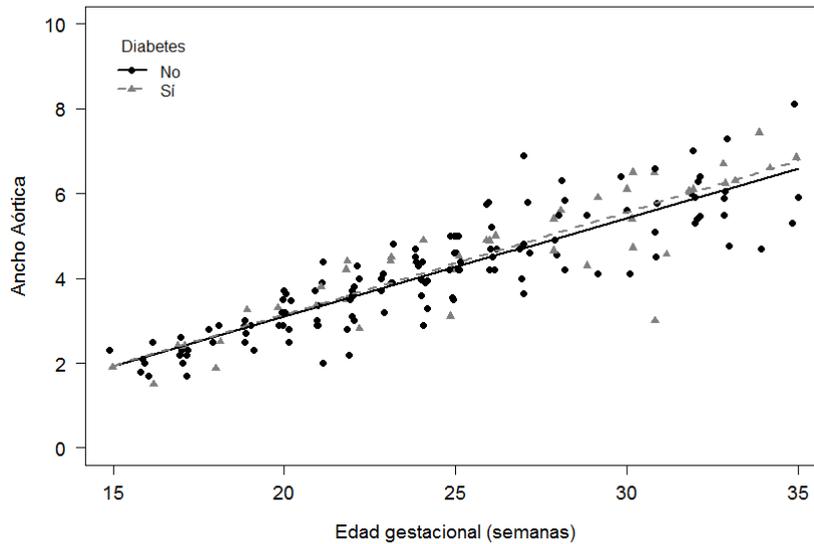
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del índice E/A de la válvula tricúspide de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el índice E/A de la válvula tricúspide y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del índice E/A de la válvula tricúspide en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	0.52	0.005	-0.05	0.03	0.003	-0.0007	0.06
LF	0.54	0.002	-0.02	0.01	0.0007	0	0.06
DBP	0.53	0.002	-0.03	0.01	0.0007	0	0.06
CC	0.55	0.0004	-0.05	-0.003	0.0003	0	0.06
AC	0.54	0.0005	-0.04	0.01	0.0002	0	0.06

4.20. Ancho aórtico:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho de la aorta entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 20 : Ancho de la aorta a lo largo de la gestación

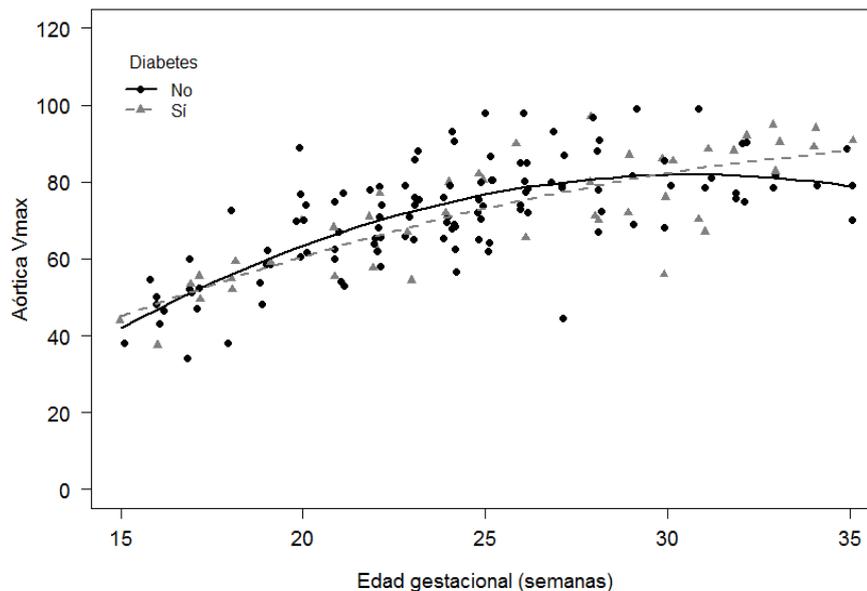
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del ancho aórtico de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el ancho aórtico y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del ancho aórtico en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-1.35	0.22	-0.33	-0.15	0.02	0.01	0.67
LF	0.21	0.09	-0.11	-0.44	0.005	0.01	0.64
DBP	-0.64	0.08	-0.17	-0.52	0.007	0.01	0.63
CC	-0.05	0.02	-0.89	-0.81	0.005	0.004	0.64
AC	-0.15	0.02	-0.33	-0.26	0.002	0.002	0.62

4.21. Velocidad de flujo en aorta:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la velocidad máxima de flujo de la aorta entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 21: Velocidad máxima de flujo en la aorta a lo largo de la gestación

En la gráfica, aparecen representados todos los valores del ancho de la arteria aorta de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación cuadrática entre la velocidad máxima aórtica y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

Al tratarse de una relación cuadrática, la fórmula para el Z-score sería la siguiente:

$$x - \frac{(\beta_0 + \beta_1 * EG + \beta_2 * EG^2 + \beta_3 * femenino + \beta_4 * diabetes + \beta_5 * EG * femenino + \beta_6 * EG^2 * femenino + \beta_7 * EG * diabetes + \beta_8 * EG^2 * diabetes)}{\sigma}$$

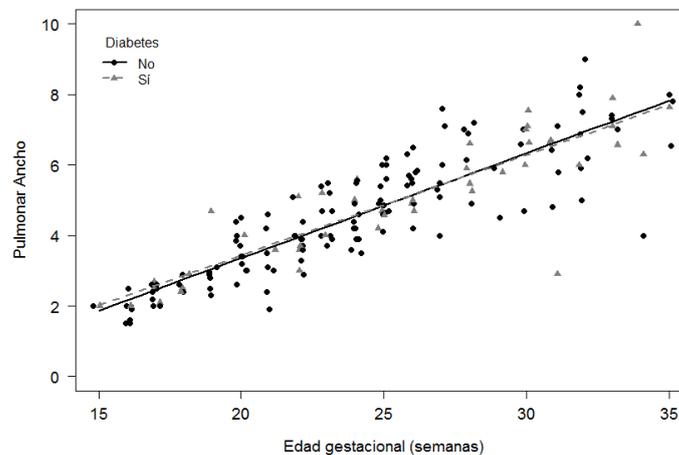
Aunque no se trata de una diferencia estadísticamente significativa, vemos en la gráfica que la velocidad máxima de flujo en la aorta tiende a ser mayor en tercer trimestre en los fetos de madre diabética respecto a los fetos de gestantes de bajo riesgo.

En la tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 , β_6 , β_7 , β_8 y σ , que servirán para calcular los Z score del ancho aórtico en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	β_6	β_7	β_8	σ
EG	-73.29	10.2 1	-0.17	5.20	48.04	-0.54	0.01	-4.39	0.09	9.53
LF	7.88	2.33	-0.02	0.75	16.25	-0.15	0.00 2	-1.03	0.01	9.66
DBP	-28.56	2.74	-0.02	-0.48	30.69	-0.006	0.00 02	-1.27	0.01	9.44
CC	42.39	0.10	0.000 1	- 58.13	-1.92	0.51	- 0.00 1	-0.04	0.00 02	9.99
AC	-15.46	0.71	- 0.001	-8.18	42.07	0.06	- 0.00 01	-0.48	0.00 1	9.31

4.22. Ancho de la arteria pulmonar:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho de la arteria pulmonar entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 22 : Ancho de la arteria pulmonar a lo largo de la gestación

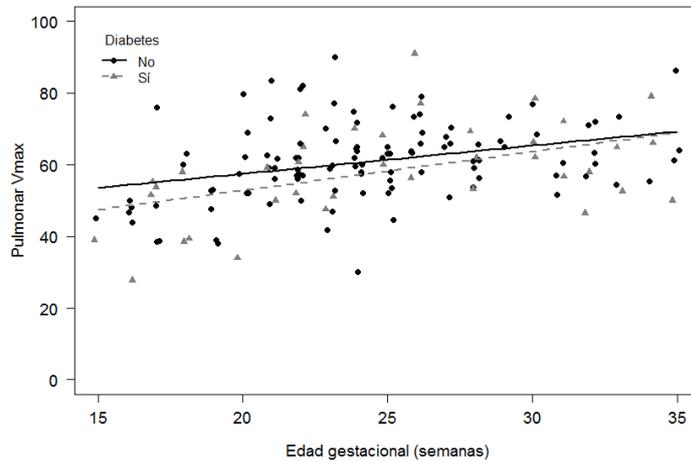
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del ancho de la arteria pulmonar de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el ancho de la arteria pulmonar y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del ancho de la arteria pulmonar en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-3.01	0.31	0.88	0.23	-0.04	-0.01	0.86
LF	-0.91	0.12	0.80	-0.28	-0.02	0.01	0.77
DBP	-2.16	0.11	1.05	-0.35	-0.01	0.008	0.74
CC	-1.34	0.03	0.14	-0.71	-0.0004	0.003	0.81

4.23. Velocidad de flujo de arteria pulmonar:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en la velocidad máxima de arteria pulmonar entre los fetos de madre diabética y los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos



Gráfica 23: Velocidad máxima de la arteria pulmonar a lo largo de la gestación

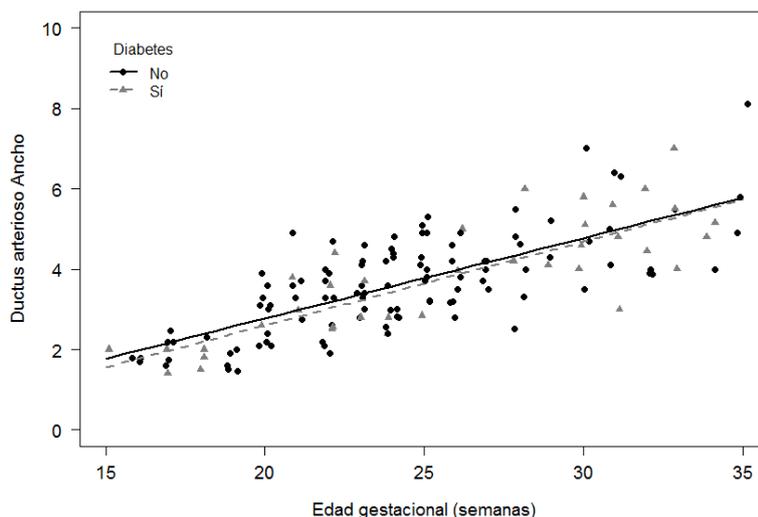
En la gráfica, aparecen representados todos los valores de velocidad máxima de arteria pulmonar de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre la velocidad máxima de arteria pulmonar y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score de la velocidad máxima de la arteria pulmonar en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	45.81	0.62	-6.68	-10.21	0.28	0.29	10.82
LF	46.45	0.33	-1.72	-8.70	0.03	0.13	10.63
DBP	45.34	0.25	-3.64	-10.76	0.06	0.12	10.71
CC	48.48	0.05	-7.35	-12.76	0.03	0.04	10.73
AC	47.03	0.07	-3.86	-8.64	0.02	0.03	10.80

4.24. Ancho del ductus arterioso :

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho del ductus arterioso entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 24 : Ancho del ductus arterioso a lo largo de la gestación

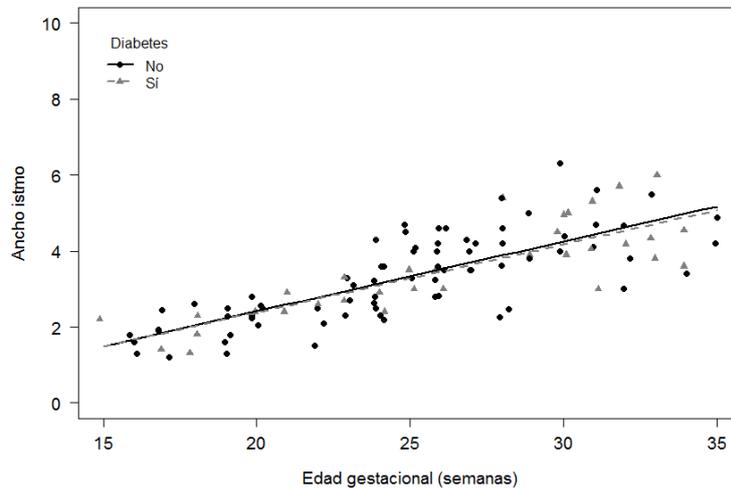
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del ancho del ductus arterioso de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el ancho del ductus arterioso y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del ancho del ductus arterioso en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-0.79	0.19	0.73	-0.37	0.02	0.01	0.85
LF	0.35	0.07	-0.39	-0.45	0.005	0.01	0.82
DBP	-0.16	0.06	-0.68	-0.56	0.01	0.01	0.84
CC	0.59	0.01	-1.59	-0.83	0.006	0.003	0.85
AC	0.02	0.02	-0.62	-0.26	0.002	0.0001	0.82

4.25. Ancho del istmo aórtico:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el ancho del istmo aórtico entre los fetos de madre diabética frente a los fetos de gestantes de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 25: Ancho del istmo aórtico a lo largo de la gestación

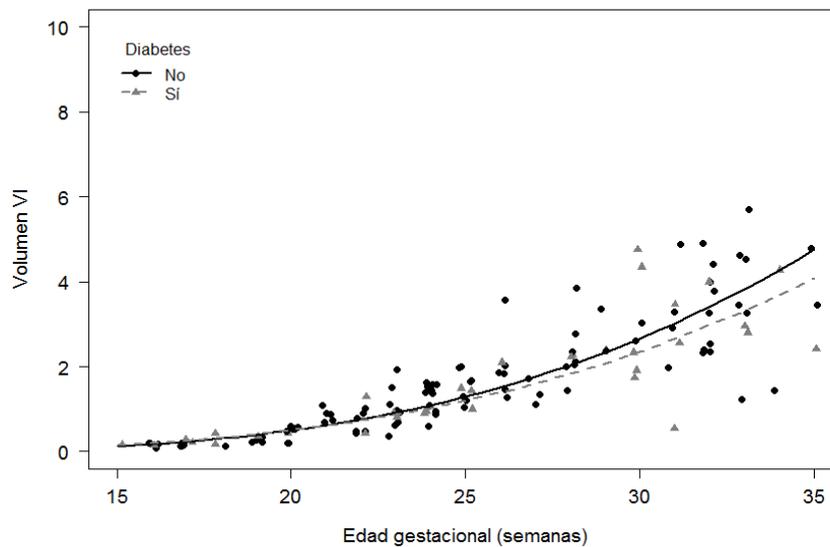
En la gráfica, aparecen representados todos los valores del ancho del istmo aórtico de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. Observamos una relación lineal entre el ancho del istmo aórtico y la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del ancho del istmo aórtico en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-1.23	0.19	0.10	0.05	-0.02	-0.003	0.73
LF	-0.12	0.08	0.21	-0.05	-0.01	0.003	0.71
DBP	-0.95	0.07	0.46	0.04	-0.01	0.001	0.71
CC	0.27	0.01	-0.89	-0.50	0.003	0.002	0.72
AC	-0.51	0.02	-0.009	0.34	-0.001	-0.001	0.70

4.26. Volumen del ventrículo izquierdo:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el volumen del ventrículo izquierdo entre fetos masculinos y femeninos. No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas entre fetos de madre diabética y fetos de gestaciones de bajo riesgo, pero a partir de semana 30 observamos una tendencia a un menor tamaño del VI en fetos de madre diabética respecto a los de bajo riesgo.



Gráfica 26: Volumen del ventrículo izquierdo a lo largo de la gestación

En la gráfica, aparecen representados todos los valores del volumen del ventrículo izquierdo de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo. Aunque no podamos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el volumen del VI entre fetos de madre diabética y fetos de gestaciones de bajo riesgo, observamos en la gráfica que, a partir de la semana 30 de gestación, el volumen del VI tiende a ser menor en fetos de gestantes diabéticas que en los de bajo riesgo.

Como la relación no es lineal y la varianza es claramente no homogénea, se realiza una transformación cúbica de la variable respuesta, por lo tanto la fórmula para el Z-score sería la siguiente:

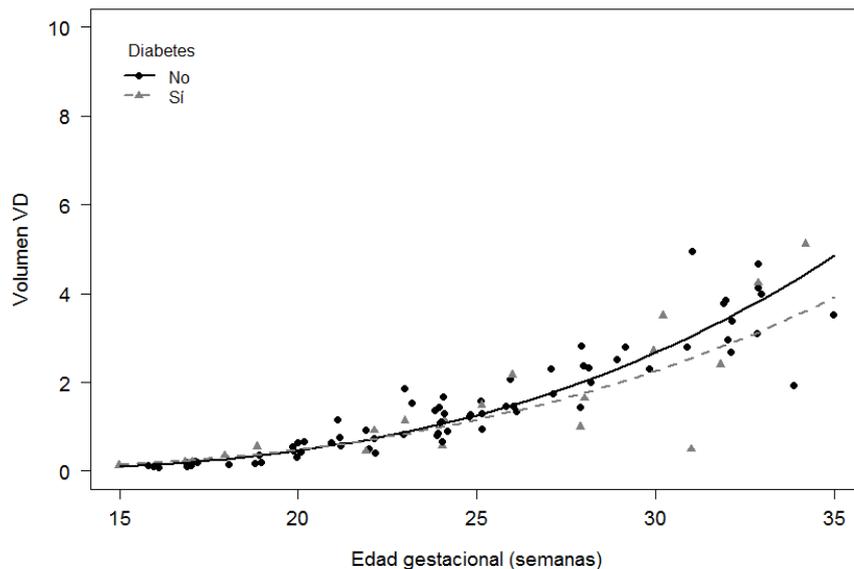
$$ZScore = \frac{x^{\frac{1}{3}} - (\beta_0 + \beta_1 * EG + \beta_2 * femenino + \beta_3 * diabetes + \beta_4 * EG * femenino + \beta_5 * EG * diabetes)}{\sigma}$$

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del volumen del ventrículo izquierdo en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-0.37	0.06	-0.03	0.10	0.002	-0.005	0.15
LF	-0.02	0.02	0.01	0.05	-0.0002	-0.001	0.12
DBP	-0.23	0.02	-0.003	0.06	0.0008	-0.0009	0.12
CC	-0.04	0.005	-0.23	-0.02	0.001	0.0001	0.13
AC	-0.10	0.006	-0.02	0.08	0.0001	0	0.13

4.27. Volumen del ventrículo derecho:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el volumen del ventrículo derecho entre fetos masculinos y femeninos. No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en este parámetro entre fetos de madre diabética y fetos de gestaciones de bajo riesgo, pero a partir de semana 30 observamos una tendencia a un menor tamaño del VD en fetos de madre diabética respecto a los de bajo riesgo.



Gráfica 27: Volumen del ventrículo derecho a lo largo de la gestación

En la gráfica, aparecen representados todos los valores del volumen del ventrículo derecho de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo. Aunque no podamos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el volumen del VD entre fetos de madre diabética y fetos de gestaciones de bajo riesgo, observamos en la gráfica que, a partir de la semana 28 de gestación, el volumen del VD tiende a ser menor en fetos de gestantes diabéticas que en los fetos de bajo riesgo.

Como la relación no es lineal y la varianza es claramente no homogénea, se realiza una transformación cúbica de la variable respuesta, por lo tanto la fórmula para el Z-score sería la siguiente:

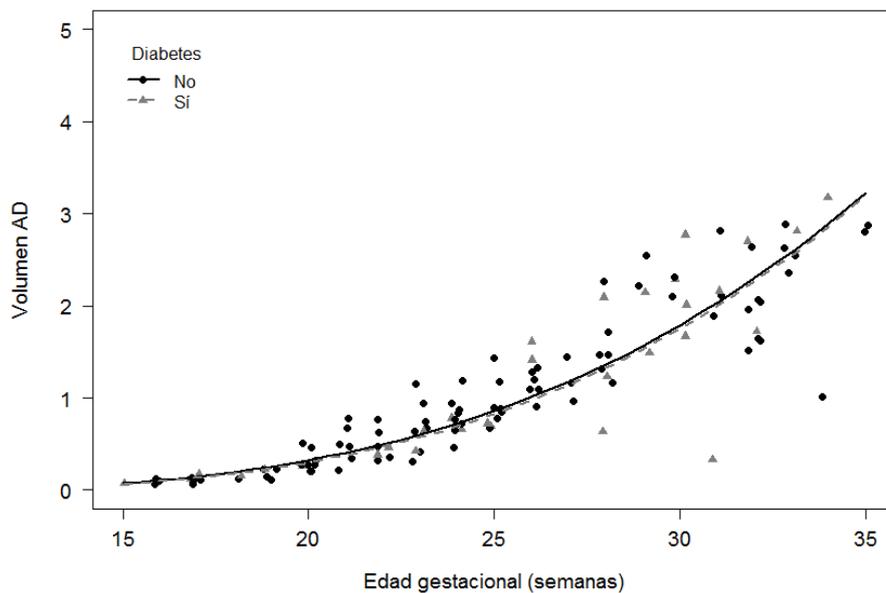
$$ZScore = \frac{x^{\frac{1}{3}} - (\beta_0 + \beta_1 * EG + \beta_2 * femenino + \beta_3 * diabetes + \beta_4 * EG * femenino + \beta_5 * EG * diabetes)}{\sigma}$$

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del volumen del ventrículo derecho en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-0.50	0.06	0.09	0.19	-0.005	-0.009	0.13
LF	-0.08	0.03	0.08	0.07	-0.003	-0.001	0.11
DBP	-0.31	0.02	0.09	0.08	-0.001	-0.001	0.11
CC	-0.01	0.005	-0.22	-0.05	0.0009	0.0002	0.13
AC	-0.20	0.006	0.11	0.11	-0.0007	-0.0006	0.11

4.28. Volumen de la aurícula derecha:

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el volumen de la aurícula derecha entre fetos de madre diabética y fetos de gestaciones de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 28: Volumen de la aurícula derecha a lo largo de la gestación

En la gráfica, aparecen representados todos los valores del volumen de la aurícula derecha

de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

Como la relación no es lineal y la varianza es claramente no homogénea, se realiza una transformación cúbica de la variable respuesta, por lo tanto la fórmula para el Z-score sería la siguiente:

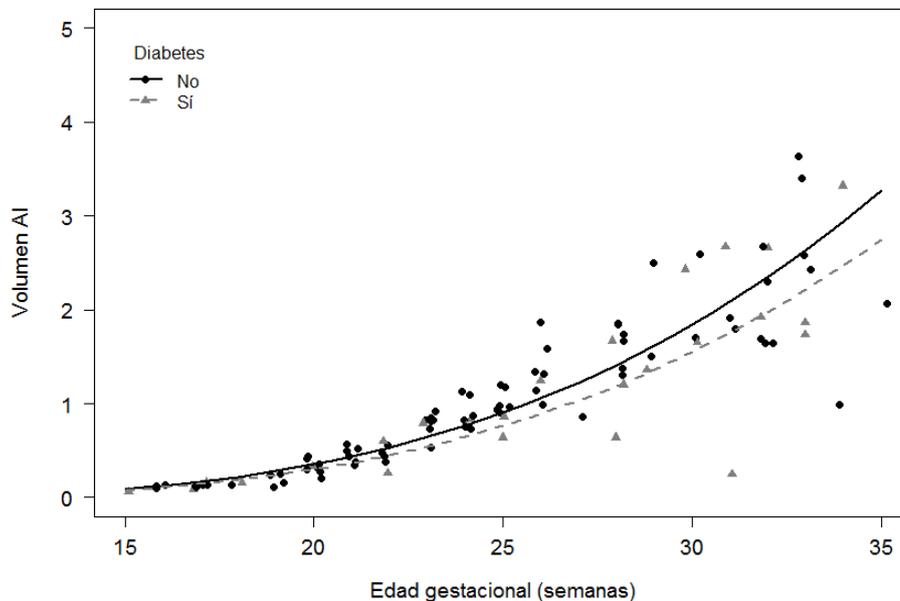
$$ZScore = \frac{x^{\frac{1}{3}} - (\beta_0 + \beta_1 * EG + \beta_2 * femenino + \beta_3 * diabetes + \beta_4 * EG * femenino + \beta_5 * EG * diabetes)}{\sigma}$$

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del volumen de la aurícula derecha en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-0.37	0.05	0.01	-0.04	0.00001	0.001	0.11
LF	-0.04	0.02	0.03	-0.06	-0.0006	0.002	0.10
DBP	-0.23	0.02	0.03	-0.10	0.0003	0.002	0.09
CC	-0.02	0.004	-0.21	-0.20	0.001	0.0008	0.11
AC	-0.14	0.005	0.01	-0.008	0	0	0.09

4.29. Volumen de la aurícula izquierda

No podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas en el volumen de la aurícula izquierda entre fetos de madre diabética y fetos de gestaciones de bajo riesgo, ni entre fetos masculinos y femeninos.



Gráfica 29: volumen de la aurícula izquierda a lo largo de la gestación

En la gráfica, aparecen representados todos los valores del volumen de la aurícula izquierda de los casos de nuestro estudio, según la edad gestacional. La línea discontinua representa a los valores de este parámetro en el grupo de gestantes diabéticas. La línea continua, al de las gestantes de bajo riesgo.

Como la relación no es lineal y la varianza es claramente no homogénea, se realiza una transformación cúbica de la variable respuesta, por lo tanto la fórmula para el Z-score sería la siguiente:

$$ZScore = \frac{x^{\frac{1}{3}} - (\beta_0 + \beta_1 * EG + \beta_2 * femenino + \beta_3 * diabetes + \beta_4 * EG * femenino + \beta_5 * EG * diabetes)}{\sigma}$$

En la siguiente tabla, aparecen los valores para β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 y σ , que servirán para calcular los Z score del volumen de la aurícula izquierda en base a la edad gestacional y en base a los parámetros biométricos fetales.

	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	σ
EG	-0.36	0.05	0.10	0.002	-0.005	-0.002	0.12
LF	-0.03	0.02	0.08	-0.03	-0.002	0.0002	0.08
DBP	-0.21	0.02	0.06	-0.08	-0.0008	0.0008	0.09
CC	0.03	0.004	-0.18	-0.21	0.0007	0.0007	0.10
AC	-0.14	0.005	0.09	0.009	-0.0005	-0.0003	0.08

RANGO DE NORMALIDAD

El rango de normalidad de los parámetros cardiacos fetales que vayamos a definir en nuestro estudio depende del tamaño muestral. Determinados autores (Royston 1991), sugieren restringir el error estándar de los límites del rango de referencia al 10% de la desviación típica. Para rangos de referencia de +/- 1 , 2 ó 3Z (DS), los correspondientes tamaños muestrales serían 150, 300 y 550. Siguiendo el método de Royston, en nuestro estudio estableceríamos el rango de normalidad entre +/- 2 Z score, presentando un error estándar del 12% de la desviación típica. Los errores en los puntos de corte estarían entre (-0.22, 0.26) para el Z score de -2 y entre (-0.26 , 0.22) para el Z score de 2.

DESARROLLO DE UN CALCULADOR DE Z SCORE

Se introducen las fórmulas Z score en un calculador tipo hoja Excel. Con este calculador, pretendemos agilizar el cálculo de Z score para poder aplicarlos en la práctica clínica habitual. Adjuntamos la hoja Excel en el CD que contiene la versión digital de este estudio. En el Anexo 2, explicamos con un ejemplo cómo se utiliza dicha hoja Excel. En el Anexo 3, realizamos una comparativa entre nuestro calculador de Z score y otro calculador, basado en un estudio previo sobre Z score (Lee 2010), y que está disponible en Internet (www.obsono.org).

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

5.1 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En nuestro estudio describimos las fórmulas para calcular los Z score de estructuras cardiacas fetales (incluyendo los volúmenes), relacionándolos con parámetros biométricos fetales.

¿Cuál es la ventaja de usar Z score para los parámetros cardiacos frente a usar curvas normalizadas a edad gestacional que describen medias y percentiles? Hay 2 ventajas. La primera es que nos permiten describir una medida observada como un múltiplo de la desviación estándar. Un Z score de 1 es igual a 1 desviación estándar. Un Z score de 3 es igual a 3 desviaciones estándar. Esto es útil sobre todo cuando estamos ante medidas que se salen de la normalidad, es decir, que están por encima o por debajo del intervalo de confianza del 95% descrito en curvas de normalidad previas. Estas medidas son las que encontramos en cardiopatías congénitas. La segunda ventaja es que nos ayudan a valorar el crecimiento de las estructuras cardiacas de forma progresiva y ajustándolo a la biometría fetal. Un ejemplo es la estenosis aórtica. El pronóstico de esta cardiopatía lo va a marcar el crecimiento del ventrículo izquierdo y la posibilidad de plantear una valvuloplastia aórtica va a ser determinada por dicho crecimiento (Yuan 2014). En la tetralogía de Fallot, es el desarrollo de la arteria pulmonar la que marca el pronóstico. La presencia de una cardiopatía es un factor de riesgo para desarrollar retraso de crecimiento. Determinadas patologías maternas y la ingesta de determinados fármacos también pueden condicionar el crecimiento fetal. Por tanto, es más preciso valorar el crecimiento de las estructuras cardiacas ajustándolo a la biometría, que no a la edad gestacional.

Nuestro estudio aporta varios aspectos nuevos a los estudios previos sobre Z score:

-Primero de todo, en nuestro estudio se describen las fórmulas Z score de más parámetros cardiacos que en estudios previos. En el estudio de Li con 819 fetos (Li 2015) sólo describen los Zscore de 3 parámetros cardiacos: el diámetro transverso del corazón, la longitud cardiaca y el área cardiaca. En el estudio de Lee con 2735 fetos (Lee 2010) únicamente describen los Z score para 4 parámetros: el diámetro de las válvulas aórtica y pulmonar y los diámetros de ventrículo derecho e izquierdo. Schneider con 130 fetos (Schneider 2005) calcula las curvas Z score para 17 parámetros cardiacos anatómicos. En nuestro estudio, calculamos Z scores para más parámetros cardiacos que Schneider y además con mayor tamaño muestral. Estos parámetros son el grosor del tabique interventricular, el grosor de las paredes libres

ventriculares, los volúmenes de aurículas y ventrículos y las velocidades de flujo a través de las válvulas cardíacas.

- Además, en nuestro estudio describimos los Z score utilizando más parámetros biométricos como variables independientes. Lee y Schneider usan como variables independientes de la biometría fetal el DBP y la LF. Por tanto, describen cada parámetro cardíaco con 2 fórmulas diferentes de Zscore. En nuestro estudio, utilizamos como variables independientes de la biometría fetal 4 parámetros: el DBP, CC, AC y LF. Por tanto, calculamos 4 fórmulas Z score para cada parámetro cardíaco. Hemos realizado esto, porque nuestro estudio está realizado en población española y los otros estudios en población anglosajona y china. El origen étnico puede influir en los parámetros biométricos fetales y por tanto, no podemos partir de la base de que en nuestra muestra, la LF y el DBP sean los parámetros biométricos que mejor se correlacionen con los parámetros cardíacos.

- Hemos de destacar que en nuestro estudio hemos integrado en las fórmulas de los Z score las variables del sexo fetal y de la diabetes materna, ya que pueden tener cierta influencia en los parámetros cardíacos fetales y no han sido tenidas en cuenta en estudios previos sobre Z score (Schneider 2005, Lee 2010, Li 2015).

- Otro aspecto interesante de nuestro estudio es que la muestra está formada únicamente por gestantes españolas, cuando los estudios previos están realizados en población anglosajona o china. Por tanto, nuestros resultados describen mejor a la población de nuestro medio y evitaríamos el sesgo que supone el origen étnico a la hora de aplicar estos resultados en nuestra práctica clínica habitual.

En nuestro estudio, no encontramos diferencias entre las curvas Z sobre ajustadas a la biometría fetal respecto a las curvas de normalidad ajustadas a la edad gestacional. Esto es debido a que los fetos de nuestra muestra tienen una biometría acorde con la edad gestacional. Para evaluar si los Z score ajustados a biometría son más precisos que las curvas de normalidad según la edad gestacional para describir el crecimiento cardíaco, se deben realizar más estudios y con un diseño diferente, con una muestra formada con fetos con retraso de crecimiento y que presenten cardiopatías.

Nuestro estudio apoya los resultados de estudios sobre Z score cardíacos anteriores, en los que se describe una relación lineal entre parámetros cardíacos (medidos en 2D) y parámetros biométricos fetales. Se trata de estudios como el de Lee (Lee 2010), con 2735 fetos. Este estudio, realizado en base a un gran tamaño muestral y en el que se

analiza la evolución de la desviación estándar de las mediciones a lo largo de la gestación, no coincide con un estudio anterior sobre Z score realizado por Schneider (Schneider 2005), quien describe en su muestra un modelo de regresión logarítmica para la relación entre parámetros cardíacos y parámetros biométricos fetales. El estudio de Schneider se realizó en base a 130 fetos y no se analiza la desviación estándar de las mediciones a lo largo de la gestación. En el estudio de Li en población china con 819 fetos (Li 2015), calculan los Z score para determinados parámetros cardíacos en base a parámetros biométricos fetales y describen ecuaciones lineares cuadráticas. Por tanto, se necesitan más estudios con mayor tamaño muestral, para resolver qué modelo describe mejor los Z score cardíacos. También puede ser que las diferencias en las ecuaciones se expliquen por las diferencias étnicas entre las poblaciones utilizadas para los distintos estudios. Este punto lo desarrollamos más adelante.

Los únicos parámetros cardíacos de nuestro estudio que no presentan una relación lineal frente a los parámetros biométricos ni frente a la edad gestacional son:

- la onda A de la válvula mitral y la velocidad máxima aórtica, que presentan una relación cuadrática
- los volúmenes cardíacos, que presentan una relación cúbica.

La relación cúbica de los volúmenes frente a la biometría es debido a que el volumen es una medida en 3 dimensiones y los parámetros biométricos fetales se miden en 2 dimensiones. Las curvas de normalidad en estudios previos realizados sobre volúmenes cardíacos están basadas en la edad gestacional o en el peso fetal estimado (Molina 2008, Uittenbogaard 2009), no están adecuados a parámetros concretos de la biometría fetal, como planteamos en nuestro estudio. El objetivo de calcular las curvas de normalidad ajustadas a parámetros biométricos fetales es ser más precisos en la estimación del crecimiento de estructuras cardíacas, que con las curvas ajustadas por edad gestacional, lo que puede ser de ayuda en fetos CIR o macrosomas y en tercer trimestre, ya que en tercer trimestre es cuando hay un mayor rango de normalidad en las biometrías fetales (Hadlock 1984). En nuestro estudio, observamos que en tercer trimestre, los volúmenes ventriculares de los FMD tienden a disminuir respecto a los de fetos normales. Esto se puede deber al aumento relativo del grosor del septo interventricular y de las paredes ventriculares libres en estos fetos. Como hemos comentado anteriormente, dicha disminución de los volúmenes

cardiacos no se acompañará de una disminución de gasto cardíaco, sino al contrario. Se necesitarían más estudios con mayor tamaño muestral para comprobar estos hallazgos.

En cuanto a la metodología para la medición de los volúmenes cardíacos, hay autores que postulan que es indiferente realizar 6 cortes por cámara cardíaca (uno cada 30°), que realizar 12 cortes (cada 15°). Nosotros nos decantamos por 12 cortes, porque determinados estudios concluyen que, mientras que la variabilidad intraobservador no varía con el número de cortes elegido, la variabilidad interobservador es menor si se realizan 12 cortes en vez de 6 (Hamill 2009). En nuestro estudio, se objetiva una alta correlación en las mediciones de los volúmenes tomadas por 2 observadores distintos utilizando 12 cortes.

Volviendo a las curvas de normalidad de los Z score, el rango de normalidad de los parámetros cardíacos fetales que vayamos a definir en nuestro estudio depende del tamaño muestral. Determinados autores (Royston 1991), sugieren restringir el error estándar de los límites del rango de referencia al 10% de la desviación típica. Para rangos de referencia de ± 1 , 2 ó $3Z$ (DS), los correspondientes tamaños muestrales serían 150, 300 y 550. En el estudio de Lee, con 2735 fetos, se establece como rango de normalidad para las medidas observadas entre ± 2 Z score de la medida esperada para un determinado parámetro, presentando un error estándar de los límites en ese rango del 3,3%. En el estudio de Schneider, con 130 fetos, el error es del 15,8%. Siguiendo el método de Royston, en nuestro estudio estableceríamos el rango de normalidad entre ± 2 Z score, presentando un error estándar del 12% de la desviación típica. Los errores en los puntos de corte estarían entre (-0.22, 0.26) para el Z score de -2 y entre (-0.26, 0.22) para el Z score de 2.

Se requieren estudios de mayor tamaño muestral para determinar qué parámetro de la biometría fetal se correlaciona mejor con los parámetros cardíacos fetales. En el estudio de Lee realizado en población anglosajona, el parámetro de la biometría fetal que mejor se correlaciona con los parámetros cardíacos es la longitud de fémur. Con nuestro tamaño muestral, no obtenemos evidencia estadística suficiente para demostrar una mayor asociación de uno de los parámetros biométricos con los parámetros cardíacos. Al coeficiente de correlación de Pearson, se le ha calculado el IC al 95% y se ha observado que se solapan los IC de cada uno de los parámetros biométricos probados. Si queremos estimar qué parámetro de la biometría se correlaciona mejor con los parámetros cardíacos, se debe tener en cuenta en el diseño

de futuros estudios la influencia del origen étnico en las biometrías fetales. Diferentes estudios describen que determinados grupos étnicos, sobre todo población asiática e india, tienen el fémur más corto que los fetos de población anglosajona (Shipp 2001, Kovac 2002). También los fetos de población española tienen en tercer trimestre un fémur más corto que la población anglosajona (Figueras 2008). Por tanto, podría no ser este parámetro de la biometría fetal el que mejor se correlacionara con los parámetros cardíacos en estos grupos étnicos. Otra posibilidad sería desarrollar nomogramas Z score cardíacos ajustados a biometría fetal para cada grupo étnico o variables correctoras para cada grupo étnico.

Incluimos a la diabetes como variable en las ecuaciones de los Z score, porque puede tener una influencia en los parámetros cardíacos. Como describimos en nuestro estudio y esto coincide con literatura previa, los fetos de madre diabética (FMD), independientemente de si es diabetes pre- o gestacional, presentan un grosor del tabique interventricular mayor que los fetos de madre no diabética (Wren 2003). Dicha diferencia es estadísticamente significativa en nuestro estudio. También observamos que el grosor de las paredes ventriculares libres tiende a ser mayor a partir de semana 30 en fetos de madre diabética respecto a los normales. Como la aparición de la hipertrofia miocárdica es independiente del control metabólico materno (Rizzo 1991), se ha postulado que las fluctuaciones en los valores de glucemia son los que desencadenarían este proceso (Greco 2003). Se ha descrito que la aparición de esta hipertrofia se produce incluso antes de semana 20, ya que antes de esta semana se han descrito diferencias en la velocidad de flujo de entrada y salida de los ventrículos, lo que denota alteración de la función miocárdica. En nuestro estudio, consideramos en el mismo grupo a las diabéticas gestacionales (insulinizadas o no) y a las diabéticas pregestacionales, aunque presenten un riesgo algo diferente de complicaciones maternas y fetales. En cuanto al riesgo de miocardiopatía hipertrófica, es independiente de la gravedad de la diabetes y de si la diabetes es pregestacional o gestacional, por lo que determinados parámetros no diferirán entre estos 2 grupos de pacientes. Determinados estudios (Chu 2012), describen alteraciones en los parámetros cardíacos de fetos de madres con diabetes gestacional respecto a la población general similares a las descritas anteriormente en fetos de madres con diabetes pregestacional: aumento del grosor del tabique interventricular y de las paredes ventriculares libres, aumento del gasto cardíaco, aumento de las velocidades de flujo a través de las válvulas AV (Lisowski 2003), disminución de la fracción de acortamiento miocárdica (Hornberger 2006)... Puede ser que el buen control

glucémico postponga la aparición de estos cambios, pero no los previene.

En los fetos de madre diabética, se describe que se pueden alterar tanto los parámetros funcionales sistólicos como los diastólicos. Los parámetros de la función sistólica recogidos en nuestro estudio son las velocidades de flujo en aorta y arteria pulmonar. En nuestros resultados, observamos una tendencia a partir de semana 30 de un aumento de la velocidad de flujo en aorta en fetos de madre diabética respecto a fetos normales. Según estudios previos, los parámetros de función sistólica de los FMD reflejan una circulación fetal aumentada debido al aumento del metabolismo, ocasionado por la hiperglucemia materna. Este fenómeno está descrito por otros autores (Lisowski 2003), sobre todo en fetos de madres con diabetes tipo 1. Aumentan el gasto derecho e izquierdo ajustados a peso fetal (Gardiner 2006) y aumentan las velocidades de flujo en las válvulas AV. Por el aumento del metabolismo fetal, aumentan también las necesidades de oxígeno, con lo que se produce una falta relativa de oxígeno, llevando a una policitemia y a una redistribución de la circulación fetal.

En cuanto a los parámetros de la función diastólica fetal, recogimos en nuestro estudio el índice E/A de las válvulas aurículoventriculares. Cabe destacar de nuestros resultados que el índice E/A en la válvula mitral de los FMD tiende a disminuir respecto a los fetos normales en el tercer trimestre. La disminución de este índice es indicativa de una menor función diastólica en los FMD de nuestra muestra. Según estudios previos (Rizzo 1995), la disminución del índice E/A en los FMD se asocia con un peor control glucémico materno, y puede deberse a cambios en la frecuencia cardiaca, cambios en el grosor ventricular y en el hematocrito fetal. Otros índices que estiman la función diastólica y que se alteran en los FMD son las velocidades de acortamiento miocárdicas y la amplitud de movimiento axial de las paredes libres ventriculares (Hornberger 2006). Los cambios en parámetros funcionales cardiacos (tanto sistólicos como diastólicos) de los FMD no se deben únicamente a la hipertrofia miocárdica, sino que también reflejan cambios adaptativos en la circulación fetal y en la circulación feto-placentaria.

Además de la diabetes, otra variable que podría influir en los parámetros cardiacos y que decidimos incluir en las ecuaciones de los Z score es el sexo fetal. Hay estudios que describen que los fetos de sexo femenino presentan una mayor poscarga derecha y una mayor capacidad de relajación de la musculatura ventricular derecha respecto a los masculinos (Clur 2011). De ahí, la menor incidencia de fetos femeninos con

translucencia nucal aumentada en primer trimestre respecto a los fetos masculinos. No sabemos si este aumento de la postcarga puede tener influencia en los volúmenes cardiacos o en otros parámetros. En nuestro estudio, a lo largo del segundo trimestre de gestación, observamos un mayor diámetro transverso de la aurícula derecha en fetos femeninos respecto a los masculinos. Esta diferencia desaparece en el tercer trimestre. El aumento del diámetro transverso no se acompaña de un aumento del volumen global de la aurícula. Se necesitan más estudios y con mayor tamaño muestral para comprobar estas observaciones.

5.2 POSIBLES SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral. Existen estudios anteriores al nuestro con mayores tamaños muestrales, el mayor incluye 2735 fetos, con lo que el error en las estimaciones de los Z score será mayor en nuestro estudio.

Un posible sesgo del estudio es que las ecografías fueron voluntarias, se realizaron fuera del horario asistencial, por tanto las mujeres diabéticas con una mayor conciencia de su patología y por tanto, mejor controladas, estarían más motivadas a participar en el estudio, frente a diabéticas con menor conciencia de enfermedad y con peor control metabólico.

En un pequeño porcentaje de casos (12% de las pacientes), no se pudieron obtener los volúmenes cardiacos por dificultades técnicas: movimientos fetales (en concreto, los respiratorios), la posición fetal en dorso anterior, la sombra acústica generada por las costillas fetales y la mala transmisión materna. Este porcentaje indica que la técnica de medición de los volúmenes cardiacos es laboriosa y que precisa una curva de aprendizaje, aspecto criticado también por otros autores (Molina 2008, Godfrey 2012). También hay que tener en cuenta el tamaño de las estructuras cardiacas, que serán más pequeñas a menor edad gestacional y el ángulo de incidencia del ultrasonido respecto al corazón. La medición de volúmenes se realiza en condiciones ideales en un corte de cuatro cámaras en proyección apical, ya que si el apex señala en posterior o si obtenemos una proyección lateral, se infravaloran los volúmenes. Las arritmias y las extrasístoles también pueden impedir una correcta captación de volúmenes. El hecho de que la medición de los volúmenes se realice offline (cuando la paciente ya se ha marchado) es un inconveniente, ya que no se puede saber si las captaciones de volúmenes realizadas son adecuadas (sin artefactos) hasta que no se

intenta realizar la medición de volúmenes. La medición de los volúmenes auriculares fueron las más dificultosas técnicamente, ya que las orejuelas y la presencia del foramen oval dificultan la delimitación de los contornos.

5.3 APLICABILIDAD CLÍNICA DEL ESTUDIO

La aplicabilidad clínica de nuestro estudio viene dada por el desarrollo de un calculador gestacional, basado en una hoja Excel, que resulta fácil de usar y que incluye las ecuaciones resultado de nuestro estudio. Para que el programa calcule el Z score de un determinado parámetro cardíaco, tendremos que introducir en la hoja Excel la medición de dicho parámetro cardíaco, un parámetro de la biometría fetal, el sexo fetal y si se trata de una gestante diabética o no. Si el Z score es mayor o menor de 2, se tratará de un valor patológico. Este tipo de herramientas son muy útiles, fáciles y rápidas de usar en la práctica clínica habitual, ya que permite rápidamente saber si un parámetro cardíaco es patológico o no. Este calculador se puede dejar accesible al público general en Internet, por lo que simplemente se necesitaría disponer de una conexión a Internet en la consulta para poder acceder a él. Existen otros calculadores gestacionales similares en Internet. Los más conocidos son el calculador basado en el estudio de Z score de Schneider, realizado con 130 fetos, y que está disponible en www.fetaltest.com y el calculador basado en el estudio de Lee con 2735 fetos, disponible en www.obsono.org. La ventaja de nuestro calculador es que incluye más parámetros cardíacos que los otros calculadores y que tiene en cuenta las variables de sexo fetal y de diabetes materna.

En cuanto a la utilidad y aplicabilidad de la ecocardiografía 3D/4D en la práctica clínica habitual, hemos de decir que es una técnica laboriosa, que precisa un postprocesado de las imágenes en diferido y unas mediciones de forma manual. Estas técnicas precisan todavía un mayor desarrollo tecnológico, ya que necesitarían de un método automático que las hiciera menos operador- dependientes. Además, las técnicas 3D añaden hoy en día escasa sensibilidad a la detección de cardiopatías congénitas a la ecocardiografía en 2D. Parece que estas técnicas 3D son útiles en caso de sospecha o duda diagnóstica de cardiopatía en el contexto de hospitales terciarios (Gómez 2015). Aportan una información valiosa sobre planos virtuales no visualizables en la ecografía en 2D y a los que sólo se acceden mediante reconstrucción multiplanar y también permiten observar 3 planos ortogonales simultáneamente. Pueden ser

combinados con el Doppler color, el Power Doppler y el Doppler tisular. Durante el postprocesado, se puede visualizar los volúmenes con el modo invertido, que parece que delimite mejor las estructuras replecionadas con líquido, y con el TUI (tomographic ultrasound imaging), que permite obtener planos cada pocos milímetros. Determinados estudios demuestran que pueden aportar información valiosa adicional sobre la ecocardiografía 2D en un 6% de las cardiopatías congénitas (Yagel 2011). La impresión de expertos es que las técnicas 3D /4D no son indispensables para el diagnóstico, pero ayudan a precisar diagnósticos dudosos (Shen 2010). Todavía no se han realizado estudios en los que se evalúen las técnicas 3D/4D como técnicas de screening poblacional para detección de cardiopatías. Por tanto, no sabemos si aumentarán las tasas de detección de cardiopatía.

CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En este estudio, presentamos las ecuaciones para calcular los Z score de estructuras cardiacas fetales en base a parámetros biométricos fetales, entre semana 15 y 35 de gestación, en población española. En estas ecuaciones, se incluyen las variables de sexo fetal y la presencia de diabetes materna.

Encontramos una relación lineal entre los parámetros cardiacos medidos en 2D y los parámetros biométricos fetales, salvo en determinados parámetros como el índice cardiorácico, el ángulo del tabique interventricular y el índice E/A de las válvulas AV, que son valores constantes a lo largo de la gestación. Para describir los Z score de los volúmenes, empleamos ecuaciones de regresión cúbicas.

No podemos afirmar que existan diferencias en los parámetros cardiacos fetales según sexo fetal, aunque se observa que el tamaño de las cavidades derechas parece ser mayor en fetos de sexo femenino que en los masculinos.

En los fetos de madre diabética, observamos un mayor grosor del tabique interventricular respecto a los fetos de madre no diabética. En cuanto al resto de parámetros cardiacos, no podemos afirmar que existan diferencias entre fetos de madre diabética y fetos de madre sin patología.

Se necesitan más estudios sobre Z score en población española y con un mayor tamaño muestral para poder extraer conclusiones definitivas.

ANEXOS

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LAS PACIENTES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Objetivo de la investigación

El objetivo de esta investigación es aplicar técnicas ecográficas específicas para el estudio del corazón fetal, valorar la normalidad en las estructuras cardíacas en nuestra población y mejorar la detección de malformaciones cardíacas. Para ello, realizaremos una ecografía especial del corazón fetal (además de las ecografías rutinarias del control del embarazo).

Riesgos y beneficios

El estudio no conlleva ningún riesgo para el feto ni para la madre. No recibirán compensación económica por participar.

A pesar de la mejora en las técnicas de diagnóstico prenatal, hay determinadas malformaciones fetales y enfermedades que no se pueden detectar intraútero.

Participación voluntaria. Confidencialidad

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus datos serán tratados conforme a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Su nombre no será utilizado en ningún informe cuando los resultados de la investigación sean publicados.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso la perjudique en ninguna forma.

Si necesitara cambiar la cita acordada de la ecografía, puede contactar con la secretaria de Ginecología de 8:30h a 15 h en el tño. 964357687.

AUTORIZACIÓN

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por la Dra Sara López Fraile. He sido informada de que la meta de este estudio es aplicar nuevas técnicas ecográficas para el estudio del corazón fetal, valorar los parámetros de normalidad en nuestro medio y mejorar la detección de malformaciones cardíacas.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi asistencia sanitaria.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

ANEXO 2

INSTRUCCIONES DEL CALCULADOR DE Z SCORE

A continuación, describimos cómo se utiliza el calculador de Z score que contiene las fórmulas de nuestro estudio y que hemos desarrollado para poder hacer más sencilla la aplicación de dichas fórmulas en la práctica clínica habitual.

Este calculador gestacional consta de una Hoja Excel y la adjuntamos en el CD que acompaña al ejemplar impreso de la tesis.

Como hemos explicado anteriormente, los Z score se pueden calcular en base a diferentes parámetros biométricos fetales. En nuestro ejemplo, elegimos el calculador de Z score basado en la longitud de fémur.

Cuando queramos calcular un Z score de un parámetro cardiaco, escribiremos en la primera fila de casillas los valores de la edad gestacional en el momento de la ecografía, el sexo fetal, la presencia/ausencia de diabetes materna, la medida de la longitud de fémur y la medida del parámetro cardiaco en cuestión. Se pueden introducir los valores de varios parámetros cardiacos a la vez.

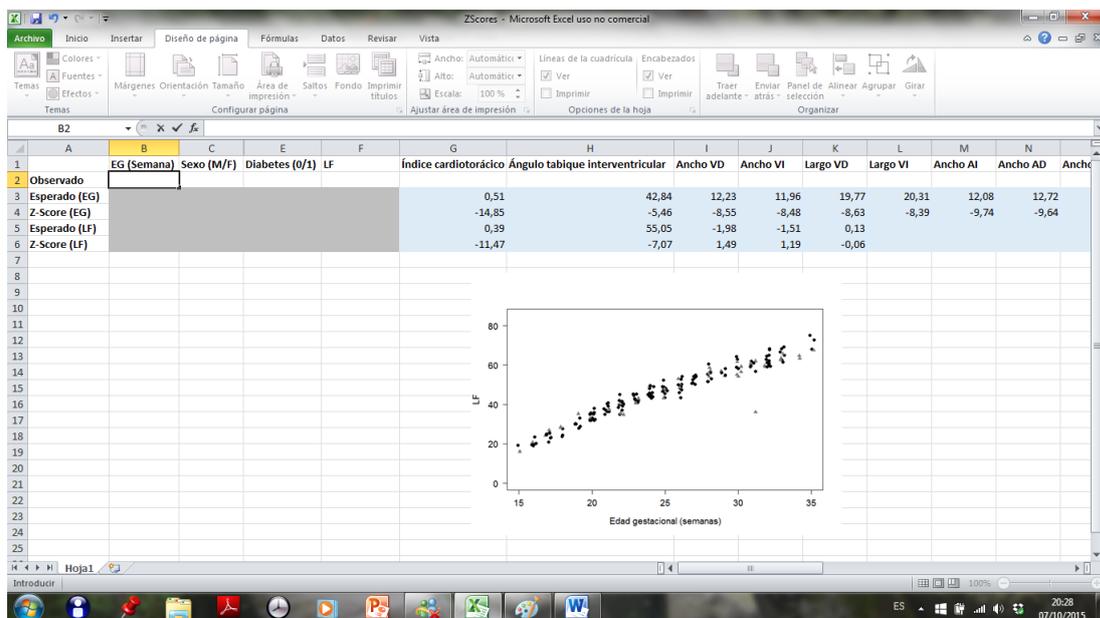


Fig 1: Vista de la hoja Excel del calculador de Z score. No se han introducido todavía los datos para calcular un Z score.

Tras introducir estos valores, aparecerá el resultado del Z score en las filas de “Z score”. Dicho Z score podrá estar ajustado bien a edad gestacional (Z score EG) o a la longitud de fémur (Z score LF).

En el siguiente ejemplo, vemos cómo se calcula el Z score del ancho del ventrículo derecho para un feto masculino de 29 semanas, con una longitud de fémur de 56,9 mm, cuya madre no es diabética. Un ventrículo derecho de 9,7 mm corresponde con un Z score de -1,91 (supone 1,91 desviaciones estándar por debajo de la media).

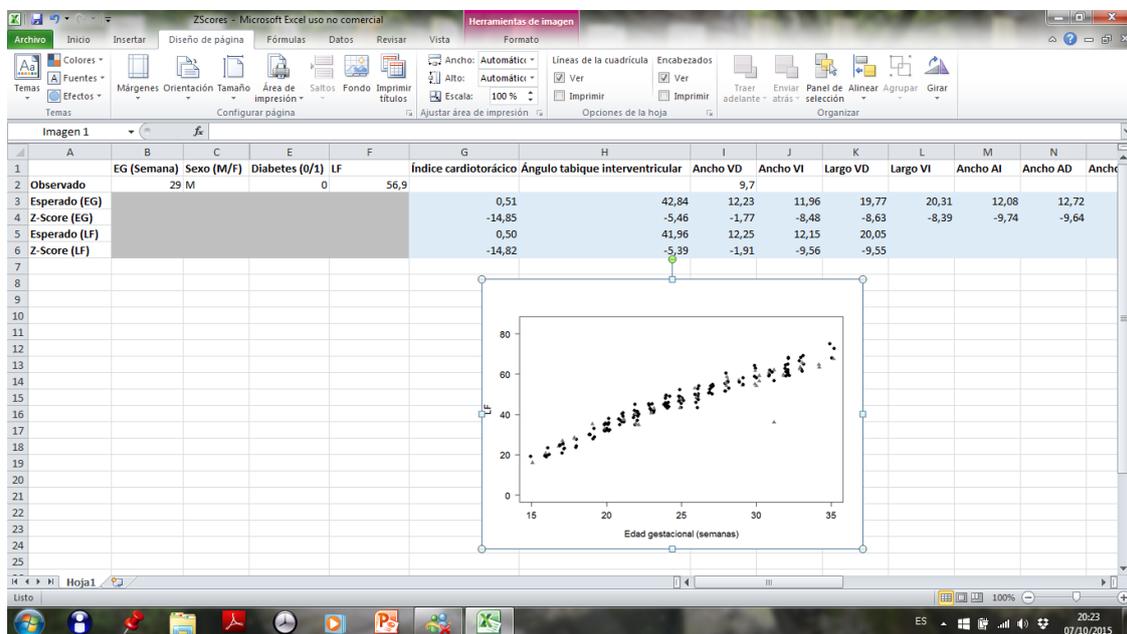


Fig 2 : Vista de la hoja Excel con los datos introducidos y el resultado de los Z score.

ANEXO 3: COMPARATIVA ENTRE CALCULADORES DE Z SCORE

A continuación muestro unas mediciones de casos reales, que he introducido tanto en mi calculador de Z score como en el calculador de obsono.org, para obtener los Z score. Recordemos que el calculador de obsono.org está basado en el estudio de Lee de 2010 con 2700 fetos, realizado en población anglosajona. Los ejemplos elegidos son 6 fetos, escogidos al azar de la consulta de Ecografía del H la Plana, a los que hemos tomado las medidas del ancho del ventrículo derecho. He calculado los Z score en base a la longitud de fémur en ambos calculadores.

	DM materna	Sexo femen	LF	Edad gest	Ancho VD	Z score mío	Z score obsono	Ancho VI	Z score mío	Z score obsono
1	no	No	49	25	9,1	-0,88	-1,14	8,70	-1,22	-1,41
2	si	No	56,9	29	9,7	-1,80	-1,98	12,80	0,25	0,79
3	si	No	46,3	25	9,6	-0,04	-0,18	9,40	-0,46	-0,21
4	si	Si	58,5	28	10,4	-0,92	-1,68	12,80	0,47	0,49
5	si	Si	61,6	30	13,2	0,72	-0,03	14,40	1,20	1,23
6	si	no	56,4	30	12,3	0,24	0,19	11,80	0,45	0,02

En esta comparativa, hemos de destacar varios puntos.

- Los Z score son similares. Es normal que no obtengamos exactamente los mismos valores Z score, puesto que son calculadores basados en muestras de origen étnico diferente, en diferente tamaño muestral y porque mi calculador tiene en cuenta el sexo fetal y la presencia de diabetes materna.
- El calculador de obsono no discrimina por sexos. En las estimaciones de los Z-score de los casos de sexo femenino para el VD es donde las diferencias son mayores entre ambos calculadores (alrededor de 0.7 Zscores). Mi calculador parte de la base de que los fetos femeninos van a tener las cavidades derechas algo mayores que los fetos masculinos, de ahí la diferencia en los Z score calculados.
- A destacar el caso número 2, con un VD de 9,7 mm. Esta medida corresponde con un Z score límite (-1,98) según el calculador de obsono, pero en mi calculador corresponde con un Z score de -1,8. Significa que mi calculador tiene en consideración que los fetos de madre diabética van a tener el VD más pequeño que los fetos de madre no diabética, mientras que el de obsono lo va a dar antes como patológico.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A

AC: circunferencia abdominal

ACM: arteria cerebral media

ACTH: hormona adrenocorticotropa

AD: aurícula derecha

AI: aurícula izquierda

ARSA: arteria subclavia derecha aberrante

AU: arteria umbilical

AV: aurículo-ventricular

B

BCC: bloqueo cardiaco completo

C

CAV: canal aurículo-ventricular

CC: cardiopatía congénita

CI: consentimiento informado

CIA: comunicación interauricular

CIR: crecimiento intrauterino restringido

CIV: comunicación interventricular

D

DBP: diámetro biparietal

DG: diabetes gestacional

DPG: diabetes pregestacional

DTC: Doppler tisular color

DTP: Doppler tisular pulsado

DV: ductus venoso

E

EDD: dimensión al final de la diástole

ESD: dimensión al final de la sístole

ESM: error estándar de la media

F

FA: fracción de acortamiento

FCC: flujo cardiaco combinado

FIC: fichero de investigación clínica

FMD: fetos de madre diabética

H

Hb: Hemoglobina

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HMD: hijos de madre diabética

I

IC: intervalo de confianza

ICP: Índice cerebroplacentario

IGF: insulin growth factor

IMC: índice de masa corporal

IP: índice de pulsatilidad

IV: interventricular

L

LF: longitud de fémur

LOPD: Ley orgánica de protección de datos de carácter personal

M

MAPSE: mitral annular plane systolic excursion ó desplazamiento sistólico del anillo mitral

MC: miocardiopatía

MCH: miocardiopatía hipertrófica

MCD: miocardiopatía dilatada

MMT: modo M tisular

MPI: Myocardial performance index

O

O2: Oxígeno

P

PC: perímetro cefálico

PG: prostaglandinas

R

RLOPD: Reglamento de desarrollo de la Ley orgánica de protección de datos

RMN: resonancia magnética nuclear

RNV: recién nacidos vivos

S

SA: sinoauricular

SaO2: saturación de oxígeno

SD: desviación estándar

STFF: síndrome de transfusión fetofetal

STIC: Spatio Temporal Image Correlation

T

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion o desplazamiento sistólico del anillo tricúspide

TAPU: taquicardia alternante permanente de la unión

TDI: Tissue Doppler Imaging

TGA: transposición de grandes arterias

TUI: tomographic ultrasound imaging

V

VCI: vena cava inferior

VCS: vena cava superior

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

VOCAL: Virtual Organ Computer Aided Analysis

Vol: volumen

VPS: velocidad pico sistólica

VU: vena umbilical

BIBLIOGRAFIA

A

Abuhamad A, Chaoui R. Pulsed Doppler echocardiography. En: *A practical guide to fetal echocardiography: Normal and abnormal hearts*. Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia, USA, 2009.

Abu-Harb M, Hey E, Wren C. Death in infancy from unrecognized congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 1994; 71:3–7.

Acharya G, Sitras V, Maltau JM, Dahl LB, Kaaresen PI, Hanssen TA, Lunde P. Major congenital heart disease in Northern Norway: shortcomings of pre- and postnatal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Dec;83(12):1124-9.

Acharya G: Opinion. Technical aspects of aortic isthmus Doppler velocimetry in human fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:628-633

AIUM American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med*. 2011;30:127-36.

Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 15; (4):CD001450.

Allan LD, Chita SK, Sharland GK, et al. Flecainide in the treatment of fetal tachycardias . *Br Heart J*. 1991;65:46-8.

Allan LD, Cook A. Pulmonary atresia with intact ventricular septum in the fetus. *Cardiol Young*. 1992;2:367–376.

Allan LD, Cook AC, Huggon IC. Capítulo 2: Vista de cuatro cámaras: normal y anormal. En: Allan AL, Cook AC, Huggon IC. *Ecocardiografía fetal, una guía práctica* 1ª ed. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2010. p.22-75.

Allan LD, Cook AC, Huggon IC. Capítulo 7: Arritmias. En: Allan LD, Cook AC, Huggon IC. *Ecocardiografía fetal, una guía práctica*. 1º ed. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2010.p.209-225.

Altman DG, Bland JM Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical Methods in Medical Research*. 1999;8(2):135–60.

Amark KM, Karamlou T, O´Carroll A, MacDonald C, Freedom RM, Yoo SJ et al. Independent

factors associated with mortality, reintervention, and achievement of complete repair in children with pulmonary atresia with ventricular septal defect. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 4; 47(7):1448-56.

Anderson RH, Spicer DE, Brown NA, Mohun TJ. The development of septation in the four-chambered heart. *Anat Rec (Hoboken)*. 2014;297(8):1414-29.

Anderson R, Merup M, Sanchez-Quintan D, Loukas M, Lukenheimer P: The three-dimensional arrangement of the myocytes in the ventricular walls. *Clin Anat*. 2009;22:64-76.

Andrews R, Tulloh R, Sharland G, Simpson J, Rollings S, Baker E, Qureshi S, Rosenthal E, Austin C, Anderson D. Outcome of staged reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome following antenatal diagnosis. *Arch Dis Child*. 2001;85:474–477. Erratum in *Arch Dis Child*. 2002;86:313.

Aoki M, Harada K, Ogawa M, Tanaka T. Quantitative assessment of right ventricular function using doppler tissue imaging in fetuses with and without heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:28–35.

Api O et al. Fetal dysrhythmia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(1):31-48.

Armstrong EJ, Bichoff J. Heart valve development: Endothelial cell signaling and differentiation. *Circ Res*. 2004;95:459-470.

Atz AM, Hawkins JA, Lu M, Cohen MS, Colan SD, Jagers J et al. Surgical Management of complete atrioventricular septal defect: associations with surgical technique, age, and trisomy 21. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(6):1371-9.

B

Bailliard F, Anderson RH. Tetralogía of Fallot. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:2.

Bahlmann F, Wellek S, Reinhardt I, Merz E, Welter C. Reference values of ductus venosus flow velocities and calculate waveform indices. *Prenat Diagn*. 2000;20: 623–634.

Barker DJP, Sultan HY. Fetal programming of human disease. In: *Fetal and Neonatal: Physiology and Clinical Application*. Hanson MA, Spencer JAD, Rodeck CH (eds). Cambridge University Press: Cambridge, MA. 1995; 255–274.

Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Oct;16(5):407-13.

Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18: 571–577.

Baschat AA, Harman CR. Venous Doppler in the assessment of fetal cardiovascular status. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006; 18: 156–163.

Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, et al. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics.* 1990; 85:1.

Beinder E, Grancay T, Menéndez T, et al. Fetal sinus bradycardia and the long QT syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:743-7.

Bennasar M, Martínez J, Gómez O, Bartrons J, Olivella A, Puerto B, Gratacós E. Accuracy of 4D-STIC echocardiography in the prenatal diagnosis of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:458–464.

Berg C, Geipel A, Kohl T, et al. Atrioventricular block detected in fetal life: associated anomalies and potential prognostic markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:4-15.

Berg C, Geipel A, Kamil D, Knüppel M, Breuer J, et al. The syndrome of left isomerism: sonographic findings and outcome in prenatally diagnosed cases. *J Ultrasound Med.* 2005;24(7):921-931

Berg C, Geipel A, Kamil D, Krapp M, Breuer J et al. The syndrome of right isomerism- Prenatal diagnosis and outcome. *Ultraschall Med.* 2006 Jun;27(3)225-33.

Bijnens BH, Cikes M, Claus P, Sutherland GR. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:216-226.

Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010; 96: 716–722.

van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:50–60.

Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, Sidi D. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*. 1999;99:916–918.

Brace RA. Regulation of blood volume in utero. In: *Fetus and Neonate. Physiology and Clinical Application*. Hanson MA, Spencer JAD, Rodeck CH (eds). Cambridge University Press: Cambridge, MA. 1993. p 75–99.

Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000; 342:256–263.

Bronstein M, Siegler E, Eshcholi Z, Zimmer E. Transvaginal ultrasound measurements of the fetal heart at 11 to 17 weeks of gestation. *Am J Perinatol*. 1992;9:38-42.

Buchanan TA, Kitzmiller JL. Metabolic interactions of diabetes and pregnancy. *Annu Rev Med*. 1994;45:245.

Buckingham M, Mellhac S, Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet* 2005;6:826-835.

C

Cai CL, Liang X, Shi Y, Chu PH, Pfaff SL, Chen J, Evans S. Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. *Dev Cell*. 2003;5:877-889.

Carrilho MC, Tonni G, Araujo Júnior E. Fetal cardiac tumors: prenatal diagnosis and outcomes. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015 Jan-Mar;30(1):VI-VII.

Carvalho JS, O'Sullivan C, Shinebourne EA, et al: Right and left ventricular long-axis function in the fetus using angular M-mode. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18:619–622.

Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart*. 2002;88:387–391.

Carvalho SR, Marcolin AC, Cavalli RC, Crott GC, Mendes MC, Duarte G, et al. Fetal cardiac rhabdomyoma: analysis of five cases. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(4):156-62.

Chai PJ, Jacobs JP, Quitessenza JA. Surgery for common arterial trunk. *Cardiol Young.* 2012 Dec;22(6):691-5.

Cheng Z, Wang J, Su D, Pan H, Huang G, Li X, Li Z, Shen A, Xie X, Wang B, Ma X. Two novel mutations of the IRX4 gene in patients with congenital heart disease. *Hum Genet.* 2011;130:657–662.

Chew C, Halliday JL, Riley MM. Population based study of antenatal detection of congenital heart disease by ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:619-624.

Christoffels VM, Burch JB, Moorman AF. Architectural plan for the heart: Early patterning and delineation of the chambers and the nodes. *Trends Cardiovasc Med.* 2004;14:301-307.

Chu C, Gui YH, Ren YY, Shi LY. The impacts of maternal gestational diabetes mellitus (GDM) on fetal hearts. *Biomed Environ Sci.* 2012;25(1):15-22.

Clur SA, Oude Rengerink K, Mol BW, Ottenkamp J, Bilardo CM. Is fetal cardiac function gender dependent? *Prenat Diagn.* 2011;31(6):536-42.

Cohen MS, Spray TL. Surgical management of unbalanced atrioventricular canal defect. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2005:135-44.

Comas M, Crispi F, Cruz-Martinez R, Martinez JM, Figueras F, Gratacos E. Usefulness of myocardial tissue Doppler vs conventional echocardiography in the evaluation of cardiac dysfunction in early-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:41–47.

Connor JA, Thiagarajan R. Hypoplastic left heart syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:23.

Contratti G, Banzi C, Ghi T, Perolo A, Pilu G, Visenti A. Absence of the ductus venosus: report of 10 new cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:605–609.

Crispi F, Gratacós E. Fetal cardiac function: Technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32:47-64.

Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch

E, Le Noble F, Ahmed A, Glatz JF, Nicolaides KH, Gratacos E. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:251–258.

Crispi F, Gratacos E. Fetal cardiac function: technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32:47-64

Crossley KJ, Allison J, Polglase GR, Morley CJ, Davis PG, Hooper SB. Dynamic changes in the direction of the blood flow through the ductus arteriosus at birth. *J physiol.* 2009;587:4695-4704.

Cruz-Martínez R, Figueras F, Benavides Serralde A, Crispi F, Hernandez Andrade E, Gratacos E. Sequence of changes in myocardial performance index in relation to aortic isthmus and ductus venosus Doppler in fetuses with early-onset intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:179-184.

Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacós E. Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus Doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:400–405.

Cuneo BF, Curran LF, Davis N, Elrad H. Trends in prenatal diagnosis of critical cardiac defects in an integrated obstetric and pediatric cardiac imaging center. *J Perinatol.* 2004;24:674–678.

D

Daubeney PE, Sharland GK, Cook AC, Keeton BR, Anderson RH, Webber SA. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: impact of fetal echocardiography on incidence at birth and postnatal outcome. *Circulation.* 1998;98:562–566.

Dequeldre SC, Chockalingam P, Mivelaz Y, Di Bernardo S et al. Considerations for prenatal counselling of patients with cardiac rhabdomyomas based on their cardiac and neurologic outcomes. *Cardiol Young.* 2010 Feb;20(1):18-24.

Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, Andre-Fouet X, Minaire Y, Cribier A, Letac B. Doppler tissue imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion.

Circulation. 1998;97:1970–1977.

DeVore G, Medearis AL, Bear MB, Horenstein J, Platt LD. Fetal echocardiography: factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1993;12:659–663.

DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jul;213(1):5-15.

Dolk H, Loane M, Garne E. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation.* 2011 Mar1;123(8):841-9.

E

Elliott DA, Kirk EP, Yeoh T, Chandar S, McKenzie F, Taylor P, Grossfeld P, Fatkin D, Jones O, Hayes P, Feneley M, Harvey RP. Cardiac homeobox gene NKX2-5 mutations and congenital heart disease: associations with atrial septal defect and hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):2072–2076.

Eskedal L, Hagemo P, Eskild A, Aamodt G, Seiler KS, Thaulow E. A population-based study of extra-cardiac anomalies in children with congenital cardiac malformations. *Cardiol Young.* 2004 Dec;14(6):600-607.

Espinoza J, Lee W, Comstock C, Romero R, Yeo L, Rizzo G, Paladini D, Viñals F, Achiron R, Gindes L, Abuhamad A, Sinkovskaya E, Russell E, Yagel S. Collaborative study on 4-dimensional echocardiography for the diagnosis of fetal heart defects: the COFEHD study. *J Ultrasound Med.* 2010;29(11):1573-80.

F

Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: The glass half empty. *Circ Res.* 2013 Feb15;112(4).

Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore–Washington infant study. *Am*

J Epidemiol. 1985;121:31–36.

Fernandez Pineda L, Tamariz-Martel Moreno A, Maitre Azcarate MJ, Lopez Zea M, Rico Gomez F, Cazzaniga Bullon M, Quero Jimenez M. Contribution of Doppler atrioventricular flow waves to ventricular filling in the human fetus. *Pediatr Cardiol.* 2000;21:422–428.

Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, *et al.* Temporal sequence of abnormal Doppler changes in peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:140–146.

Fesslova V, Villa L, Nava S, Boschetto C *et al.* Spectrum and outcome of atrioventricular septal defect in fetal life. *Cardiol Young.* 2002;12(1):18-26.

Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, Francis A, Gratacós E *et al.* Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136(1):20-24.

Fogel MA, Wilson RD, Flake A, Johnson M, Cohen D, McNeal G, Tian ZY, Rychik J. Preliminary investigations into a new method of functional assessment of the fetal heart using a novel application of ‘real-time’ cardiac magnetic resonance imaging. *Fetal Diagn Ther.* 2005;20:475–480.

Fontes-Pedra SRF, Smallhorn J, Ryan G, *et al.* Fetal cardiomyopathies: etiologies, haemodynamic findings and clinical outcome. *Circulation.* 2002;106.

Fouron JC, Skoll A, Sonesson SE, Pfizenmaier M, Jaeggi E, Lessard M. Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:1102–1107.

Fouron JC. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:441–447.

Fouron JC, Proulx F, Miró J, Gosselin J. Doppler and M-mode ultrasonography to time fetal atrial and ventricular contractions. *Obstet Gynecol.* 2000;96:732-6.

Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C, Hudon L. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet*

Gynecol. 2005;192:497–503.

Fouron JC, Siles A, Montanari L, Morin L, Ville Y. Feasibility and reliability of Doppler flow recordings in the fetal aortic isthmus: a multicenter evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:690–693.

Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart.* 2002;87:67–69.

Frescura C, Thiene G. The new concept of univentricular heart. *Front Pediatr.* 2014;2:62.

Freud LR, Moon-Grady A, Escobar-Diaz MC, Gotteiner NL, Young LT, McElhinney DB, Tworetzky W. Low rate of prenatal diagnosis among neonates with critical aortic stenosis: insight into the natural history in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):326-32.

Fugelseth D, Lindemann R, Liestøl K, Kiserud T, Langslet A. Ultrasonographic study of ductus venosus in healthy neonates. *Arch Dis Child.* 1997;77:F131–F134.

G

Gardiner HM, Pasquini L, Wolfenden J, et al. Increased periconceptual maternal glycosylated haemoglobin in diabetic mothers reduces fetal long axis cardiac function. *Heart.* 2006;91:1125-30.

Gardosi J. Fetal growth: towards an international standard. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(2):112-114.

Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, et al. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:505.

Garry DJ, Olson EN. A common progenitor at the heart of development. *Cell.* 2006;127:1101-1104.

Gimovsky ML et al. Fetal/neonatal supraventricular tachycardia. *J Perinatol.* 2004;24(3):191-193.

Ginde S, Lam J, Hill GD, Cohen S, Woods RK, Mitchell ME et al. Long term outcomes after surgical repair of complete atrioventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg.*

2015;150(2):369-74. Epub 2015 May 7.

Godfrey ME, Messing B, Cohen SM, Valsky DV, Yagel S. Functional assessment of the fetal heart: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:131-144.

Gómez O, Soveral I, Bennasar M, Crispi F, Masoller N, Marimon E, Bartrons J, Gratacós E, Martínez JM. Accuracy of fetal echocardiography in the differential diagnosis between truncus arteriosus and pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Fetal Diagn Ther.* 2015 Jun 25. [Epub ahead of print]

González González NL, Plasencia W, González Dávila E, Padrón E, García Hernández JA, Di Renzo GC, Bartha JL. The effect of customized growth charts on the identification of large for gestational age newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(1):62-5.

González González NL, González Dávila E, Cabrera F, Padrón E, Castro JR, García hernández JA. Customized weight curves for Spanish fetuses and newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Sep 27;(14):1495-9.

Gorincour G, Bourliere-Najean B, Bonello B, Fraisse A, Philip N, Potier A, Kreitmann B, Petit P. Feasibility of fetal cardiac magnetic resonance imaging: preliminary experience. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:105–108.

Grech V, Gatt M: Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol.* 1999 Feb28;68(2):151-6.

Greco 2003: Greco P, Vimercati A, Scioscia M, et al. Timing of growth acceleration in women with insulin-dependent diabetes. *Fetal Diagn Ther.* 2003;18:437-41.

Gutierrez-Chico JL, Zamorano JL, Pérez de la Isla L, Orejas M, Almería C, Rodrigo JL, Ferreirós J, Serra V, Macaya C. Comparison of left ventricular volumes and ejection fractions measured by three-dimensional echocardiography versus by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance in patients with various cardiomyopathies. *Am J Cardiol.* 2005;95:809–813.

Guyton AC, Hall JE. Capítulo 9: Músculo cardíaco; el corazón como bomba. En: Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología médica.* 10ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2001. P.115-127.

H

Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*. 1984;152:497–501.

Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal age and weight. *Radiol Clin North Am*. 1990;28(1):39-50.

Hamill N, Romero R, Hassan S, Lee W, Myers SA, Mittal P, Kusanovic JP, et al. The repeatability and reproducibility of fetal cardiac ventricular volume calculations utilizing Spatio-Temporal Image Correlation (STIC) and Virtual Organ Computed-aided AnaLysis (VOCAL™). *Ultrasound Med*. 2009 Oct;28(10):1301–1311.

Hanson MA. Do we now understand the control of the fetal circulation? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997 ;75:55–61.

The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991-2002.

Heathcote K, Braybrook C, Abushaban L, Guy M, Khetyar ME, Patton MA, Carter ND, Scambler PJ, Syrris P. Common arterial trunk associated with a homeodomain mutation of NKX2.6. *Hum Mol Genet*. 2005;14:585–593.

Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaidis K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation*. 1995;91:129–138.

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

Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martínez R, Welsh A, Mancilla-Ramírez J. Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(1-2):22-9.

Heymann MA. Control of the pulmonary circulation in the fetus and during the transitional period to air breathing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;84:127-132.

Hiramatsu T, Matsumura G, Konuma T, Yamazaki K, Kurosawa H, Imai Y. Long term

prognosis of double-switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Dec;42(6):1004-8. Epub 2012 May 2.

Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2006;113:396–398.

Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*. 2004 Mar;147(3):425-39.

Honjo O, Kotani Y, Bharucha T, Mertens L, Caldarone CA, Redington AN, Van Arsdell G. Anatomical factors determining surgical decision-making in patients with transposition of the great arteries with left ventricular outflow tract obstruction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Dec;44(6):1085-94.

Hornberger LK. Maternal diabetes and the fetal heart. Editorial. *Heart*. 2006;92:1019-21.

Hooper SB, Bocking AD, White SE, Challis JRG, Han VKM. DNA synthesis is reduced in selected fetal tissues during prolonged hypoxemia. *Am J Physiol*. 1991;261:R508–R518.

I

Ishii T, Tworetzky W, Harrild DM, Marcus EN, McElhinney DB. Left ventricular function and geometry in fetuses with severe tricuspid regurgitation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Jul;40(1):55-61. Epub 2012 Jun 15.

ISUOG International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:107-113.

Iwamoto HS. Cardiovascular effects of acute hypoxia and asphyxia. In: *Fetus and Neonate. Physiology and Clinical Application. Volume 1: the Circulation*. Hanson MA, Spencer JAD, Rodeck CH (eds). Cambridge University Press: Cambridge. 1993;p 197–214.

J

Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, et al. Transplacental fetal treatment improves the

outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation*. 2004;110:1542-8.

Jaquiss RD, Imamura M. Management of Ebstein's anomaly and pure tricuspid insufficiency in the neonate. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Fall;19(3):258-63.

Jensen A, Roman C, Rudolph AM. Effect of reduced uterine flow on fetal blood flow distribution and oxygen delivery. *J Dev Physiol*. 1991;15:309-323

Jensen A, Garnier Y, Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol*. 1999;84:155-72.

Johnson P, Maxwell DJ, Tynan MJ, Allan LD. Intracardiac pressures in the human fetus. *Heart*. 2000;84: 59-63.

K

Karamlou T, Diggs BS, Ungerleider RM, Welke KF. Evolution of treatment options and outcomes for hypoplastic left heart syndrome over an 18-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Jan;139(1):119-126.

Kaya MG, Baykan A, Dogan A, Inanc T. Intermediate-term effects of transcatheter secundum atrial septal defect closure on cardiac remodeling in children and adults. *Pediatr Cardiol*. 2010 May;31(4):474-82.

Kaza AK, Colan SD, Jaggars J, Lu M, Atz AM, Sleeper LA et al. Surgical interventions for atrioventricular septal defect subtypes: the pediatric heart network experience. *Ann Thorac Surg*. 2011 Oct;92(4):1468-75.

Kelly RG, Brown NA, Buckingham ME. The arterial pole of the mouse heart forms from Fgf1-expressing cells in pharyngeal mesoderm. *Dev Cell*. 2001;1:435-440.

Khan MS, Bryant R, Kim SH, Hill KD, Jacobs JP et al. Contemporary outcomes of surgical repair of total anomalous pulmonary venous connection in patients with heterotaxy syndrome. *Ann Thorac Surg* 2015 Jun;99(6):2134-40. Epub 2015 Apr 23.

Kirbiyik O et al: Intracardiac echogenic focus and cytogenetic abnormalities. *Genet Couns*. 2009;20(1):73-5.

Kirk EP, Sunde M, Costa MW, Rankin SA, Wolstein O, Castro ML, Butler TL, Hyun C, Guo G, Otway R, Mackay JP, Waddell LB, Cole AD, Hayward C, Keogh A, Macdonald P, Griffiths L, Fatkin D, Sholler GF, Zorn AM, Feneley MP, Winlaw DS, Harvey RP. Mutations in cardiac T-box factor gene TBX20 are associated with diverse cardiac pathologies, including defects of septation and valvulogenesis and cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2007;81:280–291.

Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas H-G, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet.* 1991;338:1412–1414.

Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas H-G, Hellevik LR. Foramen ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2:389–396.

Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas H-G. Ductus venosus blood velocity changes in fetal cardiac diseases. *J Matern Fetal Invest.* 1993;3:15–20.

Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas H-G, Hellevik LR, Simensen B. 1994. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4:109–114.

Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:147-153.

Kiserud T, Rasmussen S. Ultrasound assessment of the fetal foramen ovale. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:119–124.

Kiserud T, Jauniaux E, West D, Ozturk O, Hanson MA. Circulatory responses to acute maternal hyperoxaemia and hypoxaemia assessed non-invasively by ultrasound in fetal sheep at 0.3–0.5 gestation in acute experiments. *BJOG.* 2001 Apr;108(4):359–364.

Kiserud T, Kilavuz O, Hellevik LR. Venous pulsation in the left portal branch—the effect of pulse and flow direction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(4):359–364.

Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn.* 2004;24:1049-59.

Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, et al. Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:898.

Kondo M, Itoh S, Kunikata T, Kusaka T, Ozaki T, Isobe K, Onishi S. Time of closure of

ductus venosus in term and preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonat* Ed 2001 Jul; 85(1):F57-9.

Kovac CM, Brown JA, Apodaca CC, Napolitano PG et al. Maternal ethnicity and variation of fetal femur length calculations when screening for Down syndrome. *J Ultrasound Med*. 2002;21:719-722.

Krapp M, Kohl T, Simpson JM, et al. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart*. 2003;89:913-7.

L

Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:115

Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165:831.

Larsen WJ, Larsen WD. Desarrollo del sistema cardiovascular. En: Larsen WJ, Larsen WD. *Embriología humana*, 3ª ed. España: Elsevier Science; 2003. P 312-351.

Lee W, Riggs T, Amula V, Tsimis M, Cutler N, Bronsteen R, Comstock CH. Fetal echocardiography: z-score reference ranges for a large patient population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35:28-34.

Lee GT, Fong SX, Salpekar M, Satterwhite CL, Weiner CP. Is an isolated ventricular septal defect detected before 24 weeks on ultrasound associated with fetal aneuploidy? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Jul 2:1-15.

Li S, Ma K, Hu S, Hua Z, Yang K, Yan J, Chen Q. Surgical outcomes of 380 patients with double outlet right ventricle who underwent biventricular repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Sep;148(3):817-24. Epub 2014 Jun 13.

Li X, Zhou Q, Huang H, Tian X, Peng Q. Z score reference ranges for normal heart sizes throughout pregnancy derived from fetal echocardiography. *Prenat Diagn*. 2015 Feb;35(2):117-24. Epub 2014 Oct 20.

van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:2241–2247.

Lisowski LA, Verheijen PM, De Smedt MM, et al. Altered fetal circulation in type 1 diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22:365-9.

Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, et al. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. *Herz*. 2010;35(1):19–26.

M

Maeda J, Yamagishi H, Matsuoka R et al. Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet*. 2000;92:269-272.

Mahle WT, Rychik J, Tian ZY, Cohen MS, Howell LJ, Crombleholme TM, Flake AW, Adzick NS. Echocardiographic evaluation of the fetus with congenital cystic adenomatoid malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16:620–624.

Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaidis KH. Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11–13+6 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2008;112:598–605.

Makikallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Rasanen J. Association of severe placental insufficiency and systemic venous pressure rise in the fetus with increased neonatal cardiac troponin T levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:726–731.

Makikallio K, Rasanen J, Makikallio T, Vuolteenaho O, Huhta JC. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:48–54.

Männer J, Wessel A, Yelbuz TM. How does the tubular embryonic heart work? Looking for the physical mechanism generating unidirectional blood flow in the valveless embryonic heart tube. *Dev Dyn*. 2010 Apr;239(4):1035-46.

Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell

alloimmunization. *N Engl J Med.* 2000 Jan 6;342(1):9-14.

Marantz P, Grinenco S. Fetal intervention for critical aortic stenosis: advances, research and postnatal follow-up. *Curr Opin Cardiol.* 2015 Jan;30 (1):89-94.

Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Lindberg H, Sorland SJ. Outcome of congenital heart defects – a population-based study. *Acta Paediatr.* 2000;89:1344–1351.

Melamed N, Meizner I, Mashiach R, Wiznitzer A, Glezerman M, Yogev Y. Fetal sex and intrauterine growth patterns. *J Ultrasound Med.* 2013;32:35-43

Merialdi M, Widmer M, Gülmezouglu AM, Abdel-Aleem H, Bega G et al. WHO multicentre study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2014;14:157.

Messing B, Cohen SM, Valsky DV, Shen O, Rosenak D, Lipschuetz M, Yagel S. Fetal heart ventricular mass obtained by STIC acquisition combined with inversion mode and VOCAL. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:191-197.

van Mieghem T, Klaritsch P, Done E, et al. Assessment of fetal cardiac function before and after therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:400.e1–401.e7.

Mielke G, Benda N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation.* 2001;103:1662–1668.

Mikawa T, Gourdie RG, Takebayashi-Suzuki K, Kanwaza N, Hyer J, Pennisi DJ, Poma CP, Shulimovich M, Diaz KG, Layliev J, Prasad A. Induction and patterning of the Purkinje fibre network. *Novartis Found Symp.* 2003;250:142-153.

Miranda JO, Callaghan N, Miller O, Simpson J, Sharland G. Right aortic arch diagnosed antenatally: associations and outcome in 98 fetuses. *Heart.* 2014 Jan;100(1):54-9. Epub 2013 Nov 5.

Molina FS, Faro C, Sotiriadis A, Dagklis T, Nicolaidis KH. Heart stroke volume and cardiac output by four-dimensional ultrasound in normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:181–187.

Mongiovi M, Fesslova V, Fazio G, Barbaro G, Pipitone S. Diagnosis and prognosis of fetal cardiomyopathies: a review. *Curr Pharm Des.* 2010;16(26):2929-34.

Moore JW, Binder GA, Berry R: Prenatal diagnosis of aneuploidy and deletion 22q11.2 in fetuses with ultrasound detection of cardiac defects. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Dec; 191(6):2068-73.

Mori Y, Rice MJ, McDonald RW, Reller MD, Wanitkun S, Harada K, Sahn DJ. Evaluation of systolic and diastolic ventricular performance of the right ventricle in fetuses with ductal constriction using the Doppler Tei index. *Am J Cardiol* 2001;88:1173–1178.

N

Nathan AT, Marino BS, Dominguez T, Tabbutt S, Nicolson S, Donaghue DD, Spray TL, Rychik J. Tricuspid valve dysplasia with severe tricuspid regurgitation: fetal pulmonary artery size predicts lung viability in the presence of small lung volumes. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(2):101-5.

Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000037.

Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, Taylorg GP, et al. Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:796-802.

Niewiadowska-Jarosik K, Stańczyk J, Janiak K, Jarosik P, Moll JJ, Zamojska J, et al. Prenatal diagnosis and follow-up of 23 cases of cardiac tumors. *Prenat Diagn*. 2010;30(9):882-7.

Nisbet DL, Griffin DR, Chitty LS. Prenatal features of Noonan syndrome. *Prenat Diagn*. 1999;19:642-7.

O

O'Byrne ML, Mercer-Rosa L, Zhao H, Zhang M, Yang W et al. Morbidity in children and adolescents following surgical correction of truncus arteriosus communis. *Am Heart J*. 2013 Sept;166(3):512-518.

Ogasawara KK. Variation in fetal ultrasound biometry based on differences in fetal ethnicity.

Am J Obstet Gynecol. 2009 Jun;200(6):676. Epub 2009 Apr 24.

Oudijk MA et al. Persistent junctional reciprocating tachycardia in the fetus. J Matern Fetal Neonatal Med. 2003;13(3):191-6.

P

Paladini D, Volpe P, Sglavo G, Vassallo M, De Robertis V, Masarini M, Russo MG. Transposition of the great arteries in the fetus: assessment of the spatial relationships of the arterial trunks by four-dimensional echocardiography. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Mar;31(3):271-6.

Paladini D, Sglavo G, Pastore G, Masucci A, D'Armiento R, Nappi C R. Aberrant right subclavian artery: incidence and correlation with other markers of Down syndrome in second-trimestre fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;39:191–195 .

Park YS, Park JH, Ahn KT, Jang WI, Park HS, Kim JH, Lee JH, Choi SW, Jeong JO, Seong IW. Usefulness of mitral annular systolic velocity in the detection of left ventricular systolic dysfunction: comparison with three dimensional echocardiographic data. J Cardiovasc Ultrasound. 2010;18:1–5.

te Pas AB, Davis PG, Hooper SB, Morley CJ. From liquid to air: breathing after birth. J Pediatr. 2008 May;152(5):607-11.

Peake LK, Draper ES, Budd JL, Field D. Outcomes when congenital heart disease is diagnosed antenatally versus postnatally in the UK: a retrospective population-based study. BMC Pediatr. 2015 May 16;15:58.

Perry LW, Neill CA, Ferencz, EUROCAT Working Party on. Congenital Heart Disease: Perspective in Pediatric Cardiology. Epidemiology of congenital heart diseases, the Baltimore-Washington Infant Study 1981-89. Armonk:NY:Futura;1993:33-62.

Pepes S, Zidere V, Allan LD. Prenatal diagnosis of left atrial isomerism. Heart. 2009 Dec;95(24):1974-7.

Philips AF, Dubin JW, Matty PJ, Raye JR. Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb. Pediatr Res. 1982;16:653.

Van Praagh R, Van Praagh S. The anatomy of common aorticpulmonary trunk (Truncus arteriosus communis) and its embryologic implications: a study of 57 necropsia cases. *Am J Cardiol.* 1965;16:406-25

Posch MG, Gramlich M, Sunde M, Schmitt KR, Lee SH, Richter S, Kersten A, Perrot A, Panek AN, Al Khatib IH, Nemer G, Megarbane A, Dietz R, Stiller B, Berger F, Harvey RP, Ozcelik C. Again-of-function TBX20 mutation causes congenital atrial septal defects, patent foramen ovale and cardiac valve defects. *J Med Genet.* 2010;47:230–235.

Q

Quintero RA, Morales WJ, Allen MH. Staging twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19:550-5.

R

Razon Y, Berant M, Fogelman R, Amir G, Birk E. Prenatal diagnosis and outcome of right aortic arch without significant intracardiac anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 2014 Dec;27(12):1352-8. Epub 2014 Sep17.

Reece EA, Winn HN, Smikle C, et al. Sonographic assessment of growth of the fetal head in diabetic pregnancies compared with normal gestations. *Am J Perinatol.* 1990;7:18.

Reece EA, Sivan E, Francis G, Homko CJ. Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease (White's classes B to FR) versus non-diabetic controls. *Am J Perinatol.* 1998;15:549.

Reichek N. Magnetic resonance imaging for assessment of myocardial function. *Magn Reson Q.* 1991;7:255–274.

Reller MD, Morton MJ, Reid DL, Thornburg KL. Fetal lamb ventricles respond differently to filling and arterial pressures and to In utero ventilation. *Pediatr Res.* 1987;22:519–532.

Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998–2005. *J Pediatr.* 2008;153:807–813.

Rembouskos G, Passamonti U, De Robe. Aberrant right subclavian artery (ARSA) in unselected population at first and second trimester ultrasonography. *Prenat Diagn.* 2012 Oct; 32(10):968-75.

Reuss L, Rudolph A. Distribution and recirculation of umbilical and systemic venous blood flow in fetal lambs during hypoxia. *J Dev Physiol* 1980;2:71-84.

Del Rio M, Martinez JM, Figueras F, Bennasar M, Olivella A, Palacio M, Coll O, Puerto B, Gratacos E. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:41–47.

Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Cardiac function in fetuses of type I diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:837-843.

Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Umbilical vein pulsations: a physiologic finding in early gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:675–677.

Rizzo G, Arduini D, Capponi A, et al. Cardiac and venous flows in fetuses of insulin dependent diabetic mothers: evidence of anormal haemodynamics in early gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1175-81.

Rizzo G, Capponi A, Vendola M, Pietrolucci ME, Arduini D. Relationship between aortic isthmus and ductus venosus velocity waveforms in severe growth restricted fetuses. *Prenat Diagn.* 2008;28:1042–1047

Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54:660–666.

Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA et al. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 1994;84:515.

Royston P. Constructing time-specific range references. *Stat Med.* 1991;10:675-690.

Rudolph AM. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res.* 1985;57:811-23.

Rychik J. Fetal cardiovascular physiology. *Pediatr Cardiol.* 2004;25:201-9.

Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L et al. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:803-10.

S

Sadler TW. Desarrollo del sistema cardiovascular. En: Langman, Embriología médica con orientación clínica. 9ª ed. España: Editorial médica Panamericana; 2004. p 235-289.

Saleem SN. Feasibility of MRI of the fetal heart with balanced steady-state free precession sequence along fetal body and cardiac planes. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:1208–1215.

Sarkozy A, Conti E, Neri C, D'Agostino R, Digilio MC, Esposito G, Toscano A, Marino B, Pizzuti A, Dallapiccola B. Spectrum of atrial septal defects associated with mutations of NKX2.5 and GATA4 transcription factors. *J Med Genet.* 2005;42:e16.

Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1745.

Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. Recommendations for the quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358–367.

Schmidt KG, Silverman NH, Rudolph AM. Assessment of flow events at the ductus venosus-inferior vena cava junction and at the foramen ovale in fetal sheep by use of multimodal ultrasound. *Circulation.* 1996;93:826-33.

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

Shapiro I, Degani S, Leibovitz Z, Ohel G, Tal Y, Abinader EG. Fetal cardiac measurements derived by transvaginal and transabdominal cross-sectional echocardiography from 14 weeks of gestation to term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:404-418.

Sharland GK, Allan LD. Normal fetal cardiac measurements derived by cross-sectional echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2:175-81.

Sharland GK, Allan LD. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 2 1/2-year study in the South East Thames Region. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:220–225.

Shen O, Yagel S. The added value of 3D/4D ultrasound imaging in fetal cardiology: has the promise been fulfilled? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:260–262.

Shi G, Zhu Z, Chen H, Zhang H, Zheng J, Liu J. Surgical repair for primary pulmonary vein stenosis: Single-institution, midterm follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Jul;150(1):181-8.

Shipp TD, Bromley B, Mascola M, Benacerraf B. Variation in fetal femur length with respect to maternal race. *J Ultrasound Med.* 2001 Feb;20(2):141-4.

Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin.* 1979;86:420-428.

de Siena P, Ghorbel M, Chen Q, Yim D, Caputo M, Common arterial trunk :review of surgical strategies and future research. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(12):1527-38.

Simone RF, Pedra MD, Smallhorn RF, Ryan G, Chitayat D, Taylor GP, Khan R, Abdoell M, Hornberger LK. Fetal Cardiomyopathies. Pathogenic Mechanisms, Hemodynamic Findings, and Clinical Outcome. *Circulation.* 2002;106:585-591.

Simpson JM, Cook A. Repeatability of echocardiographic measurements in the human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:332–339.

Simpson LL. Screening for congenital heart disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31:51–59.

Sivanandam S, Glickstein JS, Printz BF, Allan LD, Altmann K, Solowiejczyk DE, Simpson L, Perez-Delboy A, Kleinman CS. Prenatal diagnosis of conotruncal malformations: diagnostic accuracy, outcome, chromosomal abnormalities, and extracardiac anomalies. *Am J Perinatol* 2006 May;23(4):241-5. Epub 2006 Apr 19.

Sivasankaran S, Sharland GK, Simpson JM. Dilated cardiomyopathy presenting in fetal life. *Cardiol Young.* 2005;15:409-16.

Skinner JR et al. Detection and Management of life threatening arrhythmias in the perinatal period. *Early Hum Dev.* 2008;84(3):161-72.

Sohaey R. Sección 6 :Anomalías miocárdicas y pericárdicas. Foco cardiaco ecógeno. En: Woodward P, Kennedy A, Sohaey R. Diagnóstico por imagen Obstetricia. 2ª ed. España: Marbán Libros; 2013. P 6.80-81

Sonesson SE, Fouron JC. Doppler velocimetry of the aortic isthmus in human fetuses with abnormal velocity waveforms in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:107–111.

Srivastava D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell.* 2006;126:1037-1048.

Stirnemann JJ, Mougeot M, Proulx F, Nasr B, Essaoui M, Fouron JC, Ville Y. Profiling fetal cardiac function in twintwin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:19–27.

Sutton MS, Groves A, MacNeill A, Sharland G, Allan L. Assessment of changes in blood flow through the lungs and foramen ovale in the normal human fetus with gestational age: a prospective Doppler echocardiographic study. *Br Heart J.* 1994;71:232–237.

T

Tardy MM, Galvaing G, Sakka L, Garcier JM, Chazal J et al. Embriology of the heart walls. *Morphologie.* 2013 Mar;97(316):2-11.

Tchirikov M, Kertschanska S, Schroder HJ. Obstruction of ductus venosus stimulates cell proliferation in organs of fetal sheep. *Placenta* 2001;22:24–31.

Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10:169-178.

Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic–angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976;37:7–11.

Tham EB et al: Outcome fo fetuses and infants with double inlet single left ventricle. *Am J Cardiol.* 2008;101(11):1652-6.

Tomita-Mitchell A, Mahnke DK, Struble CA, Tuffnell ME, Stamm KD, Hidestrand M, Harris KD, Goetsch MA, Simpson PM, Bick DP, Broeckel U, Pelech AN, Tweddell JS, Mitchell ME. Human gene copy number spectra analysis in congenital heart malformations. *Physiol Genomics*. 2012;44(9):518–541.

Tutschek B, Schmidt KG. Techniques for assessing cardiac output and fetal cardiac function. *Semin Fet Neonat Med*. 2011;16:13-21.

Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2001;103:1269–1273.

U

Uittenbogaard LB, Haak MC, Spreeuwenberg MD, van Vugt JM. Fetal cardiac function assessed with four-dimensional ultrasound imaging using spatiotemporal image correlation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:272-281.

V

Ville Y, Sideris I, Hecher K, Snijders RJM, Nicolaides KH. Umbilical venous pressure in normal, growth-retarded, and anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:487–494.

Volpe P, Marasini M, Caruso G, *et al.* 2002. Prenatal diagnosis of ductus venosus agenesis and its association with cytogenetic/ congenital anomalies. *Prenat Diagn* 2002;22:995–1000.

van Vonderen JJ, Roest AA, Siew ML, Walther FJ, Hooper SB, te Pas AB. Measuring physiological changes during the transition to life after birth. *Neonatology*. 2014;105:230-242.

W

Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Cuneo BF, Wiggins DL, Gotteiner NL, Wakai RT. Fetal arrhythmias associated with cardiac rhabdomyomas. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):677-83.

Waldo KL, Kumiski DH, Wallis KT, Stadt HA, Hutson MR, Platt DH et al. Conotruncal myocardium arises from a secondary heart field. *Development*. 2001;128:3179-3188.

Walton SM. Ethnic considerations in ultrasonic scanning of fetal biparietal diameters. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 1981;21(2):82-84.

Weber R, Kantor P, Chitayat D, Friedberg MK, Golding F, Mertens L, Nield LE, Ryan G, Seed M, Yoo SJ, Manlhiot C, Jaeggi E. Spectrum and outcome of primary cardiomyopathies diagnosed during fetal life. *JACC Heart Fail*. 2014 Aug;2(4):403-11.

Wei D, Bao H, Zhou N, Zheng GF, Liu XY, Yang YQ. GATA5 Loss-of-Function Mutation Responsible for the Congenital Ventriculoseptal Defect. *Pediatr Cardiol*. 2012

Wong 2003: Wong SF, Chan FY, Cincotta RF, et al. Cardiac function in fetuses of poorly-controlled pregestational diabetic pregnancies- a pilot study. *Gynecol Obstet Invest*, 2003; 56:113-6.

Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*. 2003;89(10):1217–20.

X

Xu Y, Liu J, Wang J, Liu M, Xu H, Yang S. Factors influencing the spontaneous closure of ventricular septal defect in infants. *Int J Clin Exp Pathol* 2015 May 1;8(5):5614-23.

Y

Yagel S, Silverman NH, Gembruch U. *Fetal Cardiology*. En: Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management of Cardiac Diseases, ed 2. New York, Informa Healthcare USA, 2009.

Yagel S, Cohen SM, Rosenak D, Messing B, Lipschuetz M, Shen O, Valsky D. Added value of three-/four-dimensional ultrasound in offline analysis and diagnosis of congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:432–437.

Yuan SM. Fetal cardiac interventions: an update of therapeutic options. *Rev Bras Cir*

Cardiovasc. 2014;29(3):388-95.

Z

Zheng GF, Wei D, Zhao H, Zhou N, Yang YQ, Liu XY. A novel GATA6 mutation associated with congenital ventricular septal defect. *Int J Mol Med.* 2012; 29:1065–1071.

Este estudio ha sido financiado mediante 2 becas de investigación:

- Beca de la Fundación del Ilustre Colegio de Médicos de Castellón.
- Beca de la Fundación para la Investigación FISABIO por el Primer Premio Fin de Residencia 2012 del Departamento de Salud de La Plana.

