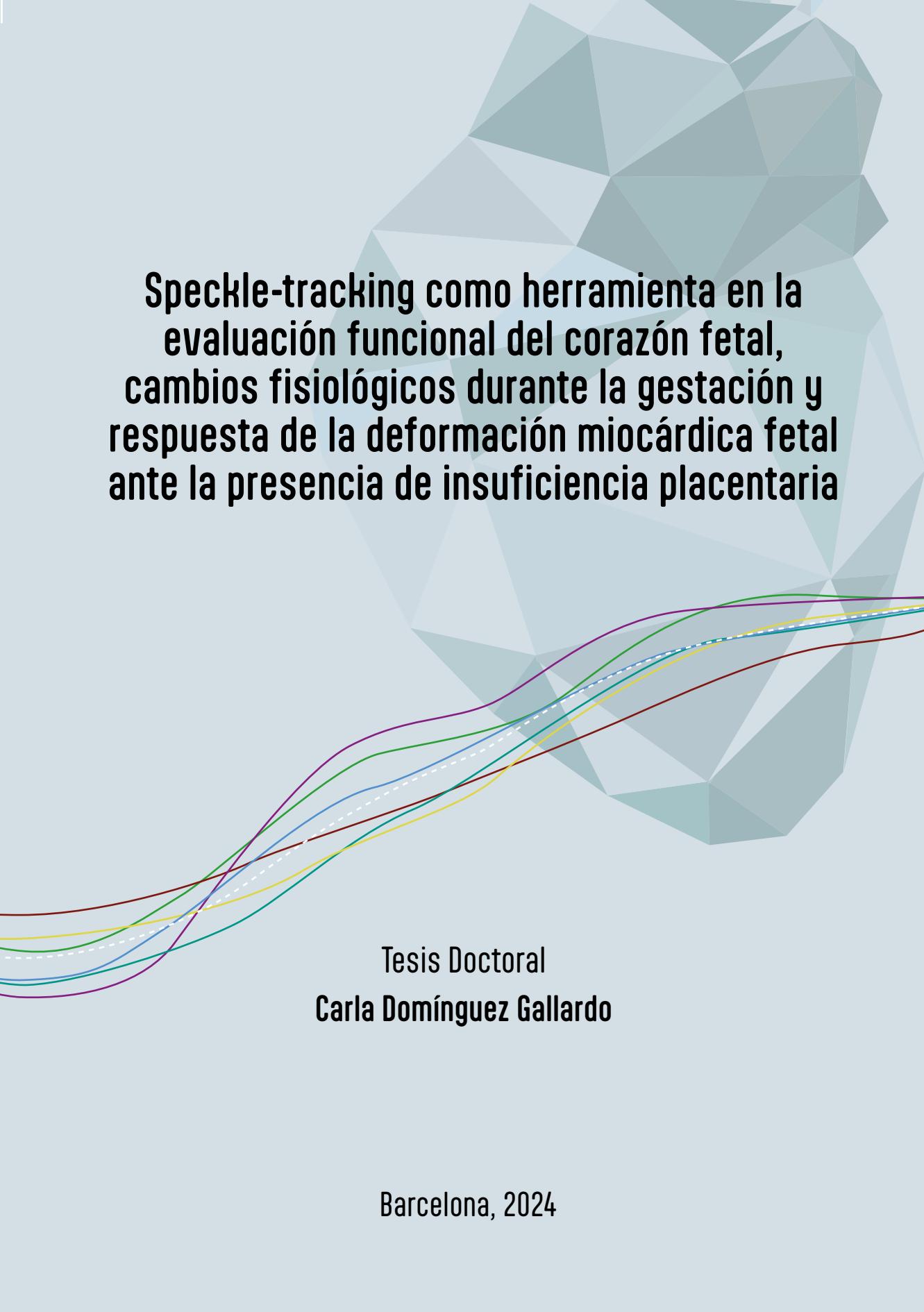


**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús estableties per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



# **Speckle-tracking como herramienta en la evaluación funcional del corazón fetal, cambios fisiológicos durante la gestación y respuesta de la deformación miocárdica fetal ante la presencia de insuficiencia placentaria**

**Tesis Doctoral**  
**Carla Domínguez Gallardo**

Barcelona, 2024



**Doctorado en Medicina**  
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Universitat Autònoma de Barcelona

**“Speckle-tracking como herramienta en la evaluación funcional del corazón fetal, cambios fisiológicos durante la gestación y respuesta de la deformación miocárdica fetal ante la presencia de insuficiencia placentaria”**

Presentado por  
**Carla Domínguez Gallardo**  
Para obtener el título de “Doctor en Medicina”

**Directoras**

Elisa Llurba Olivé  
Mónica Cruz-Lemini

**Tutora**

Elisa Llurba Olivé

Barcelona, 2024

Speckle-tracking como herramienta en la evaluación funcional del corazón fetal, cambios fisiológicos durante la gestación y respuesta de la deformación miocárdica fetal ante la presencia de insuficiencia placentaria.

---

---

**Directora y Tutora**

**Dra. Elisa Llurba i Olivé**

Doctora en Medicina por la UAB

Directora de Servicio de Obstetricia y Ginecología

Profesora agregada en Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

Investigadora principal del Grupo de Investigación en Medicina Perinatal y de la Mujer del Institut de Recerca.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Directora**

**Dra. Mónica Cruz-Lemini**

Doctora en Medicina por la UB

Profesora en Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**DECLARAN**

Que Carla Domínguez Gallardo ha realizado bajo nuestra dirección los estudios y memoria presentados en esta tesis con el título de *“Speckle-tracking como herramienta en la evaluación funcional del corazón fetal, cambios fisiológicos durante la gestación y respuesta de la deformación miocárdica fetal ante la presencia de insuficiencia placentaria”*.

Esta tesis está estructurada siguiendo la normativa para presentar la tesis por compendio de publicaciones, y así optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, reuniendo los requisitos para poderla defender delante del tribunal oportuno.

Speckle-tracking como herramienta en la evaluación funcional del corazón fetal, cambios fisiológicos durante la gestación y respuesta de la deformación miocárdica fetal ante la presencia de insuficiencia placentaria.

---

Y, para que así conste, firmamos la presente en Barcelona, a diez de marzo de dos mil veinticuatro.



**Elisa Llurba i Olivé**



**Mónica Cruz-Lemini**

---

Universitat Autònoma de Barcelona

**Facultad de Medicina**

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

**“Speckle-tracking como herramienta en la evaluación funcional del corazón fetal, cambios fisiológicos durante la gestación y respuesta de la deformación miocárdica fetal ante la presencia de insuficiencia placentaria”**

Carla Domínguez Gallardo

Abril de 2024

Memoria de la Tesis Doctoral presentada por Carla Domínguez Gallardo para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona y realizada bajo la dirección de la Dra. Elisa Llurba i Olivé y la Dra. Mónica Cruz Lemini, y tutorizada por la Dra. Elisa Llurba i Olivé.



---

A mis padres, Manuel y Carmen  
a mi hermano Marc, y a Sergio,  
mi compañero de viaje.



---

En el momento que dejas de pensar  
en lo que puede pasar, empiezas  
a disfrutar de lo que está pasando



---

## AGRADECIMIENTOS

A las pacientes que colaboraron en este estudio y lo hicieron posible.

A mis compañeros y compañeras de servicio, adjuntos y residentes. Por ayudarme a llevar a cabo el estudio, y porque de forma altruista y generosa han dedicado unos minutos en sus apretadas agendas para reclutar pacientes, para guardar algunos clips y para orientarme y aconsejarme en múltiples momentos tomando un café.

A la Dra. Elisa Llurba, mi jefa y directora. Por creer en mí, por motivarme y empujarme a realizar este proyecto. Por darme la oportunidad de crecer y aprender en el apasionante mundo de la ecografía fetal.

A la Dra. Mónica Cruz Lemini, compañera y co-directora. Por su dedicación en esta tesis. Por dibujar el camino y aportar la luz necesaria para que fuese posible. Por aconsejarme, corregirme y compartir sus conocimientos conmigo. Es un placer trabajar contigo.

A Anna Vázquez Fariñas, por su disponibilidad, predisposición y paciencia. Por ayudarme a navegar en el mundo de la estadística y poner números a nuestras ideas. Gracias por hacer fácil lo difícil.

A Philips y a su equipo de diagnóstico fetal, por facilitarnos el *software* necesario para llevar a cabo este proyecto.

A mis padres, Carmen y Manuel. Por haber hecho posible que llegase hasta aquí. Por transmitirme la responsabilidad, la constancia, la perseverancia y el “trabajo de hormiguita” para conseguir lo que me proponga. Vuestro apoyo incondicional desde pequeña me ha hecho ser quien soy.

A mi hermano, Marc. Por haberme despertado la curiosidad por la medicina y el querer saber siempre un poquito más. Por respetar las tantísimas horas que no pudimos divertirnos juntos. Por aportar tu frescura, diversión y travesura a nuestra familia.

A mi marido, Sergio. Por su apoyo incondicional y ayuda en este largo camino de la tesis. Por darme esos empujoncitos necesarios para llegar al final de este camino y por motivarme siempre en todos los aspectos de mi vida. Por quererme tal como soy, y hacer un gran equipo juntos.

---

## PRESENTACIÓN

La presente tesis se ha estructurado siguiendo la normativa de las tesis doctorales, a modo de compendio de publicaciones, para la obtención del título de Doctor en Medicina. Los proyectos incluidos en esta tesis pertenecen a la misma línea de investigación, dando lugar a tres artículos publicados en revistas internacionales:

1. Domínguez-Gallardo, C.; Ginjaume-Garcia, N.; Ullmo, J.; Trilla, C.; Medina, M.C.; Vazquez, A.; Cruz-Lemini, M.; Llurba, E. Gestational Age-Adjusted Reference Ranges for Fetal Left Ventricle Longitudinal Strain by Automated Cardiac Motion Quantification between 24-37 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn. Ther.* 2022, 49, 311–320. DOI: 10.1159/000527120  
**Estado:** Publicado.  
**Factor Impacto de la Revista:** 2.208.  
**Cuartil:** 2
2. Domínguez-Gallardo, C.; Ginjaume-García, N.; Ullmo, J.; Fernández-Oliva, A.; Parra, J.; Vázquez, A.; Cruz-Lemini, M.; Llurba, E. Longitudinal Behavior of Left-Ventricular Strain in Fetal Growth Restriction. *Diagnostics* 2023, 13,1252. DOI: 10.3390/diagnostics13071252  
**Estado:** Publicado.  
**Factor Impacto de la Revista:** 3.992.  
**Cuartil:** 2
3. Domínguez-Gallardo, C.; Ginjaume-García, N.; Ullmo, J.; Parra, J.; Vázquez, A.; Cruz-Lemini, M.; Llurba, E. Fetal Left Ventricle Function Evaluated by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography across Clinical Stages of Severity in Growth-Restricted Fetuses.

*Diagnostics* 2024, 14, 548. DOI: 10.3390/diagnostics14050548

**Estado:** Publicado.

**Factor Impacto de la Revista:** 3.60.

**Cuartil:** 2

---

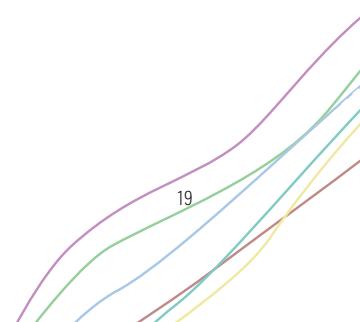
# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	13
PRESENTACIÓN .....	15
<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>23</b>
Introducción.....	23
Material y métodos.....	25
Resultados.....	26
Conclusiones .....	27
<b>1. RESUM.....</b>	<b>30</b>
Introducció.....	30
Material i mètodes .....	32
Resultats.....	33
Conclusiones.....	34
<b>1. SUMMARY.....</b>	<b>36</b>
Introduction .....	36
Material and Methods.....	38
Results.....	39
Conclusions.....	40
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>45</b>
2.1. El origen de la cardiología fetal.....	45
2.2. El corazón fetal .....	48
2.2.1 Embriogénesis cardiaca .....	49
2.2.2 Anatomía del corazón fetal normal .....	53
2.2.3 La circulación fetal .....	55
2.2.4 Fisiología de la contracción y deformación.....	57
2.3. Evaluación del corazón fetal mediante ecografía .....	62
2.3.1 Evaluación funcional del corazón fetal.....	63
2.3.1.1 <i>Evaluación bidimensional</i> .....	64

2.3.1.2 <i>Evaluación Doppler</i> .....	64
2.3.1.3 <i>Modo M</i> .....	70
2.3.1.4 <i>Spatio-temporal image correlation 3D/4D (STIC)</i> .....	74
2.3.1.5 <i>Doppler tisular (tissue Doppler imaging, TDI)</i> .....	75
2.3.1.6 <i>2D-speckle tracking (2D-STE)</i> .....	76
2.3.2 Limitaciones en la evaluación de la función cardiaca fetal .....	76
2.4. 2D-speckle tracking (2D-STE) .....	79
2.4.1 2D-STE en cardiología postnatal.....	79
2.4.2 2D-STE en cardiología prenatal.....	84
2.5. Adaptación del corazón fetal a la insuficiencia placentaria .....	93
2.6. Importancia y justificación del estudio.....	98
<b>3. HIPÓTESIS.....</b>	<b>103</b>
3.1. Hipótesis principal .....	103
3.2. Hipótesis secundarias .....	103
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>107</b>
4.1. Objetivo principal.....	107
4.2. Objetivos secundarios .....	107
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>111</b>
5.1 Estudio 1.....	112
5.2 Estudio 2.....	123
5.3 Estudio 3.....	136

---

<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>151</b>
6.1. Hallazgos principales.....	151
6.2. Evaluación de la deformación miocárdica fetal mediante 2D-STE.....	153
6.3. Cambios en la función cardíaca fetal en casos de insuficiencia placentaria .....	159
6.4. Fortalezas y limitaciones del proyecto.....	163
<b>7. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>169</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>173</b>
<b>9. REFERENCIAS.....</b>	<b>177</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>193</b>
10.1 Metología de análisis 2D-STE mediante el software aCMQ-QLab.....	193
10.1.1 Adquisición de imágenes.....	193
10.1.2 Protocolo de análisis 2D-STE.....	194
10.2 Percentiles 5, 50 y 95 del strain longitudinal del VI fetal a lo largo de la gestación.....	198
10.3 Conformidad de la dirección del centro .....	199
10.4 Informe favorable del comité ético de investigación con medicamentos .....	200
10.5 Hoja de información al paciente .....	201
10.6 Consentimiento informado.....	205







**RESUMEN**



# 1 ■ RESUMEN

## Introducción

Es ampliamente conocido que el corazón fetal, tanto a nivel estructural como funcional, puede verse afectado por diversos insultos que puedan aparecer durante la gestación, dando lugar a una mayor morbimortalidad fetal y neonatal, así como un mayor riesgo cardiovascular futuro. Es por ello, que existe un interés creciente en el estudio del corazón fetal, tanto para entender la adaptación fisiológica que desarrolla durante el embarazo, como para también saber detectar cambios en su estructura y/o función ante situaciones que puedan aportar un riesgo de disfunción cardíaca.

Hasta la fecha, la mejor herramienta para evaluar el corazón fetal es la ecografía, con la que tenemos una amplia experiencia en nuestra especialidad. La valoración del corazón fetal desde un punto de vista estructural está ampliamente protocolizada en nuestra práctica diaria. En cambio, la evaluación de la función cardíaca fetal sigue siendo actualmente un reto, ya que presenta unas limitaciones que hacen que su uso en la práctica clínica aún no haya sido posible. Esta situación ha conllevado un interés creciente en investigar nuevas herramientas ecocardiográficas para evaluar la función cardíaca fetal de una forma fiable, reproducible y evitando las limitaciones existentes actualmente.

Una técnica que parece estar demostrando buenos resultados es el “*speckle tracking*”. Es una técnica ecográfica, ampliamente utilizada en cardiología postnatal, que permite evaluar la deformación de las fibras miocárdicas (conocido como *strain*) que se produce entre

sístole y diástole. El *strain* se expresa en porcentaje y al tratarse de un acortamiento, tiene un valor negativo. Su resultado es un reflejo de función cardiaca global, sistólica y diastólica.

Existen diversos *softwares* actualmente comercializados para evaluar el *strain* fetal, la mayoría adaptados de herramientas de evaluación postnatal. La evaluación prenatal, sin embargo, requiere de un análisis diferente, debido al menor tamaño cardiaco del feto, una frecuencia cardiaca mayor, una orientación del ápex cardiaco variable en función de la posición fetal, así como la imposibilidad de asociar un electrocardiograma al paciente (en este caso, el feto).

Varios estudios previamente publicados que han evaluado el *strain* cardiaco fetal, han mostrado sus resultados al respecto, pero éstos son heterogéneos y no totalmente comparables, debido a la variabilidad existente entre los *softwares* comercializados (igual que ocurre con otros métodos de valoración de función cardiaca), así como a la falta de un protocolo estricto y universal para realizar dicho análisis de forma sistemática. Todo ello, junto a los avances tecnológicos de los últimos años que permiten obtener imágenes ecográficas de muy alta calidad, resalta la importancia de encontrar un *software* único, que permita realizar un seguimiento de la función cardiaca durante la vida fetal y, también, postnatal, que sea fiable, fácilmente reproducible y capaz de detectar alteraciones de la función cardiaca desde estadios iniciales. Por otro lado, es importante también desarrollar protocolos estrictos tanto para la captación y el análisis de las imágenes mediante *speckle tracking*, como para la interpretación de los resultados.

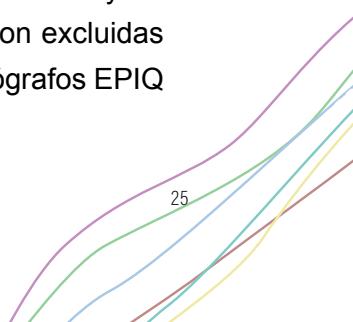
El objetivo de esta tesis doctoral es, por tanto, evaluar la deformación cardiaca fetal mediante *speckle-tracking* a través del *software* más

ampliamente utilizado en ecocardiografía postnatal en nuestro medio (aCMQ-QLab de Philips), adaptado para evaluar el ventrículo izquierdo fetal, para dar respuesta a 4 preguntas de investigación:

- 1- ¿Es el *software* aCMQ-QLab aplicable a nivel fetal?
- 2- ¿Es la evaluación del *strain* del ventrículo izquierdo fetal mediante aCMQ-QLab fiable y reproducible?
- 3- ¿Existen cambios fisiológicos del *strain* del ventrículo izquierdo fetal a lo largo de la gestación? ¿Cuáles son los valores de referencia?
- 4- ¿Existen cambios en el *strain* del ventrículo izquierdo fetal en fetos en riesgo de disfunción cardíaca como son los fetos con retraso en el crecimiento intrauterino?

## Material y métodos

Para llevar a cabo este estudio, se creó una cohorte prospectiva. Se reclutaron pacientes con gestaciones únicas de bajo riesgo (controles), tras descartar alteraciones estructurales en ecografía de primer y de segundo trimestre, además de pacientes con diagnóstico de restricción del crecimiento fetal, definido como un percentil de peso fetal inferior a 10 (casos). En ambos grupos se realizó un seguimiento ecográfico durante la gestación, basado en biometrías, flujometría Doppler y *speckle-tracking*. Se recopilaron datos de morbimortalidad materna, fetal y perinatal, así como complicaciones que pudieron aparecer a lo largo de la gestación. En caso de aparecer alguna complicación o riesgo gestacional en las pacientes del primer grupo, éstas fueron excluidas del estudio. En el segundo grupo, se confirmó el peso al nacer y en caso de ser superior al percentil 10, estas pacientes fueron excluidas del estudio. Para la evaluación ecográfica se utilizaron ecógrafos EPIQ



7W y Affiniti 70G (Philips Healthcare, Andover). El análisis del *strain* del ventrículo izquierdo fetal se evaluó mediante el *software automated cardiac motion quantification - QLab* (aCMQ-QLab, Philips Healthcare).

## Resultados

Se incluyeron un total de 152 pacientes en el grupo control. A todas ellas se les hizo un seguimiento mediante biometrías, percentil de crecimiento y ecocardiografía durante la gestación, con una media de 2.5 ecografías por paciente, entre las 24 y las 37 semanas de gestación, obteniendo un total de 435 ecocardiografías en las que se evaluó el *strain* del ventrículo izquierdo fetal.

En primer lugar, se valoró la fiabilidad y reproducibilidad de la técnica, mediante un análisis intra-observador, obteniendo buenos resultados tanto del *strain* global (GLS) del ventrículo izquierdo (VI) (ICC 0.998 (95% CI 0.997–0.999) como del segmentario (ICC >0.900 para todos los segmentos); y un análisis inter-observador entre 2 observadores independientes, también con buenos resultados (GLS ICC 0.991 (95% CI 0.984–0.995)).

Posteriormente se calcularon los valores de referencia de GLS y segmentario del VI ajustados por edad gestacional, así como percentiles 5, 50 y 95 entre las 24 y las 37 semanas de gestación.

Por último, se realizó un análisis longitudinal para valorar el comportamiento del *strain* del VI fetal a lo largo de la gestación. Se observó una estabilidad del *strain* en ambos segmentos basales y una tendencia a disminuir ligeramente tanto en el resto de segmentos como en el GLS del VI.

En la segunda fase del estudio, se incluyeron 45 pacientes en el grupo casos, todas ellas con diagnóstico de feto con crecimiento inferior al percentil 10. A todas ellas se les hizo un seguimiento mediante biometrías, percentil de crecimiento, Doppler y ecocardiografía fetal durante la gestación, con una media de 2.3 ecografías por paciente, desde el diagnóstico hasta el nacimiento, obteniendo un total de 107 ecocardiografías en las que se evaluó el *strain* del VI fetal. Todos los casos fueron pareados con controles 1:2 (107 casos vs 214 controles) según edad gestacional.

El grupo caso presentó valores de GLS del VI inferiores al grupo control ( $p<0.001$ ) en todas las semanas gestacionales. También se observaron diferencias en el comportamiento del GLS del VI a lo largo de la gestación entre casos y controles. El grupo control se comportó según lo reportado previamente mientras que el comportamiento fue diferente en el grupo casos.

Finalmente, en la tercera fase del estudio, se realizó un subanálisis comparando el *strain* del VI fetal entre los diferentes grados de severidad de restricción del crecimiento fetal, clasificados por flujometría Doppler, según las guías actuales. Se observó un valor de *strain* más bajo con mayor severidad de la condición, y un comportamiento distinto entre los diferentes grupos.

## Conclusiones

Nuestro estudio demostró que la valoración del *strain* del VI fetal mediante el *software* aCMQ-QLab de Philips es aplicable a nivel fetal, fiable y fácilmente reproducible. Aportamos valores de referencia

ajustados por edad gestacional, evaluamos los cambios fisiológicos de la deformación del ventrículo izquierdo fetal a lo largo de la gestación y finalmente demostramos una disfunción cardiaca subclínica en casos de restricción del crecimiento, que empeora de forma progresiva a mayor grado de severidad de la restricción.

Consideramos que nuestros resultados contribuyen a incrementar el conocimiento en el ámbito de la función cardíaca fetal, abriendo nuevas líneas de investigación. Es el primer estudio en evaluar la función cardíaca fetal con el *software* aCMQ-QLab de Philips, que es el que mayor implementación tiene en el mercado en ecocardiografía pediátrica y en adultos. Nuestro estudio aporta información sobre deformación cardiaca fetal del ventrículo izquierdo, que dispone de escasos análisis, ya que el ventrículo derecho es el más estudiado de forma prenatal. Describimos la adaptación fisiológica de la deformación del ventrículo izquierdo a lo largo de la gestación y como las técnicas de *speckle-tracking* parecen poder estudiar estos parámetros de forma fiable y reproducible. Estos resultados corroboran también resultados de estudios previos que evidencian cambios en la función cardíaca fetal en casos de insuficiencia placentaria, demostrando una disfunción cardíaca subclínica ya desde estadios iniciales y, por tanto, resaltando la importancia de establecer un buen seguimiento postnatal de estos niños para poder prevenir un posible riesgo cardiovascular futuro.

En conclusión, la valoración del *strain* del VI podría ser una herramienta útil en la monitorización de fetos en riesgo de disfunción cardíaca, como son los fetos con restricción del crecimiento y creemos que, en un futuro, podría implementarse en el seguimiento y toma de decisiones de otras condiciones como son las cardiopatías congénitas. Así mismo, la posibilidad de utilizar un mismo *software* de forma pre y postnatal podría ayudar a disminuir la variabilidad que se observa al

utilizar *softwares* distintos, ayudando por tanto también al seguimiento postnatal de estos fetos.

# 1 ■ RESUM

## Introducció

És àmpliament conegut que el cor fetal, tant a nivell estructural com funcional, pot veure's afectat per diversos insults que puguin aparèixer durant la gestació, donant lloc a una morbimortalitat fetal i neonatal més gran, així com un major risc cardiovascular futur. És per això que hi ha un interès creixent en l'estudi del cor fetal, tant per entendre l'adaptació fisiològica que desenvolupa durant l'embaràs, com també per saber detectar canvis en la seva estructura i/o funció davant de situacions que puguin aportar un risc de disfunció cardíaca.

Fins el moment actual, la millor eina per avaluar el cor fetal és l'ecografia, amb la què tenim una àmplia experiència en la nostra especialitat. La valoració del cor fetal des d'un punt de vista estructural està àmpliament protocol·litzada a la nostra pràctica diària. En canvi, l'avaluació de la funció cardíaca fetal continua sent actualment un repe, ja que presenta unes limitacions que fan que el seu ús a la pràctica clínica encara no hagi estat possible. Aquesta situació ha comportat un interès creixent a investigar noves eines ecocardiogràfiques per avaluar la funció cardíaca fetal de manera fiable, reproduïble i evitant les limitacions existents actualment.

Una tècnica que sembla estar demostrant bons resultats és “*speckle tracking*”. És una tècnica ecogràfica, àmpliament utilitzada en cardiologia postnatal, que permet avaluar la deformació de les fibres miocàrdiques (coneugut com a *strain*) que es produueixen entre sístole i diàstole. El

*strain* s'expressa en percentatge i en tractar-se d'un escurçament té un valor negatiu. El seu resultat és un reflex de funció cardíaca global, sistòlica i diastòlica.

Hi ha diversos *softwares* comercialitzats actualment per avaluar el *strain* fetal, la majoria adaptats d'eines d'avaluació postnatal. L'avaluació prenatal, però, requereix d'un anàlisi diferent, donat la petita mida cardíaca del cor fetal, una freqüència cardíaca major, una orientació de l'àpex cardíac variable en funció de la posició fetal, així com la impossibilitat d'associar un electrocardiograma al pacient ( en aquest cas, el fetus).

Diversos estudis prèviament publicats que han avaluat el *strain* cardíac fetal, han publicat els seus resultats al respecte, però aquests són heterogenis i no totalment comparables, a causa de la variabilitat existent entre els *softwares* comercialitzats (igual que passa amb altres mètodes de valoració de funció cardíaca) , així com a la manca d'un protocol estricta i universal per fer aquest anàlisi de forma sistemàtica. Tot això, juntament amb els avenços tecnològics dels darrers anys que permeten obtenir imatges ecogràfiques de molt alta qualitat; ressalta la importància de trobar un programari únic, que permeti fer un seguiment de la funció cardíaca durant la vida fetal i, també, postnatal, que sigui fiable, fàcilment reproduïble i capaç de detectar alteracions de la funció cardíaca des d'estadis inicials. D'altra banda, també és important desenvolupar protocols estrictes tant per a la captació i l'anàlisi de les imatges mitjançant *speckle tracking*, com per a la interpretació dels resultats.

L'objectiu d'aquesta tesi doctoral és, per tant, avaluar la deformació cardíaca fetal mitjançant *speckle tracking* a través del *software* més àmpliament utilitzat en ecocardiografia postnatal al nostre medi (aCMQ-

QLab de Philips), adaptat per avaluar el ventricle esquerre fetal, per donar resposta a 4 preguntes de recerca:

- 1- És el programari aCMQ-QLab aplicable a nivell fetal?
- 2- És l'avaluació del *strain* del ventricle esquerre fetal mitjançant aCMQ-QLab fiable i reproduïble?
- 3- Hi ha canvis fisiològics del *strain* del ventricle esquerre fetal al llarg de la gestació? Quins són els valors de referència?
- 4- Hi ha canvis al *strain* del ventricle esquerre fetal en fetus en risc de disfunció cardíaca com són els fetus amb retard en el creixement intrauterí?

## Material i mètodes

Per dur a terme aquest estudi, desenvolupem un estudi prospectiu. Es van reclutar pacients amb gestacions úniques, de baix risc, després de descartar alteracions estructurals en ecografia de primer i de segon trimestre (grup control) i pacients amb diagnòstic de restricció del creixement fetal definit com un percentil inferior a 10 (grup cas). En ambdós grups es va fer un seguiment ecogràfic durant la gestació, basat en biometries, Doppler i speckle-tracking. Es van recopilar dades de morbimortalitat materna, fetal i perinatal, així com complicacions que van poder aparèixer al llarg de la gestació. En cas d'aparèixer alguna complicació o risc gestacional a les pacients del primer grup, aquestes van ser excloses de l'estudi. En el segon grup, es va confirmar el pes en néixer i en cas de ser superior al percentil 10, aquestes pacients van ser excloses de l'estudi. Per a l'avaluació ecogràfica es van fer servir ecògrafs EPIQ 7W i Affiniti 70G (Philips Healthcare, Andover). L'anàlisi del *strain* del ventricle esquerre fetal es va avaluar mitjançant el programari automated cardiac motion quantification - QLab (aCMQ-QLab, Philips Healthcare).

## Resultats

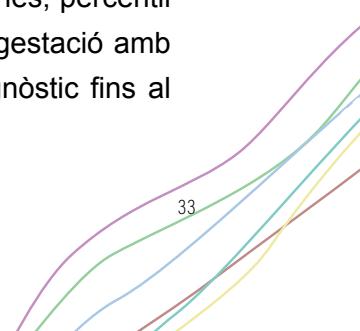
Es van incloure un total de 152 pacients al grup control. A totes elles se'ls va fer un seguiment mitjançant biometries, percentil de creixement i ecocardiografia durant la gestació amb una mitja de 2.5 ecografies per pacient, entre les 24 i les 37 setmanes de gestació, obtenint un total de 435 ecocardiografies on es va avaluar *strain* del ventricle esquerre fetal.

En primer lloc, es va valorar la fiabilitat i reproductibilitat de la tècnica, mitjançant una anàlisi intra-observador obtenint bons resultats tant del *strain* global (GLS) del ventricle esquerre ( GLS ICC 0.998 (95% CI 0.997–0.999) com del segmentari (ICC >0.900 per a tots els segments), i una anàlisi inter-observador entre 2 observadors independents, també amb bons resultats (GLS ICC 0.991 (95% CI 0.984–0.995).

Posteriorment es van calcular els valors de referència de GLS i segmentari del ventricle esquerre, ajustats per edat gestacional, així com percentils 5, 50 i 95 entre les 24 i les 37 setmanes de gestació.

Finalment, es va fer una anàlisi longitudinal per valorar el comportament del *strain* del ventricle esquerre fetal al llarg de la gestació. Es va observar una estabilitat del *strain* en ambdós segments basals i una tendència a disminuir lleugerament tant a la resta de segments com al GLS.

A la segona fase de l'estudi, es van incloure 45 pacients en el grup cas, totes elles amb diagnòstic de fetus en creixement inferior al percentil 10. A totes elles se'ls va fer un seguiment mitjançant biometries, percentil de creixement, Doppler i ecocardiografia fetal durant la gestació amb una mitjana de 2.3 ecografies per pacient, des del diagnòstic fins al



naixement, obtenint un total de 107 ecocardiografies on es va avaluar el *strain* del ventricle esquerre fetal. Tots els casos van ser aparellats amb controls en ràtio 1:2 (107 casos vs 214 controls) segons edat gestacional.

El grup cas va presentar valors de GLS del ventricle esquerre inferiors al grup control ( $p<0.001$ ) en totes les setmanes gestacionals. També es van observar diferències en el comportament del GLS del ventricle esquerre al llarg de la gestació entre els grups. El grup control es va comportar segons el reportat prèviament mentre que el comportament va ser diferent en el grup cas.

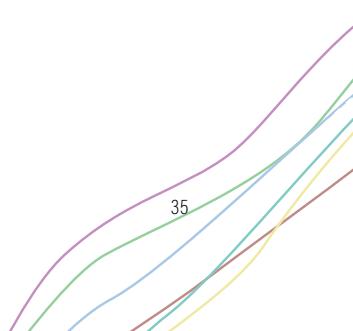
Finalment, a la tercera fase de l'estudi, es va realitzar un subanàlisi comparant el *strain* del ventricle esquerre fetal entre els diferents graus de severitat de restricció del creixement fetal, classificats per Doppler, segons les guies actuals. Es va observar un valor de *strain* més baix a major grau de severitat de la condició.

## Conclusions

El nostre estudi va demostrar que la valoració del *strain* del ventricle esquerre fetal mitjançant el *software* aCMQ-QLab de Philips és aplicable a nivell fetal, és fiable i fàcilment reproduïble. Aportem valors de referència ajustats per edat gestacional, avaluem els canvis fisiològics de la deformació del ventricle esquerre fetal al llarg de la gestació i finalment demostrem una disfunció cardíaca subclínica en casos de restricció del creixement que empitjora de manera progressiva a major grau de severitat de la restricció.

Considerem que els nostres resultats contribueixen a incrementar els coneixements a l'àmbit de la funció cardíaca fetal obrint noves línies de recerca. És el primer estudi a avaluar la funció cardíaca fetal amb el *software* aCMQ-QLab de Philips, que és el que té major implementació al mercat en ecocardiografia postnatal, pediàtrica i en adults. El nostre estudi aporta informació sobre deformació cardíaca fetal del ventricle esquerre, que disposa d'escassos anàlisis previs, ja que el ventricle dret és el més estudiat de forma prenatal. Descrivim l'adaptació fisiològica de la deformació del ventricle esquerre al llarg de la gestació i com les tècniques de *speckle tracking* semblen poder estudiar aquests paràmetres de forma fiable i reproduïble. Aquests resultats també corroboren resultats d'estudis previs que evidencien canvis en la funció cardíaca fetal en casos d'insuficiència placentària, demostrant una disfunció cardíaca subclínica ja des d'estadis inicials i, per tant, ressaltant la importància d'establir un bon seguiment postnatal d'aquests nens per poder prevenir un possible risc cardiovascular futur.

En conclusió, la valoració del *strain* del ventricle esquerre podria ser una eina útil en el monitoratge de fetus en risc de disfunció cardíaca, com són els fetus amb restricció del creixement i creiem que, en un futur, es podria implementar en el seguiment i la presa de decisions d'altres condicions com són les cardiopaties congènites. Així mateix, la possibilitat d'utilitzar un mateix *software* de forma pre i postnatal podria ajudar a disminuir la variabilitat que s'observa en utilitzar *softwares* diferents, ajudant, per tant, també al seguiment postnatal d'aquests fetus.



# 1. ■ SUMMARY

## Introduction

It is widely known that the fetal heart, both structurally and functionally, can be affected by various insults that may appear during pregnancy, leading to greater fetal and neonatal morbidity and mortality, as well as greater future cardiovascular risk. For this reason, there is growing interest in the study of the fetal heart, both to understand physiological adaptation that develops during pregnancy, and also to know how to detect changes in its structure and/or function in situations that may pose a risk of cardiac dysfunction.

To date, the best tool to evaluate the fetal heart is ultrasound, with which we have extensive experience in our specialty. Assessment of the fetal heart from a structural point of view is widely protocolized in our daily practice. On the other hand, evaluation of fetal cardiac function currently continues to be a challenge, since it has limitations that mean that its use in clinical practice has not yet been possible. This situation has led to growing interest in investigating new echocardiographic tools to evaluate fetal cardiac function in a reliable, reproducible way, avoiding the current limitations.

A technique that seems to be showing good results is *speckle tracking*. It is an ultrasound modality widely used in postnatal cardiology, that allows evaluating deformation of myocardial fibers (known as *strain*) that occurs between systole and diastole. Strain is expressed as a percentage and since it is fiber shortening, it has a negative value. Its result is reflection of global, systolic and diastolic, cardiac function.

There are various *softwares* currently marketed to evaluate fetal strain, most adapted from postnatal evaluation tools. Prenatal evaluation, however, requires a different analysis, due to the smaller heart size of the fetus, a higher heart rate, variable orientation of the cardiac apex depending on the fetal position, as well as impossibility of associating an electrocardiogram with the patient (in this case, the fetus).

Several previously published studies that have evaluated fetal cardiac strain have shown their results in this regard, but are heterogeneous and not completely comparable, due to variability between commercialized *software* (as occurs with other methods for assessing cardiac function), as well as lack of a strict and universal protocol to carry out said analysis systematically. All this, together with the technological advances of recent years that allow obtaining very high-quality ultrasound images, highlights the importance of finding a unique *software* that allows monitoring of cardiac function during fetal life and also postnatal life, that is reliable, easily reproducible and capable of detecting alterations in cardiac function from initial stages. On the other hand, it is also important to develop strict protocols both for the capture and analysis of images using speckle tracking, and for the interpretation of the results.

The objective of this doctoral thesis is, therefore, to evaluate fetal cardiac deformation by means of *speckle tracking* with the most widely used *software* in postnatal echocardiography in our environment (aCMQ-QLab from Philips), adapted to evaluate the fetal left ventricle, in order to answer 4 research questions:

- 1- Is the aCMQ-QLab *software* applicable to the fetal stage?
- 2- Is evaluation of fetal left ventricular strain using aCMQ-QLab reliable and reproducible?

- 3- Are there physiological changes in fetal left ventricular strain throughout pregnancy? What are the reference values?
- 4- Are there changes in fetal left ventricular strain in fetuses at risk of cardiac dysfunction, such as fetuses with intrauterine growth restriction?

## Material and Methods

To carry out this study, we developed a prospective cohort. Patients with low-risk singleton pregnancies (controls) were recruited after ruling out structural anomalies in first and second trimester ultrasound, and cases, patients with diagnosis of fetal growth restriction defined as a percentile less than 10 were also recruited. In both groups, an ultrasound monitoring during pregnancy, based on biometries, Doppler flow analyses, and *speckle tracking* was performed. Data on maternal, fetal and perinatal morbidity and mortality were collected, as well as complications that could appear throughout pregnancy. If any complication or pregnancy risk appeared in the patients in the control group, they were excluded from the study. In the cases group, birth weight was confirmed and if it was higher than the 10th percentile, these patients were also excluded from the study. EPIQ 7W and Affiniti 70G ultrasound machines (Philips Healthcare, Andover) were used for ultrasound evaluation. Fetal left ventricular strain analysis was evaluated using the automated cardiac motion quantification - QLab *software* (aCMQ-QLab, Philips Healthcare).

## Results

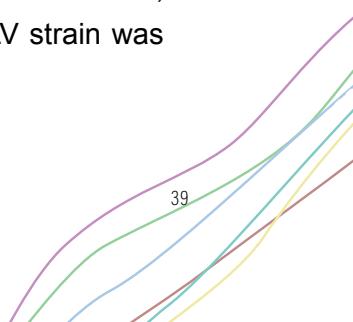
A total of 152 patients were included in the control group. All of them were monitored using biometries, growth percentile and echocardiography during pregnancy with a mean 2.5 ultrasounds per patient, between the 24th and 37th weeks of pregnancy, obtaining a total of 435 echocardiograms in which fetal left ventricle strain was evaluated.

First of all, reliability and reproducibility of the technique was assessed, using intra-observer analysis, obtaining good results for both the global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle (LV; GLS ICC 0.998 (95% CI 0.997–0.999) and segmental strain (ICC >0.900 for all segments), and an inter-observer analysis, between 2 independent observers, also with good results (GLS ICC 0.991 (95% CI 0.984–0.995)).

Subsequently, reference values of GLS and segments of the left ventricle were calculated, adjusted by gestational age, with percentiles 5, 50 and 95 between the 24 and 37 weeks of gestation reported.

Finally, a longitudinal analysis was performed to assess behavior of fetal LV strain throughout gestation. Strain stability was observed in both basal segments and a tendency to slightly decrease both in the rest of the segments and in LV GLS.

In the second phase of the study, 45 patients were included in the cases group, all of them with diagnosis of fetal growth below the 10th percentile. All of them were followed up using biometries, growth percentile, Doppler and fetal echocardiography during the study, with an average of 2.3 ultrasounds per patient, from diagnosis to birth, obtaining a total of 107 echocardiograms in which fetal LV strain was



evaluated. All cases were matched with controls 1:2 ratio (107 cases vs 214 controls) according to gestational age.

The cases group presented lower left ventricle GLS values compared to the control group ( $p<0.001$ ) throughout gestation. Differences were also observed in behavior of the left ventricle GLS throughout pregnancy between groups. The control group behaved as previously reported, while behavior was different in the cases group.

Finally, in the third phase of the study, a subanalysis was performed comparing fetal left ventricle strain between different degrees of severity of fetal growth restriction, classified by Doppler flows, according to current guidelines. A lower strain value was observed as severity of the condition progressed.

## Conclusions

Our study demonstrated that assessment of left ventricle strain using Philips aCMQ-QLab *software* is applicable in the fetus, reliable and easily reproducible. We provide reference values adjusted for gestational age, we evaluated physiological changes of fetal left ventricle deformation throughout gestation, and finally we demonstrate subclinical cardiac dysfunction in cases of growth restriction, that progressively worsens with a higher degree of severity.

We consider that our results contribute to increasing knowledge in the field of fetal cardiac function by opening new lines of research. It is the first study to evaluate fetal heart function with Philips aCMQ-QLab *software*, which is the *software* with greatest implementation in pediatric and adult echocardiography. Our study provides information on fetal

cardiac deformation of the left ventricle, which has less analyzed data, since the right ventricle is the most studied prenatally. We describe the physiological adaptation of left ventricular deformation throughout gestation and how speckle tracking techniques seem to be able to study these parameters in a reliable and reproducible way. These results also corroborate results from previous studies that show changes in fetal cardiac function in cases of placental insufficiency, demonstrating subclinical cardiac dysfunction from initial stages and, therefore, highlighting the importance of establishing good postnatal follow-up of these children, to be able to prevent possible future cardiovascular risk.

In conclusion, assessment of LV strain could be a useful tool in monitoring of fetuses at risk of cardiac dysfunction, such as fetuses with growth restriction, and we believe that, in the future, it could be implemented in monitoring and decision making of other conditions such as congenital heart disease. Likewise, the possibility of using the same *software* pre- and postnatally could help reduce variability observed when using different *softwares*, therefore also helping the postnatal monitoring of these fetuses.





# INTRODUCCIÓN



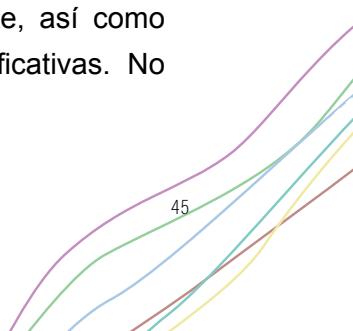
## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. El origen de la cardiología fetal

El avance en el conocimiento de la anatomía fetal ha experimentado un crecimiento extraordinario en las últimas tres décadas, alcanzando niveles difícilmente equiparables con otras disciplinas médicas. Desde la evaluación de la posición fetal a través de las maniobras de Leopold, se ha evolucionado hacia técnicas de imagen que posibilitan un estudio detallado y preciso de la anatomía y fisiología fetal. Este progreso ha dado lugar a la aparición de superespecialidades dentro de la Medicina Materno-Fetal.

Un ejemplo palpable de esta especialización es la cardiología fetal, la cual destaca no solo por su gran implicación y elevada incidencia en la patología fetal, sino también por los exigentes requerimientos asociados a su detección prenatal. El constante aumento del volumen de conocimiento que abarca esta disciplina subraya la necesidad de una atención especializada y la importancia de mantenerse a la vanguardia de los avances en este campo.

Aproximadamente un 1% de los embarazos se ven afectados por una cardiopatía fetal<sup>1</sup>. Afortunadamente, los considerables avances en la cirugía cardiaca fetal en las últimas décadas han mejorado significativamente el pronóstico de las cardiopatías congénitas. A pesar de estos logros, la tasa de mortalidad sigue siendo considerablemente elevada <sup>2</sup>, superando el 15%, y la morbilidad resultante, así como el impacto en las familias, son de proporciones significativas. No



obstante, a pesar de la importancia crítica de este tema, los avances en la detección prenatal de estas afecciones siguen siendo un desafío no resuelto en la medicina fetal. Las tasas de detección de cardiopatías congénitas, incluso en países desarrollados, se han descrito como relativamente bajas, oscilando entre el 30% y el 60%<sup>3-5</sup>. Dada la complejidad morfológica y la constante actividad del corazón, la evaluación de estas condiciones requiere un nivel avanzado de formación en ecografía y cardiología fetal, abarcando tanto aspectos bidimensionales como 3D/4D y flujometría Doppler.

Es por tanto esencial, poseer un conocimiento profundo de la anatomía y fisiología cardíaca, así como del desarrollo anatómico fetal, y comprender las diversas cardiopatías y sus posibles asociaciones con otras anomalías. Además, en los últimos años, la cardiología fetal ha integrado de manera creciente la evaluación de la función cardiovascular fetal, lo que a su vez demanda un entendimiento avanzado de la función y hemodinámica cardiovascular, así como de la motilidad y deformación miocárdica.

Desde la perspectiva del cribado poblacional, la detección de cardiopatías debe llevarse a cabo de manera activa, buscando signos de sospecha en cada ecografía durante el curso del embarazo. Este proceso debe integrarse en el tiempo, habitualmente limitado, de una ecografía fetal de rutina. Por esta razón, se han establecido guías y protocolos<sup>2,6,7</sup> que distinguen entre la exploración ecocardiográfica básica, diseñada para identificar eficientemente el mayor número posible de cardiopatías, y la exploración ecocardiográfica avanzada, reservada para casos sospechosos y realizada por personal especializado. Esta última fase incluye la evaluación de la función cardiaca fetal, un campo en constante crecimiento en términos de investigación y desarrollo.

La evaluación de la función cardíaca en adultos es un campo sólidamente establecido, pero su aplicación a nivel fetal, como se detallará en las secciones siguientes, aún presenta limitaciones, lo que conlleva que su utilidad en la mayoría de los casos siga reservada principalmente para fines de investigación. Por lo tanto, resulta crucial expandir los conocimientos en este ámbito con el objetivo de incorporar de manera progresiva la evaluación de la función cardíaca fetal en la práctica clínica. Este avance permitiría mejorar la detección temprana o subclínica de diversas condiciones, establecer nuevas herramientas para el seguimiento de estos casos e integrarlas en la toma de decisiones clínicas. Además, posibilitaría prever el pronóstico cardiovascular postnatal y establecer medidas preventivas de manera precoz en condiciones de riesgo, como es el caso del retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y otras complicaciones fetales como los hijos de madre diabética, o con preeclampsia, entre otras.

## 2.2. El corazón fetal

Como se ha comentado previamente, el desarrollo del corazón es un proceso complejo, y cualquier desviación en su desarrollo puede dar origen a diversas patologías y cardiopatías congénitas. Múltiples eventos pueden influir en este desarrollo adecuado, destacando las alteraciones que ocurran durante el desarrollo embriológico, así como factores materno-fetales y elementos postnatales o ambientales.

Las enfermedades cardiovasculares persisten como la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. A su vez, factores adicionales como la obesidad, la diabetes y el tabaquismo han contribuido al aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares que caracteriza la realidad actual de los países desarrollados. Es conocido también que existe una fase subclínica que puede manifestarse décadas antes de la aparición de síntomas, incluso durante la etapa fetal. Hace más de treinta años, Barker<sup>8</sup>, propuso una hipótesis que vinculaba alteraciones en la vida fetal, como el bajo peso al nacer, con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida adulta. Esta teoría introdujo el concepto de "programación intra-útero", actualmente conocido como "programación fetal", y se ha convertido en uno de los enfoques más fascinantes para la búsqueda de intervenciones que, durante la vida intrauterina, puedan reducir el riesgo de desarrollar diversas enfermedades en la edad adulta, como un retraso en el desarrollo neurológico, trastornos psiquiátricos, síndrome metabólico o enfermedad cardiovascular<sup>9-13</sup>.

Para poder entender cómo funciona el corazón y la adaptación fisiológica que tiene lugar a lo largo de la gestación, es importante profundizar en algunos conceptos para poder comprender como puede verse afectado este órgano por diferentes factores, materno-fetales y postnatales.

## 2.2.1 Embriogénesis cardiaca

La formación del corazón se inicia en el embrión a partir del día 16-17 de gestación. Se desarrolla a partir de una secuencia compleja de procesos a través de los cuales se consigue pasar de una estructura tubular, vascular, a una estructura septada y muscular con cuatro cámaras y con dos tractos de salida que ejerce una función de bomba. A continuación, explicamos algunos de los pasos más destacados de este proceso<sup>1,14</sup>:

- Formación del campo cardiógenico (embrión de 16-18 días): las células cardíacas progenitoras están ubicadas en el mesodermo del disco embrionario, son bilaterales y simétricas y migran desde la línea primitiva hasta la capa visceral del mesodermo formando el campo cardiógenico primario.
- Formación del tubo cardíaco primario (Figura 1): entre los 18 y los 23 días, se produce la formación del tubo cardíaco primario. En el mesodermo se encuentran los acúmulos angiogénicos, que originan los dos túbulos cardíacos e inician su fusión en la línea media formando el tubo cardíaco primario, gracias al plegamiento simultáneo de la placa embrionaria, revestido en el interior por endocardio, en el exterior por miocardio y en medio por una membrana basal gruesa, denominada gelatina cardíaca, con alto contenido en agua y ácido hialurónico.

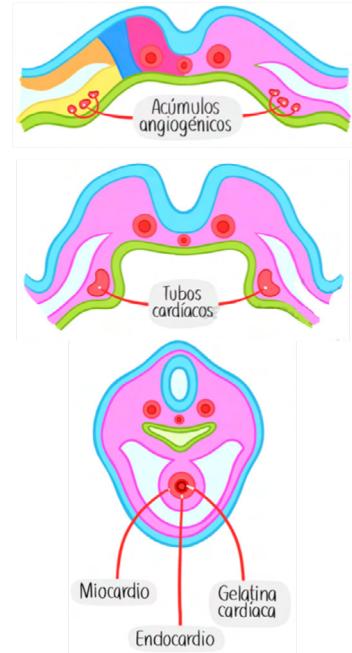


Figura 1. Formación del tubo cardíaco primario. Adaptado de <sup>115</sup>

- Formación del asa bulbo-ventricular (Figura 2): entre los 23 y 26 días de gestación, gracias a la constante unión de células de la cresta neural al tubo cardíaco primario, se produce la diferenciación de la aurícula y ventrículo primitivo, del bulbo arterial y del tronco arterioso. Tras este proceso, finaliza la migración de células de la cresta neural y el tubo cardíaco primario termina su crecimiento. Aparece el latido cardíaco.

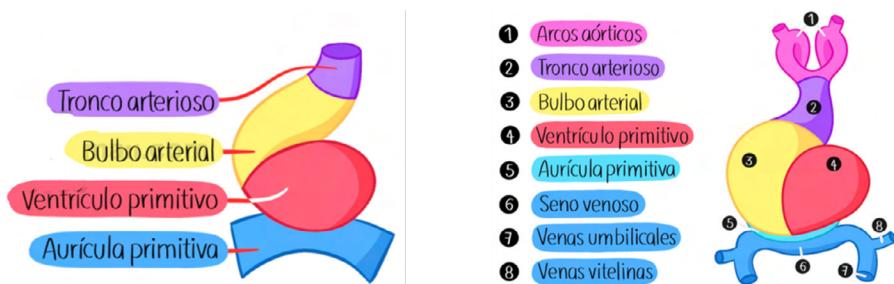


Figura 2. Formación del asa bulbo-ventricular. Adaptado de <sup>115</sup>

- Formación del asa cardíaca (Figura 3): Entre los 26 y 28 días, el tubo cardíaco primario realiza un bucle en forma de -S- dando lugar al seno venoso, que suministra sangre venosa (rica en oxígeno en el embrión), y el saco aórtico en el otro extremo, que conecta las arterias del arco faríngeo bilateral y las aortas dorsales. De forma progresiva pasa de tener una forma de -S- a una forma de -U-, manteniendo la aurícula primitiva en el polo superior, que persistirá así durante toda la vida fetal y postnatal. Finalmente, en la última fase de este proceso, el

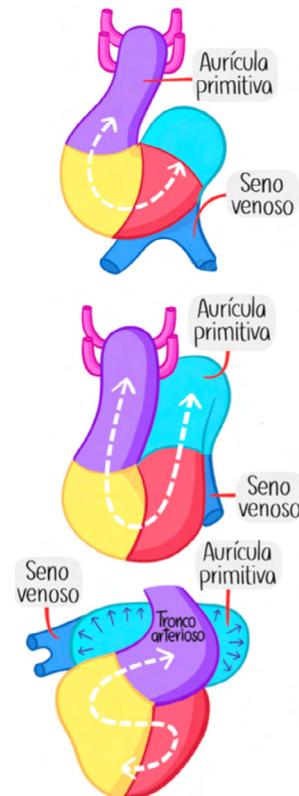


Figura 3. Formación del asa cardíaca. Adaptado de <sup>115</sup>

tubo cardíaco realiza una torsión sobre su propio eje y la aurícula primitiva se expande ocupando ambos lados del tronco arterioso.

- Formación de los tabiques cardíacos (Figura 4): entre los días 28 y 32, las células de la cresta neural migran nuevamente, y forman los cojinetes endocárdicos en el canal auriculoventricular (AV). Éstos, se fusionan dividiendo el canal AV en derecha e izquierda. A los lados se forman las almohadillas laterales que formaran parte de las válvulas mitral y tricúspide. Al mismo tiempo empieza la formación del septum primum (SP) desde el techo de la aurícula primitiva hacia el cojinete endocárdico. A medida que el SP crece, forma dos agujeros, el ostium primum (OP) alrededor del día 28 y posteriormente el ostium secundum (OS) alrededor del día 32. Tras la fusión del SP con el cojinete endocárdico, se forman el tabique AV primitivo. Finalmente, aparece la parte muscular del septum ventricular y se desarrolla la porción membranosa del mismo en el otro extremo, fusionándose entre ellas y formando el tabique interventricular.

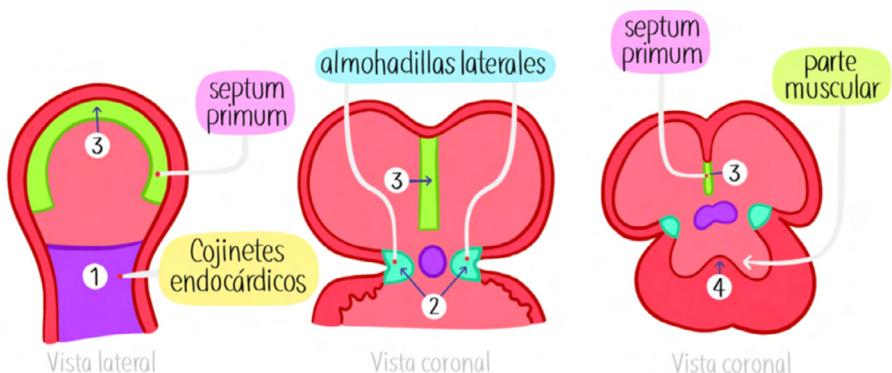


Figura 4. Formación de los tabiques cardíacos. (1) Cojinetes endocárdicos. (2) Almohadillas laterales. (3) Septum primum. (4) Parte muscular del septo interventricular. Adaptado de <sup>115</sup>

- Formación del foramen oval: lateral al SP aparece el septum secundum que tapa parcialmente al OS, dando lugar al foramen oval (FO), así la parte superior del SP desaparece y su parte inferior forma la válvula del foramen oval.
- Formación de las estructuras venosas (Figura 5): tras el desarrollo del seno venoso, a partir de los 24 días de gestación, se conecta con la aurícula derecha a través del ostium sinoatrial, al tiempo que aparece la vena pulmonar primitiva en la aurícula izquierda, la cual se fusiona con la circulación pulmonar existente y se divide en vena pulmonar derecha e izquierda alrededor de los 32 días de gestación. En los días posteriores, el seno venoso, se divide en vena cava superior, vena cava inferior y seno venoso.

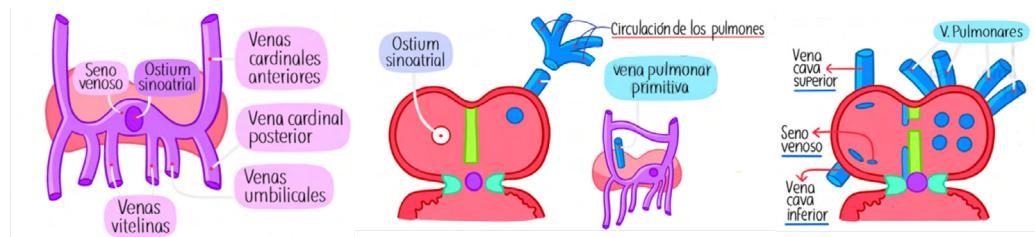


Figura 5. Formación de las estructuras venosas. Adaptado de <sup>115</sup>

- Formación aorto-pulmonar (Figura 6): en el tronco arterioso se forman 4 crestas, 2 superiores y 2 inferiores, que se unen respectivamente en forma de espiral formando el tabique aorto-pulmonar que divide la arteria aorta de la arteria pulmonar. Al mismo tiempo se desarrollan las válvulas semilunares.

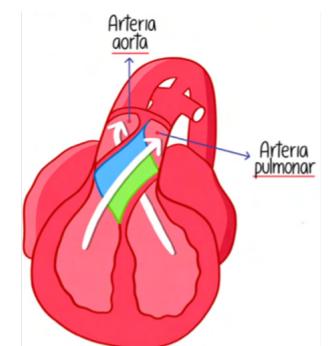
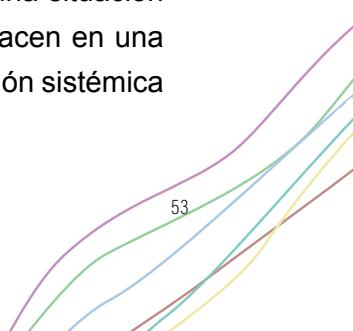


Figura 6. Formación aorto-pulmonar. Adaptado de <sup>115</sup>

- Capas cardiacas: tras completar el desarrollo cardiaco, se pueden diferenciar 3 capas: endocardio, miocardio y epicardio que da lugar al pericardio visceral.
- Endocardio: como se ha explicado, el corazón se forma embriológicamente de la dilatación progresiva de un vaso sanguíneo, por lo que el endocardio es como un endotelio, una capa muy fina de tejido conectivo revestido de células endoteliales.
- Miocardio: es el tejido muscular del corazón, formado por cardiomiositos que, gracias al sistema eléctrico cardiaco, presenta actividad contráctil. El miocardio por la superficie en contacto con el epicardio es liso, pero el que está en contacto con el endocardio es trabecular, por lo que el endocardio adapta también esta forma irregular.
- Pericardio: formado por células mesoteliales planas, tejido adiposo y tejido conectivo, y dividido en pericardio fibroso (no elástico) y el pericardio seroso, así mismo dividido en pericardio parietal y visceral, separados por un espacio virtual llamado espacio pericárdico. Su función es la de proteger al corazón de infecciones, evitar el roce con otras estructuras, mantener la sujeción cardiaca dentro del tórax y mantener la distensibilidad normal del corazón.

## 2.2.2 Anatomía del corazón fetal normal

El corazón parte de la línea media del tórax inferior y ocupa gran parte del hemitórax izquierdo, con el ápex orientado a la izquierda (levocardia). Las cavidades derechas se encuentran en una situación más anterior, mientras que las cavidades izquierdas lo hacen en una posición más posterior (Figura 7). La sangre de la circulación sistémica



entra a la aurícula derecha a través de las venas cava inferior (VCI) y superior (VCS), incluida la sangre que procede de la placenta a través del ductus venoso (DV) y del seno coronario. En la aurícula derecha (AD) se encuentra el nodo sinusal junto a la desembocadura de la vena cava superior y el nodo aurículo-ventricular (AV) en el triángulo de Koch, cruzando la válvula tricúspide. La válvula tricúspide, de inserción más apical, separa la aurícula derecha del ventrículo derecho (VD). El ventrículo morfológicamente derecho presenta un aspecto más trabeculado e incluye los músculos papilares, que tienen como función controlar la apertura de la válvula tricúspide, y la banda moderadora que organiza la contracción simultánea de los músculos papilares. De él sale la arteria pulmonar (AP) que se bifurca en arteria pulmonar derecha e izquierda y el ductus arterioso (DA) que comunica la circulación pulmonar y la circulación sistémica.

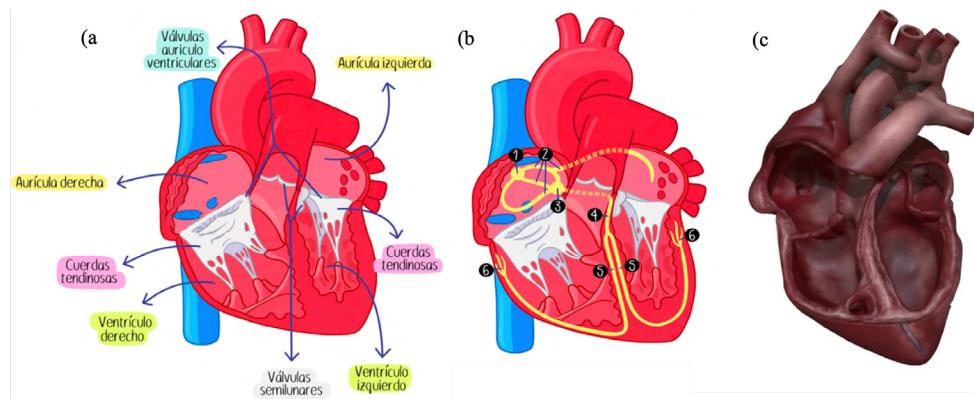


Figura 7. De izquierda a derecha: (a) Imagen en 2D de las diferentes estructuras cardíacas. (b) Sistema eléctrico del corazón: 1, nodo sinusal; 2, vías interauriculares; 3, nodo AV; 4, Haz de His; 5, ramas del Haz de His; 6, sistema de Purkinje. (c) Imagen en 3D del corazón fetal. Adaptado de <sup>115</sup>

La aurícula izquierda (AI) recoge la sangre procedente de las venas pulmonares. La válvula mitral, separa la aurícula izquierda del ventrículo izquierdo (VI), que es menos trabeculado que el VD y es desde donde sale la arteria aorta (Ao) en dirección derecha, gira a la izquierda

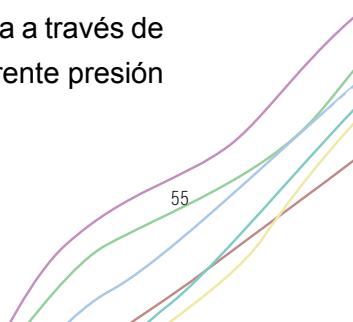
mediante el cayado aórtico y de aquí salen los vasos supraaórticos (tronco braquiocefálico, carótida izquierda y subclavia izquierda). Distal a la salida de la arteria subclavia izquierda se encuentra el istmo aórtico y la conexión con el ductus arterioso, continuando con la arteria descendente.

### 2.2.3 La circulación fetal<sup>15</sup>

La circulación fetal es diferente a la circulación postnatal. Está adaptada a la vida intrauterina, donde la oxigenación se produce a través de la placenta.

Durante la vida postnatal la circulación sanguínea se dispone en serie: la sangre circula de la AD al VD y de allí va hacia los pulmones a través de la AP, oxigenándose y retornando al corazón a través de la AI, pasando al VI y de allí a la circulación sistémica a través de la Ao. Esto no es así en la circulación fetal, donde existen unos *shunts* o derivaciones que comunican la sangre oxigenada y desoxigenada, y la circulación se dispone en paralelo. El paso de la circulación fetal, en paralelo, a la circulación postnatal, en serie, requiere del cierre de estos *shunts*, y de la oxigenación pulmonar.

En la circulación fetal, la sangre oxigenada que proviene de la placenta llega al feto a través de la vena umbilical (VU), dirigiéndose al seno portal hepático (70% de la circulación) y a la VCI a través del DV (30%), entrando en contacto, por tanto, la sangre oxigenada y desoxigenada. Una vez la sangre llega a la AD, la sangre desoxigenada pasa al VD, a la AP y gran parte del flujo desembocará en la aorta descendente a través del DA. Por otro lado, la sangre oxigenada pasa de la AD a la AI a través del FO, VI y posteriormente a la circulación sistémica a través de la Ao. Este fenómeno se produce por la presencia de diferente presión



y velocidad de ambos flujos que hace que sigan trayectos diferenciados (Figura 8).

Por tanto, la sangre más oxigenada irrigará los órganos más nobles (cerebro y corazón), mientras que la sangre desoxigenada que proviene del DA que se mezcla con la sangre oxigenada de la aorta descendente irrigarán los órganos abdominales, pelvis y extremidades inferiores, y a través de las arterias umbilicales llegarán de nuevo a la placenta, cerrando el circuito.

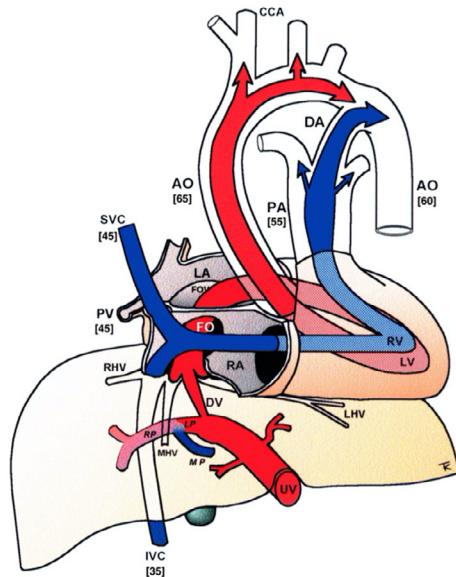


Figura 8. Circulación fetal y valores representativos de saturación de oxígeno (entre paréntesis)<sup>15</sup>

Durante la vida fetal, el gasto cardíaco del VD es del 55-60% mientras que el gasto cardíaco del VI es del 40-45%<sup>16</sup>. El gasto cardíaco es el producto de la frecuencia cardíaca (FC) y del volumen de eyección ventricular, que depende de la precarga, postcarga y la contractilidad miocárdica, según la conocida ley de Frank-Starling. Esta última está muy limitada a nivel fetal, debido a la rigidez pulmonar y a unos cardiomiositos inmaduros. A medida que avanza el embarazo, el gasto cardíaco se asemeja a la situación postnatal. En primer lugar, los pulmones se expanden, y el gasto cardíaco dedicado a la circulación pulmonar, aumenta. Ello hace que aumente el flujo que llega a la AI a través de las arterias pulmonares, y este incremento de presión hace que el FO sea más restrictivo, disminuyendo el paso de sangre de la AD a la AI y por tanto incrementando la sangre oxigenada que llega al

VD y pasa al DA, que se vuelve progresivamente más restrictivo. Esto genera un aumento de la poscarga del VD, produciendo una diferencia de tamaño entre el VD y VI, comúnmente observada en el 3r trimestre de gestación. Finalmente, también mejora la distensibilidad ventricular y por tanto el llenado pasivo, disminuyendo la FC.

#### 2.2.4 Fisiología de la contracción y deformación<sup>17</sup>

Para llevar a cabo una evaluación precisa de la función cardíaca fetal, es esencial comprender diversos conceptos relacionados con la mecánica cardíaca, que incluyen la estructura del corazón, la configuración y disposición del tejido, así como las fuerzas que este ejerce. Esta comprensión nos capacitará para analizar la contractilidad del músculo cardíaco, evaluarla localmente, comprender su capacidad de adaptación a diferentes estresores e interpretar su contribución en la eyección global.

El objetivo principal de un ventrículo es suministrar el volumen sistólico necesario para generar y mantener el gasto cardíaco requerido para el funcionamiento del organismo, adaptándose a demandas cambiantes, como el ejercicio, o a condiciones anómalas, como las enfermedades cardiovasculares. Dado que los ventrículos no son homogéneos y presentan diferencias en cuanto a forma, morfología, sistema de activación, perfusión y composición tisular, en la mayoría de las circunstancias se precisa una evaluación por separado de ambos ventrículos, e incluso en algunas situaciones, una evaluación segmentaria.

El componente principal del miocardio es el miocito, con la capacidad de activarse eléctricamente, generar fuerza y acortarse. Además, posee una elasticidad específica que determina su deformación bajo fuerzas

externas. Estos miocitos están dispuestos en fibras musculares que siguen una organización altamente específica dentro de la pared ventricular, rodeando la cavidad ventricular y proporcionando una forma con curvatura y grosor específicos. La [Figura 9](#) ilustra la disposición de las fibras miocárdicas en un corazón canino, revelada mediante imágenes de tensor de difusión<sup>18</sup>. En la superficie más epicárdica, las fibras discurren en una dirección longitudinal, desde el ápice hasta la base, con una leve inclinación oblicua. A medida que avanzan desde el epicardio hasta el endocardio, las fibras experimentan un cambio gradual en su ángulo, y las fibras miocárdicas medias adoptan una orientación circunferencial, mientras que las endocárdicas vuelven a ser longitudinales y presentan de nuevo una sutil inclinación oblicua. Durante la contracción de las fibras individuales, se produce una deformación a lo largo de la dirección de la fibra. En consecuencia, la contracción de las fibras orientadas longitudinalmente genera una deformación en la dirección ápice-base, acercando el plano valvular al ápice y reduciendo la dimensión del eje largo del corazón. Debido a la ligera inclinación oblicua mencionada anteriormente, esta contracción también induce un movimiento de rotación del plano basal con respecto al plano apical. Por otro lado, cuando las fibras circunferenciales se contraen, reducen la circunferencia, disminuyendo así el diámetro del eje corto y acercando las paredes opuestas.

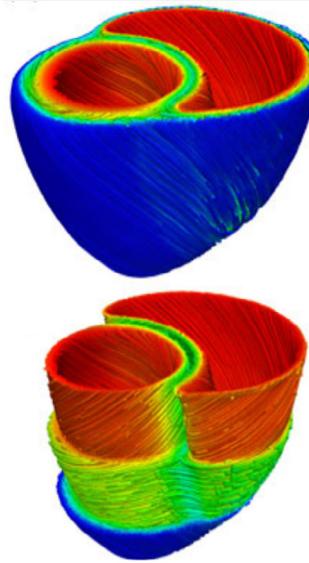


Figura 9. Orientación de las fibras cardiacas del endocardio (rojo), miocardio (verde) y epicardio (azul) de los ventrículos de un corazón canino, evaluado mediante imágenes de tensor de difusión.

<sup>18</sup>

Cuando se produce la activación eléctrica de los miocitos, estos generan fuerza, y la suma de las fuerzas desarrolladas por todas las células, que poseen diversas orientaciones, resulta en un aumento de la presión dentro del ventrículo. Una vez que esta presión alcanza un nivel suficiente para abrir la válvula aórtica en el caso del ventrículo izquierdo o la válvula pulmonar en el caso del derecho, los miocitos comienzan a acortarse, lo que conduce a una deformación global del tejido y a la reducción del tamaño de la cavidad interna, permitiendo la expulsión eficiente de un volumen determinado de sangre hacia la circulación.

Comprender la arquitectura muscular facilita la comprensión de su influencia en los distintos componentes de la deformación miocárdica. En un corazón maduro, es necesario lograr una eyeción de aproximadamente el 60%, a pesar de que los miocitos solo pueden acortarse entre un 10 y un 15%. Esto se logra gracias a la distribución tridimensional de las fibras miocárdicas, que incluyen componentes de deformación longitudinal (desde la base hasta el ápice), circunferencial (a lo largo del eje corto del músculo) y radial (desde el endocardio hasta el epicardio), como se muestra en la Figura 10. Diversos procesos patológicos pueden afectar de manera independiente a estos componentes de deformación.

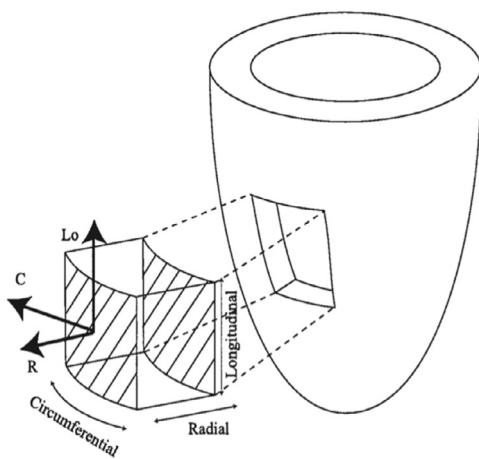


Figura 10. Componentes del movimiento y deformación miocárdica.<sup>116</sup>

Recientemente, gracias a los avances en la adquisición y procesamiento de imágenes cardíacas, como las técnicas de *speckle-tracking*, brindan la oportunidad de cuantificar la deformación global del tejido miocárdico. Esta deformación global surge debido al efecto acumulativo de las deformaciones en todos los segmentos individuales. Por lo tanto, una mayor deformación en un segmento específico de un ventrículo resultará en una mayor deformación global y, por ende, en un mayor volumen sistólico.

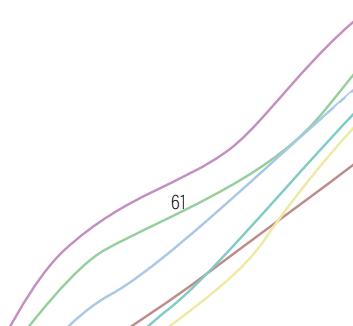
Estas técnicas también permiten la evaluación de la deformación en segmentos individuales del miocardio, aunque este análisis se torna más complejo, especialmente en condiciones patológicas. Esto se debe a la integración del segmento en el músculo en su conjunto, con cambios constantes de posición y forma, y a su interacción con los segmentos vecinos estrechamente conectados. Cuando estos segmentos se contraen, ejercen una "fuerza de tracción" sobre los segmentos circundantes. En el miocardio normal, cuando todos los segmentos se contraen con fuerzas similares, esta interacción se anula. Sin embargo, en situaciones donde un segmento puede desarrollar menos fuerza, se genera un desequilibrio local de fuerzas, y la fuerza resultante desempeñará un papel potencialmente significativo en el equilibrio global.

Es crucial resaltar que, durante el desarrollo fetal, el tejido miocárdico experimenta una formación gradual y evolutiva. Alrededor de las 12 semanas, los ventrículos alcanzan su configuración final, y el músculo, que hasta ese momento estaba mayormente constituido por una red de trabeculaciones, comienza a compactarse y a adoptar su estructura fibrosa definitiva. La compactación de la pared continúa hasta las primeras etapas de la vida neonatal, y, de manera paralela, el tamaño ventricular y el volumen sistólico también experimentan cambios. Esto

significa que la deformación puede variar al comparar diferentes etapas de la vida fetal o distintos grupos de edad, incluso si la contractilidad es constante.

Se ha evidenciado que ciertas condiciones fetales, especialmente la presión y la carga de volumen, pueden alterar este proceso de compactación, resultando en distribuciones de fibras diferentes a lo largo de la pared<sup>19</sup>, introduciendo el concepto de remodelado cardiaco. Por ejemplo, en situaciones que demandan un mayor volumen sistólico (como en insuficiencias valvulares o *shunts*), la dilatación ventricular facilita el incremento del volumen sistólico con la misma cantidad de deformación segmentaria. En casos de contractilidad disminuida, como en situaciones de isquemia o alteraciones genéticas, la dilatación proporciona una manera de generar la misma cantidad de volumen sistólico con una menor deformación.

Aunque actualmente se dispone de escasa información sobre cómo las distintas etapas de la maduración cardiaca fetal pueden influir en los diversos componentes de la deformación, hay estudios que indican que las alteraciones durante el desarrollo fetal pueden tener consecuencias para la función cardiovascular en pacientes pediátricos y adultos<sup>12,13,20,21</sup>.



## 2.3. Evaluación del corazón fetal mediante ecografía

Actualmente, la mejor herramienta para evaluar el corazón fetal es la ecografía, ampliamente utilizada en el ámbito obstétrico. La valoración del corazón fetal desde un punto de vista estructural es una evaluación ya protocolizada en la práctica diaria, mientras que la evaluación de la función cardiaca fetal sigue siendo actualmente un reto y su uso queda limitado a la investigación. Esto es así ya que, a diferencia de la evaluación cardiaca postnatal, la ecocardiografía fetal presenta algunas limitaciones, como por ejemplo el pequeño tamaño del corazón fetal, su rápida frecuencia cardiaca, la presencia de movimientos fetales y maternos, las diferentes orientaciones del ápex cardiaco dependiendo de la posición fetal, así como otros aspectos que puedan dificultar la óptima visualización cardiaca (como el índice de masa corporal materno o IMC, oligohidramnios o la localización anterior de la placenta). Éstos son algunos de los aspectos que hacen que dicha evaluación sea compleja y requiera un profesional experimentado<sup>22</sup>.

Esta situación ha conllevado en los últimos años un interés creciente en investigar nuevas herramientas ecocardiográficas para evaluar no solo el corazón de un modo estructural, sino también funcional, de una forma fiable, reproducible y evitando las limitaciones existentes actualmente.

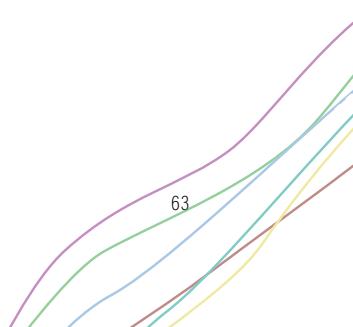
La función cardíaca fetal se reconoce, cada vez más, como un marcador de gravedad y pronóstico en algunas condiciones fetales. Aunque es extraño que se produzca un fallo cardíaco durante la vida fetal, la identificación de cambios subclínicos en la función cardíaca podría ayudar en el seguimiento y toma de decisiones de algunas condiciones, así como en la predicción de riesgo cardiovascular a

corto y largo plazo. Se define el fallo cardiaco como la imposibilidad del corazón de facilitar el aporte sanguíneo suficiente al resto del cuerpo<sup>23</sup>, y a nivel fetal puede reconocerse por la presencia de cardiomegalia e hidrops. Sin embargo, ante un insulto, el corazón fetal presenta ya unos cambios adaptativos (estructurales y funcionales), que aparecen durante el periodo de disfunción cardiaca subclínica, que pueden tener una duración variable y, en caso de progresión, producir fallo cardiaco.

### 2.3.1 Evaluación funcional del corazón fetal <sup>22,24,25</sup>

En adultos, aunque la ecocardiografía sigue siendo la técnica de imagen más utilizada para valorar la función cardiaca, la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía axial computada (TAC) ofrecen análisis más detallados. A nivel fetal, el riesgo de radiación excluye la utilización del TAC, y la RMN se ha utilizado hasta la fecha a nivel experimental (animal), dado el pequeño tamaño cardiaco fetal, la elevada frecuencia cardiaca, y la falta de un electrocardiograma (ECG) fetal no invasivo<sup>26</sup>. Es por ello, que la ecografía sigue siendo la herramienta más adecuada para realizar la evaluación funcional cardiaca fetal.

Existen diversos métodos para evaluar la función cardiaca fetal mediante ecografía. La mayoría de ellos tienen actualmente un uso experimental y no se utilizan en la práctica clínica habitual<sup>25</sup> ya que presentan algunas limitaciones. Actualmente, la medida espacial de las cavidades y la valoración de la velocidad sanguínea a través de las válvulas, son las herramientas más fácilmente aplicables a nivel fetal, por ello, la evaluación actual de la función cardíaca se basa principalmente en la evaluación de parámetros basados en volumen<sup>17</sup>:



### 2.3.1.1 Evaluación bidimensional<sup>27-29</sup>

Permite la evaluación inicial estructural cardiaca, evaluando el corte de cuatro cavidades, la apertura y el cierre valvular, la salida de grandes vasos y el corte de 3 vasos y tráquea. Posibilita la medición de áreas y tamaño ventriculares y auriculares, así como de diámetros valvulares. También es posible valorar el ritmo cardiaco y la sincronía de la contractilidad cardiaca. Esta visión permite observar por tanto cambios en la forma, tamaño y estructura cardiaca, así como cambios en el ritmo y contractilidad. Se ha descrito que estos hallazgos pueden ser un reflejo de alteraciones funcionales y de adaptación fetal ante un insulto<sup>27,28,30-32</sup>.

### 2.3.1.2 Evaluación Doppler

Se basa en el análisis del cambio de las ondas sónicas reflejadas por estructuras o movimiento, en este caso de las células sanguíneas. Ofrece información sobre cómo se comporta el flujo sanguíneo a través de las diferentes estructuras cardíacas y vasculares.

El Doppler *color* nos codifica en rojo o azul la dirección del movimiento de la sangre. El Doppler *pulsado* muestra las mediciones de flujo sanguíneo de manera gráfica, en función de la distancia recorrida por unidad de tiempo (habitualmente cm/s). Permite calcular velocidades del flujo sanguíneo, así como índices de pulsatilidad y tiempos.

Los principales parámetros de función cardíaca que pueden evaluarse mediante Doppler son:

- **Cociente E/A<sup>33</sup>:** evalúa el componente diastólico de llenado ventricular y refleja la distensibilidad miocárdica. En vida fetal la onda E es menor que la onda A, debido a una menor distensibilidad miocárdica, por lo que el cociente E/A suele ser inferior a 1.

Técnica: Se obtiene colocando la muestra inmediatamente por debajo de las válvulas AV, observando dos ondas de flujo de entrada al ventrículo: la onda E (*early*) que corresponde al llenado temprano o pasivo durante la relajación del miocardio, y la onda A (auricular) que corresponde a la fase de llenado ventricular tardío o activo durante la contracción auricular (Figura 11). La división de los picos de velocidad máxima (cm/s) de ambas ondas permite obtener el cociente E/A.

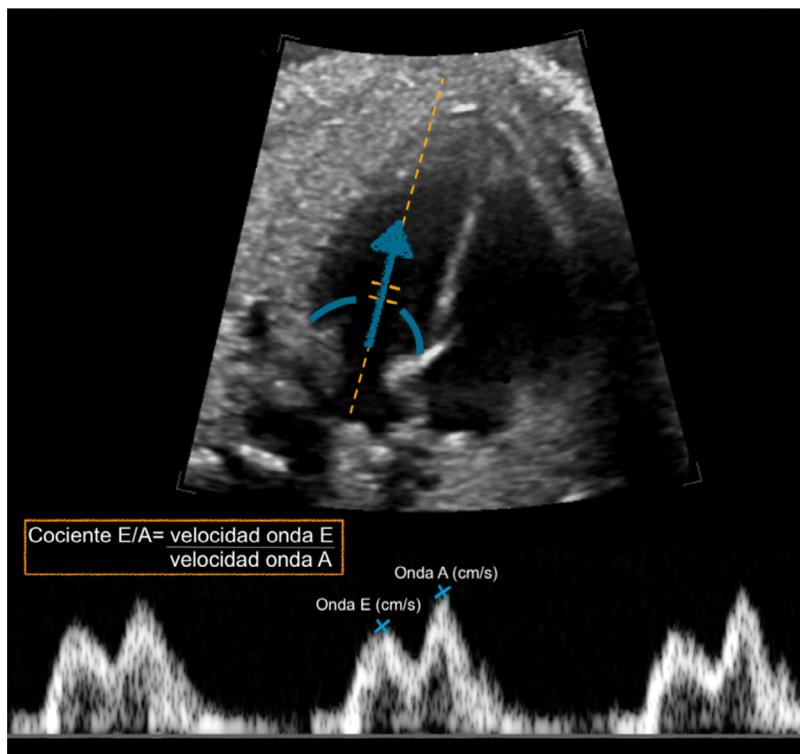


Figura 11. Coeficiente E/A. Se obtiene de la división del pico de velocidad máxima (cm/s) entre la onda E y onda A

Limitaciones: El ángulo de insonación debe ser <20° respecto al septo interventricular, o en su defecto, corregirlo con el ecógrafo. Debe medirse en ausencia de movimientos fetales. El cociente E/A cambia con la edad gestacional en ambos ventrículos, elevándose a edades gestacionales más avanzadas, debido a la mayor distensibilidad del miocardio, por lo que dicha elevación se produce principalmente a expensas de un incremento del pico de velocidad máxima de la onda E (que es más marcado que en la onda A)<sup>33</sup>. En casos de taquicardia fetal, las ondas E y A pueden fusionarse y dificultar la medición.

Aplicabilidad: Un cociente E/A disminuido indica una mayor dependencia de la contracción auricular (o llenado activo) en el proceso de llenado ventricular. Esta situación se observa principalmente en procesos que afectan la relajación ventricular, como la hipoxia crónica<sup>33</sup>.

- **Gasto cardiaco**<sup>25</sup>: el cálculo del gasto cardiaco se consigue mediante la evaluación de los tractos de salida de ambos ventrículos que permiten obtener información de la velocidad y el volumen de sangre eyectado por cada uno de ellos. El gasto cardiaco aumenta a medida que avanza la edad gestacional.

Técnica: Se debe medir el diámetro interno de la aorta y la pulmonar (cm), con las válvulas semilunares abiertas y con un ángulo de insonación perpendicular a la pared del vaso. En primer lugar, se debe calcular el área del vaso (cm<sup>2</sup>) según la siguiente fórmula:

$$\pi \times \left( \frac{\text{diámetro}}{2} \right)^2$$

A continuación, para obtener la velocidad integrada en el tiempo (*velocity time integral*, VTI, cm) de ese vaso se debe colocar la muestra Doppler en la salida de la arteria con el menor ángulo de insonación posible (Figura 12) y delinear la onda obtenida. Finalmente, el gasto cardíaco (cm<sup>3</sup>/min) se calcula según la fórmula:

$$\text{área del vaso} \times \text{VTI} \times \text{frecuencia cardíaca}$$

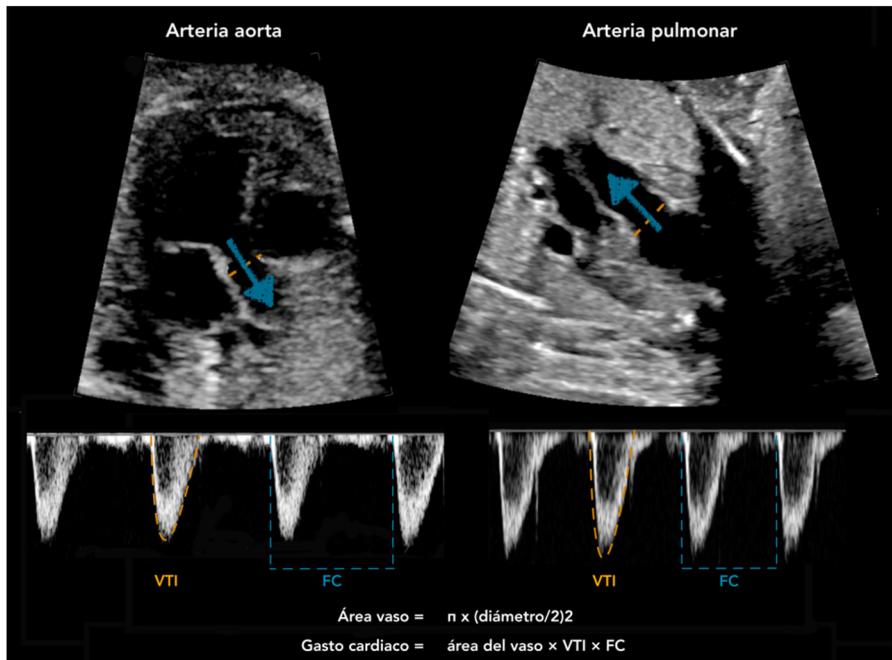


Figura 12. Cálculo gasto cardíaco

Limitaciones: la principal limitación es conseguir un ángulo de insonación correcto ya que el cálculo de velocidades está íntimamente relacionado.

Aplicabilidad: este parámetro suele alterarse en estadios finales de fallo cardiaco.

- **Índice de función miocárdica (myocardial performance index, MPI) o índice Tei<sup>34,35</sup>:** Índice de función cardiaca global, basado en tiempos del ciclo cardiaco sistólicos y diastólicos: el tiempo de contracción isovolumétrica (*isovolumetric contraction time*, ICT), el tiempo de eyección (*ejection time*, ET) y el tiempo de relajación isovolumétrica (*isovolumetric relaxation time*, IRT), en milisegundos. Se calcula usualmente en el ventrículo izquierdo, ya que la proximidad entre la válvula mitral y aórtica permite su insonación simultánea en el feto. Los valores de MPI se mantienen bastante estables durante la gestación.

Técnica: Para calcular el MPI se utiliza la siguiente fórmula:

$$\frac{(ICT + IRT)}{ET}$$

Debemos obtener una visión 5 cámaras del corazón fetal y colocar el volumen de muestra, abriéndolo a entre 3-5 mm, incluyendo las dos válvulas (la válvula aurículo-ventricular o AV correspondiente a la mitral, y válvula semilunar, la aorta). Es importante mantener un ángulo de insonación <20°. De este modo obtenemos la onda E/A, el flujo de salida de la aorta y los clics valvulares de forma simultánea (Figura 13). El ICT se mide desde el clic valvular que corresponde al cierre de la mitral hasta el clic valvular de apertura de la aorta, es el tiempo en el que el incremento de presión secundaria a la contracción ventricular abre la válvula semilunar. El ET es el tiempo comprendido entre la apertura y cierre de la válvula aórtica. Finalmente, el IRT se mide desde el clic valvular

que corresponde al cierre de la válvula aórtica y el clic valvular de apertura de la válvula mitral y corresponde al tiempo en el que se reduce la presión en el ventrículo y empieza el proceso de recaptación de calcio.

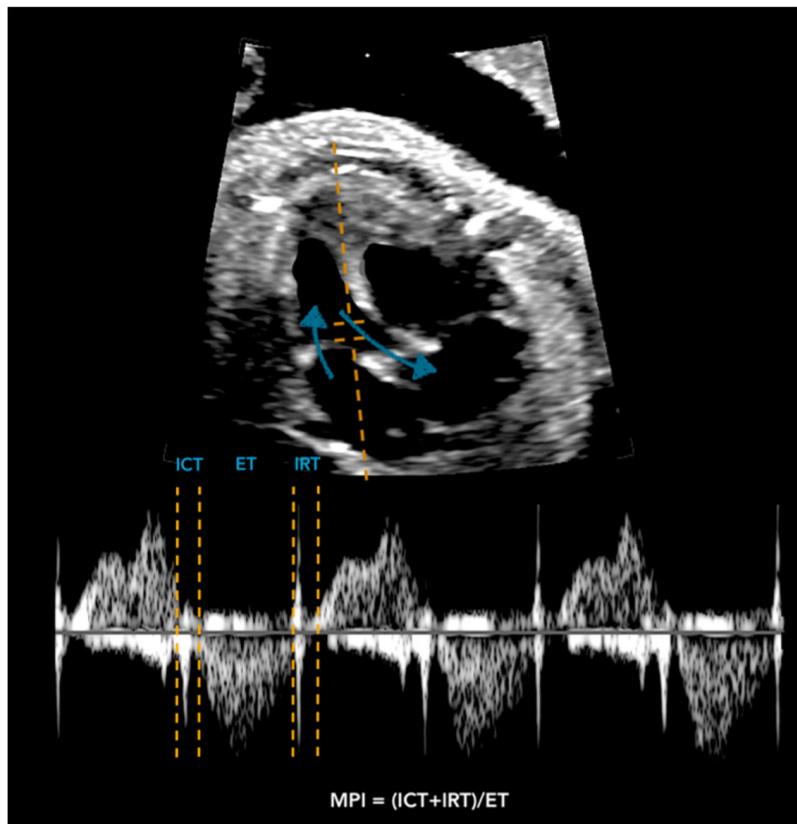


Figura 13. MPI

Limitaciones: la principal limitación es conseguir un ángulo de insonación correcto. Debe medirse en ausencia de movimientos fetales.

Aplicabilidad: Se ha demostrado que es un parámetro que se altera de forma temprana, siendo un marcador precoz de disfunción

cardiaca y por tanto refleja la adaptación cardiaca inicial ante un insulto. El IRT es el tiempo que más fácilmente se altera, viéndose incrementado, y normalmente asocia una disminución del ET, mientras que el ICT es el tiempo más estable. Se ha descrito que en fetos RCIU el MPI es uno de los parámetros que se afecta de forma más precoz y se mantiene elevado en los diferentes grados de severidad según clasificación Doppler<sup>36,37</sup>.

### 2.3.1.3 Modo M

El modo M (*motion-mode, M-mode*) valora la movilidad de una estructura cardiaca (por ejemplo, valvular, pared ventricular o septo) a lo largo del tiempo. Permite calcular el desplazamiento anular mitral (*mitral annular plane systolic excursion, MAPSE, mm*) y tricúspideo (*tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE, mm*), fracción de acortamiento (*shortening fraction, SF, %*) y fracción de eyección (*ejection fraction, EF, %*)<sup>38,39</sup>.

- **Fracción de eyección y de acortamiento:** La SF es el porcentaje de disminución del *diámetro* ventricular durante la sístole con respecto a la diástole. La EF se define como el porcentaje de *volumen* de sangre eyectada por el ventrículo en cada latido cardiaco.

Técnica: Se debe colocar la línea del Modo M perpendicular al septo interventricular, en un corte 4 cámaras y cerca de las válvulas AV. Medir el diámetro telediastólico (*end-diastolic diameter, EDD, mm*) y telesistólico (*end-systolic diameter, ESD, mm*) como se muestra en la [Figura 14](#).

La SF se calcula según la fórmula:

$$\frac{EDV - ESV}{EDV}$$

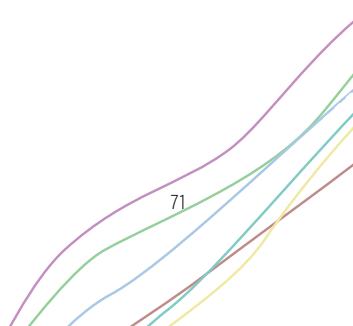
La EF se calcula según la fórmula:

$$\frac{EDD^3 - ESD^3}{EDD^3} \quad \text{o lo que es lo mismo:} \quad \frac{EDD - ESD}{EDD}$$

Donde EDV, volumen telediastólico (*end-diastolic volume*) y ESV, volumen telesistólico (*end-systolic volume*).

Limitaciones: dependiendo de la posición fetal puede ser difícil obtener una alineación correcta del modo M. La variabilidad interobservador es alta. Dado que para el cálculo de la EF deben elevarse los valores al cubo, pequeñas diferencias en las mediciones pueden dar gran variabilidad de EF. Cambios en la forma ventricular limitan la utilización de este método.

Aplicabilidad: es limitada ya que estos valores no suelen afectarse hasta estadios finales de fallo cardíaco.



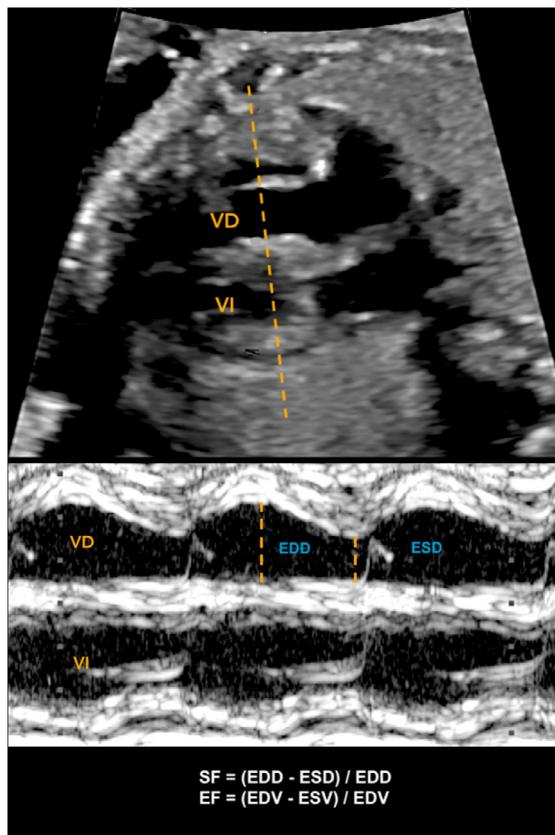


Figura 14. Modo M. Cálculo de la fracción de acortamiento y fracción de eyección. VD, Ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; EDD, diámetro telediastólico; ESD, diámetro telesistólico; EDV, volumen telediastólico; ESV, volumen telesistólico

- **Desplazamiento anular longitudinal**<sup>38,40</sup>: para valorar el desplazamiento longitudinal del anillo valvular.

Técnica: se debe colocar la línea del Modo M longitudinalmente en la pared ventricular a nivel del anillo valvular tricúspideo (TAPSE) o mitral (MAPSE), en un corte de 4 cámaras (Figura

15). El desplazamiento anular es la medida del desplazamiento máximo (mm) desde el final de la diástole al final de la sístole. Los valores aumentan con la edad gestacional.

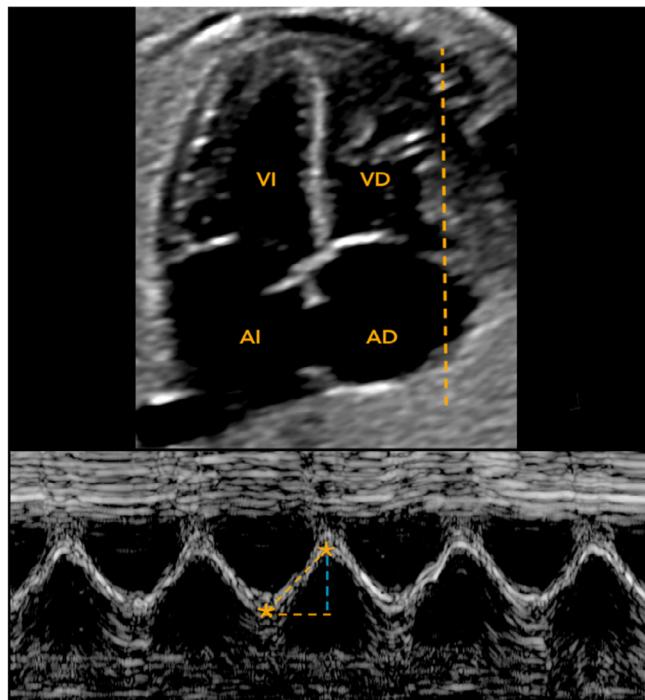
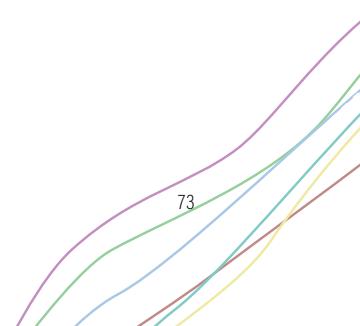


Figura 15. Modo M. TAPSE

Limitaciones: dependiendo de la posición fetal puede ser difícil obtener una alineación correcta del modo M.

Aplicabilidad: puede afectarse en estadios iniciales de disfunción cardiaca. En fetos RCIU se ha descrito una disminución del desplazamiento anular longitudinal<sup>38</sup>.



#### 2.3.1.4 Spatio-temporal image correlation 3D/4D (STIC) <sup>41</sup>

Técnica: Se basa en la realización de un barrido del corazón fetal, para la obtención de un volumen. Posteriormente, se puede navegar entre las imágenes obtenidas en cualquier momento del ciclo cardíaco (Figura 16). Es posible obtener medidas de volumen de los ventrículos de forma manual o semiautomática y así poder calcular volumen de eyección, fracción de eyección y gasto cardíaco.

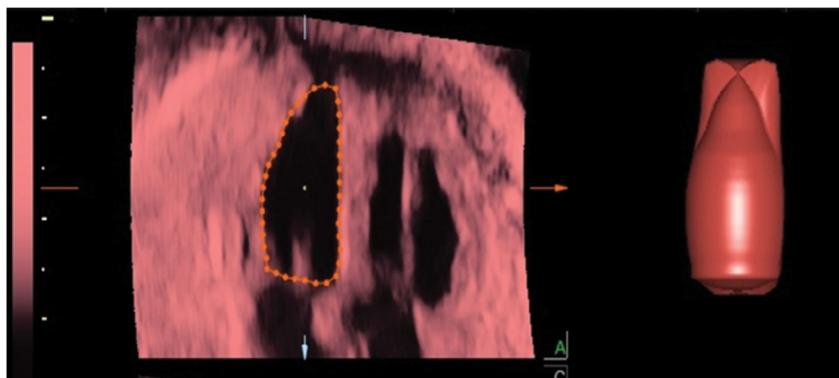


Figura 16. STIC. Análisis de volumen del ventrículo izquierdo por imagen<sup>25</sup>

Limitaciones: no está disponible en todos los ecógrafos y requiere largo tiempo de aprendizaje. No existe consenso de la metodología de adquisición e interpretación de los datos.

Aplicabilidad: Puede ser una herramienta útil en el seguimiento y pronóstico de algunas cardiopatías, pero aún se necesitan más estudios que permitan la validación de esta técnica<sup>42</sup>.

### 2.3.1.5 Doppler tisular (tissue Doppler imaging, TDI):

Herramienta para calcular la velocidad del movimiento de las fibras miocárdicas<sup>35</sup>. La cuantificación del Doppler tisular se realiza mediante Doppler pulsado espectral a nivel del anillo mitral, tricúspide, y a nivel septal en un corte de 4 cámaras apical.

Técnica: En un corte 4 cámaras apical o basal se coloca el volumen de muestra, con una amplitud de entre 2-4mm, en la parte basal del ventrículo junto al anillo valvular. El ángulo de insonación ha de ser  $<30^\circ$ . Se obtiene una onda del movimiento del miocardio pudiendo calcular: velocidad anular durante la sístole ventricular ( $S'$ ), velocidad anular diastólica precoz ( $E'$ ) y velocidad anular durante la contracción auricular ( $A'$ ) (Figura 17).

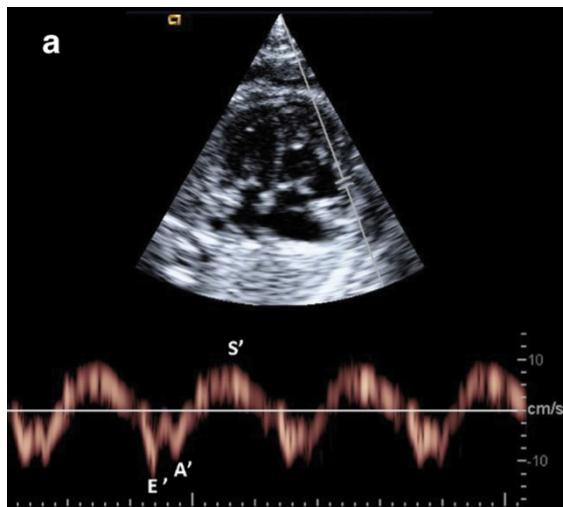
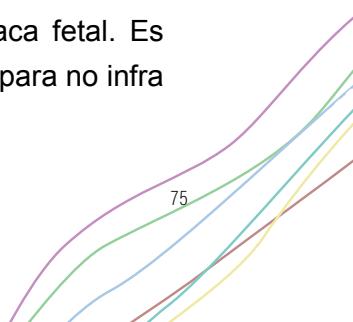


Figura 17. Doppler tisular espectral<sup>25</sup>

Limitaciones: Puede afectarse por la posición y movimientos fetales, así como por la elevada frecuencia cardiaca fetal. Es importante mantener un ángulo de insonación  $<30^\circ$  para no infra-



o sobreestimar velocidades. Se requiere obtener un gran número de imágenes por segundo ( $>150$  fps).

Aplicabilidad: los picos de velocidad miocárdica parecen aumentar con la gestación. Se ha visto que se altera en estadios iniciales de disfunción cardiaca. En fetos RCIU se ha observado una disminución de las velocidades anulares<sup>43</sup>.

#### 2.3.1.6 2D-speckle tracking (2D-STE):

Es un nuevo método ángulo independiente que evalúa el movimiento y deformación miocárdica o *strain*. Dado que es la técnica aplicada en este trabajo de tesis doctoral, se explicará con mayor detalle en el apartado 2.4.

#### 2.3.2 Limitaciones en la evaluación de la función cardiaca fetal

Como se ha mencionado anteriormente, las técnicas ecocardiográficas descritas presentan diversas limitaciones que restringen su aplicabilidad clínica, relegándolas en gran medida a un ámbito de investigación<sup>24</sup>.

Entre las limitaciones más comunes destacan:

1. **Ángulo de dependencia:** A diferencia de la ecocardiografía en adultos, la variabilidad en las posiciones y presentaciones del feto dificulta, e incluso imposibilita, la aplicación de algunas técnicas que requieren una orientación perpendicular o paralela al eje evaluado.
2. **Movimientos fetales y maternos:** La evaluación de la función cardiaca fetal se ve afectada por los movimientos fetales y maternos, siendo apropiado realizarla en ausencia de estos.

3. **Cambios durante la gestación:** Los cambios que experimenta el corazón fetal a lo largo de la gestación requieren rangos de normalidad ajustados por la edad gestacional para calcular Z-scores y estandarizar las mediciones.
4. **Tamaño del corazón fetal:** El reducido tamaño del corazón fetal, que además varía a lo largo de las semanas de gestación, reduce la precisión en la medición de dimensiones cardíacas y en edades tempranas, puede incluso presentar un miocardio insuficiente para un análisis preciso. Este hecho es especialmente importante en parámetros estimados por fórmulas que incluyen varias mediciones de dimensiones (por ejemplo, el gasto cardíaco o la fracción de eyección), ya que pueden mostrar una variabilidad muy amplia, ya que el error inducido por una dimensión inexacta se multiplica en el cálculo final.
5. **Frecuencia cardíaca fetal y *frame rate*:** Aunque el *frame rate* requerido para exploraciones cardíacas en adultos está bien definido, a nivel fetal aún no se han establecido valores óptimos, aunque si se sabe que debe ser mayor, debido a que la frecuencia cardíaca es aproximadamente 2 a 3 veces más rápida en los fetos que en los adultos.
6. **Imposibilidad de aplicar ECG:** Las herramientas que requieren un análisis *offline* se diseñaron inicialmente para el corazón adulto, que tiene una menor frecuencia cardíaca que el fetal, una posición fija y un registro simultáneo de ECG, que es imprescindible para establecer correctamente los tiempos del ciclo cardíaco y detectar anomalías post-sistólicas. A nivel fetal, la realización de un ECG es imposible, es por ello que los *softwares* con análisis *offline* (TDI o 2D-STE) proponen el uso de un ECG ficticio basado en la indicación manual de sístole y diástole mediante modo M o imágenes 2D.

7. **Falta de validación fetal:** La imposibilidad de realizar estudios invasivos de circulación y función fetal limita la validación de muchas técnicas en ecocardiografía funcional fetal, generando discrepancias en la literatura en términos de metodología, valores de normalidad e interpretación de los resultados.
8. **Transmisión ecográfica:** Factores como el IMC materno elevado, oligohidramnios o la localización anterior de la placenta pueden afectar negativamente la transmisión ecográfica, complicando la evaluación cardiaca fetal.

La [Tabla 1](#) muestra las principales limitaciones en la evaluación funcional cardiaca fetal para cada una de las técnicas descritas previamente (Adaptada de <sup>24</sup>).

	Modo M	Doppler	TDI	2D-STE	4D STIC
Posición fetal	+	++	+++	+	+
Movimientos fetales y/o maternos	+	++	+++	+++	+++
Cambios durante la gestación	+	+	+	+	+
Tamaño cardiaco	+	++	++	++	+
FCF / <i>frame rate</i>	+	++	+++	+++	+
Imposibilidad de ECG	-	-	+++	+++	-
Falta de validación	+	+	+++	+++	++

## 2.4 2D-speckle tracking (2D-STE)<sup>25,44-47</sup>

### 2.4.1 2D-STE en cardiología postnatal

La evaluación no invasiva, mediante ecografía, de la función sistólica del VI es la medida fundamental en la práctica diaria de la cardiología postnatal. Hasta hace unos años, el principal interés recaía en la evaluación de la fracción de eyección del VI, pero en los últimos años se ha demostrado que este parámetro está sujeto a numerosas limitaciones<sup>48</sup>, dado que no refleja contractilidad ventricular, y por lo tanto puede observarse una fracción de eyección normal en casos de disfunción sistólica del VI. También, debido a que es un parámetro obtenido mediante el cálculo de volúmenes, presenta una variabilidad intra e inter-observador elevada.

Es por ello, que las técnicas de *speckle-tracking* emergieron como una nueva herramienta para valorar la función sistólica del VI, mediante el análisis de la deformación (*strain*) longitudinal del VI, aunque también permite medir la deformación miocárdica en otras direcciones, como la radial o circunferencial. Esto ha permitido un análisis más completo de la función sistólica del VI, en comparación con la fracción de eyección, mediante la evaluación de la deformación del miocardio en estas tres direcciones.

El análisis 2D-STE se realiza principalmente en la dirección longitudinal y se calcula el "*global longitudinal strain*" (GLS) del VI a partir de una vista apical de cuatro cámaras, tres cámaras y dos cámaras; mientras que la deformación circunferencial y la deformación radial global del VI se calculan a partir de imágenes del eje corto cardiaco. La medición del GLS es la que ha demostrado mayor evidencia en la evaluación de la función sistólica del VI, y es por tanto la más utilizada en la práctica

diaria en cardiología, debido a que esta visión permite analizar una mayor superficie miocárdica del VI, en comparación con la visión de eje corto, y porque el análisis de *strain* radial y circunferencial ha demostrado una peor reproducibilidad que el GLS<sup>49</sup>.

Su principal uso en cardiología postnatal es en la enfermedad coronaria, aunque existen otras indicaciones en el seguimiento de otras condiciones cardíacas: amiloidosis, cardiopatía hipertrófica, fármacos cardiotóxicos y estenosis aórtica, entre otros<sup>49</sup>.

La evaluación de la función cardíaca mediante 2D-STE se basa en un análisis de imagen bidimensional, obtenida mediante ecografía, cuantificando la deformación miocárdica (*strain*) que se produce durante un ciclo cardíaco. Se basan en el principio de seguimiento del "speckle" o "punto"<sup>50</sup> que se produce en las imágenes de ultrasonido debido a la interferencia de las ondas ultrasónicas en los tejidos (Figura 18).

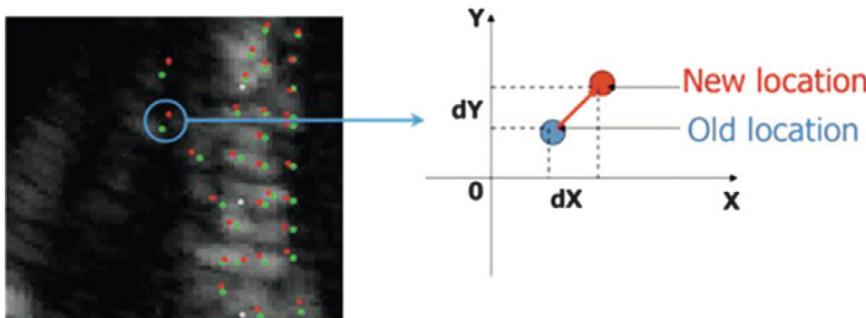


Figura 18. Las técnicas 2D-STE se basan en el seguimiento de "speckle" o puntos, desde su posición inicial (punto verde) a su posición final (punto rojo)<sup>50</sup>

Estos patrones de *speckle* son únicos y se mueven en respuesta a los cambios en la estructura y función de los tejidos. Al aplicar algoritmos de seguimiento (*tracking*) de este *speckle* en las imágenes de ultrasonido, es posible medir y analizar la deformación miocárdica tras un análisis *offline*. Esto proporciona información detallada sobre la contractilidad y deformación cardíaca y, por tanto, sobre la función del miocardio. Presenta la ventaja que este análisis es independiente del ángulo de incidencia del haz de ultrasonido.

El *strain* es una medida de porcentaje y se muestra en valores negativos, ya que equivale al resultado en la deformación entre la sístole (longitud en estrés o contracción) y diástole (longitud relajada). Se obtiene mediante el cálculo de deformación lagrangiana:

$$\text{Deformación} = (L - L_0) / L_0$$

[  $L$  = longitud estrés y  $L_0$  = longitud relajada]

Es importante remarcar que, aun siendo un valor en números negativos, se debe interpretar en números absolutos<sup>51</sup>, ya que de modo contrario, puede dar lugar a confusión. Un valor más negativo indicará un mayor *strain*, mientras que un número menos negativo (más cercano al 0) indicará un menor, y por tanto peor, *strain* o capacidad de deformación.

La mayoría de *softwares* disponibles actualmente permiten no solo analizar el GLS, sino también el *strain* regional, dividiendo el miocardio del VI en segmentos basales, medios y apicales, tanto de la pared septal, como de la pared lateral (Figura 19). El análisis regional permite detectar áreas de fibrosis o inflamación, aunque la recomendación actual para el análisis regional no está del todo establecida<sup>49</sup> y las guías actuales<sup>51</sup> describen una falta de valores de referencia, baja reproducibilidad y mayor variabilidad intervendor de esta evaluación.



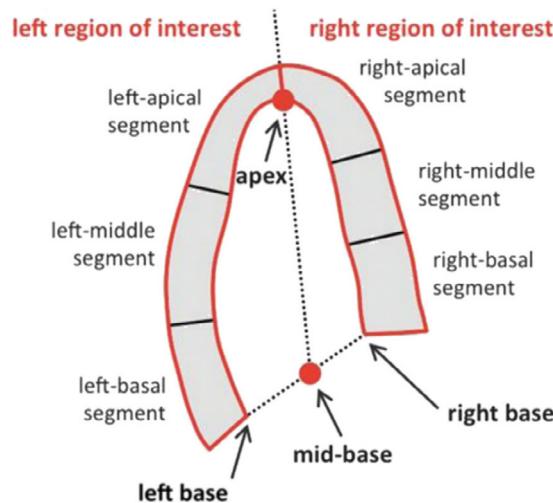


Figura 19. Representa el *strain* regional, dividiendo el miocardio del VI en segmentos basales, medios y apicales<sup>48</sup>

La unión de las visiones 4 cámaras, 3 cámaras y 2 cámaras permite el análisis del GLS, mediante la evaluación de 16 o 17 segmentos (dependiendo del *software* utilizado), como se muestra en la Figura 20.

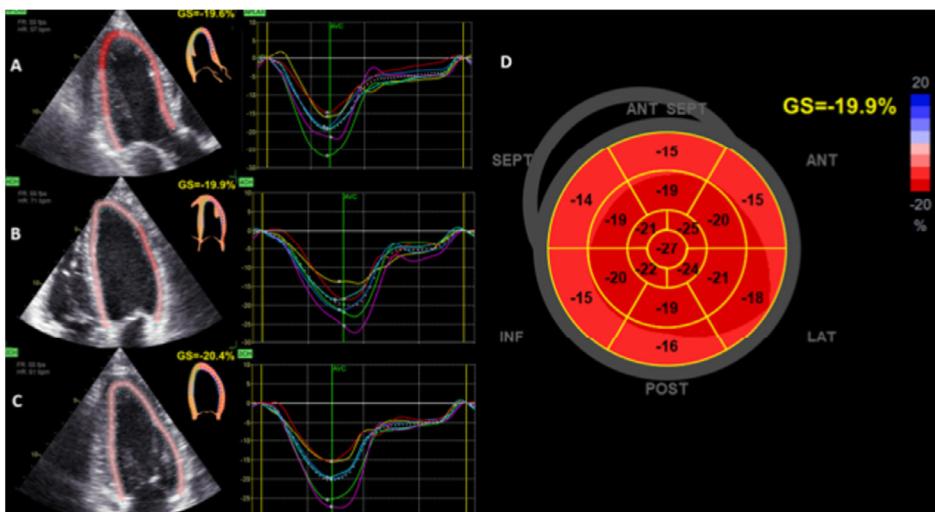


Figura 20. Análisis del GLS del VI mediante 2D-STE a partir un corte de 3 cámaras (a), 4 cámaras (b) y 2 cámaras (c). El *software* genera unas curvas de *strain* de cada segmento. El gráfico (d) muestra el *strain* de cada una de las 17 regiones

Existe bastante heterogeneidad respecto a los valores de referencia en la población postnatal, debido a las diferentes técnicas de medición y del *software* utilizado, pero globalmente se describe un GLS normal alrededor de -20%<sup>51</sup>.

Existen diversos factores que pueden afectar a la reproducibilidad de la evaluación 2D-STE, factores técnicos y factores clínicos<sup>49,52</sup>.

## Factores técnicos:

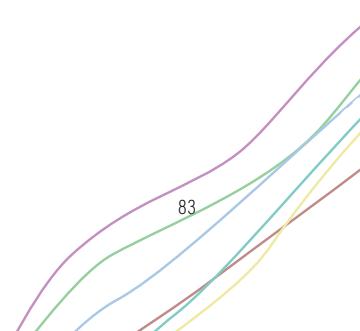
En primer lugar, la variabilidad intra e interobservador debido a una falta de protocolización estricta en la medición del *strain*. Por ello, las principales sociedades científicas desarrollaron un protocolo de análisis detallado<sup>53</sup>.

En segundo lugar, la calidad de las imágenes obtenidas. Se debe optimizar la imagen adecuando el contraste, de forma que se evite el “ruido” producido por algunos ecos en la cavidad ventricular. Se recomienda un *frame rate* elevado (superior a 40fps)<sup>51</sup>.

Existen diferencias intervendor, sobre todo debido al postprocesado (más que por la resolución o los ajustes técnicos), que suele ser *software* dependiente<sup>49</sup>. Es por ello importante realizar un análisis y seguimiento de los pacientes siempre con el mismo *software*.

## Factores clínicos:

No se han detectado diferencias significativas en el GLS entre razas. Sin embargo si se ha descrito una disminución del *strain* en edades más avanzadas<sup>54</sup>, y un mayor *strain* en mujeres en comparación con los hombres<sup>49</sup>.



Se han observado modificaciones del GLS ante cambios hemodinámicos. Un mayor GLS se ha observado en casos de elevación de la frecuencia cardiaca, y un menor GLS en el caso contrario<sup>55</sup>. La obesidad también ha demostrado disminuir el GLS de forma independiente<sup>56</sup>. Así mismo, cambios en la presión arterial pueden afectar al GLS. Un incremento en la presión arterial media disminuye el GLS<sup>57</sup>. Este hecho también se observa por ejemplo en casos de estenosis aórtica<sup>58</sup>, que presentan un GLS reducido.

#### 2.4.2 2D-STE en cardiología prenatal

Como se ha explicado en apartados anteriores, las técnicas ecocardiográficas obstétricas convencionales permiten visualizar la anatomía del corazón fetal y detectar posibles anomalías estructurales, pero presentan limitaciones en cuanto a la evaluación funcional,. No fue hasta el año 2005<sup>59</sup> donde emergió el interés en el uso del 2D-STE para la evaluación de la función cardiaca fetal, ante la necesidad de superar estas limitaciones y encontrar una técnica que fuese fácilmente aplicable a nivel fetal y con una buena reproducibilidad.

#### Ventajas

Se ha descrito que el 2D-STE ofrece algunas ventajas respecto a otras técnicas que evalúan la función cardiaca fetal.

En primer lugar, la facilidad para adquirir una imagen 2D<sup>44</sup>. Al contrario que otras herramientas de ecocardiografía prenatal, que requieren de una elevada especialización y de personal entrenado<sup>24</sup>, el 2D-STE precisa de la obtención de una imagen bidimensional de un plano cuatro cámaras del corazón fetal.

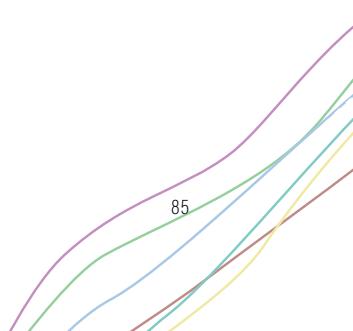
Una de las ventajas principales de esta herramienta es que es ángulo independiente<sup>24,44,59</sup>, característica que aporta una gran ventaja en la evaluación funcional cardiaca fetal, en la que la posición fetal dificulta y en algunos casos imposibilita la evaluación de algunos parámetros que requieren de una alineación paralela o perpendicular.

Finalmente, esta herramienta ha demostrado una buena reproducibilidad para la evaluación fetal, con estudios previos que reportan buena variabilidad intra e inter-observador<sup>59–61</sup>.

### Limitaciones

La limitación principal de esta técnica recae en la ausencia de un *software* de análisis único. Actualmente existen diferentes *softwares* disponibles para la evaluación 2D-STE fetal<sup>44</sup>. Algunos son dependientes del equipo de ultrasonido y de proveedor, lo que implica que solo permiten el análisis de imágenes obtenidas con el mismo ecógrafo (Echo PAC de GE Healthcare, Qlab de Philips Healthcare o Kardia de Samsung Medison, entre otros). Mientras que otros, principalmente el *software* de TomTec Imaging, son independientes<sup>44</sup>, por lo que permiten el análisis de *speckle-tracking* de imágenes procedentes de equipos diferentes.

Esto conlleva que los resultados publicados hasta la fecha sean muy heterogéneos<sup>62</sup>, ofreciendo valores de referencia de *strain* del VI y VD fetal, muy dispares debido, en parte, a los diferentes algoritmos de análisis de cada *software*<sup>63</sup>, tal y como sucede en la evaluación postnatal<sup>52,64–66</sup> o con el uso de otras herramientas de funcionalidad cardiaca fetal<sup>67,68</sup>.



Otra limitación de esta técnica es la utilización de diferentes protocolos de adquisición de imágenes y de análisis, dificultando la comparación de resultados entre estudios<sup>62</sup> y evidenciando la necesidad de seguir un protocolo único y estandarizado para el análisis de deformación miocárdica prenatal.

Y finalmente, que el análisis de *strain* longitudinal de forma prenatal únicamente se puede realizar en una visión 4 cavidades cardiaca, a diferencia de en el adulto donde se puede analizar en las diferentes visiones de 4, 3 y 2 cavidades, conllevando un análisis más limitado.

## **Metodología de análisis**

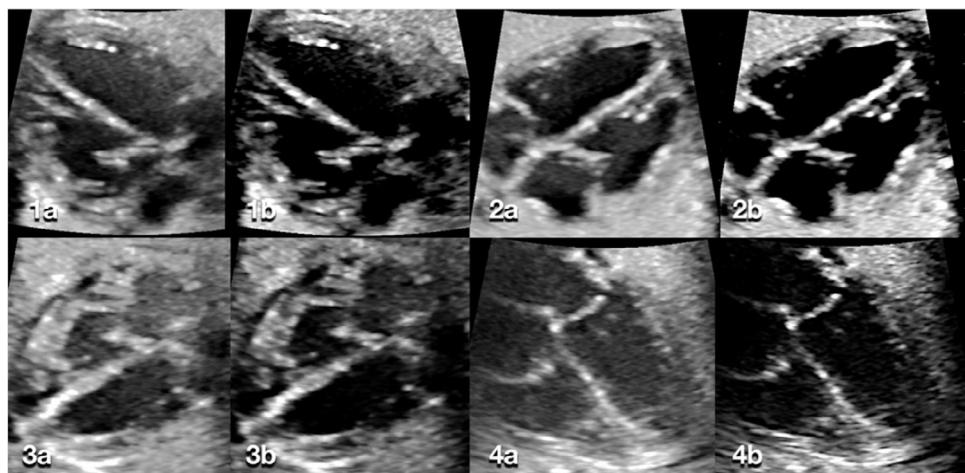
Tal y como se ha comentado en el punto anterior, es importante estandarizar un protocolo de adquisición y análisis de imágenes de 2D-STE, tal y como se realizó para la evaluación postnatal<sup>53</sup>. Existen diversos autores que han publicado recomendaciones para llevar a cabo el análisis 2D-STE prenatal<sup>44,46,60</sup>.

### Adquisición de imágenes

- Se debe optimizar la calidad de imagen, ajustando el contraste, para obtener una buena diferenciación entre cavidad y endocardio, evitando la visualización de posibles artefactos<sup>44,46</sup> (Figura 21).
- Los movimientos fetales y maternos pueden influir en el mapeo, por lo que es importante la adquisición de la imagen en ausencia de estos.
- Se debe obtener un gran número de imágenes por segundo (*fps*), a diferencia de la evaluación en adultos donde se recomienda que sea superior a 40 *fps*<sup>69</sup>. Aunque no está

definido el nivel óptimo, expertos recomiendan que sea mayor de 80fps<sup>44,51</sup>.

- Se debe ampliar la imagen para que el plano cuatro cámaras del corazón fetal ocupe la mayor parte de la pantalla<sup>44</sup>.
- A diferencia de la exploración en adultos donde la orientación cardiaca es totalmente apical debido a su obtención en el plano axilar, a nivel fetal nos podemos encontrar con diferentes posiciones. Es importante obtener una visión ligeramente oblicua del ápex cardiaco para optimizar la visualización del endocardio, ya que las visiones completamente apicales o basales dificultan la visualización completa del mismo, especialmente a nivel septal<sup>44</sup> como se muestra en la [Figura 22](#).



[Figura 21](#). Comparación de imágenes con y sin optimización de la calidad ecográfica. Vistas de 4 cámaras del corazón fetal obtenidas mediante ajustes preestablecidos de ecografía para tejido no cardiovascular (a) y tras aplicar el ajuste cardiovascular para optimizar la calidad (b). 1 y 2, orientación del ápex oblicuo apical; 3 y 4, orientaciones del ápex oblicuo basal.

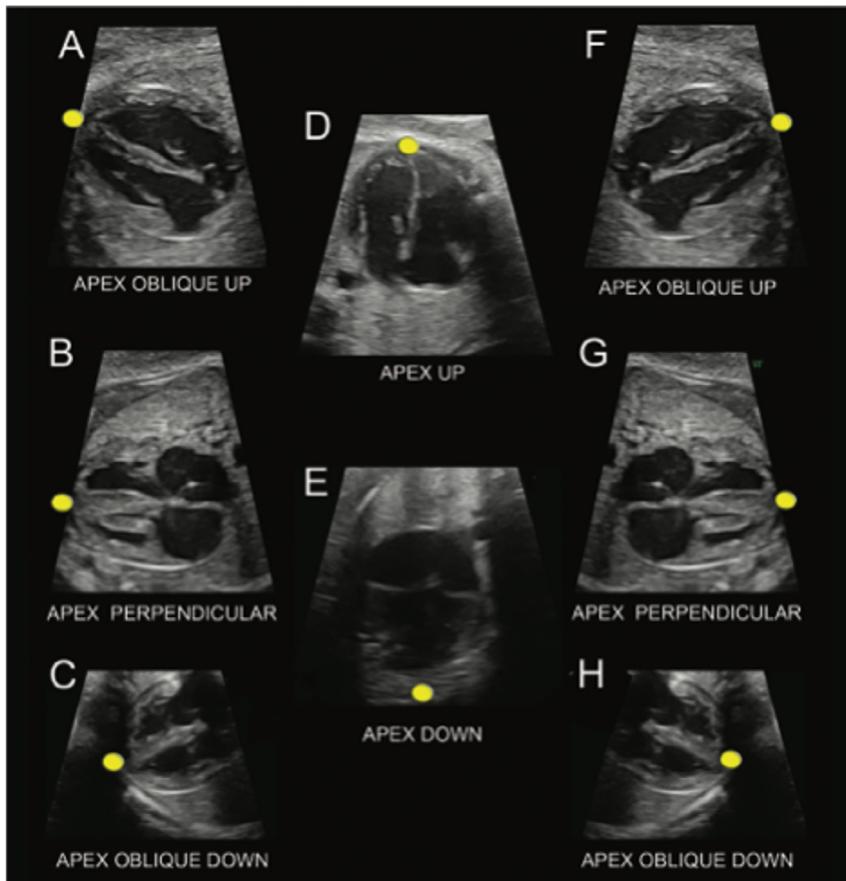


Figura 22. Diferentes orientaciones del plano 4 cámaras cardiaco, dependiendo de la posición fetal. Cuando el corazón fetal está orientado de forma perpendicular u oblicua, permite una mejor visualización del endocardio<sup>44</sup>

### Análisis de deformación

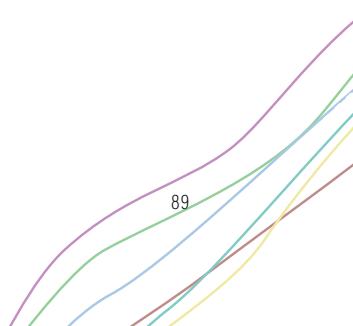
La mayoría de *softwares* de *speckle-tracking* ofrecen un análisis semiautomático *offline*, por lo que es necesario exportar las imágenes en formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*).

Permiten calcular la deformación o *strain* longitudinal a través de una visión cuatro cámaras del corazón fetal. El análisis de la deformación longitudinal es el de mayor interés a nivel prenatal debido a la fácil adquisición de una visión 4 cámaras, a la evaluación de una mayor superficie miocárdica y a que la deformación longitudinal es la que se altera de forma más temprana ante un insulto<sup>17</sup>. La evaluación de la deformación radial y circunferencial a nivel fetal es limitada, debido a la dificultad en la realización de dicho análisis y hasta nuestro conocimiento solo existe un estudio publicado que analice el *strain* circunferencial fetal<sup>70</sup>.

Se debe obtener un corte 4 cámaras del corazón fetal y mapear el borde endocárdico del ventrículo durante un ciclo cardíaco, tanto en sístole, como en diástole. Posteriormente, el *software* traza de forma automática el borde entre la cavidad y el endocardio (Región de interés o *Region of interest* ROI), pudiéndolo corregir manualmente si es necesario.

Dado que el aplicativo no está conectado a un ECG, a diferencia del adulto, se deben marcar los tiempos de sístole y diástole manualmente para asegurar una correcta temporalidad, ya sea mediante modo M o en imagen 2D, dependiendo del *software* utilizado.

Finalmente, el aplicativo facilita información de deformación longitudinal, global y segmentaria del ventrículo estudiado ([Figura 23](#)). Da información sobre el *strain* y dependiendo del *software*, podemos obtener información sobre EDV, ESV y EF.



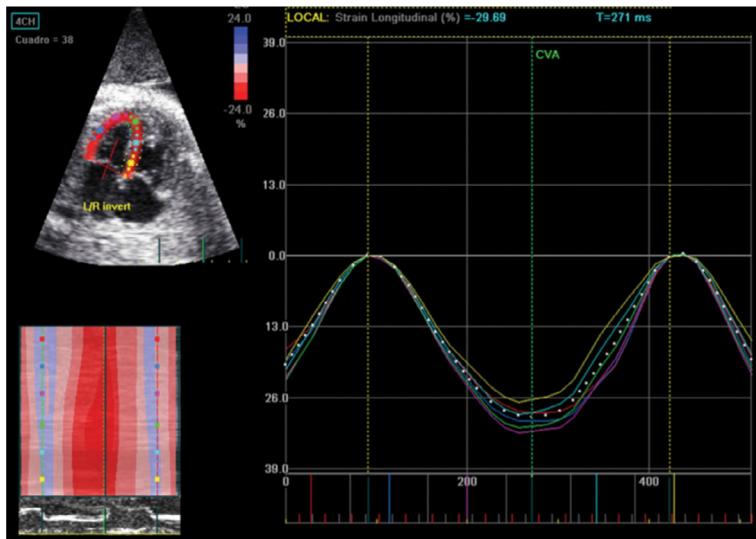


Figura 23. Análisis 2D-STE regional y GLS del VI fetal<sup>25</sup>

## Aplicabilidad

La aplicabilidad del 2D-STE a nivel fetal está actualmente limitada a la investigación, sin uso en la práctica clínica diaria. En los últimos años ha emergido un interés creciente en esta técnica, debido a las ventajas que ofrece respecto a otras herramientas de valoración de función cardíaca.

En primer lugar, se dispone de estudios publicados que han analizado el *strain* longitudinal en fetos sanos con la finalidad de establecer valores de referencia ajustados por edad gestacional y evaluar la adaptación fisiológica de la deformación miocárdica a medida que avanza la gestación, pero estos resultados son heterogéneos y en algunos casos discordantes<sup>62</sup>. La mayoría de estos estudios se han realizado de forma prospectiva, pero solo un escaso número<sup>61,71,72</sup> han realizado una evaluación longitudinal con medidas repetidas, para

poder establecer valores de referencia<sup>73</sup>. Algunos estudios reportan una población considerada insuficiente para generar valores de referencia<sup>74,75</sup>, y existe una gran variabilidad en la edad gestacional de los fetos evaluados entre estudios. Algunos incluyen evaluaciones en segundo y tercer trimestre mientras que otros solo entre las 26-40 semanas de gestación<sup>71</sup>. Muchos<sup>70,74,76-78</sup> describen análisis de imágenes con *frame rate* inferiores a 80fps, mientras que las recomendaciones actuales<sup>44</sup> recomiendan que sea superior a 80fps, tal y como se ha comentado previamente. Todo ello hace que se describan valores de GLS del VI de entre -10'8% y -26% y GLS del VD de entre -4'1% a -35'9%.

En segundo lugar, hay múltiples estudios que han centrado su interés en la aplicabilidad del 2D-STE en casos patológicos, por ejemplo en el seguimiento de algunas cardiopatías congénitas<sup>79,80</sup>, demostrando que en casos de fetos con cardiopatías que generan un aumento de la postcarga tanto del VI (coartación aorta, estenosis o displasia de la válvula aórtica, atresia pulmonar o arco aórtico interrumpido), como del VD (displasia o estenosis pulmonar, atresia pulmonar, ventrículo derecho de doble salida, tetralogía de Fallot), presentan valores de GLS inferiores en comparación con fetos sanos<sup>80</sup>, similar a como sucede en la evaluación postnatal ante mecanismos similares<sup>55,58</sup> y concluyendo por tanto que las técnicas de 2D-STE podrían ser útiles en el seguimiento de estas condiciones por su sensibilidad para valorar la progresión de la enfermedad.

También existen grupos que han evaluado la deformación miocárdica en casos de insuficiencia placentaria, pero los resultados son, de nuevo, heterogéneos<sup>81</sup>. Existen resultados reportados por algunos grupos que muestran que los fetos con restricción del crecimiento intrauterino presentan valores de GLS inferiores<sup>82,83</sup> en comparación con fetos de crecimiento adecuado, mientras que otros no demostraron

diferencias<sup>84,85</sup> u obtuvieron resultados opuestos, describiendo un mayor GLS en estos fetos<sup>86</sup>.

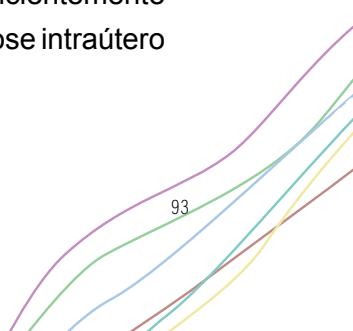
Es por todo ello que, aunque el 2D-STE parece ser una técnica prometedora a nivel fetal, se encuentra actualmente en etapas de investigación y validación, siendo necesarios más estudios para establecer su precisión, reproducibilidad y utilidad clínica en diferentes escenarios obstétricos.

## 2.5. Adaptación del corazón fetal a la insuficiencia placentaria

Como se ha comentado previamente, existen diversos factores implicados en el correcto crecimiento y funcionalidad del corazón durante la vida fetal<sup>17,26</sup>:

- La contractilidad del cardiomocito
- La orientación de las fibras miocárdicas
- La elasticidad del tejido
- La geometría cardiaca
- La correcta interacción entre segmentos
- Las condiciones de pre y poscarga
- La activación eléctrica
- La perfusión miocárdica
- La oxigenación miocárdica

En caso de insultos o patologías que afecten alguno/s de estos factores, el corazón fetal realizará cambios en su estructura y forma para adaptarse a ellos, y así poder continuar ejerciendo su función de la mejor forma posible. Esto se conoce como remodelado cardiaco. Se han descrito diferentes tipos de remodelado cardiaco, dependiendo del tipo de insulto y de su duración<sup>26,30</sup> (Figura 24): cambios en la forma cardiaca dando lugar a corazones más globulares, hipertrofia miocárdica, dilatación de cavidades y en algunos casos, hipoplasia. El remodelado puede afectar al corazón de forma global (cardiomegalia) o afectar de forma selectiva a una de las cavidades. Estos cambios, frecuentemente se acompañan de alteraciones en la función cardiaca fetal, llegando a producir disfunción cardiaca sistólica y/o diastólica, en muchos casos subclínica. Si el insulto persiste o es suficientemente severo, puede llegar a producir fallo cardiaco, manifestándose intraútero como hidrops, e inclusive llegar a la muerte fetal.



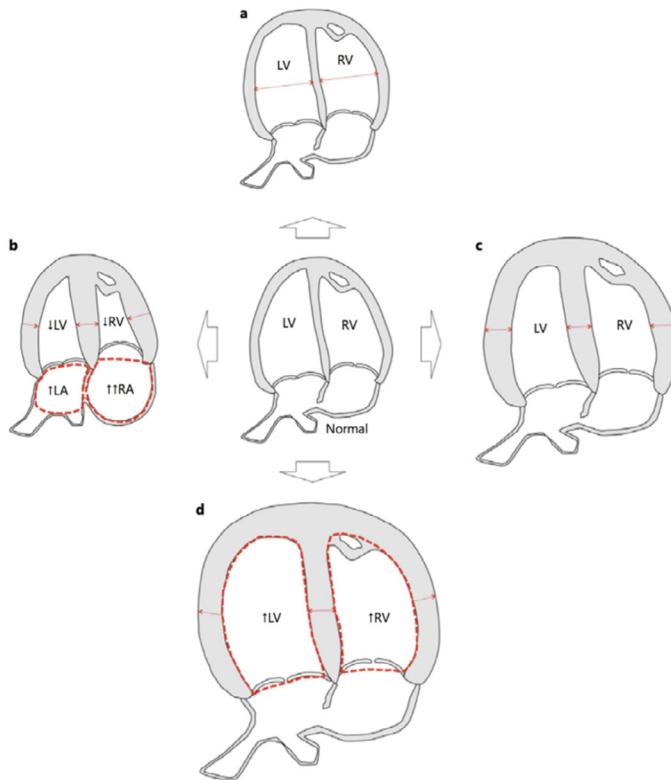


Figura 24. Ilustración de los diferentes modelos de remodelado cardíaco fetal<sup>26</sup>. (a) Forma globular. (b) Hipertrofia miocárdica y dilatación auricular sin cardiomegalia. (c) Hipertrofia miocárdica y cardiomegalia. (d) Hipertrofia miocárdica, dilatación ventricular y cardiomegalia. RV: ventrículo derecho. LV: ventrículo izquierdo. RA: aurícula derecha. LA: aurícula izquierda

En el caso de la insuficiencia placentaria, debido al estado de hipoxia y al cambio de presiones y volúmenes que genera, se ha descrito que puede afectar el desarrollo cardíaco durante la vida fetal, y provocar complicaciones de salud cardiovascular, tanto a corto como a largo plazo, en la vida postnatal<sup>9,10,12,13</sup>.

La insuficiencia placentaria aparece tras un estado de hipoxia útero-placentaria. Es una condición que puede dar lugar a complicaciones

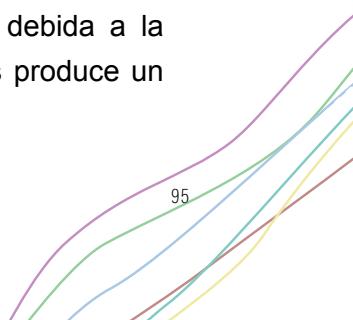
como la aparición de preeclampsia, que afecta entre el 2-5%<sup>87</sup> de los embarazos en todo el mundo, y a restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), conllevando también mayor riesgo de oligohidramnios, y de parto prematuro.

Es ampliamente conocido que la exposición a un entorno intrauterino hipóxico se asocia a modificaciones vasculares, metabólicas y cardíacas<sup>87</sup>. Se ha descrito adaptación cardiaca en estas mujeres, como un engrosamiento de la pared aórtica, una alteración de la función cardíaca y una mayor susceptibilidad a sufrir isquemia y síndrome metabólico futuro. Recientemente, se ha descrito también que los hijos de embarazos con insuficiencia placentaria (preeclampsia y/o RCIU) durante la gestación presentan mayor riesgo cardiovascular, y que éste puede persistir hasta la edad adulta<sup>12,13</sup>.

Es por ello que, ante estos conocimientos, en los últimos años existe un interés creciente en el estudio cardíaco de estos fetos, tanto a nivel estructural como a nivel funcional, debido a la elevada prevalencia que presenta la insuficiencia placentaria en nuestro medio. El objetivo consiste en detectar alteraciones cardiovasculares fetales de aparición precoz que puedan ser de utilidad en su seguimiento tanto pre como postnatal.

Existen estudios que han descrito que los corazones de los fetos RCIU tienen una forma más globular, con ventrículos más dilatados y presentan hipertrofia miocárdica y cardiomegalia<sup>26,30</sup>. La fisiopatología de este remodelado cardíaco ante un estado de insuficiencia placentaria se ha descrito como una interacción compleja de diversos factores:

- En primer lugar, la **hipoperfusión** de los tejidos debida a la reducción en el suministro de oxígeno y nutrientes produce un



**aumento del volumen** cardiaco que, en un corazón en desarrollo, como es el corazón fetal, puede alterar el crecimiento normal de los cardiomiositos y la arquitectura de las fibras miocárdicas y, por lo tanto, disminuir su contractilidad.

- En segundo lugar, la resistencia placentaria conduce a una **sobrecarga de presión** crónica, que haría que el corazón fetal cambie a una forma más esférica y engrose las paredes del miocardio (hipertrofia).

La respuesta natural de estos fetos ante el aumento lento y crónico de presiones y de volumen, consiste en agrandar la cavidad mediante una dilatación ventricular (cardiomegalia). Además, en un intento de aumentar la contractilidad, aumentan la masa miocárdica (hipertrofia) de modo que se pueda inducir una mayor deformación. Esta hipertrofia tiene como desventaja reducir el tamaño de la cavidad y cambiar la geometría normal del corazón, modificando la curvatura natural de las paredes ventriculares y generando un cambio de forma, que pasa de ser elíptico a ser más esférica<sup>88</sup> (Figura 25).

Esto da como resultado un aumento en la tensión de la pared local. Cuando la tensión de la pared se vuelve demasiado alta y no puede superarse mediante una mayor contractilidad debido a la hipertrofia, los miocitos comienzan a dañarse y las proteínas de la matriz se alteran, lo que resulta en fibrosis local y muerte celular. Esto aumenta aún más la rigidez local y disminuye la contractilidad, impidiendo así una correcta deformación.

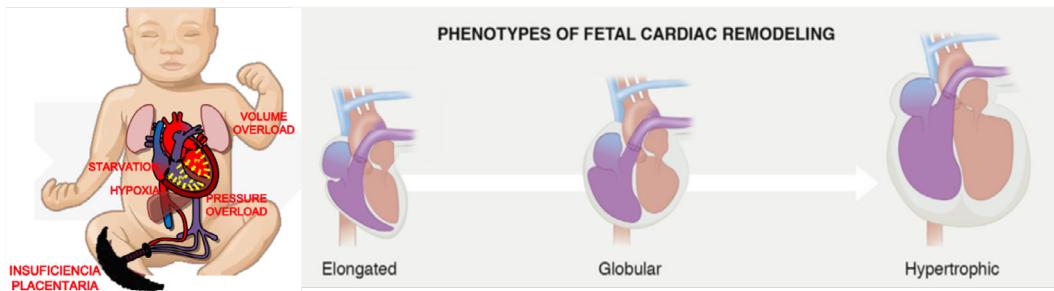


Figura 25. (a) Los cambios de volumen, presión, desnutrición e hipoxia presentes en casos de insuficiencia placentaria<sup>117</sup> hacen que el corazón cambie hacia una forma más esférica (b)<sup>118</sup>

Tal y como se ha explicado previamente, las fibras del tejido cardíaco tienen una disposición característica. Las fibras endocárdicas longitudinales, en comparación con las radiales, son las que se alteran de forma significativamente mayor y más precozmente, ante incrementos de tensión. Por lo tanto, cuando aumenta la presión de la cavidad, la deformación longitudinal se altera de forma más precoz en comparación con la deformación radial y circunferencial (que podría aumentar para compensar y mantener el volumen sistólico)<sup>117</sup>.

Finalmente, el feto intenta compensar esta disminución de la deformación con el fin de garantizar un volumen sistólico suficiente, produciendo una dilatación cardíaca y por tanto aumentando aún más la tensión en la pared y el daño tisular y, en última instancia, conduciendo al fallo del ventrículo produciéndose hidrops fetal.

## 2.6. Importancia y justificación del estudio

La ecocardiografía fetal surgió inicialmente para detectar anomalías estructurales y posteriormente, tras la mejora tecnológica de los últimos años y los nuevos conocimientos en cardiología fetal, existe un interés en la evaluación funcional del corazón de forma prenatal. Esta exploración, sin embargo, sigue siendo un reto tanto por la complejidad de su evaluación, que requiere de personal experimentado, como por la falta de validación y limitaciones existentes de algunas técnicas ecocardiográficas disponibles actualmente, haciendo que su uso quede relegado a la investigación y no a la práctica clínica o a la toma de decisiones<sup>24,25</sup>.

Un feto puede presentar disfunción cardíaca debido a una enfermedad miocárdica intrínseca o a un mecanismo adaptativo secundario. Este último es particularmente importante porque el corazón parece ser un órgano central en la respuesta adaptativa fetal a una variedad de insultos. En consecuencia, la evaluación de la función cardíaca fetal puede ser una herramienta útil en el diagnóstico y monitorización de algunas condiciones fetales y ayudar a predecir resultados cardiovasculares perinatales y a largo plazo.

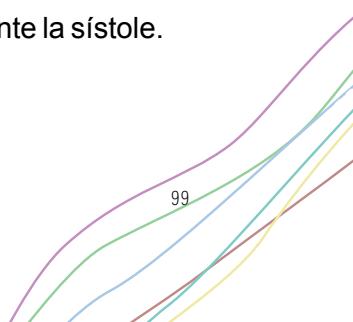
Por todo ello, surge la necesidad de investigar sobre nuevos métodos de evaluación de la función cardiaca fetal. Desde el año 2005<sup>59</sup>, existe un interés creciente en las técnicas de *speckle-tracking*, ampliamente utilizadas en la evaluación funcional cardiaca postnatal, y recientemente adaptadas a su uso prenatal. Desde entonces, diversos estudios han publicado resultados sobre dicha evaluación tanto en condiciones fisiológicas<sup>44,60,89</sup>, como patológicas<sup>79,80,84,90</sup>, pero los resultados muestran hallazgos discordantes y no totalmente comparables<sup>63</sup>. Así mismo, parece observarse cierta variabilidad en los resultados según

el *software* de 2D-STE utilizado<sup>91</sup>, igual que sucede con otras técnicas ecográficas<sup>67,68</sup>, debido al diferente postprocesado de cada aplicativo y a la utilización de protocolos de análisis diferente para cada *software*.

Es por ello que surge la idea de este proyecto. Para evaluar la deformación miocárdica mediante un nuevo *software* de 2D-STE, aCMQ-QLab de Philips, que es el aplicativo más comúnmente utilizado en nuestro ámbito en ecocardiografía postnatal, con la finalidad de establecer un protocolo claro de análisis de *strain*, definir rangos de referencia según edad gestacional en una población bien definida, analizar el comportamiento de la deformación miocárdica fetal a lo largo de la gestación, evaluar cómo afecta la insuficiencia placentaria a la deformación miocárdica y finalmente, disminuir la variabilidad que pudiera aparecer al utilizar *softwares* distintos para la evaluación pre y postnatal.

El *software* aCMQ-QLab, de Philips, es un nuevo aplicativo, adaptado para evaluación fetal, y que permite analizar el *strain* segmentario y GLS del VI fetal, ya que aún no está validado para el análisis del VD. Presenta las siguientes características:

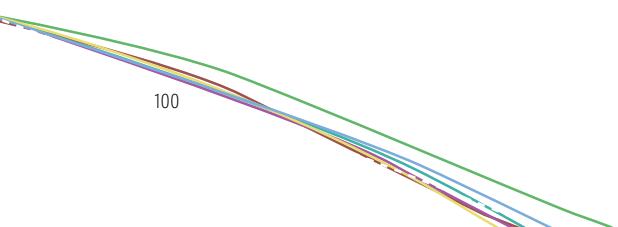
- Requiere de un análisis *offline*
- Utiliza un análisis semiautomático, disminuyendo la variabilidad y mejorando la fiabilidad y reproducibilidad de los resultados.
- Permite marcar el ciclo cardíaco de forma manual, ante la ausencia de un ECG.
- Ofrece un análisis de deformación miocárdica longitudinal global y segmentaria, de 6 segmentos miocárdicos.
- Permite corregir manualmente las zonas no rastreadas adecuadamente, tanto durante la diástole como durante la sístole.
- Ofrece información sobre EDV, EDS y EF.



Speckle-tracking como herramienta en la evaluación funcional del corazón fetal, cambios fisiológicos durante la gestación y respuesta de la deformación miocárdica fetal ante la presencia de insuficiencia placentaria.

---

La metodología de análisis de esta herramienta esta detallada en el Anexo 10.1.





**HIPÓTESIS**



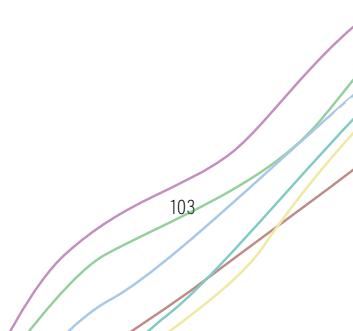
### 3. HIPÓTESIS

#### 3.1. Hipótesis principal

El *software* aCMQ-QLab como herramienta de *speckle-tracking*, es útil en la evaluación prenatal de la función cardíaca fetal, así como en el seguimiento de fetos en riesgo de disfunción cardíaca.

#### 3.2. Hipótesis secundarias

1. El *software* aCMQ-Qlab, permite un análisis fiable y reproducible de la deformación del ventrículo izquierdo fetal.
2. Existen cambios fisiológicos de la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo fetal a lo largo de la gestación en fetos sanos con crecimiento adecuado para la edad gestacional
3. Los fetos con restricción del crecimiento presentan alteración en la deformación del ventrículo izquierdo en comparación con fetos con crecimiento adecuado.
4. Una mayor severidad de la restricción del crecimiento fetal, según clasificación Doppler, asocia mayor grado de disfunción cardíaca evaluada mediante *speckle-tracking*.







**OBJETIVOS**



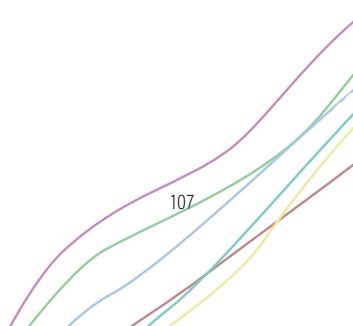
## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo principal

Demostrar que el *software* aCMQ-Qlab es un método reproducible en la evaluación cardíaca prenatal de la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo fetal, que ésta presenta cambios fisiológicos a lo largo de la gestación y que estos cambios son diferentes en fetos con restricción de crecimiento fetal, con un gradiente de disfunción que se correlaciona con la severidad de la insuficiencia placentaria.

### 4.2. Objetivos secundarios

1. Evaluar la utilidad, fiabilidad y reproducibilidad de un nuevo *software* para la evaluación de la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo del corazón fetal, aCMQ-Qlab (*artículo 1*).
2. Evaluar la adaptación fisiológica de la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo del corazón fetal a lo largo de la gestación en fetos sanos de crecimiento normal (*artículo 1*).
3. Comparar la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo fetal entre fetos con restricción del crecimiento y fetos de crecimiento adecuado a lo largo de la gestación (*artículo 2*).



4. Evaluar si existen diferencias en la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo fetal entre los diferentes grados de severidad de fetos con restricción, clasificados según evaluación hemodinámica Doppler (*artículo 3*).

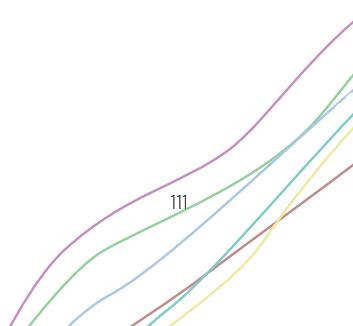


## RESULTADOS



## 5. RESULTADOS

Los resultados de esta tesis se organizan por artículos publicados. El **artículo 1** valida un nuevo protocolo de evaluación de 2D-STE cardíaco fetal por medio de aCMQ-Qlab. Se evalúa la fiabilidad y la reproducibilidad de la medición de la deformación longitudinal del VI fetal mediante este *software*, se describe un protocolo de análisis del 2D-STE claro y fácilmente reproducible, y finalmente, se estudia el comportamiento y cambio fisiológico de la deformación del VI fetal a lo largo de la gestación, en una población prospectiva de fetos con crecimiento adecuado para la edad gestacional, creando valores de referencia poblacionales. El **artículo 2** evalúa el comportamiento longitudinal del *strain* del ventrículo izquierdo (tanto global como segmentario) en fetos con restricción del crecimiento y lo compara con el de fetos con crecimiento adecuado para la edad gestacional, con la finalidad de evaluar cómo afecta a este parámetro la insuficiencia placentaria. Finalmente, el **artículo 3** analiza la deformación longitudinal del VI fetal entre los diferentes grados de severidad de fetos con restricción, clasificados según la evaluación hemodinámica con flujometría Doppler.



## 5.1 Estudio 1

### **Gestational Age-Adjusted Reference Ranges for Fetal Left Ventricle Longitudinal Strain by Automated Cardiac Motion Quantification between 24 and 37 Weeks' Gestation**

Domínguez-Gallardo C, Ginjaume-Garcia N, Ullmo J, Trilla C, Medina MC, Vazquez A, Cruz-Lemini M, Llurba E

*Fetal Diagnosis and Therapy*. 2022;49(7-8):311–20.

Doi: 10.1159/000527120

**Estado:** Publicado

**Factor de impacto:** 2.208

**Cuartil:** 2

## Gestational Age-Adjusted Reference Ranges for Fetal Left Ventricle Longitudinal Strain by Automated Cardiac Motion Quantification between 24 and 37 Weeks' Gestation

Carla Domínguez-Gallardo<sup>a, b, c</sup> Nuria Ginjaume-García<sup>a, b</sup> Johana Ullmo<sup>a, b, c</sup>

Cristina Trilla<sup>a, b, c, d</sup> María Carmen Medina<sup>a, b, c</sup> Ana Vázquez<sup>e</sup>

Mónica Cruz-Lemini<sup>a, b, c, d</sup> Elisa Llurba<sup>a, b, c, d</sup>

<sup>a</sup>Obstetrics and Gynecology Department, Santa Creu i Sant Pau Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>b</sup>Women and Perinatal Health Research Group, Sant Pau Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain; <sup>c</sup>Maternal and Child Health and Development Network (SAMID), RD16/0022, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; <sup>d</sup>Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin Network (RICORS, RD21/0012/0001), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; <sup>e</sup>Applied Statistics Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

### Mini Summary

What does this study add to current knowledge?

- This is the first study providing fetal left ventricle longitudinal strain evaluated by aCMQ-QLab software throughout pregnancy, providing mean, 5th and 95th centiles, and equations for calculation of Z-scores, assessing its reproducibility, using a prospective well-defined population, showing good feasibility and reproducibility.

What are the main clinical implications?

- Since it is becoming increasingly important to assess fetal cardiac function in an easy and reproducible manner, a lot of interest is focused on 2D speckle tracking techniques. aCMQ-QLab is the most commonly used software postnatally to evaluate cardiac strain. Its application in fetal echocardiography could provide more information regarding fetal cardiac function assessment, be introduced as another speckle tracking technique in research practice, and hopefully, in the near future, it could be used in clinical practice, allowing longitudinal surveillance of strain without intervendor variability, aiding in follow-up of fetal cardiac conditions before and after birth.

### Keywords

Echocardiography · Prenatal diagnosis · 2D speckle tracking · Strain · Reproducibility · aCMQ-QLab

### Abstract

**Introduction:** The objective of this study was to construct gestational age (GA) based reference values for left ventricle (LV) longitudinal strain in normal fetuses, between 24 and 37 weeks' gestation, assessing its feasibility and reproducibility

with automated cardiac motion quantification software (aCMQ-QLab), which is widely used in postnatal echocardiography. **Methods:** This prospective study included healthy gravid women with singleton pregnancies and no evidence of fetal structural cardiovascular disease. Fetal echocardiographies were performed between 24 and 37 GA. 2D four-chamber view clips were recorded and LV longitudinal strain was analyzed offline. Intra- and interobserver reproducibility between 2 independent observers was evaluated by intra-class correlation coefficients (ICC) and Bland-Altman scatter-plots. Regression analysis was used to determine GA adjusted reference ranges and construct nomograms. **Results:** LV longitudinal strain measurements were feasible in 95.4% of acquisitions. 435 clips were obtained. Intra- and interobserver ICC were 0.998 (95% CI 0.997–0.999) and 0.991 (95% CI 0.984–0.995), respectively. The global longitudinal strain and the middle and apical LV segments showed progressive decline as GA advanced, whereas the basal segments remained stable. **Conclusions:** Assessment of LV longitudinal strain by aCMQ-QLab is feasible, reproducible, and within normal ranges. Our results offer more information regarding fetal cardiac function assessment with 2D speckle tracking techniques, aiding in the introduction of this software into research practice, encouraging the realization of more studies, and probably helping in its future use in clinical practice, allowing longitudinal surveillance of strain without intervendor variability and aiding in follow-up of fetal cardiac conditions before and after birth, as it is the most commonly used software postnatally.

© 2022 S. Karger AG, Basel

## Introduction

There are well-established criteria that allow structural analysis of the fetal heart to be easily performed, but it is becoming increasingly important to assess fetal cardiac function in order to study and follow up some fetal conditions [1–5]. One of the goals of fetal echocardiography research has been the identification of fetal cardiovascular parameters that could aid with prenatal detection and monitoring of cardiac dysfunction [6]. Adult echocardiographic imaging technologies have considerably developed in the last decades, and new methods are now available. Although implementation of these technologies in fetuses still remains unclear and more studies are needed, these advances show promising results that may help in the monitoring or diagnosis of some fetal conditions [1, 7–9].

One example of these techniques is quantification of fetal myocardial deformation based on 2D speckle track-

ing echocardiography (2D-STE) [10]. 2D-STE is a new ultrasound-based tool, first described in adults in 2004 [11, 12], for examining myocardial deformation by measuring strain. It consists of identifying speckle patterns of the myocardium in grayscale images to derive strain values [13]. It requires offline analysis and post-processing and gives information about myocardial contractility and relationship with neighboring segments, which cannot be obtained by other conventional techniques [1, 14]. Myocardial deformation evaluated with 2D-STE has been demonstrated to detect cardiac dysfunction in adults in a very sensitive way [15–17]; however, its relevancy in the fetal heart is challenging due to several factors like its small size, the restricted physical access to the fetus, a high heart rate, and lack of availability of fetal ECG recording [9]. Another limitation is post-processing and offline analysis.

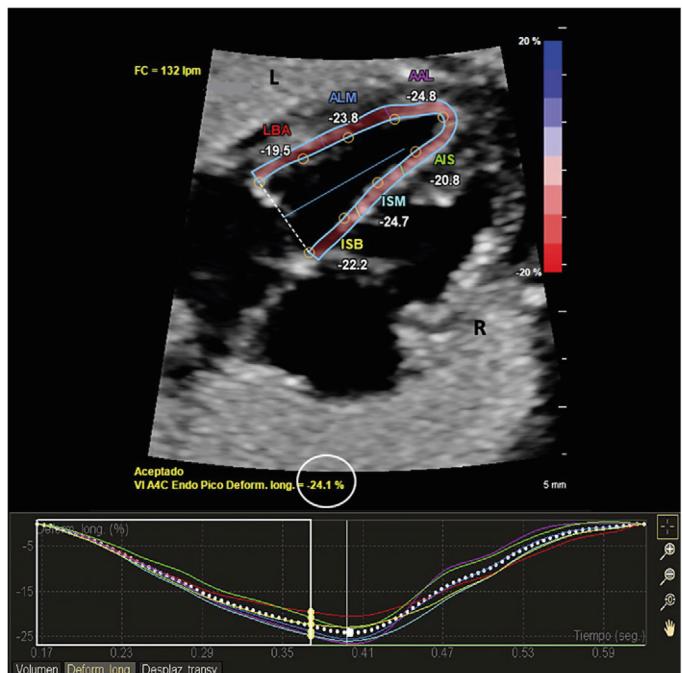
Currently available software tools were designed for the adult heart and adapted to the fetal heart, with results using different commercial software not fully comparable [12, 13]. Despite these inconveniences, some fetal studies have published myocardial deformation analyses using these. Calculation of strain from fetal images has been reported as feasible, and various studies confirmed adequate reproducibility [14, 18–20]. Unfortunately, results differ depending on acquisition methodology, ultrasound equipment, and software used [13, 21, 22]. Despite standardization of ultrasound settings and acquisition protocols, software packages may have different algorithms, also leading to different results [13, 22, 23].

The objective of this study was to construct gestational age (GA) based reference values for left ventricle (LV) longitudinal strain in normal fetuses, between 24 and 37 weeks' gestation, assessing its feasibility and reproducibility with a novel 2D speckle tracking software, automated cardiac motion quantification software (aCMQ-QLab) by Philips, which is the most commonly used software in postnatal echocardiography.

## Methods

### Study Population

Our study population included prospectively enrolled healthy gravid women with singleton pregnancies and no evidence of fetal structural cardiovascular disease who attended the Maternal-Fetal Medicine Department at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona, Spain, from June 2018 to March 2020. All patients had a normal second trimester complete anatomical scan, in order to exclude any anomaly. Patients with maternal age below 18 years, twin pregnancy, pathological uterine artery Doppler at 20 weeks [24], structural or chromosomal anomalies, and maternal diseases that could significantly affect the fetal heart were excluded. The



**Fig. 1.** Strain analysis with aCMQ-QLab by Philips. The software automatically traces movement of the delineated left ventricular myocardium throughout the cardiac cycle and provides LV GLO (circled), as well as measurements for the individual segments. From left-to-right: basal segment of LV wall (BAL), middle segment of LV wall (MAL), apical segment of LV wall (AAL), basal interventricular septum (BIS), middle interventricular septum (MIS), and apical interventricular septum (AIS). FC, fetal heart rate; R, right; L, left.

study protocol (IIBSP-CMQ-2017-99) was reviewed and approved by our hospital's Ethics Committee, and written informed consent was provided by all patients.

GA was calculated in all pregnancies based on crown-rump length at first trimester ultrasound [25]. Data such as maternal age at inclusion, race, parity, and BMI were recorded. During pregnancy, data were collected in order to exclude any pregnancy-related conditions associated with remodeling of the fetal heart (i.e., preeclampsia, gestational diabetes, intrauterine growth restriction). These women were excluded from the construction of normal ranges. After delivery, perinatal outcomes such as GA at delivery, mode of delivery, birth weight, birth weight centile, Apgar score, and neonatal outcomes were recorded.

#### Ultrasound Acquisition

Four echocardiographies were initially scheduled by the patient, every 4 weeks, from 24 to 38 weeks of gestation. Images were acquired using EPIQ 7W and Affiniti 70 G (Philips Healthcare, Andover) ultrasound systems. A sector probe at 9-MHz (C9-2, Philips Medical Systems, Andover) was used to obtain a 4-chamber view of the fetal heart. Image acquisition was performed by two specialized obstetricians with experience in fetal cardiology imaging. In order to use stringent criteria for ultrasound acquisition, we followed recommendations previously published [26], which differ slightly from adult-based recommendations [27]:

- Image acquisition: >80 Hz fps. Image size was adjusted to fill more than half of the ultrasound screen.
- Image quality: gain was decreased, and dynamic range adjusted to obtain a more black-and-white image, which allows better differentiation between the endocardial border and the ventricular chamber blood pool. The online supplementary Figure S1 (see [www.karger.com/doi/10.1159/000527120](http://www.karger.com/doi/10.1159/000527120) for all online suppl. material) shows images before and after settings were adjusted to optimize image quality.
- Clip acquisition was performed in the absence of fetal or maternal breathing movements.
- Orientation of the fetal heart: 4-chamber view clips were acquired with an oblique or perpendicular fetal cardiac apex in order to improve vision of endocardial borders.

Once all these settings were achieved, a 2D cineloop clip that included 3 or 4 cardiac cycles was recorded, saved with DICOM format, and exported for offline analysis by aCMQ-QLab software.

#### Analysis Protocol

2D clips were analyzed using aCMQ-QLab (Philips Medical Systems, Andover) as shown in the online supplementary video. First, the cardiac cycle was manually determined since there was no fetal electrocardiogram. We selected one heart cycle, from the end of diastole to the next end diastole, from mitral closure to the next mitral closure. Second, the LV outflow tract was identified in

**Table 1.** Basic characteristics of the study population ( $n = 152$ )

Variable	Value
Clinical characteristics	
Maternal age, years	33±5
Caucasian	71.7 (108)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.5±3.1
Nulliparity	74.3 (113)
Pregnancy outcome	
GA at delivery, weeks	39.6±1.0
Vaginal delivery	80.9 (123)
Birth weight, g	3,330±345
Birth weight centile	43±26

Data shown as mean±standard deviation, or percentage (n).

the 2D image in order to determine end-systole (aortic valve closure) before opening of the mitral valve. Third, the LV 4-chamber view at end-diastole was identified and the three points required for analysis were marked manually (basal interventricular septum (BIS), basal segment of LV wall (BAL), and LV apex). Next, the software detected the endocardial borders of the heart chamber and automatically traced the LV endocardium and its region of interest from the endocardial boundary to the epicardial boundary, measuring the width of the endocardium and myocardium. Tracking quality was evaluated with visual control and corrected manually if required, to optimize the measurement.

The software then analyzed LV strain as a measurement of the difference of endocardium's length from basal segments to apical segments, between systole and diastole ([end-systolic length/end-diastolic length]/end-diastolic length), resulting in a negative number, and also provided a segmental and global longitudinal strain (GLO) curve, and individual values for the following six segments: BIS, middle interventricular septum, apical interventricular septum, BAL, middle segment of LV wall, and apical segment of LV wall (shown in Fig. 1). As strain values result in a negative number, when the value increases it reflects poorer contractility. The software also provides an estimated LV end-diastolic volume, end-systolic volume, and ejection fraction (EF).

#### Reproducibility Study and Analysis

Offline analysis of 40 fetal clips was carried out three times by the same operator (C.D.) to obtain intra-observer reliability, and for interobserver reliability, two independent operators (C.D. and N.G.) performed the clip acquisition and offline analysis. IBM SPSS Statistics 26 statistical package (IBM Corp, USA) and MedCalc 8.0 (MedCalc Software Ltd.) were used for data analysis. Intra-observer and interobserver reproducibility was calculated using intraclass correlation coefficients (ICC) with 95% confidence intervals (95% CI) and Bland-Altman scatterplots.  $p$  values below 0.05 were considered statistically significant for all tests performed.

#### Construction of Reference Ranges

For this study, modeling of the variables of interest with regard to GA was carried out following methodology described by Royston and Wright [28]. First, the normal distribution of the variables of interest was analyzed. In case the variable did not follow a

normal distribution, a logarithmic transformation was performed as appropriate. The pattern of different interest variables throughout GA suggests that models considered were equations of up to a third degree of GA. Modeling was performed, both for mean and standard deviation (SD), to determine which was the best model using the backward selection method. Z-scores [(measurement - mean)/(SD)] were created. If these followed a normal distribution, then the model was considered valid. The normal distribution of Z-scores was checked using the Shapiro-Wilk test. Modeling takes into account patients have more than one measurement. The significance level was set at 0.05 in all tests. Analysis was performed using the software SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## Results

### Basic Characteristics of the Study Population

Characteristics of the study population are reported in Table 1. A total of 201 healthy women were initially included in this study. Twenty-three patients were lost to follow-up due to the SARS-CoV-2 pandemic that started in March 2020, which required pausing the study. Twenty-six cases were excluded (1 preeclampsia, 4 preterm deliveries, 10 gestational diabetes and 11 low birth weights). 152 patients were finally included, with a mean of  $2.5 \pm 1.1$  measurements per patient between 24 and 37 weeks of pregnancy. Most pregnant women were Caucasian and nulliparous, with a mean maternal age of 33 years. The GA at delivery was 39 weeks, with 64.5% ( $n = 98$ ) spontaneous vaginal deliveries and a mean birth weight of 3,330 g.

A total of 435 clips were obtained for analysis, from 24 to 37 weeks of pregnancy. The number of measurements per gestational week is shown in online suppl. Table S1. Distribution of orientation of the fetal heart in the clips was 31% apex oblique-up, 36% apex oblique-down, 12% apex-down, 10% apex-up, and 10% perpendicular apex. Strain measurements were feasible in 95.4% of acquisitions. Proper acquisition could not be performed in 20 clips due to fetal position or maternal adiposity. The mean frame rate was 106 fps.

#### Reproducibility

Regarding intra- and interobserver reliability, 40 clips were selected. The mean GA at scan was  $30.1 \pm 4.1$  weeks; the mean frame rate was  $101.5 \pm 13.6$  frames per second, and the average time for 2D-strain analysis was  $2.36 \pm 0.57$  min per fetus.

The intra-observer ICC for LV GLO was 0.998 (95% CI 0.997–0.999) and was also above 0.900 for all individual segments. Interobserver ICC for GLO also showed high reliability, with 0.991 (95% CI 0.984–0.995), although individual segments did not perform as well. End-

**Table 2.** Intra- and interobserver reliability of fetal left ventricular cardiac strain obtained by aCMQ-QLab

	Intra-observer agreement	Interobserver agreement
GLO	0.998 (0.997–0.999)	0.991 (0.984–0.995)
BIS	0.993 (0.988–0.996)	0.810 (0.613–0.903)
MIS	0.995 (0.991–0.997)	0.706 (0.447–0.844)
AIS	0.988 (0.980–0.993)	0.605 (0.258–0.790)
BAL	0.997 (0.995–0.998)	0.573 (0.186–0.776)
MAL	0.993 (0.988–0.996)	0.845 (0.707–0.918)
AAL	0.987 (0.978–0.993)	0.762 (0.549–0.874)
EDV	0.910 (0.839–0.951)	0.955 (0.916–0.976)
ESV	0.861 (0.769–0.921)	0.933 (0.874–0.965)
EF	0.948 (0.915–0.970)	0.836 (0.675–0.915)

Data shown as ICC (95% confidence interval). BIS, basal interventricular septum; MIS, middle interventricular septum; AIS, apical interventricular septum; BAL, basal segment of LV wall; MAL, middle segment of left ventricle wall; AAL, apical segment of left ventricle wall; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; EF, ejection fraction.

**Table 3.** Regression equations for left ventricular fetal strain parameters obtained by aCMQ-QLab

Strain parameter	Mean	SD
Log(-GLO)	3.2189 + (−0.0057 × GA)	0.0614
BIS	−19.6894	2.9687
Log(-MIS)	3.1823 + (−0.0088 × GA)	0.1540
Log(-AIS)	3.4420 + (−0.0069 × GA)	0.1072
Log(-BAL)	2.7997	0.2227
MAL	−27.8268 + (0.2341 × GA)	8.1072 + (−0.0873 × GA)
Log(-AAL)	3.5190 + (−0.0077 × GA)	0.1379
Log(EF)	3.5560 + (0.0418 × GA) + (−0.0008 × GA <sup>2</sup> )	0.0511

SD, standard deviation; GLO, global longitudinal strain; GA, gestational age; BIS, basal interventricular septum strain; MIS, middle interventricular septum strain; AIS, apical interventricular septum strain; BAL, basal segment of left ventricle wall strain; MAL, middle segment of left ventricle wall strain; AAL, apical segment of left ventricle wall strain; EF, ejection fraction.

diastolic volume, end-systolic volume, and EF showed good intra-observer reliability (0.910 [95% CI 0.839–0.951]; 0.861 [95% CI 0.769–0.921]; and 0.948 [95% CI 0.915–0.970], respectively) and interobserver reliability (0.955 [95% CI 0.916–0.976]; 0.933 [95% CI 0.874–0.965]; and 0.836 [95% CI 0.675–0.915], respectively). All these results are shown in Table 2. The Bland-Altman plot of the difference versus the mean between observers is presented as online suppl. Figure S2.

### Reference Ranges

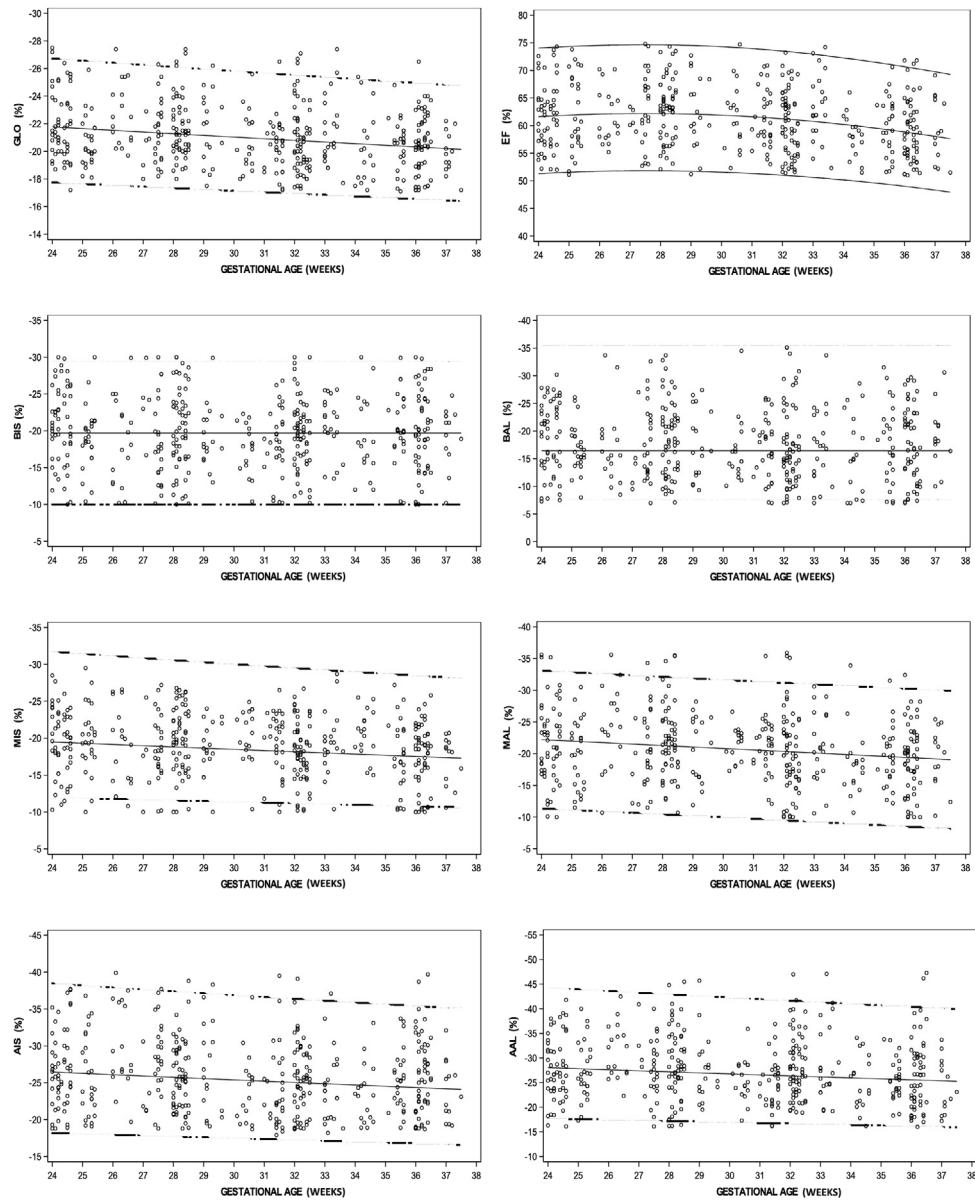
Regression equations representing relationships between studied strain parameters and GA are shown in Table 3. The best model for most parameters was a first-degree polynomial, except for the EF, which was best modeled by a second-degree polynomial, and BIS and BAL, which were constant across GA. Values for the 5th, 50th, and 95th percentiles at each week of gestation are included in online supplementary Table S2. Figure 2 shows scatterplots of LV longitudinal strain parameters and the EF, with the 50th, 5th, and 95th centile lines, plotted against GA. GLO showed progressive decline as GA advanced. The middle and apical segments also showed similar behavior, whereas the basal segments remained stable throughout pregnancy. Regional strain showed higher values in the apical segments when compared with the middle and basal segments.

### Discussion

The objective of this study was to evaluate whether aCMQ-QLab software could be introduced as a new 2D-STE tool in fetal LV strain evaluation, to assess its feasibility and reproducibility, and to perform longitudinal fetal follow-up in order to understand fetal LV longitudinal strain behavior throughout gestation and provide reference values adjusted to GA. aCMQ-QLab is the most commonly used software postnatally; therefore, we consider it would be important to use the same software for fetal and postnatal evaluation, which could allow longitudinal surveillance of strain without intervendor variability, aiding in follow-up of fetal cardiac conditions before and after birth.

To our knowledge, this is the first study providing fetal LV longitudinal strain evaluated by this software throughout pregnancy, providing mean, 5th and 95th centiles, and equations for calculation of Z-scores, assessing its reproducibility, and using a prospective well-defined population. Our results show good feasibility and reproducibility, similar to other 2D-STE studies previously published [14, 19, 20]. While evaluation of fetal cardiac function with 2D-STE has some benefits when compared with Doppler-based echocardiography, it remains necessary to achieve a high image resolution of the recordings and good image quality, in order to achieve reliable measurements, as other groups have reported [26, 29, 30].

Some previous published fetal strain results evaluate strain with different software, different acquisition protocols, and different ultrasound equipment as shown in Ta-



(For legend see next page.)

ble 4 [13, 14, 19, 20, 22, 23, 30–46], and results are often discordant and not fully comparable [12, 13, 43], similar to what happens in adult assessment [47–50]. This inter-vendor variability may be due to different technical bases of software packages, different frame rates, and the need for an offline analysis, which is not user independent, and where the user must modify and place the tracking points.

Our study has various strengths. We standardized criteria and established a strict protocol for acquisition and

post-processing for 2D fetal LV strain obtained by aCMQ-QLab, with evaluation of LV GLO strain being feasible in most cases. We recorded high frame rate acquisitions with very high temporal resolution and manual cardiac cycle onset indication and used strict criteria to assess the quality of the images.

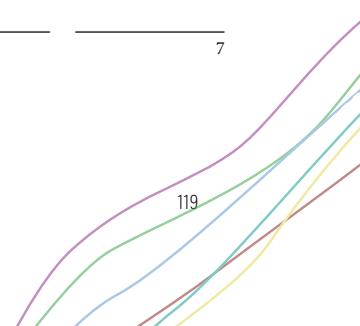
We demonstrate good intra- and interobserver reproducibility, higher than other studies reported in the fetal heart [14, 20], showing that it is possible to assess fetal

**Table 4.** Comparison between published GLO values for the fetal LV

Author	Year	Number patients	Number clips	GA, weeks	Ultrasound machine	Analysis program	Mean frame rate
Dominguez-Gallardo et al. (current study)	2022	152	435	24–37	Philips	aCMQ-Qlab	106
Di Salvo et al. [19]	2008	100	100	20–32	GE	AFI	NR
Barker et al. [33]	2009	33	33	17–38	Siemens	VVI	30
Van Mieghem et al. [34]	2010	59	59	16–36	GE	VVI	NR
Willruth et al. [32]	2011	150	150	13–39	Siemens	Syngo US Workplace	111
Matsui et al. [52]	2012	124	124	14–39	Siemens	VVI	79
Kapusta et al. [36]	2012	75	75	20–24	GE	EchoPAC	132
Zuo et al. [37]	2012	20	20	35–40	Siemens	VVI	NR
Ishii et al. [38]	2012	81	81	19–42	Siemens, Philips	VVI	30
Germanakis et al. [39]	2012	144	144	14–39	Siemens	VVI	77
Kapusta et al. [40]	2013	44	44	30–34	GE	EchoPAC	114
Truong et al. [41]	2013	54	54	15–38	Siemens, Philips	VVI	30
Brooks et al. [42]	2014	48	48	19–39	Philips, GE, Siemens	VVI	30
Fan et al. [43]	2014	40	40	33	Siemens	VVI	30
Crispi et al. [9]	2014	37	37	32	GE, Siemens	EchoPAC	102
Maskatia et al. [20]	2016	60	272	20–38	GE	EchoPAC	152
Enzensberger et al. [30]	2017	101	101	17–39	Toshiba	WMT TestDriver	30
DeVore et al. [21]	2018	200	200	20–40	GE	TomTec	NR
Alsolai et al. [45]	2018	276	276	36–40	Siemens	VVI	80
Meister et al. [22]	2020	101	101	17–39	Toshiba	TomTec	26

SD, standard deviation; NR, not reported; AFI, automated functional imaging; VVI, velocity vector imaging.

**Fig. 2.** Scatterplots of fetal LV longitudinal strain parameters and EF obtained by aCMQ-QLab, plotted against GA. Lines shown are estimated 5th, 50th, and 95th centiles. GLO, global longitudinal strain; BIS, basal interventricular septum; MIS, middle interventricular septum; AIS, apical interventricular septum; BAL, basal segment of LV wall; MAL, middle segment of LV wall; AAL, apical segment of LV wall; EF, ejection fraction.



cardiac deformation by aCMQ-QLab in a fast and reproducible manner, when using stringent methodology. Our results are also consistent with those published postnatally [27, 29, 51], which show that it may be possible to use this software for evaluation of LV fetal longitudinal strain with angle-independent fetal heart orientation, which provides great advantages when assessing fetal cardiac function.

Our results showed that the GLO LV strain showed progressive decline as GA advances. This finding was similar to other previous longitudinal published studies [42, 44, 52]. It could be explained by fetal heart changes that occur throughout gestation; for example, the increase in the afterload of the right ventricle due to the changes and maturation suffered in the placenta and also the fetal ductus arteriosus restriction. All these facts suppose an increase in LV's preload because of the increased pulmonary venous return and pulmonary artery blood flow [53]. There are also other maturity changes observed in the fetal heart throughout gestation: increases the myocardial water and decreases the calcium intake in the sarcoplasmic reticulum, which could explain the decrease in strain rate values [54].

On the other hand, there are other longitudinal [20, 37, 38] and cross sectional [31, 45] published studies that showed stable LV strain throughout pregnancy. These differences may be due to the lower frame rate reported in some of these studies [30] and the different software packages used.

We must also acknowledge this study's limitations. First, it is unlikely these results can be transferred to other software vendors since, as mentioned before, commercial software has been found to provide different results due to different algorithms used [13, 22, 47–49, 55]. Another important limitation is that our study only analyses LV fetal measurements since, at this moment, this novel software only contemplates analysis of the LV, although studies are being conducted to validate evaluation of the right ventricle (RV); however, this is a limitation of the software used, and not of the study itself. This would limit the clinical applications this software may have for specific fetal conditions in which the main interest lies in RV evaluation. Finally, our research only assessed longitudinal strain in a four-chamber view, which is the only evaluation validated by aCMQ-QLab. Despite longitudinal myocardial fibers being the first affected in most cardiac conditions, it is important to bear in mind that axial and circumferential myocardial fibers ideally should also be evaluated, which is a limitation of fetal heart evaluation itself.

In conclusion, our study demonstrated that assessment of global and regional LV longitudinal strain by aCMQ-QLab is feasible and reproducible. We provide reference ranges adjusted by the GA of the software most currently used in postnatal evaluation, and therefore, it may help to eliminate variations given when evaluating the same parameter with different ultrasound equipment or software [43, 55]. Our study also provides more information regarding the fetal cardiac function assessment, aiding in the introduction of this software in research, encouraging the realization of more studies, and probably helping for future use in clinical practice, allowing longitudinal surveillance of strain without intervendor variability by aiding in follow-up of fetal cardiac conditions before and after birth. Further studies are required to determine under which conditions aCMQ-QLab may be applied to the fetal heart.

### Acknowledgments

The authors are grateful to Philips Medical Systems for providing the aCMQ-QLab software to perform this study and would like to thank the following individuals for their aid in collecting data: Antonio Fernandez, Irene Riber, Obdulia Alejos, and Juan Parra. Review of data provided by Ignasi Gich from Sant Pau University Hospital was greatly appreciated. Finally, the authors would wish to extend their gratitude to all the patients that gave them the opportunity to perform this project.

### Statement of Ethics

This study protocol was reviewed and approved by our Hospital de la Santa Creu i Sant Pau's Ethics Committee (approval number IIBSP-CMQ-2017-99), and written informed consent was provided by all patients.

### Conflict of Interest Statement

No conflict of interest was reported by the authors.

### Funding Sources

Dr. Cruz-Lemini is supported by Juan Rodés contract JIR19/00047, Instituto de Salud Carlos III – Spanish Ministry of Health. This work was supported by the Maternal and Child Health and Development Network (SAMID, RD16/0022/0015), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, the Spanish Clinical Research and Clinical Trials Platform, SCReN (Spanish Clinical Research Network), funded by the ISCIII-General Subdirecione for Evaluation and Promotion of Research, through project

PT13/0002/0028, integrated in the 2013-2016R + D + I State Plan and co-financed by the European Regional Development Fund (FEDER); and by the Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin Network (RICORS, RD21/0012/0001), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, funded by the Recovery, Transformation and Resilience Plan 2017-2020, ISCIII, and by the European Union – Next Generation EU. Funding sources had no involvement in study design, collection, analysis, and interpretation of data, or in the writing of this manuscript.

### Author Contributions

Elisa Llurba conceived the study and protocol; Carla Domínguez-Gallardo contributed in study design and protocol creation. Carla Domínguez-Gallardo, Nuria Ginjaume-García, Johana Ullmo, Cristina Trilla, María Carmen Medina, Mónica Cruz-Lemini, and Elisa Llurba contributed in patient inclusion and ultrasound

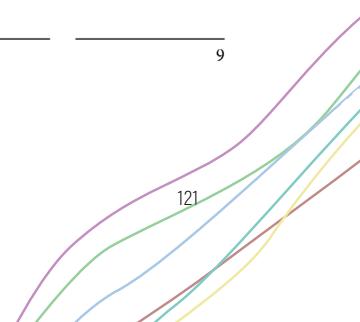
assessment; Mónica Cruz-Lemini supervised image acquisition and strain analysis criteria. Carla Domínguez-Gallardo and Nuria Ginjaume-García performed strain analysis of all fetal clips and interpretation of the data. Ana Vázquez, Mónica Cruz-Lemini, Carla Domínguez-Gallardo, and Elisa Llurba performed statistical analysis and interpretation of the data. All the authors contributed in drafting the work, gave final approval of the manuscript to be published, and agree to be accountable for all aspects, ensuring that questions related to accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

### Data Availability Statement

The data that support findings of this study are not publicly available due to their containing information that could compromise privacy of research participants but may be available upon request. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

### References

- 1 Crispí F, Gratacós E. Fetal cardiac function: technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):47-64.
- 2 Crispí F, Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M, Gratacós E. Ultrasound assessment of fetal cardiac function. *Australas J Ultrasound Med.* 2013;16(4):158-67.
- 3 Chambers Gurson S. Advances in fetal echocardiography: myocardial deformation analysis, cardiac MRI and three-dimensional printing. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(1):35-40.
- 4 Eckersley L, Hornberger LK. Cardiac function and dysfunction in the fetus. *Echocardiography.* 2017;34(12):1776-87.
- 5 Peixoto AB, Bravo-Valenzuela NJ, Rocha LA, Araujo Júnior E. Spectral Doppler, tissue Doppler, and speckle-tracking echocardiography for the evaluation of fetal cardiac function: an update. *Radiol Bras.* 2021;54(2):99-106.
- 6 Tutschek B, Schmidt KG. Techniques for assessing cardiac output and fetal cardiac function. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Feb; 16(1):13-21.
- 7 Naujoks AA, Zielinsky P, Beltrame PA, Castagna RC, Petracco R, Busato A, et al. Myocardial tissue Doppler assessment of diastolic function in the growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):68-73.
- 8 Verburg BO, Jaddoe VVW, Wladimiroff JW, Hofman A, Witteman JCM, Steegers EAP. Fetal hemodynamic adaptive changes related to intrauterine growth: the Generation R Study. *Circulation.* 2008;117(5):649-59.
- 9 Crispí F, Bijnens B, Sepulveda-Swatson E, Cruz-Lemini M, Rojas-Benavente J, González-Tendero A, et al. Postsystolic shortening by myocardial deformation imaging as a sign of cardiac adaptation to pressure overload in fetal growth restriction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(5):781-7.
- 10 Amundsen BH, Crosby J, Steen PA, Torp H, Sørldahl SA, Steylen A. Regional myocardial long-axis strain and strain rate measured by different tissue Doppler and speckle tracking echocardiography methods: a comparison with tagged magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):229-37.
- 11 Leitman M, Lysansky P, Sidenko S, Shi V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-A novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(10):1021-9.
- 12 Day TG, Charakida M, Simpson JM. Using speckle-tracking echocardiography to assess fetal myocardial deformation: are we there yet? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(5):575-81.
- 13 Köster HA, Hammer K, Braun J, Oelmeier de Murcia K, Möllers M, Klockenbusch W, et al. Comparison of strain and dyssynchrony measurements in fetal two-dimensional speckle tracking echocardiography using Philips and TomTec. *J Perinat Med.* 2020; 48(3):266-73.
- 14 Crispí F, Sepulveda-Swatson E, Cruz-Lemini M, Rojas-Benavente J, García-Posada R, Domínguez JM, et al. Feasibility and reproducibility of a standard protocol for 2D speckle tracking and tissue doppler-based strain and strain rate analysis of the fetal heart. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):96-108.
- 15 Al Saikhan L, Park C, Hardy R, Hughes A. Prognostic implications of left ventricular strain by speckle-tracking echocardiography in the general population: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:229-51.
- 16 Dragulescu SI, Streian C, Mourtada A. Assessment of left ventricular function by echocardiography. *Rev Roum Med Intern.* 1981; 19(3):235-40.
- 17 Abou R, van der Bijl P, Bax JJ, Delgado V. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart.* 2020;106(18):1438-44.
- 18 Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, Pacileo G, Felicetti M, Ricci C, et al. Quantification of regional left and right ventricular longitudinal function in 75 normal fetuses using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2005;31(9):1159-62.
- 19 Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, Felicetti M, Castaldi B, Tartaglione A, et al. Two-dimensional strain to assess regional left and right ventricular longitudinal function in 100 normal foetuses. *Eur J Echocardiogr.* 2008; 9(6):754-6.
- 20 Maskatia SA, Pignatelli RH, Ayres NA, Altman CA, Sangi-Haghpeykar H, Lee W. Longitudinal changes and interobserver variability of systolic myocardial deformation values in a prospective cohort of healthy fetuses across gestation and after delivery. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):341-9.
- 21 DeVore GR, Klas B, Satou G, Sklansky M. Longitudinal annular systolic displacement compared to global strain in normal fetal hearts and those with cardiac abnormalities. *J Ultrasound Med.* 2018;37(5):1159-71.
- 22 Meister M, Axt-Fliedner R, Graupner O, Kuhn V, Wolter A, Götte M, et al. Atrial and ventricular deformation analysis in normal fetal hearts using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(9):699-710.
- 23 Rolf D, Schmidt R, Möllers M, Oelmeier de Murcia K, Braun J, Hammer K, et al. Assessment of strain and dyssynchrony in normal fetuses using speckle tracking echocardiography - comparison of three different ultrasound probes. *J Perinat Med.* 2018;46(9): 960-7.



- 24 Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):128-32.
- 25 Robinson HP, Sweet EM, Adam AH. The accuracy of radiological estimates of gestational age using early fetal crown-rump length measurements by ultrasound as a basis for comparison. *Br J Obstet Gynaecol*. 1979;86(7):525-8.
- 26 DeVore GR, Polanco B, Satou G, Sklansky M. Two-dimensional speckle tracking of the fetal heart: a practical step-by-step approach for the fetal sonologist. *J Ultrasound Med*. 2016; 35(8):1765-81.
- 27 Mirea O, Corici OM, Berceanu M, Donou I, Militaru C, Istratoae O. Variability of longitudinal strain measurements: levelling the playing field. *Acta Cardiol*. 2019;74(3):188-97.
- 28 Royston P, Wright EM. How to construct "normal ranges" for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998 Jan;11(1):30-8.
- 29 Blesberger H, Binder T. NON-invasive imaging: two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010;96(9):716-22.
- 30 Enzenberger C, Achterberg F, Graupner O, Wolter A, Herrmann J, Axt-Fleidner R. Wall-motion tracking in fetal echocardiography-Influence of frame rate on longitudinal strain analysis assessed by two-dimensional speckle tracking. *Echocardiography*. 2017;34(6):898-905.
- 31 Van Mieghem T, Giusca S, DeKoninck P, Gucciardo L, Doné E, Hindryckx A, et al. Prospective assessment of fetal cardiac function with speckle tracking in healthy fetuses and recipient fetuses of twin-to-twin transfusion syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(3):301-8.
- 32 Germanakos I, Matsui H, Gardiner HM. Myocardial strain abnormalities in fetal congenital heart disease assessed by speckle tracking echocardiography. *Fetal Diagn Ther*. 2012; 32(1-2):123-30.
- 33 Kapusta L, Mainzer G, Weiner Z, Deutsch L, Khoury A, Haddad S, et al. Second trimester ultrasound: reference values for two-dimensional speckle tracking-derived longitudinal strain, strain rate and time to peak deformation of the fetal heart. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(12):1333-41.
- 34 Zuo DM, Wang CH, Wang YH. Deformation of the left and right ventricular longitudinal myocardium in fetuses with umbilical cord around neck. *Chin Med J*. 2012;125(9):1608-13.
- 35 Ishii T, McElhinney DB, Harrild DM, Marcus EN, Sahn DJ, Truong U, et al. Circumferential and longitudinal ventricular strain in the normal human fetus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(1):105-11.
- 36 Germanakos I, Gardiner H. Assessment of fetal myocardial deformation using speckle tracking techniques. *Fetal Diagn Ther*. 2012; 32(1-2):39-46.
- 37 Kapusta L, Mainzer G, Weiner Z, Deutsch L, Khoury A, Haddad S, et al. Changes in fetal left and right ventricular strain mechanics during normal pregnancy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(10):1193-200.
- 38 Truong UT, Sun HY, Tacy TA. Myocardial deformation in the fetal single ventricle. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(1):57-63.
- 39 Brooks PA, Khoo NS, Hornberger LK. Systolic and diastolic function of the fetal single left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9): 972-7.
- 40 Fan X, Zhou Q, Zeng S, Zhou J, Peng Q, Zhang M, et al. Impaired fetal myocardial deformation in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2014;33(7):1171-7.
- 41 Patey O, Gatzoulis MA, Thilaganathan B, Carvalho JS. Perinatal changes in fetal ventricular geometry, myocardial performance, and cardiac function in normal term pregnancies. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(5): 485-5.
- 42 Alsolai AA, Bligh LN, Greer RM, Gooi A, Kumar S. Myocardial strain assessment using velocity vector imaging in normally grown fetuses at term. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(3):352-8.
- 43 van Oostrum NHM, de Vet CM, van der Woude DAA, Kemp HMC, Oei SG, van Laar JOEH. Fetal strain and strain rate during pregnancy measured with speckle tracking echocardiography: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;250:178-87.
- 44 Ta-Shma A, Perles Z, Gavri S, Golender J, Tarshansky S, Shlichter C, et al. Analysis of segmental and global function of the fetal heart using novel automatic functional imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):146-50.
- 45 Willruth AM, Geipel AK, Berg CT, Fimmers R, Gembruch UG. Comparison of global and regional right and left ventricular longitudinal peak systolic strain, strain rate and velocity in healthy fetuses using a novel feature tracking technique. *J Perinat Med*. 2011; 39(5):549-56.
- 46 Barker PCA, Houle H, Li JS, Miller S, Herlong JR, Camitta MGW. Global longitudinal cardiac strain and strain rate for assessment of fetal cardiac function: novel experience with velocity vector imaging. *Echocardiography*. 2009;26(1):28-36.
- 47 Farsalinos KE, Darabani AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10): 1171-e2.
- 48 de Waal K, Phad N. A comparison between Philips and Tomtec for left ventricular deformation and volume measurements in neonatal intensive care patients. *Echocardiography*. 2018;35(3):375-9.
- 49 van Everdingen WM, Maass AH, Vernooy K, Meine M, Allaart CP, De Lange FJ, et al. Comparison of strain parameters in dyssynchronous heart failure between speckle tracking echocardiography vendor systems. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15(1):25-16.
- 50 Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyanopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(5):417-21.
- 51 Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):789-93.
- 52 Matsui H, Germanakos I, Kulinskaya E, Gardiner HM. Temporal and spatial performance of vector velocity imaging in the human fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37(2):150-7.
- 53 Gardiner HM. Response of the fetal heart to changes in load: from hyperplasia to heart failure. *Heart*. 2005;91(7):871-3.
- 54 Nayler WG, Fassold E. Calcium accumulating and ATPase activity of cardiac sarcoplasmic reticulum before and after birth. *Cardiovasc Res*. 1977 May;11(3):231-7.
- 55 Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, Figueras F, Sitges M, Gómez O, Martínez JM, et al. Comparison of two different ultrasound systems for the evaluation of tissue doppler velocities in fetuses. *Fetal Diagn Ther*. 2016; 40(1):35-40.

## 5.2 Estudio 2

### Longitudinal Behavior of Left-Ventricular Strain in Fetal Growth Restriction

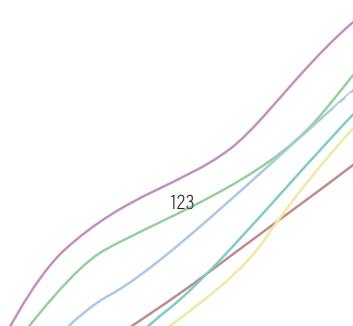
Domínguez-Gallardo C, Ginjaume-García N, Ullmo J, Fernández-Oliva A, Parra J, Vázquez A, Cruz-Lemini M, Llurba E.

*Diagnostics* 2023, 13,1252.  
Doi:10.3390/ diagnostics13071252

**Estado:** Publicado

**Factor de impacto:** 3.992

**Cuartil:** 2



Article

## Longitudinal Behavior of Left-Ventricular Strain in Fetal Growth Restriction

Carla Domínguez-Gallardo <sup>1,2</sup>, Nuria Ginjaume-García <sup>1,2</sup>, Johana Ullmo <sup>1,2</sup>, Antonio Fernández-Oliva <sup>1,2</sup>, Juan Parra <sup>1,2</sup>, Ana Vázquez <sup>3</sup>, Mónica Cruz-Lemini <sup>1,2,4,\*</sup> and Elisa Llurba <sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau-IIB Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, 08025 Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Women and Perinatal Health Research Group, Sant Pau Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau), 08025 Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Applied Statistics Department, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin Network (RICORS, RD21/0012/0001), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

\* Correspondence: mrcruzl@santpau.cat; Tel.: +34-935-337-041

**Abstract:** Fetal growth restriction (FGR) is associated with an increased risk of adverse outcomes resulting from adaptive cardiovascular changes in conditions of placental insufficiency, leading to cardiac deformation and dysfunction, which can be evaluated with 2D speckle tracking echocardiography (2D-STE). The aim of the present study was to evaluate whether reduced fetal growth is associated with cardiac left-ventricle (LV) dysfunction, using 2D-STE software widely used in postnatal echocardiography. A prospective longitudinal cohort study was performed, and global (GLO) and segmental LV longitudinal strain was measured offline and compared between FGR and appropriate-for-gestational-age (AGA) fetuses throughout gestation. All cases of FGR fetuses were paired 1:2 to AGA fetuses, and linear mixed model analysis was performed to compare behavior differences between groups throughout pregnancy. Our study shows LV fetal longitudinal strain in FGR and AGA fetuses differed upon diagnosis and behaved differently throughout gestation. FGR fetuses had lower LV strain values, both global and segmental, in comparison to AGA, suggesting subclinical cardiac dysfunction. Our study provides more data regarding fetal cardiac function in cases of placental dysfunction, as well as highlights the potential use of 2D-STE in the follow-up of cardiac function in these fetuses.

**Keywords:** fetal echocardiography; 2D speckle tracking; strain; small for gestational age; fetal growth restriction; aCMQ-QLab



**Citation:** Domínguez-Gallardo, C.; Ginjaume-García, N.; Ullmo, J.; Fernández-Oliva, A.; Parra, J.; Vázquez, A.; Cruz-Lemini, M.; Llurba, E. Longitudinal Behavior of Left-Ventricular Strain in Fetal Growth Restriction. *Diagnostics* **2023**, *13*, 1252. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071252>

Academic Editor: Bettina Blaumeiser

Received: 27 February 2023

Revised: 20 March 2023

Accepted: 25 March 2023

Published: 27 March 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

Small for gestational age (SGA) fetuses, defined as an estimated fetal weight (EFW) <10th percentile [1], should be distinguished between constitutional small fetuses, with better perinatal outcomes, and fetal growth restricted (FGR) fetuses, associated with signs of fetoplacental dysfunction and with worse perinatal outcomes. In order to perform this distinction, not only does estimated fetal weight (EFW) have to be calculated, but so does fetal growth centile (an EFW below the third percentile or between the third and 10th percentiles with Doppler compromise can be used diagnose FGR), uterine artery Doppler, umbilical artery Doppler, cerebroplacental ratio, and, if possible, maternal angiogenic factors [1].

It is widely reported that abnormal angiogenesis in the placenta can lead to the development of not only FGR, but also maternal preeclampsia (PE) [2], due to impaired remodeling of maternal spiral arteries and placental under perfusion. However, in the last few years, various reports have suggested that placenta-related complications due to angiogenic imbalance may be associated with fetal cardiac remodeling and subclinical

dysfunction [3–9], as well as a higher risk of congenital heart disease (CHD) [10–12]. These fetuses are then associated with poorer perinatal outcome, more prenatal death, severe intrapartum fetal distress, and perinatal brain injury [13]. A poorer long-term health outcome has also been described [8,14–19], along with impaired neurological and cognitive development, as well as endocrine and cardiovascular disease in adulthood.

All these facts emphasize the importance of performing good prenatal detection, as well as good pre- and postnatal follow-up of FGR fetuses, taking special interest in the evaluation of the fetal heart. Various ultrasound guidelines [20–22] and ultrasound tools are currently available to perform a complete fetal cardiac evaluation. For example, evaluation of cardiac morphometric parameters [23–26] and conventional Doppler [27,28] are the most globally used, although there are other studies that focused their interest on monitoring fetal cardiac diastolic and systolic function [29–33].

In the last few years, with the aim of improving fetal follow-up of FGR fetuses beyond EFW and Doppler assessment, several studies have defined echocardiography strategies to monitor fetal cardiac function and detect cardiac dysfunction in the early stages [6,7,14], with growing interest in 2D speckle tracking echocardiography (2D-STE). A novel ultrasound-based tool first described in adults in 2004 [34] for examining myocardial deformation by measuring strain, 2D-STE identifies speckle patterns of the myocardium to derive strain values, with less angle dependency than other conventional echocardiographic tools [35,36]. This offers advantages for fetal assessment. Fetal strain evaluated with 2D-STE has demonstrated good reproducibility and feasibility [37–41] with a well-defined step-by-step approach [41], and normal reference values for fetal LV strain have been previously published [41], which differ depending on the software or platform used [42–44], similar to what happens with other echocardiographic tools [45,46], limiting its current use to research but not clinical practice. 2D-STE has previously been described in FGR fetuses [47]; however, results were heterogeneous and, in some cases, contradictory.

The aims of our study were to assess the longitudinal behavior of fetal LV longitudinal strain in FGR fetuses, and to compare LV longitudinal strain values between FGR and AGA fetuses, so as to demonstrate cardiac dysfunction in FGR fetuses, using an automated 2D speckle tracking software (aCMQ-QLab) by Philips, which is the most commonly used software postnatally.

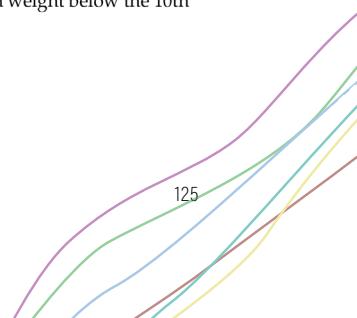
## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Population

Our study population included pregnant women with singleton pregnancies and no evidence of fetal structural cardiovascular disease, who attended the Maternal–Fetal Medicine Department at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona, Spain, from June 2018 to December 2021. We prospectively enrolled fetuses with an EFW <10th percentile [1] (FGR group) and appropriate for gestational age (AGA group), defined as estimated fetal weight above the 10th centile.

Gestational age (GA) was calculated in all pregnancies on the basis of the crown–rump length at first trimester ultrasound [48]. Estimated fetal weight and birth weight centiles were calculated using local reference curves [49]. Differentiation between SGA and FGR was performed following previously reported criteria [1]. All cases of FGR fetuses were paired 1:2 to AGA, according to the gestational age at evaluation.

Patients with maternal age below 18 years, twin pregnancy, structural or chromosomal anomalies, and maternal diseases that could significantly affect the fetal heart, were excluded. During pregnancy, information was collected in order to detect any pregnancy-related conditions associated with remodeling of the fetal heart (i.e., preeclampsia and gestational diabetes). Data such as maternal age at inclusion, race, parity, and BMI were recorded. After delivery, perinatal outcomes such as GA at delivery, mode of delivery, Apgar score, birth weight, birth weight percentile, and neonatal outcomes were recorded. We confirmed that all patients included in the FGR group had a birth weight below the 10th



percentile; otherwise, they were excluded from the study. Perinatal mortality was defined as either neonatal death up to the age of 28 days or intrauterine death [50].

The study protocol (IIBSP-CMQ-2017-99) was reviewed and approved by our hospital's Ethics Committee, and written informed consent was provided by all patients.

## 2.2. Ultrasound Acquisition

Images were acquired using the Affiniti 70G and EPIQ 7W (Philips Healthcare, Andover, MA, USA) ultrasound systems. Fetal routine follow-up was performed in all cases and consisted of fetal biometrics, fetal echocardiography, and Doppler parameters for the FGR group. Fetal echocardiography was performed in various examinations, from the day of inclusion to delivery. A 9 MHz sector probe (C9-2, Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) was used, and a four-chamber view of the fetal heart was obtained. Specialized obstetricians with experience in fetal cardiology imaging and placental dysfunction performed image acquisition. Stringent criteria for ultrasound acquisition were followed according to previously published recommendations [41]. Care was taken to optimize image quality and acquire images with >80 Hz frames per second (fps). Clip acquisition was performed in the absence of maternal or fetal movements.

## 2.3. Analysis Protocol

After evaluating clip quality, a clip that included three or four cardiac cycles was analyzed offline by aCMQ-QLab (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA). In order to manually determined the cardiac cycle, a previously published protocol was followed [41], selecting the endocardial LV border, tracing the LV endocardium, performing a visual check for tracking quality, and manually correcting if necessary.

Then, global longitudinal strain (GLO) and segmental strain values for the following six segments were automatically provided, as shown in Figure 1: basal interventricular septum (BIS), middle interventricular septum (MIS), apical interventricular septum (AIS), basal segment of left-ventricle wall (BAL), middle segment of left-ventricle wall (MAL), and apical segment of left-ventricle wall (AAL). The software also provides an estimated LV ejection fraction (EF), end-systolic volume (ESV), and end-diastolic volume (EDV).

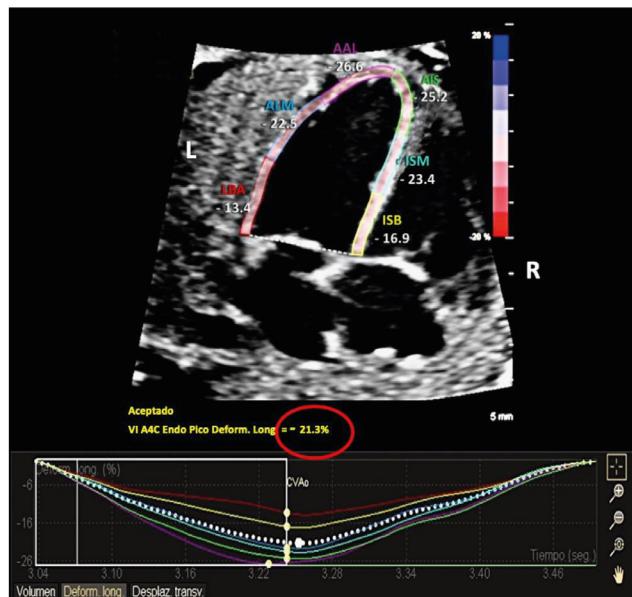
## 2.4. Statistical Analysis

All clips for FGR fetuses were paired 1:2 to AGA fetuses, according to GA at evaluation. Cases with at least two evaluations during pregnancy were included. All measurements of strain evaluation in FGR fetuses were normalized into Z-values, with a mean of 0 and standard deviation of 1, on the basis of previously published reference curves [41].

For the descriptive analysis, the IBM SPSS Statistics 26 statistical package was used. Variables studied were tested for a normal distribution using the Kolmogorov–Smirnov test. Comparisons between study groups were performed with Student's *t*-test or  $\chi^2$  test where appropriate, and results are presented as the mean  $\pm$  standard deviation (SD) or percentage (*n*).

For the longitudinal analysis, a linear mixed model was performed to compare the evolution of Z-value measurements between groups throughout GA, considering subject as the random effect. In all models, the explanatory variables were GA, study group, and the interaction between them. The estimated parameters for each model are presented, and the estimated means for each group throughout GA were plotted.

The significance level was set at 0.05 in all tests. Analysis was performed using SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).



**Figure 1.** Strain analysis with aCMQ-QLab by Philips. The software automatically delineated the left-ventricular myocardium, providing left-ventricle global longitudinal strain (red circle), as well as individual segment measurements; from left to right: basal segment of left-ventricle wall (LBA), middle segment of left-ventricle wall (ALM), apical segment of left-ventricle wall (AAL), basal interventricular septum (ISB), middle interventricular septum (ISM), and apical interventricular septum (AIS). L, left; R, right. Abbreviations differ from the manuscript, due to software language (Spanish).

### 3. Results

#### 3.1. Basic Characteristics of the Study Population

Characteristics of the study population are shown in Table 1. A total of 137 healthy women with AGA fetuses and 45 women with FGR fetuses were included in this study, with a mean gestational age at inclusion time of 30 weeks. Most pregnant women were Caucasian and nulliparous in both groups, with no significant differences in mean maternal age. Five women in the FGR group developed preeclampsia, whereas no cases were identified in the AGA group. As expected, there were differences between AGA and FGR fetuses in terms of GA at delivery (39 vs. 36 weeks, respectively,  $p < 0.001$ ), mode of delivery (81% vaginal delivery vs. 50%, respectively,  $p < 0.050$ ), and birth weight (3315 g vs. 2061 g, respectively,  $p < 0.001$ ). There was one fetal demise at 27 weeks in the FGR group, and no cases in the AGA group. There were four cases (two cases in both groups) for which delivery data were not available due to delivery in another hospital.

**Table 1.** Basic characteristics of the study population.

Variable	FGR (n = 45)	AGA (n = 137)	p-Value
Clinical characteristics			
Maternal age, years	34 ± 5	33 ± 5	0.551
Caucasian	80 (36)	72 (100)	>0.05
Body mass index at inclusion, kg/m <sup>2</sup>	24 ± 5.07	22 + 3.04	0.110
Nulliparity	60 (27)	75 (103)	>0.05
Pregnancy outcome			
Preeclampsia	11 (5)	0 (0)	<0.05
GA at delivery	36 ± 3	39 ± 1.03	0.001
Vaginal delivery	50 (23)	81 (111)	<0.05
Caesarean delivery	44 (20)	17 (24)	<0.05
Birth weight, g	2061 ± 619	3315 ± 338	0.001
Birth weight centile	2 ± 2	42 ± 25	0.001

Data are shown as the mean ± standard deviation or percentage (n).

### 3.2. Fetal Ultrasound Assessment

Longitudinal follow-up was performed in all 45 cases of FGR fetuses after inclusion day, with an average of 2.3 echocardiographies per case, obtaining a total of 107 clips: nine clips belonging to SGA fetuses, and 98 clips belonging to FGR fetuses. All cases were matched 1:2 with AGA clips according to GA at ultrasound scan (±1 week) (n = 214).

Strain measurements were feasible in 100% of acquisitions. Mean GA at ultrasound was 32 weeks (25–38) for both groups. As expected, mean EFW at evaluation differed between groups (2003 g in AGA group vs. 1506 g in FGR group, *p* < 0.001). The mean frame rate was 103 fps in both groups for 2D-STE acquisition.

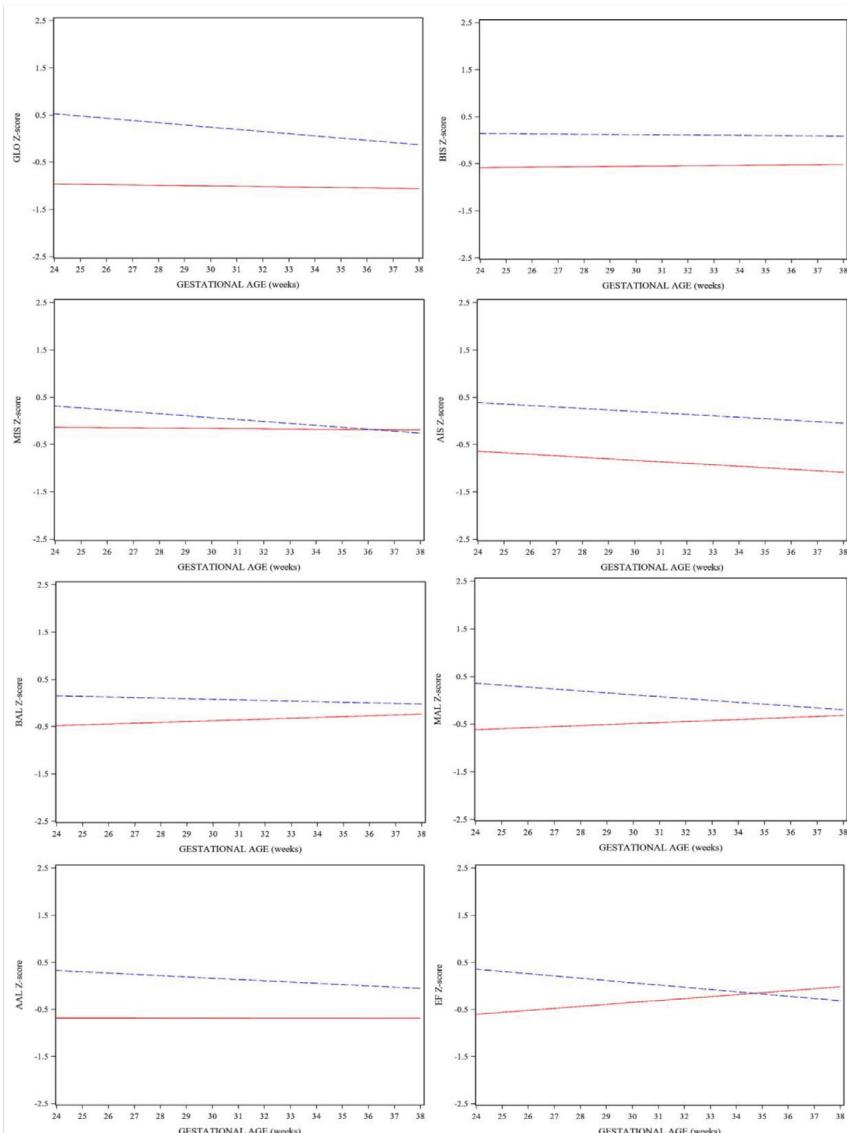
Results of the linear mixed model for repeated measurements of strain evaluation in FGR fetuses are shown in Table 2. Figure 2 shows the longitudinal behavior of LV strain Z-scores in both groups.

**Table 2.** Summary of linear mixed models for repeated measures of longitudinal strain values in FGR.

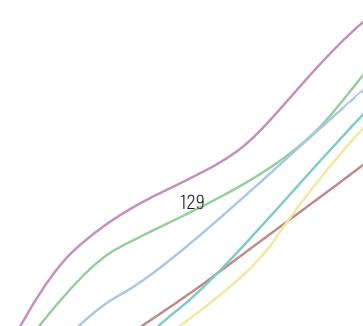
Variable	Group	Fixed			Random	
		Intercept (Z)	GA (Weeks) (Z)	GA (Weeks) (Z)	Intercept (SE)	Residual (SE)
GLO	−1.2147 (0.1228)	0.208 (0.049)	−0.0466 (0.0098)	0.0396 (0.0317)	0.0849	0.6668
BIS	−0.6659 (0.1325)	0.117 (0.0528)	−0.00385 (0.0112)	0.00852 (0.0356)	0.0681	0.8730
MIS	−0.1978 (0.1415)	0.03415 (0.0567)	−0.0409 (0.0112)	0.0368 (0.0360)	0.1231	0.8548
AIS	−1.033 (0.1399)	0.1753 (0.0568)	−0.0310 (0.0096)	−0.00068 (0.0317)	0.1947	0.6155
BAL	−0.4303 (0.1270)	0.0703 (0.0503)	−0.0125 (0.0117)	0.0298 (0.03644)	0.01195	0.9664
MAL	−0.5563 (0.1288)	0.0865 (0.0511)	−0.0399 (0.0113)	0.0613 (0.0357)	0.0417	0.8977
AAL	−0.8246 (0.0347)	0.1415 (0.0504)	−0.0272 (0.0110)	0.0270 (0.0347)	0.0491	0.8428
EF	−0.3457 (0.1382)	0.0304 (0.0553)	−0.0477 (0.0111)	0.0895 (0.0357)	0.1060	0.8495

The table shows the parameter estimation and standard error (SE). GA, gestational age; GLO, global longitudinal strain; BIS, basal interventricular septum; MIS, middle interventricular septum; AIS apical interventricular septum; BAL, basal segment of left-ventricle wall; MAL, middle segment of left-ventricle wall; AAL, apical segment of left-ventricle wall; EF, ejection fraction; Z, Z-score.

## RESULTADOS



**Figure 2.** Longitudinal behavior of strain parameters in FGR fetuses (red continuous line) compared to AGA fetuses (blue interrupted line). GLO, global longitudinal strain; BIS, basal interventricular septum; MIS, middle interventricular septum; AIS, apical interventricular septum; BAL, basal segment of left-ventricle wall; MAL, middle segment of left-ventricle wall; AAL, apical segment of left-ventricle wall; EF, ejection fraction.



FGR fetuses had a statistically significant lower LV GLO when compared to AGA fetuses ( $p < 0.001$ ) at first evaluation, and this persisted throughout gestation. All segments of LV strain showed similar results, except MIS, where no statistically significant differences were found ( $p = 0.163$ ) and values overlapped at the end of pregnancy.

Our results also showed differences in strain behavior between groups throughout gestation. AGA fetuses had the expected behavior when compared to previously published normal values [41], remaining stable or decreasing slightly as gestation progressed. In the AGA group, GLO, middle, and apical segments showed progressive decline as GA advanced, whereas the basal segments remained stable throughout gestation. FGR fetuses showed a stable behavior in GLO, BIS, MIS, and AAL segments, whereas BAL and MAL showed a progressive increase and AIS showed a progressive decline as gestational age advanced; however, none of these differences were statistically significant.

#### 4. Discussion

The objective of this study was to assess longitudinal behavior of fetal LV longitudinal strain in fetuses with an EFW <10th percentile, evaluated by automated 2D speckle tracking software (aCMQ-QLab) and to compare it with AGA fetuses, to demonstrate LV dysfunction in these fetuses throughout gestation.

Previously published studies proposed the use of several echocardiographic tools to evaluate fetal cardiac function [29–33], showing good results in the evaluation of cardiac dysfunction observed in FGR [5–7,9,14,51,52], but with technical limitations, such as fetal apex orientation and angle-dependency. 2D-STE is a new promising tool that solves the angle dependency problem and offers a semiautomated analysis, decreasing intra- and interobserver variability, although some studies have shown discordant results, mostly because of the existence of several commercialized programs with different acquisition protocols and different ultrasound equipment, which make results noncomparable [42,43]. To our knowledge, this is the first study comparing fetal LV longitudinal strain between FGR and AGA fetuses with aCMQ-QLab software, as well as the first study to describe fetal LV strain behavior throughout pregnancy. Good feasibility and reproducibility and normal gestational age-adjusted reference ranges have been previously published by our group using aCMQ-QLab [41]. This software is one of the most commonly used postnatally in our setting, which may allow longitudinal surveillance of strain without intervendor variability, as well as aid in follow-up of fetal cardiac conditions before and after birth. This would eliminate variations when the same parameter is evaluated with different ultrasound equipment or software before and after birth [45,53,54].

Our study demonstrated statistically significant lower LV GLO and segment strain values, throughout gestation, in FGR when compared to AGA, indicating that these fetuses have subclinical systolic dysfunction. This finding is similar to other recently published studies [55,56]; however, there are also studies where no differences were found [57,58]. This could probably be explained by the greater knowledge on fetal 2D-STE and technical cardiac imaging improvements in the last few years, since 2D-STE depends on image quality and frame rate in a very sensitive way. The two studies showing no differences in LV longitudinal strain between FGR and AGA were performed earlier (2014 and 2016) than those showing differences (2019 and 2020).

Our study also showed a different trend in LV strain behavior between AGA and FGR group. While GLO tended to decrease throughout gestation in AGA fetuses, it remained stable in the FGR group. Similar behavior was found in the other LV segments, but these differences were not statistically significant. This behavior in FGR could indicate that the myocardium is less flexible or more rigid due to hypoxia; accordingly, it does not adapt throughout gestation.

Our cohort mainly comprised mild-FGR fetuses, with only a small number of severe cases. An exploratory analysis was performed using a subclassification of FGR according to local guidelines [1], observing significantly worse values in more severe FGR. Therefore, further studies should be conducted in severe FGR in order to describe strain behavior in

this group. Nevertheless, it is noteworthy that, although most of the cases were mild FGR, changes in cardiac function were observed, supporting that, even in mild cases, cardiac function was compromised.

Cardiac LV dysfunction, observed in FGR fetuses as abnormal LV longitudinal strain values, could be explained by cardiac remodeling observed in placental insufficiency, which leads to an increase in placental vascular resistance and chronic fetal hypoxia. This can increase LV and RV afterload, as well as cause remodeling, leading to a more 'globular' and rigid heart [9,51]. The fetal response to hypoxia is shown as a decrease in cerebral vascular resistance with a consequent reduction in LV afterload and redistribution of blood flow toward the LV through the foramen ovale, increasing LV preload and favoring perfusion of the fetal heart, brain, and adrenal glands [59]. If hypoxia continues, compensatory mechanisms might become insufficient, causing cardiac deformation and systolic and diastolic abnormalities.

Previously published studies have shown discordant results when evaluating fetal strain in FGR fetuses, mostly due to heterogeneous study populations, different GA between groups at ultrasound evaluation, or absence of postnatal confirmation of the diagnosis [47]. Our study had various strengths in this regard. We followed strict previously published criteria for 2D-STE evaluation obtained by aCMQ-QLab [41]. Our study population and GA at ultrasound acquisition were homogeneous and comparable between groups. We recorded high-frame-rate acquisitions with very high temporal resolution in both groups. We also confirmed FGR with birth weight and birth weight percentile in all patients, since calculation of EFW by ultrasound usually overestimates the actual fetal weight, especially in SGA fetuses [60,61].

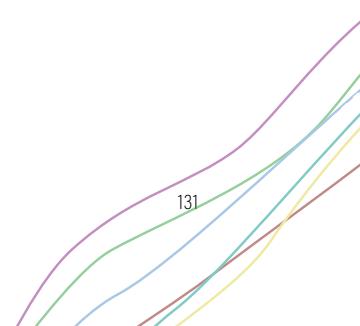
Some limitations of this study should also be considered. Firstly, since commercial software provides different results due to the use of different algorithms [42], it is unlikely that these results can be transferred to other software vendors. Another relevant limitation is that, at this moment, this novel software only contemplates LV analysis, although studies are being conducted to validate evaluation of the RV, limiting its clinical application to some fetal conditions. Secondly, we only assessed longitudinal strain in a four-chamber view, which is the only evaluation currently validated by aCMQ-QLab. It is important to bear in mind that circumferential and axial myocardial fibers should also be ideally evaluated, although longitudinal myocardial fibers are affected first in most cardiac conditions. Lastly, despite the large number of examinations performed in our study, the subgroup sample size might still be limited in making robust conclusions regarding our outcomes, since most of our FGR fetuses had mild hypoxia; thus, further studies are needed to describe strain behavior in cases of severe hypoxia.

2D-STE by aCMQ-QLab is a new technique, currently used in research, and this was the first study to evaluate cardiac strain in FGR fetuses using this novel software.

On the basis of our research, we found that the evaluation of longitudinal LV strain in FGR fetuses can be a useful tool for monitoring these fetuses and assessing fetal compromise. However, it should not be solely relied upon as a prenatal predictor of FGR due to the various conditions during pregnancy that can affect cardiac function; additionally, the estimation of fetal weight is the most reliable, reproducible, and readily available method for detecting fetuses at risk of fetal growth restriction.

Our research showed evidence of subclinical systolic dysfunction in FGR fetuses from the initial evaluation, which persisted throughout gestation. As our study primarily focused on mild FGR fetuses, with only a few severe cases, it is unlikely that these parameters can predict acute fetal and neonatal outcomes.

Nevertheless, further studies should be conducted to gain a better understanding of strain behavior, determine whether longitudinal LV strain evaluation can serve as a reliable tool to predict perinatal or fetal outcomes in the mid and long term, and evaluate its use in clinical practice. This would allow for longitudinal pre- and postnatal surveillance, avoiding intervendor variability.



## 5. Conclusions

In conclusion, LV fetal longitudinal strain in FGR and AGA fetuses is different upon diagnosis and behaves differently throughout gestation. FGR fetuses have lower LV strain values, both global and segmental, in comparison to AGA, suggesting subclinical cardiac dysfunction. LV strain can be a valuable complementary tool in monitoring the cardiac function of these fetuses throughout gestation and postnatally, avoiding intervendor variability by using the same provider.

**Author Contributions:** Conceptualization and methodology, E.L. and M.C.-L.; formal analysis and investigation, C.D.-G. and N.G.-G.; patient recruitment, J.U., A.F.-O. and J.P.; data curation, C.D.-G. and N.G.-G.; statistical analysis, M.C.-L. and A.V.; writing—original draft preparation C.D.-G.; writing—review, editing, and supervision, M.C.-L. and E.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** Cruz-Lemini is supported by Juan Rodés contract JR19/00047, Instituto de Salud Carlos III—Spanish Ministry of Health. This work was supported by the Maternal and Child Health and Development Network (SAMID, RD16/0022/0015), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, the Spanish Clinical Research and Clinical Trials Platform, SCReN (Spanish Clinical Research Network), funded by the ISCIII-General Subdirektorate for Evaluation and Promotion of Research, through project PT13/0002/0028, integrated in the 2013–2016 R + D + I State Plan, and co-financed by and the European Regional Development Fund (FEDER), as well as by the Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin Network (RICORS, RD21/0012/0001), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, funded by the Recovery, Transformation, and Resilience Plan 2017–2020, ISCIII, and by the European Union—Next-Generation EU. Funding sources were not involved in the study design, in the collection, analysis, and interpretation of data, or in the writing of this manuscript.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by Ethics Committee of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (protocol code IIBSP-CMQ-2017-99).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy restrictions.

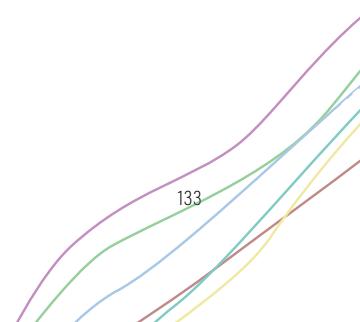
**Acknowledgments:** This work was carried out as part of doctorate studies in pediatrics, obstetrics, and gynecology at the Universitat Autònoma de Barcelona. The authors are grateful to Philips Medical Systems for providing the aCMQ-QLab software to perform this study. The authors would like to thank the following individuals for their aid in collecting data: Cristina Trilla, María Carmen Medina, and Obdulia Alejos. Lastly, the authors wish to extend their gratitude to all patients that gave us the opportunity to perform this project.

**Conflicts of Interest:** Elisa Llurba declares lecture fees from Cook, Viñas, and ROCHE diagnostics.

## References

1. Figueras, F.; Gratacós, E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn. Ther.* **2014**, *36*, 86–98. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Hanchate, N.; Ramani, S.; Mathpati, C.S.; Dalvi, V.H. Biomass Gasification Using Dual Fluidized Bed Gasification Systems: A Review. *J. Clean. Prod.* **2021**, *280*, 123148. [[CrossRef](#)]
3. Verburg, B.O.; Jaddoe, V.W.V.; Wladimiroff, J.W.; Hofman, A.; Witteman, J.C.M.; Steegers, E.A.P. Fetal Hemodynamic Adaptive Changes Related to Intrauterine Growth the Generation R Study. *Circulation* **2008**, *117*, 649–659. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Naujoks, A.A.; Zielinsky, P.; Beltrame, P.A.; Castagna, R.C.; Petracco, R.; Busato, A.; Nicoloso, A.L.H.; Piccoli, A.; Manica, J.L. Myocardial Tissue Doppler Assessment of Diastolic Function in the Growth-Restricted Fetus. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2009**, *34*, 68–73. [[CrossRef](#)]
5. Crispi, F.; Hernandez-Andrade, E.; Pelsers, M.M.A.L.; Plasencia, W.; Benavides-Serralde, J.A.; Eixarch, E.; Le Noble, F.; Ahmed, A.; Glatz, J.F.C.; Nicolaides, K.H.; et al. Cardiac Dysfunction and Cell Damage across Clinical Stages of Severity in Growth-Restricted Fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2008**, *199*, 254.e1–254.e8. [[CrossRef](#)]
6. Comas, M.; Crispi, F.; Cruz-Martinez, R.; Figueras, F.; Gratacós, E. Tissue Doppler Echocardiographic Markers of Cardiac Dysfunction in Small-for-Gestational Age Fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2011**, *205*, 57.e1–57.e6. [[CrossRef](#)]

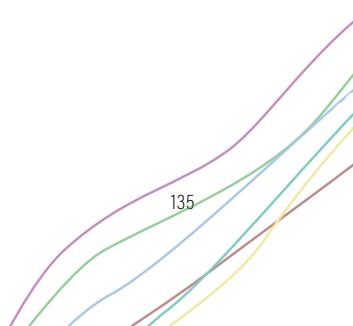
7. Cruz-Lemini, M.; Crispi, F.; Valenzuela-Alcaraz, B.; Figueras, F.; Sitges, M.; Gómez, O.; Bijnens, B.; Gratacós, E. Value of Annular M-Mode Displacement vs Tissue Doppler Velocities to Assess Cardiac Function in Intrauterine Growth Restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2013**, *42*, 175–181. [\[CrossRef\]](#)
8. Ortigosa, N.; Rodriguez-Lopez, M.; Bailón, R.; Sarvari, S.I.; Sitges, M.; Gratacos, E.; Bijnens, B.; Crispi, F.; Laguna, P. Heart Morphology Differences Induced by Intrauterine Growth Restriction and Preterm Birth Measured on the ECG at Preadolescent Age. *J. Electrocardiol.* **2016**, *49*, 401–409. [\[CrossRef\]](#)
9. Rodríguez-López, M.; Cruz-Lemini, M.; Valenzuela-Alcaraz, B.; García-Otero, L.; Sitges, M.; Bijnens, B.; Gratacós, E.; Crispi, F. Descriptive Analysis of Different Phenotypes of Cardiac Remodeling in Fetal Growth Restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2017**, *50*, 207–214. [\[CrossRef\]](#)
10. Llurba, E.; Syngelaki, A.; Sánchez, O.; Carreras, E.; Cabero, L.; Nicolaides, K.H. Maternal Serum Placental Growth Factor at 11–13 Weeks’ Gestation and Fetal Cardiac Defects. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2013**, *42*, 169–174. [\[CrossRef\]](#)
11. Zhang, S.; Qiu, X.; Wang, T.; Chen, L.; Li, J.; Diao, J.; Li, Y.; Qin, J.; Chen, L.; Jiang, Y. Hypertensive Disorders in Pregnancy Are Associated With Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 842878. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Ferreira, B.D.; Barros, T.; Moleiro, M.L.; Guedes-Martins, L. Preeclampsia and Fetal Congenital Heart Defects. *Curr. Cardiol. Rev.* **2022**, *18*, 80–91. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Mazarico, E.; Llurba, E.; Cumplido, R.; Valls, A.; Melchor, J.C.; Iglesias, M.; Gómez-Roig, M.D. Neural Injury Markers in Intrauterine Growth Restriction and Their Relation to Perinatal Outcomes. *Pediatr. Res.* **2017**, *82*, 452–457. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Comas, M.; Crispi, F.; Cruz-Martinez, R.; Martinez, J.M.; Figueras, F.; Gratacós, 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*, 45.e1–45.e7. [\[CrossRef\]](#)
15. Cruz-Lemini, M.; Crispi, F.; Valenzuela-alcaraz, B.; Figueras, F.; Sitges, M.; Bijnens, B.; Grataco, E.; Go, O. A Fetal Cardiovascular Score to Predict Infant Hypertension and Arterial Remodeling in Intrauterine Growth Restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2014**, *210*, 552.e1–552.e22. [\[CrossRef\]](#)
16. Cruz-Lemini, M.; Crispi, F.; Valenzuela-Alcaraz, B.; Figueras, F.; Sitges, M.; Bijnens, B.; Gratacós, E. Fetal Cardiovascular Remodeling Persists at 6 Months in Infants with Intrauterine Growth Restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2016**, *48*, 349–356. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Mazarico, E.; Llurba, E.; Cabero, L.; Sánchez, O.; Valls, A.; Martin-Ancel, A.; Cardenas, D.; Gómez Roig, M.D. Association between Neural Injury Markers of Intrauterine Growth-Restricted Infants and Neurodevelopment at 2 Years of Age. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* **2018**, *32*, 3197–3203. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Crispi, F.; Bijnens, B.; Figueras, F.; Bartrons, J.; Eixarch, E.; Le Noble, F.; Ahmed, A.; Gratacós, E. Fetal Growth Restriction Results in Remodeled and Less Efficient Hearts in Children. *Circulation* **2010**, *121*, 2427–2436. [\[CrossRef\]](#)
19. Sarvari, S.I.; Rodriguez-Lopez, M.; Nuñez-Garcia, M.; Sitges, M.; Sepulveda-Martinez, A.; Camara, O.; Butakoff, C.; Gratacos, E.; Bijnens, B.; Crispi, F. Persistence of Cardiac Remodeling in Preadolescents with Fetal Growth Restriction. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2017**, *10*, e005270. [\[CrossRef\]](#)
20. Mi-Young Lee, H.-S.W. Technique of Fetal Echocardiography. *Obstet. Gynecol. Sci.* **2013**, *56*, 217–226. [\[CrossRef\]](#)
21. Bhide, A.; Acharya, G.; Bilardo, C.M.; Brezinka, C.; Cafici, D.; Hernandez-Andrade, E.; Kalache, K.; Kingdom, J.; Kiserud, T.; Lee, W.; et al. ISUOG Practice Guidelines: Use of Doppler Ultrasonography in Obstetrics. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2013**, *41*, 233–239. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Rychik, J.; Ayres, N.; Cuneo, B.; Gotteiner, N.; Hornberger, L.; Spevak, P.J.; Van Der Veld, M. American Society of Echocardiography Guidelines and Standards for Performance of the Fetal Echocardiogram. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2004**, *17*, 803–810. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. García-Otero, L.; Gómez, O.; Rodriguez-López, M.; Torres, X.; Soveral, I.; Sepúlveda-Martínez, Á.; Guirado, L.; Valenzuela-Alcaraz, B.; López, M.; Martínez, J.M.; et al. Nomograms of Fetal Cardiac Dimensions at 18–41 Weeks of Gestation. *Fetal Diagn. Ther.* **2020**, *47*, 387–398. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Schneider, C.; McCrindle, B.W.; Carvalho, J.S.; Hornberger, L.K.; McCarthy, K.P.; Daubene, P.E.F. Development of Z-Scores for Fetal Cardiac Dimensions from Echocardiography. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2005**, *26*, 599–605. [\[CrossRef\]](#)
25. Ruano, R.; Maeda, M.D.F.Y.; Niigaki, J.I.; Zugaib, M. Pulmonary Artery Diameters in Healthy Fetuses from 19 to 40 Weeks’ Gestation. *J. Ultrasound Med.* **2007**, *26*, 309–316. [\[CrossRef\]](#)
26. Wong, S.F.; Ward, C.; Lee-Tannock, A.; Le, S.; Chan, F.Y. Pulmonary Artery/Aorta Ratio in Simple Screening for Fetal Outflow Tract Abnormalities during the Second Trimester. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2007**, *30*, 275–280. [\[CrossRef\]](#)
27. Hernandez-andrade, E.; Andres, J. Evaluation of Conventional Doppler Fetal Cardiac Function Parameters: E/A Ratios, Outflow Tracts, and Myocardial Performance Index. *Fetal Diagn. Ther.* **2012**, *32*, 22–29. [\[CrossRef\]](#)
28. Gómez, O.; Figueras, F.; Fernández, S.; Bennasar, M.; Martínez, J.M.; Puerto, B.; Gratacós, E. Reference Ranges for Uterine Artery Mean Pulsatility Index at 11–41 Weeks of Gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2008**, *32*, 128–132. [\[CrossRef\]](#)
29. Gardiner, H.M.; Pasquini, L.; Wolfenden, J.; Barlow, A.; Li, W.; Kulinskaya, E.; Henein, M. Myocardial Tissue Doppler and Long Axis Function in the Fetal Heart. *Int. J. Cardiol.* **2006**, *113*, 39–47. [\[CrossRef\]](#)



30. Comas, M.; Crispi, F.; Gómez, O.; Puerto, B.; Figueras, F.; Gratacós, E. Gestational Age- and Estimated Fetal Weight-Adjusted Reference Ranges for Myocardial Tissue Doppler Indices at 24–41 Weeks’ Gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2011**, *37*, 57–64. [\[CrossRef\]](#)
31. Cruz-Martínez, R.; Figueras, F.; Bennasar, M.; García-Posadas, R.; Crispi, F.; Hernández-Andrade, E.; Gratacós, E. Normal Reference Ranges from 11 to 41 Weeks’ Gestation of Fetal Left Modified Myocardial Performance Index by Conventional Doppler with the Use of Stringent Criteria for Delimitation of the Time Periods. *Fetal Diagn. Ther.* **2012**, *32*, 79–86. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Crispi, F.; Gratacós, E. Fetal Cardiac Function: Technical Considerations and Potential Research and Clinical Applications. *Fetal Diagn. Ther.* **2012**, *32*, 47–64. [\[CrossRef\]](#)
33. Crispi, F.; Valenzuela-Alcaraz, B.; Cruz-Lemini, M.; Gratacós, E. Ultrasound Assessment of Fetal Cardiac Function. *Australas. J. Ultrasound Med.* **2013**, *16*, 158–167. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Leitman, M.; Lysyansky, P.; Sidenko, S.; Shir, V.; Peleg, E.; Binenbaum, M.; Kaluski, E.; Krakover, R.; Vered, Z. Two-Dimensional Strain-A Novel Software for Real-Time Quantitative Echocardiographic Assessment of Myocardial Function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2004**, *17*, 1021–1029. [\[CrossRef\]](#)
35. Voigt, J.U.; Pedrizzetti, G.; Lysyansky, P.; Marwick, T.H.; Houle, H.; Baumann, R.; Pedri, S.; Ito, Y.; Abe, Y.; Metz, S.; et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2015**, *28*, 183–193. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Blessberger, H.; Binder, T. Two Dimensional Speckle Tracking Echocardiography: Basic Principles. *Heart* **2010**, *96*, 716–722. [\[CrossRef\]](#)
37. Crispi, F.; Sepulveda-Swatson, E.; Cruz-Lemini, M.; Rojas-Benavente, J.; García-Posada, R.; Dominguez, J.M.; Sitges, M.; Bijnens, B.; Gratacós, E. Feasibility and Reproducibility of a Standard Protocol for 2D Speckle Tracking and Tissue Doppler-Based Strain and Strain Rate Analysis of the Fetal Heart. *Fetal Diagn. Ther.* **2012**, *32*, 96–108. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Di Salvo, G.; Russo, M.G.; Paladini, D.; Felicetti, M.; Castaldi, B.; Tartaglione, A.; Di Pietro, L.; Ricci, C.; Morelli, C.; Pacileo, G.; et al. Two-Dimensional Strain to Assess Regional Left and Right Ventricular Longitudinal Function in 100 Normal Foetuses. *Eur. J. Echocardiogr.* **2008**, *9*, 754–756. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Sun, X.; Zhao, B.; Chen, Y.; Pan, M.; Wang, B.; Peng, X. Preliminary Results Analysis for Left Ventricular Systolic Function in Normal Fetuses by Automated Cardiac Motion Quantitation. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* **2021**, *34*, 2701–2709. [\[CrossRef\]](#)
40. Maskatia, S.A.; Pignatelli, R.H.; Ayres, N.A.; Altman, C.A.; Sangi-Haghpeykar, H.; Lee, W. Longitudinal Changes and Inter-observer Variability of Systolic Myocardial Deformation Values in a Prospective Cohort of Healthy Fetuses across Gestation and after Delivery. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2016**, *29*, 341–349. [\[CrossRef\]](#)
41. Domínguez-Gallardo, C.; Ginjama-García, N.; Ullmo, J.; Trilla, C.; Medina, M.C.; Vazquez, A.; Cruz-Lemini, M.; Llurba, E. Gestational Age-Adjusted Reference Ranges for Fetal Left Ventricle Longitudinal Strain by Automated Cardiac Motion Quantification between 24–37 Weeks’ Gestation. *Fetal Diagn. Ther.* **2022**, *49*, 311–320. [\[CrossRef\]](#)
42. de Waal, K.; Phad, N. A Comparison between Philips and Tomtec for Left Ventricular Deformation and Volume Measurements in Neonatal Intensive Care Patients. *Echocardiography* **2018**, *35*, 375–379. [\[CrossRef\]](#)
43. Day, T.G.; Charakida, M.; Simpson, J.M. Using Speckle-Tracking Echocardiography to Assess Fetal Myocardial Deformation: Are We There Yet? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2019**, *54*, 575–581. [\[CrossRef\]](#)
44. Wang, Y.; Fan, H.; Zhao, G.; Liu, D.; Du, L.; Wang, Z.; Hu, Y.; Hou, Y. MiR-16 Inhibits the Proliferation and Angiogenesis-Regulating Potential of Mesenchymal Stem Cells in Severe Pre-Eclampsia. *FEBS J.* **2012**, *279*, 4510–4524. [\[CrossRef\]](#)
45. Cruz-Lemini, M.; Valenzuela-Alcaraz, B.; Figueras, F.; Sitges, M.; Gómez, O.; Martínez, J.M.; Bijnens, B.; Gratacós, E.; Crispi, F. Comparison of Two Different Ultrasound Systems for the Evaluation of Tissue Doppler Velocities in Fetuses. *Fetal Diagn. Ther.* **2016**, *40*, 35–40. [\[CrossRef\]](#)
46. Lobmaier, S.M.; Cruz-Lemini, M.; Valenzuela-Alcaraz, B.; Ortiz, J.U.; Martínez, J.M.; Gratacós, E.; Crispi, F. Influence of Equipment and Settings on Myocardial Performance Index Repeatability and Definition of Settings to Achieve Optimal Reproducibility. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2014**, *43*, 632–639. [\[CrossRef\]](#)
47. van Oostrum, N.H.M.; Derkx, K.; van der Woude, D.A.A.; Clur, S.A.; Oei, S.G.; van Laar, J.O.E.H. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Fetal Growth Restriction: A Systematic Review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2020**, *254*, 87–94. [\[CrossRef\]](#)
48. Robinson, H.P.; Sweet, E.M.; Adam, A.H. The Accuracy of Radiological Estimates of Gestational Age Using Early Fetal Crown-Rump Length Measurements By Ultrasound As a Basis for Comparison. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **1979**, *86*, 525–528. [\[CrossRef\]](#)
49. Figueras, F.; Melé, E.; Iraola, A.; Eixarch, E.; Coll, O.; Figueras, J.; Francis, A.; Gratacós, E.; Gardosi, J. Customized Birthweight Standards for a Spanish Population. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2008**, *136*, 20–24. [\[CrossRef\]](#)
50. Baschat, A.A.; Cosmi, E.; Bilardo, C.M.; Wolf, H.; Berg, C.; Rigano, S.; Germer, U.; Moyano, D.; Turan, S.; Hartung, J.; et al. Predictors of Neonatal Outcome in Early-Onset Placental Dysfunction. *Obstet. Gynecol.* **2007**, *109*, 253–261. [\[CrossRef\]](#)
51. Gordijn, S.J.; Beune, I.M.; Thilaganathan, B.; Papageorgiou, A.; Baschat, A.A.; Baker, P.N.; Silver, R.M.; Wynia, K.; Ganzevoort, W. Consensus Definition of Fetal Growth Restriction: A Delphi Procedure. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2016**, *48*, 333–339. [\[CrossRef\]](#)
52. Patey, O.; Carvalho, J.S.; Thilaganathan, B. Perinatal Changes in Cardiac Geometry and Function in Growth-Restricted Fetuses at Term. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2019**, *53*, 655–662. [\[CrossRef\]](#)

53. van Oostrum, N.H.M.; de Vet, C.M.; van der Woude, D.A.A.; Kemps, H.M.C.; Oei, S.G.; van Laar, J.O.E.H. Fetal Strain and Strain Rate during Pregnancy Measured with Speckle Tracking Echocardiography: A Systematic Review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2020**, *250*, 178–187. [\[CrossRef\]](#)
54. Patey, O.; Carvalho, J.S.; Thilaganathan, B. Intervendor Discordance of Fetal and Neonatal Myocardial Tissue Doppler and Speckle-Tracking Measurements. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2019**, *32*, 1339–1349.e23. [\[CrossRef\]](#)
55. DeVore, G.R.; Gumiña, D.L.; Hobbins, J.C. Assessment of Ventricular Contractility in Fetuses with an Estimated Fetal Weight Less than the Tenth Centile. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2019**, *221*, 498.e1–498.e22. [\[CrossRef\]](#)
56. Van Oostrum, N.H.M.; van der Woude, D.A.A.; Clur, S.-A.B.; Oei, G.S.; Van Laar, J.O.E.H. Right Ventricular Dysfunction Identified by Abnormal Strain Values Precedes Evident Growth Restriction in Small for Gestational Age Fetuses. *Prenat. Diagn.* **2020**, *40*, 1525–1531. [\[CrossRef\]](#)
57. Crispi, F.; Bijnen, B.; Sepulveda-Swatson, E.; Cruz-Lemini, M.; Rojas-Benavente, J.; Gonzalez-Tendero, A.; Garcia-Posada, R.; Rodriguez-Lopez, M.; Demicheva, E.; Sitges, M.; et al. Postsystolic Shortening by Myocardial Deformation Imaging as a Sign of Cardiac Adaptation to Pressure Overload in Fetal Growth Restriction. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2014**, *7*, 781–787. [\[CrossRef\]](#)
58. Krause, K.; Möllers, M.; Hammer, K.; Falkenberg, M.K.; Möllmann, U.; Görlich, D.; Klockenbusch, W.; Schmitz, R. Quantification of Mechanical Dyssynchrony in Growth Restricted Fetuses and Normal Controls Using Speckle Tracking Echocardiography (STE). *J. Perinat. Med.* **2017**, *45*, 821–827. [\[CrossRef\]](#)
59. Giussani, D.A. The Fetal Brain Sparing Response to Hypoxia: Physiological Mechanisms. *J. Physiol.* **2016**, *594*, 1215–1230. [\[CrossRef\]](#)
60. Milner, J.; Arezina, J. The Accuracy of Ultrasound Estimation of Fetal Weight in Comparison to Birth Weight: A Systematic Review. *Ultrasound* **2018**, *26*, 32–41. [\[CrossRef\]](#)
61. Oliver, M.; McNally, G.; Leader, L. Accuracy of Sonographic Prediction of Birth Weight. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **2013**, *53*, 584–588. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



### 5.3 Estudio 3

#### **Fetal Left Ventricle Function Evaluated by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography across Clinical Stages of Severity in Growth-Restricted Fetuses**

Domínguez-Gallardo C, Ginjaume-García N, Ullmo J, Parra J, Vázquez A, Cruz-Lemini M, Llurba E.

*Diagnostics*. 2024. 14, 548.  
Doi: 10.3390/ diagnostics14050548

**Estado:** Publicado

**Factor de impacto:** 3.60

**Cuartil:** 2

## Article

# Fetal Left Ventricle Function Evaluated by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography across Clinical Stages of Severity in Growth-Restricted Fetuses

Carla Domínguez-Gallardo <sup>1,2,3</sup> , Nuria Ginjaume-García <sup>1</sup>, Johana Ullmo <sup>1,2,3</sup>, Juan Parra <sup>1,2,3</sup>, Ana Vázquez <sup>4</sup>, Mónica Cruz-Lemini <sup>1,2,3,5,\*</sup>  and Elisa Llurba <sup>1,2,3,5</sup> 

- 1 Department of Obstetrics and Gynaecology, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau-IIB Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, 08025 Barcelona, Spain; cdominguezg@santpau.cat (C.D.-G.); nuria544@gmail.com (N.G.-G.); jullmo@santpau.cat (J.U.); jparra@santpau.cat (J.P.); ellurba@santpau.cat (E.L.)
  - 2 Women and Perinatal Health Research Group, Sant Pau Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau), 08025 Barcelona, Spain
  - 3 Maternal and Child Health and Development Network (SAMID), RD16/0022, Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
  - 4 Applied Statistics Department, Universitat Autònoma de Barcelona, 08025 Barcelona, Spain; ana.vazquez@ub.cat
  - 5 Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin Network (RICORS, RD21/0012/0001), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
- \* Correspondence: mcruzl@santpau.cat; Tel.: +34-935-337-041



**Citation:** Domínguez-Gallardo, C.; Ginjaume-García, N.; Ullmo, J.; Parra, J.; Vázquez, A.; Cruz-Lemini, M.; Llurba, E. Fetal Left Ventricle Function Evaluated by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography across Clinical Stages of Severity in Growth-Restricted Fetuses. *Diagnostics* **2024**, *14*, 548. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14050548>

Academic Editors: Dan Bogdan Navolan, Cringu Ionescu and Dragos Nemescu

Received: 6 February 2024

Revised: 27 February 2024

Accepted: 1 March 2024

Published: 5 March 2024



**Copyright:** © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

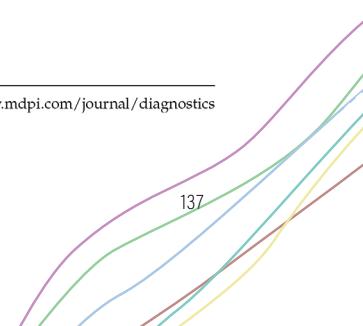
**Abstract:** Fetal growth restriction (FGR) can result in adverse perinatal outcomes due to cardiac dysfunction. This study used 2D speckle-tracking echocardiography to assess left ventricle (LV) longitudinal strain across FGR severity stages. A prospective longitudinal cohort study measured global (GLS) and segmental LV longitudinal strain in FGR fetuses, with evaluations conducted at various time points. FGR was classified into subtypes based on published criteria using fetal weight centile and Doppler parameters. A linear mixed model was employed to analyze repeated measures and compare Z-score measurements between groups throughout gestational age. The study included 40 FGR fetuses and a total of 107 evaluations were performed: 21 from small for gestational age (SGA), 74 from the FGR stage I, and 12 from the FGR stage  $\geq$  II. The results indicate that SGA and stage I FGR fetuses exhibit higher LV GLS than stages  $\geq$  II. Throughout gestation, SGA and FGR stage I fetuses showed similar behavior with consistently better LV GLS values when compared to FGR stages  $\geq$  II. No significant differences were observed in LV GLS strain behavior between SGA and FGR stage I. In conclusion, all FGRs show signs of early cardiac dysfunction, with severe cases demonstrating significantly a lower LV GLS when compared to mild cases, suggesting deterioration of cardiac dysfunction with progression of fetal compromise.

**Keywords:** fetal echocardiography; prenatal diagnosis; 2D speckle tracking; strain; fetal growth restriction; fetal cardiac function

## 1. Introduction

Fetal growth restriction (FGR) is a condition characterized by impaired fetal growth and development, often resulting from placental insufficiency. FGR poses significant risks to both the fetus and the neonate due to fetal programming, with adverse perinatal outcomes ranging from increased morbidity to long-term health consequences [1,2].

In clinical practice, FGR fetuses are classified into different stages of severity based on the sequential decline of fetoplacental Doppler patterns [3]. However, the precise onset and progression of fetal cardiac dysfunction across these stages remain unclear.



Understanding the impact of FGR on cardiac function is crucial for optimizing fetal and neonatal management.

The fetal heart of FGR fetuses adapts to placental insufficiency by changing its shape and structure, in order to ensure optimal blood supply to organs. This is called fetal cardiac remodeling, which has been previously reported [4] as changes in cardiac shape towards a more globular heart, characterized by hypertrophy and ventricle dilatation. This cardiac remodeling is usually accompanied by changes in fetal heart function. The assessment of cardiac function in FGR has traditionally relied on conventional echocardiography measures and Doppler evaluation [5–7]. However, these parameters have demonstrated to have some limitations and may not be sensitive enough to detect subtle changes in cardiac function during fetal development [7]. Recent advances in echocardiographic techniques, specifically 2D speckle-tracking echocardiography (2D-STE), have provided a novel approach for evaluating myocardial mechanics and strain [8–13].

Cardiac strain, measured through 2D-STE, represents deformation of myocardial tissue during the cardiac cycle and provides valuable insights into myocardial performance, enabling a comprehensive assessment of regional and global myocardial function. In the context of FGR, the evaluation of longitudinal endocardial deformation has the potential to detect early signs of cardiac dysfunction [14], due to longitudinal endocardial myofibers being more vulnerable to ischemia [15]. While several studies have investigated cardiac function and strain in FGR fetuses, the existing literature remains limited and fragmented [8,16]. More studies about cardiac function and strain evaluation in FGR are needed to consolidate available evidence, enhance understanding of this subject, and outline future directions for investigation.

In this article, we aim to assess fetal left ventricle (LV) longitudinal strain across clinical stages of severity in FGR, and to evaluate LV strain behavior across gestation, using automated 2D speckle-tracking software.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Population

Our study focused on pregnant women with singleton pregnancies who received care at the Maternal-Fetal Medicine Department of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona, Spain, between June 2018 and December 2021. We conducted a prospective enrollment of fetuses with estimated fetal weight (EFW) below the 10th percentile [3]. Gestational age (GA) of all pregnancies was determined based on crown–rump length measured during first trimester ultrasound [17]. Local reference curves were used to calculate the estimated fetal weight and birth weight centiles [18].

Distinction between small for gestational age (SGA) and FGR subtypes was made using local reference curves and a previously published classification [3]. For establishing FGR severity stages, Doppler parameters such as pulsatility indices (PI) for umbilical artery (UA), middle cerebral artery (MCA), uterine arteries (UtA), and ductus venosus (DV) were evaluated. Cerebroplacental ratio (CPR) was calculated as the ratio between MCA-PI and UA-PI. The presence of, absence of, or reversed end-diastolic blow flow in UA and DV were also described. SGA was defined as an EFW between 3rd and 10th percentile with normal Doppler evaluations. FGR stage I was defined as an EFW below 3rd percentile or an EFW between 3rd and 10th percentile with CPR and/or MCA-PI below 5th percentile, or UtA-PI over 95th percentile. FGR stage II was classified by an absent diastolic flow in UA and FGR stage III by reversed diastolic flow in UA, absent diastolic flow in DV or DV-PI over 95th percentile. Finally, FGR stage IV was defined when reversed diastolic flow in DV was present.

Patients with maternal age below 18 years, twin pregnancy and structural or chromosomal anomalies were excluded. Throughout the pregnancy, we collected information on any pregnancy-related conditions that could potentially impact fetal heart remodeling, such as preeclampsia. Data including maternal age at inclusion, body mass index (BMI), race, and parity were recorded. After delivery, we documented perinatal outcomes, includ-

ing GA at delivery, mode of delivery, birth weight, birth weight percentile and neonatal outcomes. We confirmed that all included patients had a birth weight percentile below the 10th; otherwise, they were excluded from the study. Perinatal mortality was defined as either neonatal death within the first 28 days or intrauterine death.

Our study protocol (IIBSP-CMQ-2017-99) underwent review and approval by the Ethics Committee of our hospital, and written informed consent was obtained from all participating patients.

#### 2.2. Ultrasound Acquisition

Ultrasound images were obtained using two different systems, Affiniti 70G and EPIQ 7W (Philips Healthcare, Andover, MA, USA). In all cases, fetal routine follow-up was conducted, which included assessments of fetal biometry, fetal echocardiography, and Doppler evaluation. Fetal echocardiography was performed in all examinations conducted from the day of inclusion until delivery. A 9 MHz sector probe (C9-2, Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) was utilized to obtain a 4-chamber view of the fetal heart for 2D speckle-tracking evaluation. Image acquisition was adhered to stringent criteria outlined in previously published recommendations [11], and was performed by experienced obstetricians specialized in fetal cardiology imaging and placental dysfunction. Great care was taken to optimize image quality and ensure image acquisition at a frame rate exceeding 80 Hz.

#### 2.3. Analysis Protocol

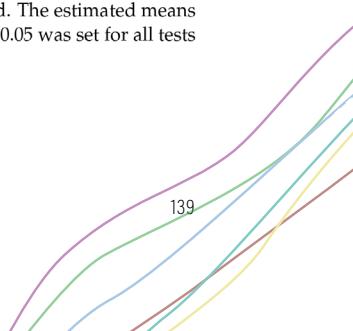
After confirming an appropriate clip quality, a clip containing 3 or 4 cardiac cycles was selected for offline analysis using the aCMQ-QLab software package (Version 4.7, Philips Medical Systems, Andover, MA, USA). To determine the cardiac cycle manually, a well-established protocol was followed [11]. This involved selecting the endocardial LV border, tracing the LV endocardium, visually inspecting the tracking quality, and making manual corrections if necessary. Subsequently, the software automatically provided global longitudinal strain (GLS) values and segmental strain values for the following six segments (shown in Figure 1): basal interventricular septum (BIS), middle interventricular septum (MIS), apical interventricular septum (AIS), basal segment of the left ventricle wall (BAL), middle segment of the left ventricle wall (MAL), and apical segment of the left ventricle wall (AAL). Additionally, the software provided estimated LV ejection fraction (EF).

#### 2.4. Statistical Analysis

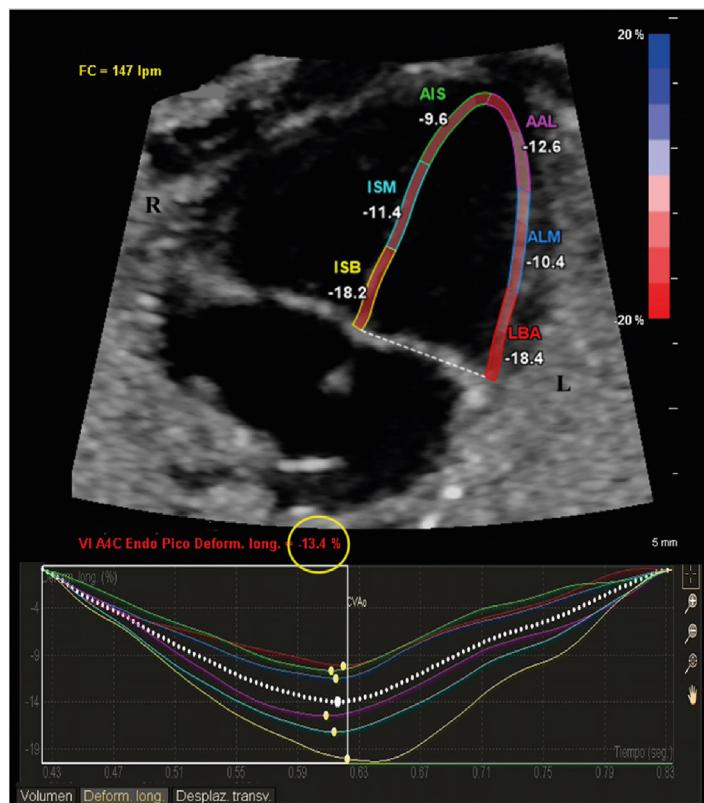
To facilitate strain evaluation comparisons between groups, all measurements were normalized into Z-scores (Zs) using previously published reference curves [11]. These Z-score variables were standardized to have a mean of 0 and a standard deviation of 1.

Descriptive analysis was conducted using the IBM SPSS Statistics 26 statistical package. The normal distribution of the variables under study was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons between study groups were performed using one-way analysis of variance (ANOVA). Post hoc pairwise comparisons among diagnostic groups were carried out by applying a Bonferroni correction to the *p*-value of each test. Dichotomous variables were analyzed using the  $\chi^2$ -test and Fisher's exact test, with *p* < 0.05 considered statistically significant, and the results are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or percentages (n).

For longitudinal analyses, a linear mixed model was employed to compare the evolution of Z-score measurements between groups throughout gestational age (GA), with subject being treated as the random effect. The explanatory variables in the models included GA, study group, and the interaction between them. The estimated means and standard error (SE) for each model were presented. Post hoc comparisons between groups were obtained. These comparisons were corrected by Tukey method. The estimated means for each group throughout GA were plotted. A significance level of 0.05 was set for all tests



conducted. This statistical analysis was performed using SAS software v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).



**Figure 1.** LV longitudinal strain analysis with aCMQ-QLab in FGR stage IV. The software automatically delineated the left-ventricular myocardium, providing LV global longitudinal strain (yellow circle), as well as individual segment measurements; from left to right: basal segment of left-ventricle wall (LBA), middle segment of left-ventricle wall (ALM), apical segment of left-ventricle wall (AAL), basal inter-ventricular septum (ISB), middle interventricular septum (ISM), and apical interventricular septum (AIS). L, left; R, right. Abbreviations differ from the manuscript, due to software language (Spanish).

### 3. Results

#### 3.1. Basic Characteristics of the Study Population

Our study initially included 44 women diagnosed with FGR fetuses, with an average gestational age at inclusion of 28.2 weeks, but four cases, in which delivery data were unavailable due to delivery occurring in another hospital, were excluded. Due to the small number of fetuses in severe stages in which we were able to perform follow-up, we grouped these, analyzing them as three groups: 5 SGA, 30 FGR stage I, and 5 FGR stage  $\geq$  II fetuses.

Table 1 presents the characteristics of the study population. There were no significant differences between groups regarding maternal characteristics. As expected, the GA at delivery was earlier in the FGR groups, with vaginal delivery being more frequent in mild cases, and cesarean section in severe FGR stages, due to fetal indication. There was one case of intrauterine death at 27.4 w in FGR stage I group and two neonatal deaths, in a stage II and a stage IV fetus. Only one SGA case required neonatal intensive care unit admission in contrast to 22.2% of FGR stage I and all severe cases, as expected.

**Table 1.** Basic characteristics of the study population.

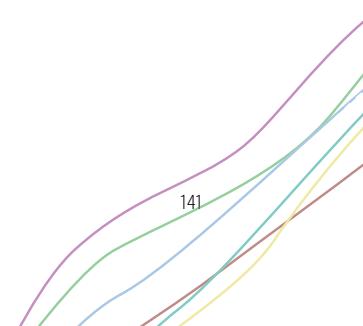
Variable	SGA (n = 5)	FGR I (n = 30)	FGR $\geq$ II (n = 5)	p
Clinical characteristics				
Maternal age, years	35 $\pm$ 6	34 $\pm$ 6	31 $\pm$ 2	0.473
Caucasian	100 (5)	80 (24)	40 (2)	0.195
Latin-American	0 (0)	10 (3)	40 (2)	0.195
Body mass index at inclusion, kg/m <sup>2</sup>	25.8 $\pm$ 5.8	23.6 $\pm$ 4.8	25.2 $\pm$ 3.6	0.564
Nulliparity	100 (5)	53.3 (16)	40 (2)	0.104
Pregnancy outcome				
Neonatal male sex	20 (1)	33.3 (10)	100 (5)	0.012
Preeclampsia	20 (1)	10 (3)	20 (1)	0.710
GA at delivery	39.2 $\pm$ 1.4	37.1 $\pm$ 2.8	29.7 $\pm$ 3.1 *†	<0.001
Vaginal delivery	80 (4)	66.6 (20)	0 (0)	0.032
Caesarean delivery	20 (1)	33.3 (10)	100 (5)	0.032
Birth weight, g	2577 $\pm$ 210	2215 $\pm$ 488	1233 $\pm$ 464 *†	<0.001
Birth weight centile	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 3	1 $\pm$ 2	0.463
APGAR 1'	8 $\pm$ 2	8 $\pm$ 1	6 $\pm$ 2	0.071
APGAR 5'	9 $\pm$ 2	9 $\pm$ 2	8 $\pm$ 1	0.473
Neonatal intensive care unit admission	25 (1)	22 (6)	100 (5)	0.003
Perinatal mortality	0 (0)	3.3 (1)	40 (2)	0.012

Data are shown as mean  $\pm$  standard deviation or percentage (n). \* p value < 0.05 compared to SGA group;  
† p value < 0.05 compared to FGR I group.

### 3.2. Fetal Ultrasound Assessment

Longitudinal follow-up was performed in all forty cases of FGR fetuses since inclusion, with an average of 2.5 evaluations per fetus, obtaining a total of 107 clips. A total of 21 clips belonged to SGA fetuses, and 86 to FGR fetuses: 74 stage I and 12 stages  $\geq$  II. The frequency of follow-up varied depending on the degree of FGR severity, with some severe cases needing monitoring every 2–3 days, while mild cases were followed up every 2–3 weeks. Table 2 shows LV strain parameters and fetoplacental Doppler at first ultrasound evaluation. The Doppler parameters showed significantly worse values across stages of FGR severity, as expected. The strain measurements were feasible in 100% of acquisitions. The mean frame rate was 104  $\pm$  19 fps for 2D-STE acquisition. A statistically significant lower GLS was observed at diagnosis in severe FGR cases when compared to mild cases (Figure 2). The LV segmental strain showed lower strain values in severe FGR cases, especially in apical segments (AAL and AIS), although no statistically significant differences were observed.

Table 3 shows longitudinal analyses for LV strain values across the different FGR groups. For this analysis, FGR groups II, III, and IV were also included as a single entity because of the small number of cases for each. Early cardiac dysfunction was observed even in mild cases since diagnosis, with a trend towards normalization as gestation progressed in the SGA group. A statistically significant lower LV GLS strain was found in severe FGR cases (FGR  $\geq$  II) when compared to SGA and FGR stage I across gestational age (Figure 3). However, there were no significant differences in LV GLS behavior between SGA and FGR stage I.

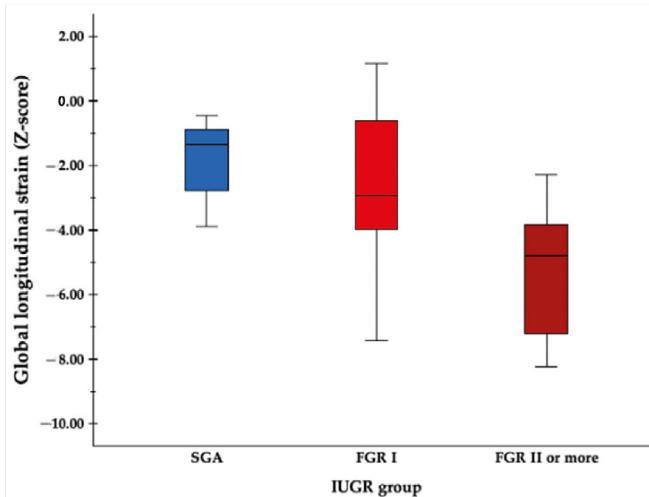


**Table 2.** Doppler and LV strain Z-scores in the different FGR groups at first evaluation.

Variable	SGA (n = 5)	FGR I (n = 30)	FGR $\geq$ II (n = 5)	p
Fetoplacental US				
GA at US (weeks)	31.2 $\pm$ 0.6	30.9 $\pm$ 3.5	28.7 $\pm$ 2.6	0.317
EFW (g)	1433 $\pm$ 75	1353 $\pm$ 531	943 $\pm$ 365	0.171
EFW (centile)	5 $\pm$ 2	2 $\pm$ 2	1 $\pm$ 2 *	0.027
UA-PI (Zs)	0.09 $\pm$ 0.67	0.62 $\pm$ 1.20	3.93 $\pm$ 1.90 *†	<0.001
MCA-PI (Zs)	-0.17 $\pm$ 0.91	-0.20 $\pm$ 1.13	-1.56 $\pm$ 0.59 *†	0.035
CPR (Zs)	-0.64 $\pm$ 1.04	-1.02 $\pm$ 1.15	-3.18 $\pm$ 0.50 *†	0.002
UtA-PI (Zs)	0.75 $\pm$ 0.67 †	1.93 $\pm$ 1.60	3.53 $\pm$ 0.78 *	0.008
LV strain values (Zs)				
GLS	-1.85 $\pm$ 1.44	-2.54 $\pm$ 2.06	-5.27 $\pm$ 2.43 *†	<0.05
BAL	-0.49 $\pm$ 1.42	-0.08 $\pm$ 1.23	-1.98 $\pm$ 3.05 †	<0.05
MAL	0.20 $\pm$ 0.78	0.34 $\pm$ 0.90	1.37 $\pm$ 0.94	0.053
AAL	-1.04 $\pm$ 1.36	-1.90 $\pm$ 2.10	-2.74 $\pm$ 2.45	0.369
BIS	0.31 $\pm$ 0.85	1.15 $\pm$ 1.17	-0.34 $\pm$ 0.68	0.093
MIS	0.62 $\pm$ 1.97	-0.29 $\pm$ 1.40	-1.20 $\pm$ 0.89	0.324
AIS	-2.29 $\pm$ 2.33	-1.92 $\pm$ 2.75	-5.04 $\pm$ 2.64	0.065
EF	-0.43 $\pm$ 1.39	-0.52 $\pm$ 2.32	-1.90 $\pm$ 1.99	0.410

Data are shown as mean  $\pm$  standard deviation. Doppler and strain parameters are expressed in Z-scores (Zs).

\* p value < 0.05 compared to SGA group; † p value < 0.05 compared to FGR I group; AAL, apical segment of left-ventricle wall; AIS, apical interventricular septum; BAL, basal segment of left-ventricle wall; BIS, basal inter-ventricular septum; CPR, cerebroplacental ratio; EF, ejection fraction; EFW, estimated fetal weight; FGR, fetal growth restriction; GA, gestational age; GLS, global longitudinal strain; LV, left ventricle; MAL, middle segment of left-ventricle wall; MCA, middle cerebral artery; MIS, middle interventricular septum; PI, pulsatility index; SGA, small for gestational age; UA, umbilical artery; US, ultrasound; UtA, uterine artery.



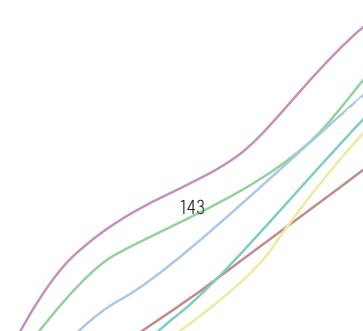
**Figure 2.** Boxplot for mean LV GLS values in different FGR severity stages. Progressive lower mean strain values are seen as fetal condition deteriorates. SGA, small for gestational age; FGR, fetal growth restriction.

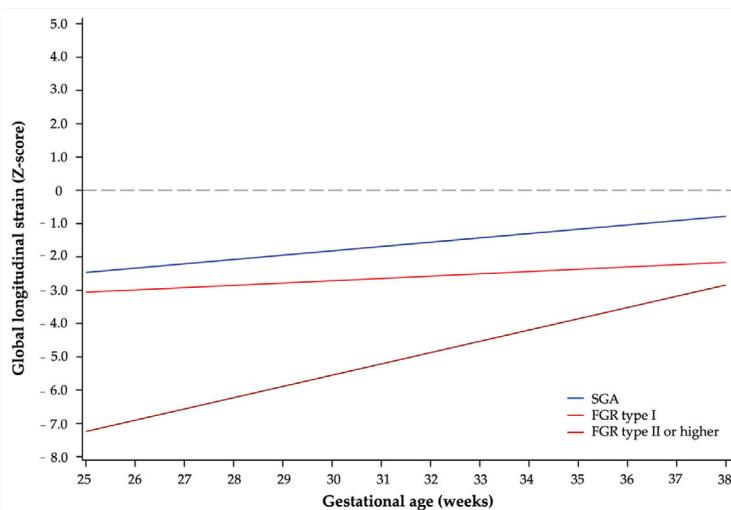
**Table 3.** Global differences in least squares mean between groups.

Differences in Least Squares Means			
LV Strain Evaluation (Zs)	Group	Estimate (SE)	Adj <i>p</i>
GLS Zs	SGA vs. FGR I	1.03 (0.56)	0.167
	SGA vs. FGR $\geq$ II	3.27 (0.96)	0.003
	FGR I vs. FGR $\geq$ II	2.24 (0.85)	0.029
BIS Zs	SGA vs. FGR I	0.13 (0.33)	0.913
	SGA vs. FGR $\geq$ II	0.17 (0.54)	0.944
	FGR I vs. FGR $\geq$ II	0.04 (0.48)	0.996
MIS Zs	SGA vs. FGR I	0.64 (0.37)	0.209
	SGA vs. FGR $\geq$ II	1.57 (0.64)	0.046
	FGR I vs. FGR $\geq$ II	0.93 (0.57)	0.247
AIS Zs	SGA vs. FGR I	0.95 (0.74)	0.409
	SGA vs. FGR $\geq$ II	2.77 (1.24)	0.075
	FGR I vs. FGR $\geq$ II	1.82 (1.11)	0.238
BAL Zs	SGA vs. FGR I	-1.04 (0.41)	0.035
	SGA vs. FGR $\geq$ II	-0.29 (0.69)	0.909
	FGR I vs. FGR $\geq$ II	0.76 (0.62)	0.442
MAL Zs	SGA vs. FGR I	-0.03 (0.22)	0.992
	SGA vs. FGR $\geq$ II	-0.66 (0.38)	0.203
	FGR I vs. FGR $\geq$ II	-0.64 (0.34)	0.159
AAL Zs	SGA vs. FGR I	1.46 (0.49)	0.012
	SGA vs. FGR $\geq$ II	3.15 (0.85)	0.001
	FGR I vs. FGR $\geq$ II	1.68 (0.76)	0.078
EF Zs	SGA vs. FGR I	0.46 (0.49)	0.623
	SGA vs. FGR $\geq$ II	3.12 (0.90)	0.003
	FGR I vs. FGR $\geq$ II	3.59 (0.80)	0.000

Data are shown as mean estimated difference  $\pm$  standard error (SE). Strain parameters are expressed in Z-scores (Zs). *p* value  $< 0.05$ . AAL, apical segment of left-ventricle wall; AIS, apical interventricular septum; BAL, basal segment of left-ventricle wall; BIS, basal interventricular septum; EF, ejection fraction; FGR, fetal growth restriction; GLS, global longitudinal strain; LV, left ventricle; MAL, middle segment of left-ventricle wall; MIS, middle interventricular septum; SGA, small for gestational age.

When evaluating segmental LV strain behavior, we observed that apical segments seemed to be the most affected ones by the hypoxic environment caused by placental insufficiency, showing lower strain values in all FGR cases. A significant correlation in AAL segment was predominantly observed, showing constantly worse strain values across different stages of FGR severity. Septal (BIS, MIS, and AIS) and the other free lateral wall segments (BAL and MAL), although not statistically significant, showed a different trend. Septal segments presented lower strain values in severe FGR cases, whereas free lateral wall segments BAL and MAL, showed higher strain values. Finally, the ejection fraction showed a progressive worsening in severe FGR group as gestational age advanced, whereas SGA and mild FGR cases were born with normal ejection fraction (Supplementary Figure S1).





**Figure 3.** Differences in LV GLS behavior between FGR groups across gestational age. Lower mean strain values are seen with severe FGR, which are maintained throughout gestation. GLS, global longitudinal strain; FGR, fetal growth restriction; SGA, small for gestational age.

#### 4. Discussion

The objective of this study was to compare LV strain behavior among different clinical severity stages of FGR, by means of 2D-STE [3,18]. To the best of our knowledge, this is the first study to compare fetal LV longitudinal strain behavior between FGR stages of severity, throughout gestational age. Our research shows the progression of cardiac dysfunction in different FGR groups classified by Doppler stages of severity, used in our clinical setting, suggesting that subclinical cardiac dysfunction is an initial and advancing occurrence in cases of FGR. Our study observed that global LV deformation decreases across FGR severity stages, and we also described different LV longitudinal strain behavior across gestational age in severe FGR cases when compared to mild cases.

Differences in longitudinal strain in FGR have been previously reported [14,16], even in the absence of Doppler abnormalities [8], highlighting poorer ventricle contractility in FGR when compared to adequate for gestational age fetuses (AGA) and demonstrating a subclinical cardiac dysfunction in these fetuses, similarly to that described by other studies [4,19]. Previously published studies have also demonstrated the efficacy of different echocardiographic tools [4,5,8,20,21] in assessing cardiac dysfunction associated with FGR. Due to the technical limitations these tools have, recent studies focused their interest on the evaluation of fetal ventricular strain by 2D-STE [11,13,14,22,23]. In this context, speckle-tracking has emerged as promising solution, offering a semi-automated analysis that reduces intra- and interobserver variability [11,13]. Nonetheless, conflicting results have been reported in some studies, primarily due to the existence of multiple commercialized programs with different acquisition protocols and ultrasound equipment, making results non-comparable [16,24].

Our research group has previously published data on the feasibility, reproducibility, and establishment of normal gestational age-adjusted reference ranges using the aCMQ-Qlab software package [11]. This software is widely utilized postnatally in our clinical setting, enabling longitudinal surveillance of strain without intervendor variability, and facilitating the monitoring of fetal cardiac conditions pre- and post-birth. This standardized

approach eliminates discrepancies associated when evaluating the same parameter using different ultrasound equipment or software before and after birth.

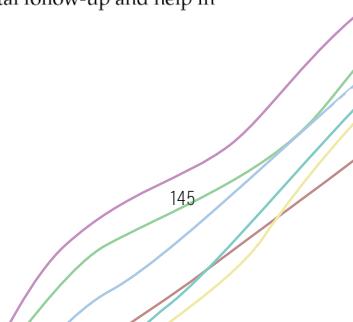
Our study demonstrates FGR is associated with abnormal LV strain values, showing poorer LV GLS in more severe FGR stages. This finding is present from FGR diagnosis and remains until delivery. A trend to increase LV GLS values as gestational age advances was observed, but only SGA cases were born with an almost normal LV GLS, whereas FGR stages I and  $\geq$ II fetuses were born with marked cardiac dysfunction. Although these differences were not statistically significant, probably due to a small number of SGA cases, it could be hypothesized that the presence of placental insufficiency and chronic hypoxia, absent in SGA cases, plays an important role in fetal cardiac function and remodeling, leading to newborns with subclinical cardiac dysfunction.

This finding is in line with previously described cardiac remodeling occurring in FGR fetuses [4]. Placental insufficiency leads to fetal hypoxia, causing a decrease in myocardial contractile force (which decreases linearly as local perfusion decreases [15]), and simultaneously decreasing deformation. In cases of chronic hypoperfusion, changes in tissue elasticity may occur, leading to fibrosis and necrosis, causing further decline in deformation, adversely affecting fetal cardiac function [4,15].

Differences in segmental deformation are also evident in our study. In the SGA group all LV segments showed a trend towards better and normal values as GA advanced. FGR stage I showed similar behavior, whereas most notable differences were observed in FGR stages II and above. When evaluating segmental LV strain behavior, we observed that apical segments seem to be the most affected by the hypoxic environment caused by placental insufficiency, showing lower strain values in all FGR cases. We could only demonstrate a statistically significant lower AAL strain in severe FGR cases across gestation, probably due to the small number of cases with severe conditions, with a similar trend observed in septal segments (BIS, MIS, and AIS). On the other hand, free wall segments BAL and MAL behaved differently, slightly increasing their deformation. We hypothesize this could be explained by an attempt by these segments to compensate lower deformation of neighboring ones. Segmental analysis is challenging, especially in pathological conditions [15], due to integration of the segment into the whole muscle and interaction with other segments. Despite this limitation, our findings lead us to the conclusion that apical segments may exhibit heightened sensitivity to placental ischemia and wall stress, ultimately reducing their deformation and contributing to cardiac remodeling in affected fetuses [15].

Our study aligns with prior research, which has demonstrated fetal cardiac remodeling in cases of FGR, resulting in reduced longitudinal deformation [2] and alterations in cardiac shape, such as a more globular and hypertrophic phenotype [25,26]. Our study provides strong evidence to support the idea that subclinical cardiac dysfunction is an early and progressive occurrence in severe cases of FGR, contributing to current understanding of cardiac function and strain evaluation in this condition. Previously published studies have reported on the presence of blood markers of cardiac dysfunction [27,28] in FGR cases and also correlation between abnormal echocardiographic parameters and risk of adverse outcomes or perinatal death [19,29]. Importantly, these changes tend to persist into postnatal life [2,25].

The results of our study present compelling evidence indicating that cardiac dysfunction is an early occurrence in fetal growth restriction, and may be evaluated by 2D STE. This implies that subclinical cardiac dysfunction can be observed in fetuses experiencing FGR, even in cases with mild degrees of Doppler deterioration, and followed up during pregnancy. Severity of the fetal condition appears to be proportional to the magnitude of cardiac dysfunction, showing a good correlation with Doppler evaluation, widely used in clinical practice. Integrating ultrasound-based evaluation of cardiac function into clinical practice may have the potential to enhance accuracy of short-term fetal compromise prediction. Including 2D-STE in this assessment could improve fetal follow-up and help in decision making in cases with risk of cardiac dysfunction.



Our study has various strengths. It is a prospective study, performed in a very well selected population and very well classified. The data were rigorously collected regarding all evaluations, and regarding delivery outcomes, verifying that fetuses were correctly classified for analysis. It is essential to also acknowledge several limitations within our study. First, the use of commercial software may yield different results owing to variations in algorithms [24]. Therefore, the generalizability of our findings to other software vendors is uncertain. Furthermore, the novel software used in our study only accommodates LV analysis in a four-chamber view, limiting its clinical applicability for certain fetal conditions, even though efforts are underway to validate RV evaluation. Regarding deformation analysis, in our study, we only analyzed longitudinal ventricle deformation. Although it is crucial to recognize that assessment of circumferential and axial strain is ideal, longitudinal myocardial fibers are typically the initial site of involvement in most cardiac conditions [15]. Also, the fetal heart is quite small, and at this moment, the acquisition of short-axis views required for other strain evaluations is limited. Lastly, despite a substantial number of examinations performed in our study, the sample size within the most severe subgroups may limit the drawing of robust conclusions concerning our outcomes. Consequently, further studies are warranted to elucidate strain behavior in cases of severe hypoxia.

## 5. Conclusions

Early on, upon diagnosis, FGR fetuses show signs of subclinical cardiac dysfunction. In SGA cases, cardiac function appears to remain stable with a trend towards normalization, while FGR severe cases ( $FGR \geq II$  stage) maintain cardiac dysfunction. Therefore, 2D-STE could help in the monitoring and follow-up of these fetuses, improve risk stratification, and aid in management of long-term outcomes of affected infants.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/diagnostics14050548/s1>, Figure Supplementary S1: Differences in LV strain Z-scores behavior between FGR groups across gestational age.

**Author Contributions:** Conceptualization, E.L.; Data curation, C.D.-G., A.V. and M.C.-L.; Formal analysis, A.V. and M.C.-L.; Investigation, C.D.-G. and N.G.-G.; Methodology, C.D.-G., M.C.-L. and E.L.; Software, E.L.; Supervision, M.C.-L. and E.L.; Writing—original draft, C.D.-G.; Writing—review and editing, N.G.-G., J.U., J.P., M.C.-L. and E.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** Cruz-Lemini is supported by Juan Rodés contract JR19/00047, Instituto de Salud Carlos III—Spanish Ministry of Health. This work was supported by public funds obtained in competitive calls with peer review (grant PI19/00702), Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Health, by the Maternal and Child Health and Development Network (SAMID, RD16/0022/0015), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, the Spanish Clinical Research and Clinical Trials Platform, SCReN (Spanish Clinical Research Network), funded by the ISCIII-General Subdirektorate for Evaluation and Promotion of Research, through project PT13/0002/0028, integrated in the 2013–2016 R + D + I State Plan and co-financed by and the European Regional Development Fund (FEDER); and by the Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin Network (RICORS, RD21/0012/0001), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, funded by the Recovery, Transformation and Resilience Plan 2017–2020, ISCIII, and by the European Union—Next Generation EU. Funding sources had no involvement in study design, collection, analysis and interpretation of data, or in the writing of this manuscript.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by Ethics Committee of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (protocol code IIBSP-CMQ-2017-99) on 14 March 2018.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

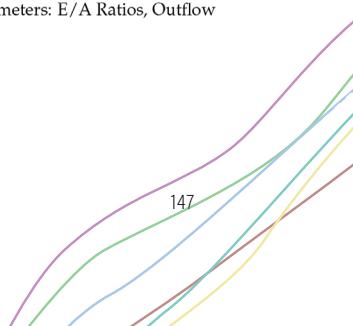
**Data Availability Statement:** The data that supports findings of this study are not publicly available, due to their containing information that could compromise the privacy of research participants, but may be available upon request.

**Acknowledgments:** This study was conducted as part of doctoral research in pediatrics, obstetrics, and gynecology at the Universitat Autònoma de Barcelona. The authors express their gratitude to Philips Medical Systems for providing the aCMQ-QLab software package, which was instrumental in conducting this study. The authors would like to thank the following individuals for their aid in collecting data: Antonio Fernandez, Irene Ribera, Obdulia Alejos, and Cristina Trilla. Finally, we wish to extend our gratitude to all the patients that gave us the opportunity to perform this project.

**Conflicts of Interest:** Elisa Llurba declares lecture fees from Cook, Viñas, and ROCHE diagnostics.

## References

1. Miranda, J.O.; Ramalho, C.; Henriques-Coelho, T.; Areias, J.C. Fetal Programming as a Predictor of Adult Health or Disease: The Need to Reevaluate Fetal Heart Function. *Heart Fail. Rev.* **2017**, *22*, 861–877. [\[CrossRef\]](#)
2. Sarvari, S.I.; Rodriguez-Lopez, M.; Nuñez-Garcia, M.; Sitges, M.; Sepulveda-Martinez, A.; Camara, O.; Butakoff, C.; Gratacos, E.; Bijnens, B.; Crispí, F. Persistence of Cardiac Remodeling in Preadolescents with Fetal Growth Restriction. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2017**, *10*, e005270. [\[CrossRef\]](#)
3. Figueras, F.; Gratacós, E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn. Ther.* **2014**, *36*, 86–98. [\[CrossRef\]](#)
4. Crispí, F.; Sepúlveda-Martínez, Á.; Crovetto, F.; Gómez, O.; Bijnens, B.; Gratacós, E. Main Patterns of Fetal Cardiac Remodeling. *Fetal Diagn. Ther.* **2020**, *47*, 337–344. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Comas, M.; Crispí, F.; Cruz-Martinez, R.; Figueras, F.; Gratacós, E. Tissue Doppler Echocardiographic Markers of Cardiac Dysfunction in Small-for-Gestational Age Fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2011**, *205*, 57.e1–57.e6. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Comas, M.; Crispí, F.; Cruz-Martinez, R.; Martinez, J.M.; Figueras, F.; Gratacós, 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*, 45.e1–45.e7. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Crispí, F.; Gratacós, E. Fetal Cardiac Function: Technical Considerations and Potential Research and Clinical Applications. *Fetal Diagn. Ther.* **2012**, *32*, 47–64. [\[CrossRef\]](#)
8. DeVore, G.R.; Gmina, D.L.; Hobbins, J.C. Assessment of Ventricular Contractility in Fetuses with an Estimated Fetal Weight Less than the Tenth Centile. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2019**, *221*, 498.e1–498.e22. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Sun, X.; Zhao, B.; Chen, Y.; Pan, M.; Wang, B.; Peng, X. Preliminary Results Analysis for Left Ventricular Systolic Function in Normal Fetuses by Automated Cardiac Motion Quantitation. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* **2021**, *34*, 2701–2709. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Day, T.G.; Charakida, M.; Simpson, J.M. Using Speckle-Tracking Echocardiography to Assess Fetal Myocardial Deformation: Are We There Yet? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2019**, *54*, 575–581. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Domínguez-Gallardo, C.; Ginjau-me-García, N.; Ullmo, J.; Trilla, C.; Medina, M.C.; Vazquez, A.; Cruz-Lemini, M.; Llurba, E. Gestational Age-Adjusted Reference Ranges for Fetal Left Ventricle Longitudinal Strain by Automated Cardiac Motion Quantification between 24–37 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn. Ther.* **2022**, *49*, 311–320. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Barker, P.C.A.; Houle, H.; Li, J.S.; Miller, S.; Herlong, J.R.; Camitta, M.G.W. Global Longitudinal Cardiac Strain and Strain Rate for Assessment of Fetal Cardiac Function: Novel Experience with Velocity Vector Imaging. *Echocardiography* **2009**, *26*, 28–36. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Devore, G.R.; Polanco, B.; Satou, G.; Sklansky, M. Two-Dimensional Speckle Tracking of the Fetal Heart. *J. Ultrasound Med.* **2016**, *35*, 1765–1781. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Domínguez-Gallardo, C.; Ginjau-me-García, N.; Ullmo, J.; Fernández-Oliva, A.; Parra, J.; Vázquez, A.; Cruz-Lemini, M.; Llurba, E. Longitudinal Behavior of Left-Ventricular Strain in Fetal Growth Restriction. *Diagnostics* **2023**, *13*, 1252. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Bijnens, B.; Cikes, M.; Butakoff, C.; Sitges, M.; Crispí, F. Myocardial Motion and Deformation: What Does It Tell Us and How Does It Relate to Function? *Fetal Diagn. Ther.* **2012**, *32*, 5–16. [\[CrossRef\]](#)
16. van Oostrum, N.H.M.; Derkx, K.; van der Woude, D.A.A.; Clur, S.A.; Oei, S.G.; van Laar, J.O.E.H. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Fetal Growth Restriction: A Systematic Review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2020**, *254*, 87–94. [\[CrossRef\]](#)
17. Robinson, H.P.; Sweet, E.M.; Adam, A.H. The Accuracy of Radiological Estimates of Gestational Age Using Early Fetal Crown-Rump Length Measurements By Ultrasound As a Basis for Comparison. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **1979**, *86*, 525–528. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Figueras, F.; Melé, E.; Iraola, A.; Eixarch, E.; Coll, O.; Figueras, J.; Francis, A.; Gratacós, E.; Gardosi, J. Customized Birthweight Standards for a Spanish Population. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2008**, *136*, 20–24. [\[CrossRef\]](#)
19. Crispí, F.; Hernandez-Andrade, E.; Pelsers, M.M.A.L.; Plasencia, W.; Benavides-Serralde, J.A.; Eixarch, E.; Le Noble, F.; Ahmed, A.; Glatz, J.F.C.; Nicolaides, K.H.; et al. Cardiac Dysfunction and Cell Damage across Clinical Stages of Severity in Growth-Restricted Fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2008**, *199*, 254.e1–254.e8. [\[CrossRef\]](#)
20. Hernandez-andrade, E.; Andres, J. Evaluation of Conventional Doppler Fetal Cardiac Function Parameters: E/A Ratios, Outflow Tracts, and Myocardial Performance Index. *Fetal Diagn. Ther.* **2012**, *32*, 22–29. [\[CrossRef\]](#)



21. Naujoks, A.A.; Zielinsky, P.; Beltrame, P.A.; Castagna, R.C.; Petracco, R.; Busato, A.; Nicoloso, A.L.H.; Piccoli, A.; Manica, J.L. Myocardial Tissue Doppler Assessment of Diastolic Function in the Growth-Restricted Fetus. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2009**, *34*, 68–73. [\[CrossRef\]](#)
22. Germanakis, I.; Gardiner, H. Assessment of Fetal Myocardial Deformation Using Speckle Tracking Techniques. *Fetal Diagn. Ther.* **2012**, *32*, 39–46. [\[CrossRef\]](#)
23. Chambers Gurson, S. Advances in Fetal Echocardiography: Myocardial Deformation Analysis, Cardiac MRI and Three-Dimensional Printing. *Curr. Opin. Cardiol.* **2019**, *34*, 35–40. [\[CrossRef\]](#)
24. de Waal, K.; Phad, N. A Comparison between Philips and Tomtec for Left Ventricular Deformation and Volume Measurements in Neonatal Intensive Care Patients. *Echocardiography* **2018**, *35*, 375–379. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Crispi, F.; Bijnens, B.; Figueiras, F.; Bartrons, J.; Eixarch, E.; Le Noble, F.; Ahmed, A.; Gratacós, E. Fetal Growth Restriction Results in Remodeled and Less Efficient Hearts in Children. *Circulation* **2010**, *121*, 2427–2436. [\[CrossRef\]](#)
26. Patey, O.; Carvalho, J.S.; Thilaganathan, B. Perinatal Changes in Cardiac Geometry and Function in Growth-Restricted Fetuses at Term. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2019**, *53*, 655–662. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Girsén, A.; Ala-Kopsala, M.; Mäkkikallio, K.; Vuolteenaho, O.; Räsänen, J. Cardiovascular Hemodynamics and Umbilical Artery N-Terminal Peptide of ProB-Type Natriuretic Peptide in Human Fetuses with Growth Restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2007**, *29*, 296–303. [\[CrossRef\]](#)
28. Hobbs, F.D.R. Reliability of N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide Assay in Diagnosis of Heart Failure: Cohort Study in Representative and High Risk Community Populations. *BMJ* **2002**, *324*, 1498. [\[CrossRef\]](#)
29. Baschat, A.A.; Cosmi, E.; Bilardo, C.M.; Wolf, H.; Berg, C.; Rigano, S.; Germer, U.; Moyano, D.; Turan, S.; Hartung, J.; et al. Predictors of Neonatal Outcome in Early-Onset Placental Dysfunction. *Obstet. Gynecol.* **2007**, *109*, 253–261. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



**DISCUSIÓN**

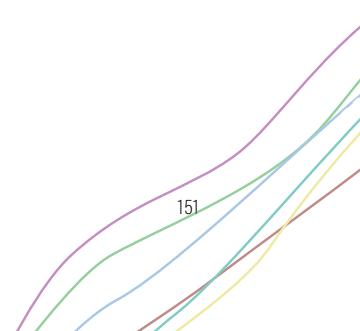


## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Hallazgos principales

Esta tesis doctoral demuestra que el aplicativo aCMQ-Qlab es útil para la evaluación prenatal de la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo del corazón fetal y para el seguimiento de fetos en riesgo de disfunción cardíaca. Además, este estudio aporta conocimientos dentro del complejo ámbito del corazón fetal y de su evaluación funcional, estudiando la deformación miocárdica en condiciones fisiológicas y su adaptación en casos de insuficiencia placentaria, evidenciando una correlación negativa entre la deformación del ventrículo izquierdo y el grado de hipoxia.

El **primer estudio** describe por primera vez la utilidad del aplicativo de 2D-STE, aCMQ-Qlab, ampliamente utilizado en ecocardiografía postnatal, como herramienta para evaluar la funcionalidad cardíaca de forma prenatal. El estudio describe un estricto y detallado protocolo de análisis de la deformación miocárdica fetal, similar al de algunos estudios publicados previamente y demuestra una buena fiabilidad y reproducibilidad del *software*. Además, aporta valores de referencia de deformación global y segmentaria del ventrículo izquierdo y percentiles 5, 50 y 95 ajustados por edad gestacional entre las 24 y las 37 semanas de gestación. Finalmente, evalúa el comportamiento longitudinal de la deformación miocárdica del ventrículo izquierdo a lo largo de la gestación en una de las mayores cohortes descritas hasta la fecha para este propósito, observando una disminución progresiva de la deformación del ventrículo izquierdo fetal a medida que avanza la gestación.



El **segundo estudio** demuestra que, la hipoxia placentaria, como sucede en los casos de fetos con restricción del crecimiento intrauterino, afecta a la función cardiaca de estos fetos, observando una disfunción subclínica del ventrículo izquierdo presente ya desde el diagnóstico de la condición y presentando un patrón de comportamiento de deformación miocárdica diferente a lo largo de la gestación, al compararlo con fetos de crecimiento adecuado del primer estudio.

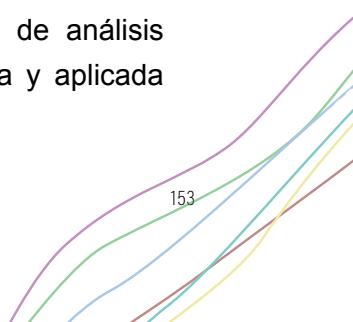
El **tercer estudio** es el primer estudio hasta la fecha, que tengamos conocimiento, que evalúa la deformación miocárdica del ventrículo izquierdo en diferentes estadios de gravedad de clasificación Doppler, de fetos con restricción del crecimiento. Los resultados demuestran una correlación negativa entre el porcentaje de deformación (*strain*) del ventrículo izquierdo, y el grado de hipoxia placentaria, por lo que el 2D-STE parece ser un método que se correlaciona de forma adecuada con la exploración Doppler.

## 6.2. Evaluación de la deformación miocárdica fetal mediante 2D-STE

Las herramientas de 2D-STE emergen ante la necesidad de evaluar la función del corazón fetal de una forma sencilla, fácilmente reproducible, y superando las limitaciones que presentan las herramientas disponibles hasta la fecha<sup>25</sup>, entre las que se encuentra la ángulo dependencia, que imposibilita la evaluación de algunos parámetros en función de la posición fetal; y los cambios a lo largo de la gestación, que implican la necesidad de utilizar curvas de referencia y/o calculadoras prenatales.

Nuestro estudio describe que, aunque es cierto que el 2D-STE permite evaluar la deformación longitudinal del miocardio fetal en diferentes posiciones fetales, que implican así mismo diferentes angulaciones del ápex cardiaco fetal, existen algunas orientaciones preferibles a la hora de realizar dicha evaluación. Tal y como fue descrito por Devore y cols.<sup>44</sup> las posiciones totalmente apicales o basales dificultan la visualización completa del endocardio septal, mientras que las posiciones oblicuas o perpendiculares permiten una mejor visualización del mismo, por lo que se debería conseguir dicha orientación del corazón fetal para optimizar el análisis de *speckle tracking*, a diferencia de lo que sucede en la evaluación postnatal, donde se requiere una visión totalmente apical<sup>52</sup>.

En nuestro estudio también concluimos que la calidad de la imagen obtenida es un aspecto fundamental a la hora de facilitar dicho análisis. Utilizar una configuración ecográfica preestablecida para exploración cardiaca ayudará a mejorar la resolución de la misma, ofreciendo una mejor diferenciación del borde endocárdico y de la cavidad ventricular, tal y como describieron estudios publicados previamente<sup>44,50,92</sup>. Esto resalta la importancia de disponer de una sistemática de análisis adecuada y protocolizada, que pueda ser estandarizada y aplicada



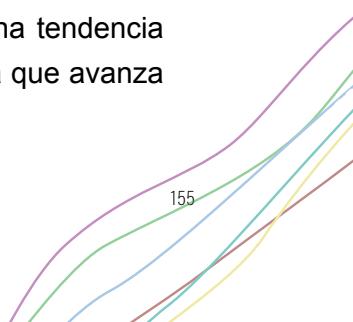
a cualquier aplicativo y marca de 2D-STE, tal y como se realizó en 2015 por el grupo de trabajo EACVI/ASE/Industry<sup>53</sup> para la evaluación postnatal.

Actualmente, existen diferentes aplicativos comercializados para la evaluación de la deformación miocárdica fetal, y al igual que sucede con otras herramientas de exploración ecográfica<sup>67,93</sup>, existen diferencias en los resultados según el *software* utilizado<sup>63,94</sup>, ya sea por las diferencias intrínsecas de los diferentes *softwares*, por diferentes protocolos de análisis y por la experiencia del usuario. Las técnicas de speckle tracking se basan en un análisis semiautomático, lo que significa que, en parte, dependen del usuario y por tanto el grado de experiencia y el entrenamiento del mismo será importante para obtener unos resultados más precisos<sup>94</sup>. Además, existen diferentes herramientas para evaluar la deformación miocárdica, que, aunque están basadas en el mismo principio de *speckle tracking*, presentan diferentes algoritmos de rastreo miocárdico, de postprocesado de imagen, de segmentación del ventrículo fetal etc. y la mayoría de ellas no permite el análisis de imágenes obtenidas mediante otros ecógrafos. Todo ello hace necesario disponer de valores de referencia para cada *software* y equipo de ecografía, dificultando la homogeneidad y la extrapolación de resultados entre centros, pero también dificulta el seguimiento de estos pacientes de forma pre y postnatal, al utilizar *softwares* distintos.

En nuestro estudio utilizamos el *software* aCMQ-Qlab (Philips Healthcare) para el análisis 2D-STE. Este aplicativo es actualmente el más utilizado en nuestro medio para la evaluación ecocardiográfica postnatal, pediátrica y del adulto, por lo que incluir su uso de forma prenatal podría ayudar a disminuir la variabilidad observada al utilizar diferentes *softwares*<sup>65,91,95</sup> y mejorar el seguimiento de algunas condiciones tras el nacimiento. Dado que ha sido adaptado de la

evaluación pediátrica y adulta, hasta la fecha solo permite evaluar de forma fiable el VI, aunque actualmente se está trabajando en la validación de la evaluación del ventrículo derecho fetal, que difiere de la del VI ya que la banda moderadora produce un contraste subóptimo entre la cavidad ventricular y el endocardio, haciendo que el análisis de este ventrículo sea más difícil e impreciso. Es por ello que nuestros estudios se basan en el análisis únicamente del VI fetal y no pueden ser extrapolados al VD. Ambos ventrículos presentan diferencias histológicas y funcionales, con una orientación diferente de sus fibras miocárdicas<sup>18,96</sup>, dando lugar, por tanto, a valores de deformación diferentes en ambos ventrículos, tal y como se ha descrito en otros estudios publicados<sup>97,98</sup>.

Para llevar a cabo la validación de este nuevo aplicativo, analizamos la variabilidad intra e inter-observador entre 2 observadores con experiencia en ecografía fetal, obteniendo buenos resultados con un ICC para GLS de 0,998 (IC 95%: 0,997–0,999) y por encima de 0,900 para todos los segmentos individuales en el análisis intra-observador y un ICC para GLS de 0,991 (IC 95%: 0,984–0,995) para el inter-observador, aunque los segmentos individuales no tuvieron un resultado tan bueno. Estos resultados fueron similares a los reportados previamente por otros grupos<sup>45,60,61</sup> apoyando el hecho de que las técnicas de 2D-STE son aplicables a nivel fetal, fiables y reproducibles. Según tenemos conocimiento, nuestro estudio fue el primero en evaluar el comportamiento del *strain* longitudinal del VI fetal (tanto global como segmentario) con este *software* a lo largo de la gestación en una cohorte bien definida de 152 fetos sanos entre las 24 y las 37 semanas de gestación, obteniendo un total de 435 ecografías, y aportando valores de referencia según edad gestacional, así como percentiles 5, 50 y 95 (Anexo 10.2). Nuestros datos demuestran una tendencia decreciente (valores menos negativos) del GLS a medida que avanza



la gestación. Este hallazgo podría explicarse debido a los cambios fisiológicos que tienen lugar en un corazón en desarrollo detallados por Mielke y cols<sup>16</sup> ya en 2001. Debido al progresivo incremento del tamaño cardíaco y de la precarga de la AI y por tanto del VI secundaria a la expansión pulmonar que tiene lugar al final de la gestación, el corazón fetal es capaz de mantener un mismo volumen sistólico con una menor deformación de sus fibras miocárdicas<sup>17,19,99</sup>. Nayler y cols.<sup>100</sup> reportaron también que a medida que avanza la gestación aumenta el acúmulo de agua miocárdica y disminuye la concentración de calcio en el retículo sarcoplásmico, lo que podría contribuir a esta disminución fisiológica de la deformación miocárdica. Grupos como el de Alsolai y cols.<sup>71</sup>, Ta-shma y cols.<sup>101</sup>, Matsui y cols.<sup>76</sup> y más recientemente Van Oostrum y cols.<sup>97</sup>, entre otros, observaron esta misma tendencia decreciente del GLS del ventrículo izquierdo a medida que avanza la gestación, mientras que otros estudios<sup>61,72,77</sup> no demostraron diferencias. Esto podría explicarse debido a la utilización de diferentes *softwares* y al gran desarrollo tecnológico experimentado en los últimos años que permite una mejor evaluación del corazón fetal pudiendo detectar cambios más sutiles en la deformación cardíaca.

Cambios similares han sido descritos en estudios que evalúan el *strain* longitudinal del VI de forma postnatal, donde parece observarse que factores como la edad, el tamaño del VI y el *software* utilizado para esta evaluación puedan influir en los valores de *strain*<sup>102</sup>. Se ha descrito una disminución del *strain* del VI en la etapa neonatal en comparación con los valores prenatales<sup>103</sup>, y una tendencia creciente (aunque no significativa) durante la infancia para posteriormente estabilizarse en la edad adulta<sup>102,104</sup> y disminuir de nuevo en edades más avanzadas<sup>54</sup>. Se cree que esta menor deformación del VI observada en neonatos sea secundaria principalmente a los cambios hemodinámicos que ocurren durante las primeras etapas de la vida neonatal<sup>103</sup>: el cierre del ductus arterioso, que resulta en un aumento subsiguiente del flujo

sanguíneo pulmonar que incrementa la precarga del VI, que a su vez, se ve incrementada también por la disminución de la presión pleural secundaria a la expansión pulmonar que se produce tras el nacimiento. La transición desde una baja resistencia de la circulación placentaria a una mayor presión arterial sistémica, genera un aumento en la poscarga después del nacimiento que también influye en la menor deformación del VI en esta etapa, y finalmente, los cambios histológicos y fisiológicos presentes durante este periodo. El miocardio en estas etapas es más inmaduro y se caracterizada por una menor concentración de mitocondrias y una diferente estructura de las miofibrillas, junto con una proporción más alta de colágeno tipo I/III (más rígido) en comparación con el de los adultos<sup>105</sup>. Todos estos hallazgos van en consonancia con los resultados de nuestro estudio, donde observamos esta tendencia decreciente del *strain* del VI al final de la gestación.

Centrándonos en el análisis de la deformación segmentaria del ventrículo izquierdo fetal, nuestro estudio demuestra una mayor implicación de los segmentos apicales sobre la deformación global del VI, mientras que los segmentos medios y basales presentan un *strain* menor. Además, observamos que el *strain* de los segmentos basales permanece estable a lo largo de la gestación, mientras que los medios y los apicales presentaron una tendencia decreciente. Nuestra hipótesis ante estos hallazgos se basa en lo descrito previamente por Bijnen y cols.<sup>17</sup>. El corazón está fijado al tórax a través del ápice cardíaco, por lo que la acumulación de la deformación longitudinal de todos los segmentos del ventrículo da como resultado que la base sea arrastrada hacia el ápice, o lo que es lo mismo, que el plano de la válvula auriculoventricular se desplace hacia el vértice. Este ejemplo diferencia por tanto dos conceptos: el desplazamiento y la deformación. La cantidad de movimiento de la válvula hacia el vértice se denomina desplazamiento, en cambio la suma de las fuerzas ejercidas por los

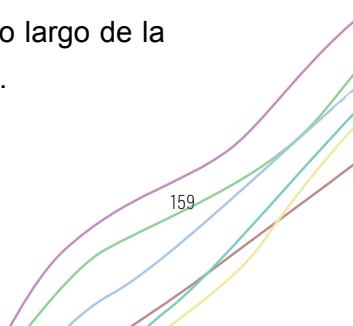
diferentes segmentos del ventrículo para atraer el plano valvular al apical, es la deformación. A través de 2D-STE somos capaces de observar cómo los segmentos basales son los que sufren un mayor desplazamiento, pero una menor deformación, ya que ésta se observa predominantemente en los segmentos apicales.

### 6.3. Cambios en la función cardíaca fetal en casos de insuficiencia placentaria

En caso de insultos o patologías que afecten la hemodinámica fetal, producirán de forma directa o indirecta una serie de cambios en su estructura y forma con el fin de adaptarse a ellos y continuar ejerciendo su función de la mejor forma posible. El conjunto de estos cambios se conoce como remodelado cardiaco. Se han descrito diferentes tipos de remodelado, dependiendo del tipo de insulto y de su duración<sup>26,30</sup> acompañándose de alteraciones en la función cardíaca, llegando a producir disfunción cardíaca sistólica y/o diastólica, en la mayoría de casos subclínica. Pero si el insulto persiste o es suficientemente severo, puede llegar a producir fallo cardíaco, manifestándose intraútero en forma de arritmias, insuficiencia cardíaca, hidrops fetal y muerte fetal.

Se ha descrito que ante la insuficiencia placentaria, debido al cambio de presiones y volúmenes que genera, el desarrollo cardíaco durante la vida fetal puede verse afectado, y algunos grupos han evaluado las complicaciones de salud cardiovascular, a corto y largo plazo en la vida adulta, que podrían desarrollar estos pacientes<sup>9,10,12,13</sup>. Es por ello importante detectar las alteraciones cardiovasculares fetales de aparición precoz que puedan ser de utilidad en el seguimiento postnatal de estos niños, para poder introducir medidas de prevención de forma temprana.

Estudios previos han demostrado alteración de algunas pruebas de función cardíaca en fetos con restricción del crecimiento, tanto en el Modo M<sup>38</sup>, TDI<sup>106,107</sup> y Doppler<sup>108,109</sup>, por lo que uno de los objetivos de esta tesis fue evaluar la deformación del ventrículo izquierdo en casos de hipoxia placentaria y comparar su comportamiento a lo largo de la gestación con el de fetos de crecimiento adecuado (AGA).



Nuestro estudio demostró valores de GLS y segmentario del VI inferiores en los fetos con restricción del crecimiento en comparación con los fetos de crecimiento adecuado, de forma estadísticamente significativa. Estos hallazgos van en consonancia con lo descrito previamente por otros autores<sup>81,82</sup> apoyando la hipótesis de que estos fetos presentan una disfunción sistólica subclínica. Esto podría explicarse por el aumento de las resistencias vasculares que aparece en casos de insuficiencia placentaria, que conlleva por una parte una hipoxia fetal crónica con hipoperfusión del tejido cardíaco y daño de las células miocárdicas, y por otra parte, un aumento de la poscarga del VI y el VD, provocado cambios en la forma cardíaca hacia corazones más globulares y rígidos<sup>30</sup>, debido a un cambio en la arquitectura de las fibras miocárdicas.

Respecto al análisis segmentario, a pesar de observar una tendencia diferente a lo largo de la gestación, los resultados no fueron estadísticamente significativos. Este hallazgo podría ser explicado por la complejidad del análisis regional en condiciones patológicas, debido a la integración de cada segmento en el conjunto del miocardio y a su interacción con los segmentos vecinos. En condiciones normales, cuando todos los segmentos se contraen con fuerzas similares, la interacción se anula y se produce una deformación sincrónica de todos los segmentos. Sin embargo, en situaciones donde un segmento desarrolla menos fuerza, se genera un desequilibrio local de fuerzas, pudiendo observarse una deformación asincrónica del miocardio, tal y como fue descrito por Krause y cols.<sup>110</sup> y Crispi y cols.<sup>84</sup>.

Clínicamente, los fetos con restricción del crecimiento están estratificados en diferentes estadios de gravedad según el deterioro secuencial del Doppler fetoplacentario<sup>111</sup> y hasta la fecha, son muy pocos los estudios que evalúan el inicio y la progresión de la disfunción

cardíaca fetal en estos grados de severidad. Girsen y cols.<sup>112</sup> evaluó los niveles de NT-proBNP de la sangre del cordón umbilical de fetos en diferentes etapas de deterioro Doppler y sugirieron que la disfunción cardíaca subclínica podría estar presente ya desde estadios iniciales de esta condición, en cambio otros grupos<sup>113,114</sup> describieron que los niveles de troponinas en sangre de cordón umbilical se encontraban dentro de valores normales en la mayoría de los fetos con restricción del crecimiento severa, sugiriendo que la necrosis celular parece ser un hecho poco común en esta condición. Mas recientemente Crispi y cols<sup>109</sup>. observaron que un deterioro avanzado del Doppler fetal se asociaba a un aumento significativo en los niveles en sangre de cordón umbilical de la proteína cardiaca citoplasmática transportadora de ácidos grasos (h-FABP), un marcador de daño cardiaco; y también a un empeoramiento de diferentes parámetros ecocardiográficos, como el MPI y la onda E/A, que aparecen alterados desde estadios iniciales y progresan a medida que empeora la condición, concluyendo por tanto que estos fetos presentan una disfunción cardiaca subclínica diastólica y sistólica ya desde estadios iniciales.

Hasta donde conocemos, nuestro estudio es el primero en evaluar la deformación miocárdica mediante 2D-STE en diferentes estadios de severidad de restricción del crecimiento clasificados según afectación del Doppler fetoplacentario<sup>111</sup>. A pesar de la escasa población de casos de afectación severa, nuestros resultados proporcionan evidencia de que la disfunción cardíaca es un evento de aparición temprana en la restricción del crecimiento fetal y que su magnitud aumenta en proporción a la gravedad del insulto hipóxico-isquémico. Concluimos también que existe disfunción cardíaca subclínica presente incluso en casos con deterioro leve del Doppler, considerados hasta el momento de buen pronóstico a largo plazo, pero que parece que puedan presentar un remodelado cardíaco que podría condicionar un cierto riesgo cardiovascular futuro.

Nuestros datos sugieren, por tanto, que el grado y la duración de la disfunción cardíaca presente durante la vida prenatal, conlleva una disfunción cardiaca al nacer, en la mayoría de casos subclínica, que podría conllevar distintos efectos sobre la programación fetal y la enfermedad cardiovascular en la edad adulta y, por tanto, sería de gran interés evaluar, mediante estudios longitudinales posteriores, el impacto que puedan tener estos hallazgos sobre el riesgo cardiovascular a largo plazo de estos niños.

## 6.4. Fortalezas y limitaciones del proyecto

Nuestra investigación ha demostrado la viabilidad y buena reproducibilidad de la evaluación de la deformación longitudinal del VI tanto de forma global como segmentaria mediante el *software* aCMQ-QLab. Trabajamos con una cohorte de pacientes bien definida y seguimos un protocolo de análisis estricto para mitigar la heterogeneidad previamente observada en la literatura.

Hemos proporcionado rangos de referencia ajustados por edad gestacional utilizando el *software* más prevalente en nuestro ámbito para la evaluación posnatal. Esto contribuye a eliminar variaciones al evaluar un mismo parámetro con diferentes equipos.

Nuestro estudio aporta conocimientos sobre la función cardíaca fetal, revelando cambios fisiológicos en la deformación miocárdica a lo largo de la gestación y cómo estos cambios se ven afectados por la presencia de insuficiencia placentaria.

Los resultados indican la presencia de disfunción cardíaca subclínica en estadios tempranos de deterioro del Doppler fetoplacentario, con un empeoramiento progresivo en casos más graves. Esto respalda la necesidad de realizar más estudios dentro de esta línea de investigación.

No obstante, es crucial considerar algunas limitaciones de nuestro proyecto. En primer lugar, la transferibilidad de nuestros resultados a otros proveedores es limitada, ya que cada *software* proporciona resultados diversos debido a los diferentes algoritmos de análisis utilizados. Otra limitación relevante es que nuestro estudio tiene en consideración el VI fetal, ya que el *software* actual solo permite el análisis del VI y no obtenemos datos del VD. Aunque se está trabajando

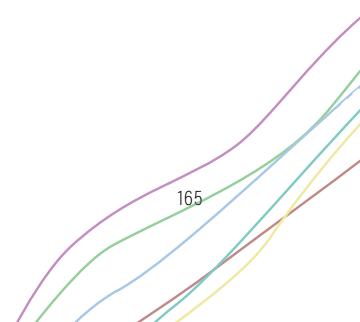
en la validación del VD, esta limitación es inherente al *software* utilizado y no al diseño del estudio. Esto restringe las aplicaciones clínicas del *software* para condiciones fetales específicas en las que la evaluación del VD sea de interés primordial, siendo una limitación importante, ya que la función del VD es predominante durante la vida intrauterina y, por tanto, cambios en su función podrían manifestarse de manera más temprana que en el VI. Sin embargo, en nuestro estudio, se observaron diferencias significativas en la función del VI fetal, demostrando que el remodelado cardiaco afecta de manera significativa a todo el corazón fetal y que esta vulnerabilidad del VI, especialmente en casos de insuficiencia placentaria, podría condicionar de manera más significativa su desarrollo postnatal. Por lo tanto, desde una perspectiva clínica, consideramos que los hallazgos relacionados con los cambios en el VI serían de mayor relevancia para la incorporación en protocolos de manejo clínico.

Reconocemos la necesidad de llevar a cabo más estudios, incluyendo la evaluación longitudinal postnatal, para esclarecer aún más la implicación futura de estos hallazgos en el pronóstico cardiovascular de los pacientes afectados.

En tercer lugar, nuestra investigación solo evaluó la deformación longitudinal en una visión de cuatro cámaras cardíacas, la única evaluación validada por aCMQ-QLab. Aunque las fibras miocárdicas longitudinales son las primeras afectadas en la mayoría de las afecciones cardíacas, es crucial considerar la importancia de evaluar la deformación miocárdica desde todos sus componentes: longitudinal, axial y circunferencial.

Finalmente, la población de restricción del crecimiento fetal en nuestra muestra es limitada en los subgrupos de afectación severa, debido a

la dificultad de realizar un seguimiento longitudinal de estos casos a lo largo de la gestación, debido a la severidad de la condición que conlleva la finalización de la gestación de forma temprana. Esto impide extrapolar completamente nuestros resultados a esta población y destaca la necesidad de estudios adicionales con una muestra más amplia de casos severos.







## FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN



## 7. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Dado que en este proyecto no ha sido posible evaluar la deformación del VD mediante el *software* aCMQ-QLab, serían necesarios más estudios en los que se examine este ventrículo, una vez se haya completado la validación del aplicativo para el análisis del mismo. De este modo podrían valorarse también los cambios fisiológicos que se producen en el VD a lo largo de la gestación, crear valores de referencia ajustados por edad gestacional, así como evaluar la respuesta del VD ante situaciones patológicas, como en el caso de la insuficiencia placentaria, tal y como se ha realizado en este proyecto.

En segundo lugar, sería interesante correlacionar los hallazgos prenatales con los postnatales, tanto en la cohorte de fetos con crecimiento adecuado como en la cohorte de fetos con restricción del crecimiento. En este sentido, tenemos previsto realizar un seguimiento de estos casos para valorar el estado cardiovascular que presentan estos niños, que actualmente tienen entre 2 y 5 años, y poder ofrecer un asesoramiento cardiovascular futuro.

Dentro de esta misma línea de investigación, sería interesante analizar los cambios que se producen en la deformación miocárdica en el momento de transición entre la vida fetal y neonatal. Se han descrito que los cambios hemodinámicos que se producen tras el nacimiento generan unos cambios de volumen y presiones que afectan a la deformación y contractilidad cardiaca fetal. Estudiar esta transición mediante técnicas de *speckle tracking* sería de gran interés para ampliar los conocimientos sobre función cardiaca fetal en este período transicional.

Finalmente, dado que en este proyecto la población de fetos con restricción del crecimiento severo es limitada, serían necesarios más estudios que dispongan de un mayor número de casos, con el fin de analizar de forma más detallada la deformación miocárdica en cada subgrupo, y poder optimizar el seguimiento de estos fetos de forma pre y postnatal.



## CONCLUSIONES



## 8. CONCLUSIONES

1

El *software* aCMQ-QLab para la evaluación del *strain* del ventrículo izquierdo es aplicable a nivel fetal entre las 24 y 37 semanas de gestación.

2

La evaluación de la deformación longitudinal, tanto global como regional, del ventrículo izquierdo fetal mediante el *software* aCMQ-QLab es fiable y reproducible.

3

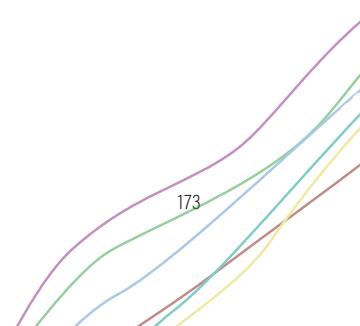
Los segmentos miocárdicos del ventrículo izquierdo con mayor deformación son los segmentos apicales.

4

Existe una disminución fisiológica del *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo fetal a lo largo de la gestación.

5

Los fetos con restricción del crecimiento intrauterino presentan un menor *strain* del ventrículo izquierdo comparado con fetos de crecimiento adecuado para la edad gestacional.



# 6

Existe una correlación entre la gravedad de la restricción de crecimiento intrauterino, según clasificación Doppler, y el *strain* del ventrículo izquierdo.

# 7

Las herramientas de *speckle-tracking* permiten detectar disfunción cardiaca fetal desde estadios subclínicos, ayudando en el seguimiento de algunas condiciones fetales.



## REFERENCIAS



## 9. REFERENCIAS

1. Gittenberger-de Groot AC, Bartelings MM, Poelmann RE, Haak MC, Jongbloed MRM. Embryology of the heart and its impact on understanding fetal and neonatal heart disease. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2013;18(5):237-244. doi:10.1016/j.siny.2013.04.008
2. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (SEGO). Guía de la exploración ecográfica del corazón fetal. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2020;63(6):365-402.
3. Meller CH, Grinenco S, Aiello H, et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2020;118(2):E149-E161. doi:10.5546/aap.2020.eng.e149
4. van Velzen CL, Ket JCF, van de Ven PM, Blom NA, Haak MC. Systematic review and meta-analysis of the performance of second-trimester screening for prenatal detection of congenital heart defects. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018;140(2):137-145. doi:10.1002/ijgo.12373
5. van Velzen C, Clur S, Rijlaarsdam M, et al. Prenatal detection of congenital heart disease—results of a national screening programme. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123(3):400-407. doi:10.1111/1471-0528.13274
6. Moon-Grady AJ, Donofrio MT, Gelehrter S, et al. Guidelines and Recommendations for Performance of the Fetal Echocardiogram: An Update from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2023;36(7):679-723. doi:10.1016/j.echo.2023.04.014
7. Carvalho JS, Axt-Fliedner R, Chaoui R, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2023;61(6):788-803. doi:10.1002/uog.26224
8. Rademaker M, Rhm T, Provost G, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298(March):564-567. <https://www.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/bmj.298.6673.564>.

9. Mazarico, E., Llurba, E., Cumplido, R., Valls, A., Melchor, J. C., Iglesias, M., Gómez-Roig MD. Neural injury markers in intrauterine growth restriction and their relation to perinatal outcomes. *Pediatric Research*. 2017;82(3):452–457. doi:<https://doi.org/10.1038/pr.2017.108>
10. Mazarico E, Llurba E, Cabero L, et al. Associations between neural injury markers of intrauterine growth-restricted infants and neurodevelopment at 2 years of age. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(19):3197-3203. doi:[10.1080/14767058.2018.1460347](https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1460347)
11. Miranda JO, Ramalho C, Henriques-Coelho T, Areias JC. Fetal programming as a predictor of adult health or disease: the need to reevaluate fetal heart function. *Heart Failure Reviews*. 2017;22(6):861-877. doi:[10.1007/s10741-017-9638-z](https://doi.org/10.1007/s10741-017-9638-z)
12. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, et al. Fetal cardiovascular remodeling persists at 6 months in infants with intrauterine growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(3):349-356. doi:[10.1002/uog.15767](https://doi.org/10.1002/uog.15767)
13. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-alcaraz B, et al. A fetal cardiovascular score to predict infant hypertension and arterial remodeling in intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;(June):1-22.
14. Tan CMJ, Lewandowski AJ. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2020;47(5):373-386. doi:[10.1159/000501906](https://doi.org/10.1159/000501906)
15. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2005;10(6):493-503. doi:[10.1016/j.siny.2005.08.007](https://doi.org/10.1016/j.siny.2005.08.007)
16. Mielke G, Benda N. Cardiac Output and Central Distribution of Blood Flow in the Human Fetus. *Circulation*. 2001;103(12):1662-1668. doi:[10.1161/01.CIR.103.12.1662](https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.12.1662)
17. Bijnens B, Cikes M, Butakoff C, Sitges M, Crispi F. Myocardial Motion and Deformation: What Does It Tell Us and How Does It Relate to Function? *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;32(1-2):5-16. doi:[10.1159/000335649](https://doi.org/10.1159/000335649)
18. Bayer JD, Blake RC, Plank G, Trayanova NA. A Novel Rule-Based Algorithm for Assigning Myocardial Fiber Orientation to Computational

- Heart Models. *Annals of Biomedical Engineering*. 2012;40(10):2243-2254. doi:10.1007/s10439-012-0593-5
- 19. Tobita K, Garrison JB, Liu LJ, Tinney JP, Keller BB. Three-dimensional myofiber architecture of the embryonic left ventricle during normal development and altered mechanical loads. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. 2005;283A<sup>(a)</sup>:193-201. doi:10.1002/ar.a.20133
  - 20. Sarvari SI, Rodriguez-Lopez M, Nuñez-Garcia M, et al. Persistence of Cardiac Remodeling in Preadolescents with Fetal Growth Restriction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(1). doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005270
  - 21. Sarvari SI, Rodriguez-Lopez M, Nuñez-Garcia M, et al. Persistence of Cardiac Remodeling in Preadolescents With Fetal Growth Restriction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(1). doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005270
  - 22. Van Mieghem T, DeKoninck P, Steenhaut P, Deprest J. Methods for prenatal assessment of fetal cardiac function. *Prenatal Diagnosis*. 2009;29(13):1193-1203. doi:10.1002/pd.2379
  - 23. Deswal A, Drazner MH, Fedson SE, et al. 2022 AHA / ACC / HFSA Guideline for the Management of Heart Failure : A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.; 2022. doi:10.1161/CIR.0000000000001063
  - 24. Crispi F, Gratacos E. Fetal cardiac function: Technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;32(1-2):47-64. doi:10.1159/000338003
  - 25. Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M, Gratacós E. Ultrasound assessment of fetal cardiac function. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013;16(4):158-167. doi:10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x
  - 26. Crispi F, Sepúlveda-Martínez Á, Crovetto F, Gómez O, Bijnens B, Gratacós E. Main Patterns of Fetal Cardiac Remodeling. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2020;47(5):337-344. doi:10.1159/000506047
  - 27. Schneider C, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger LK, McCarthy KP, Daubeney PEF. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions

- from echocardiography. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;26(6):599-605. doi:10.1002/uog.2597
- 28. García-Otero L, Gómez O, Rodriguez-López M, et al. Nomograms of Fetal Cardiac Dimensions at 18-41 Weeks of Gestation. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2020;47(5):387-398. doi:10.1159/000494838
  - 29. García-Otero L, Soveral I, Sepúlveda-Martínez, et al. Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 gestational weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021;58(3):388-397. doi:10.1002/uog.23127
  - 30. Rodríguez-López M, Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, et al. Descriptive analysis of different phenotypes of cardiac remodeling in fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(2):207-214. doi:10.1002/uog.17365
  - 31. Wong SF, Ward C, Lee-Tannock A, Le S, Chan FY. Pulmonary artery/aorta ratio in simple screening for fetal outflow tract abnormalities during the second trimester. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;30(3):275-280. doi:10.1002/uog.4105
  - 32. Ruano R, Maeda MDFY, Niigaki JI, Zugaib M. Pulmonary artery diameters in healthy fetuses from 19 to 40 weeks' gestation. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2007;26(3):309-316. doi:10.7863/jum.2007.26.3.309
  - 33. Hernandez-andrade E, Andres J. Evaluation of Conventional Doppler Fetal Cardiac Function Parameters : E / A Ratios , Outflow Tracts , and Myocardial Performance Index. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;32:22-29. doi:10.1159/000330792
  - 34. Cruz-Martnez R, Figueras F, Bennasar M, et al. Normal reference ranges from 11 to 41 weeks' gestation of fetal left modified myocardial performance index by conventional doppler with the use of stringent criteria for delimitation of the time periods. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;32(1-2):79-86. doi:10.1159/000330798
  - 35. Comas M, Crispi F, Gómez O, Puerto B, Figueras F, Gratacós E. Gestational age- and estimated fetal weight-adjusted reference ranges for myocardial tissue Doppler indices at 24-41 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;37(1):57-64. doi:10.1002/uog.8870

36. Hernandez-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde JA, et al. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2009;34(4):430-436. doi:10.1002/uog.7347
37. Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martinez R, et al. Changes in Central and Peripheral Circulation in Intrauterine Growth-Restricted Fetuses at Different Stages of Umbilical Artery Flow Deterioration: New Fetal Cardiac and Brain Parameters. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2011;71(4):274-280. doi:10.1159/000323548
38. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, et al. Value of annular M-mode displacement vs tissue Doppler velocities to assess cardiac function in intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;42(2):175-181. doi:10.1002/uog.12374
39. Comas M, Cruz-martinez R, Martinez JM, Figueras F. echocardiography in the evaluation of cardiac dysfunction. 2010;(July):1-7. doi:10.1016/j.ajog.2010.02.044
40. Gardiner HM, Pasquini L, Wolfenden J, et al. Myocardial tissue Doppler and long axis function in the fetal heart. *International Journal of Cardiology*. 2006;113(1):39-47. doi:10.1016/j.ijcard.2005.10.029
41. Nogué L, Gómez O, Izquierdo N, et al. Feasibility of 4D-Spatio Temporal Image Correlation (STIC) in the Comprehensive Assessment of the Fetal Heart Using FetalHQ®. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(5):1414. doi:10.3390/jcm11051414
42. Godfrey ME, Messing B, Valsky DV, Cohen SM, Yagel S. Fetal Cardiac Function: M-Mode and 4D Spatiotemporal Image Correlation. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;32(1-2):17-21. doi:10.1159/000335357
43. Naujoks AA, Zielinsky P, Beltrame PA, et al. Myocardial tissue Doppler assessment of diastolic function in the growth-restricted fetus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(1):68-73. doi:10.1002/uog.6427
44. Devore GR, Polanco B, Satou G, Sklansky M. Two-Dimensional speckle tracking of the fetal heart. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016;35(8):1765-1781. doi:10.7863/ultra.15.08060
45. Sun X, Zhao B, Chen Y, Pan M, Wang B, Peng X. Preliminary results analysis for left ventricular systolic function in normal fetuses by

- automated cardiac motion quantitation. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021;34(16):2701-2709. doi:10.1080/14767058.2019.1670810
- 46. Germanakis I, Gardiner H. Assessment of fetal myocardial deformation using speckle tracking techniques. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;32(1-2):39-46. doi:10.1159/000330378
  - 47. Domínguez-Gallardo C, Ginjaume-García N, Ullmo J, et al. Gestational Age-Adjusted Reference Ranges for Fetal Left Ventricle Longitudinal Strain by Automated Cardiac Motion Quantification between 24 and 37 Weeks' Gestation. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2022;49(7-8):311-320. doi:10.1159/000527120
  - 48. Abou R, van der Blij P, Bax JJ, Delgado V. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart*. 2020;106(18):1438-1444. doi:10.1136/heartjnl-2019-316215
  - 49. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(8):1043-1056. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.012
  - 50. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010;96(9):716-722. doi:10.1136/heart.2007.141002
  - 51. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-271. doi:10.1093/ehjci/jev014
  - 52. Mirea O, Corîci OM, Berceanu M, Donoiu I, Militaru C, Istratoaie O. Variability of longitudinal strain measurements: levelling the playing field. *Acta Cardiologica*. 2019;74(3):188-197. doi:10.1080/00015385.2018.1480469
  - 53. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(2):183-193. doi:10.1016/j.echo.2014.11.003

54. Zghal F, Bougteb H, Réant P, Lafitte S, Roudaut R. Assessing Global and Regional Left Ventricular Myocardial Function in Elderly Patients Using the Bidimensional Strain Method. *Echocardiography*. 2011;28(9):978-982. doi:10.1111/j.1540-8175.2011.01476.x
55. Cifra B, Mertens L, Mirkhani M, et al. Systolic and Diastolic Myocardial Response to Exercise in a Healthy Pediatric Cohort. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(7):648-654. doi:10.1016/j.echo.2016.02.015
56. Barbosa JAA, Mota CCC, Simoes e Silva AC, Nunes MDCP, Barbosa MM. Assessing pre-clinical ventricular dysfunction in obese children and adolescents: the value of speckle tracking imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(9):882-889. doi:10.1093/ehjci/jez294
57. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(2):185-191. doi:10.1016/j.echo.2012.10.008
58. Kearney LG, Lu K, Ord M, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2012;13(10):827-833. doi:10.1093/ehjci/jez115
59. Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, et al. Quantification of regional left and right ventricular longitudinal function in 75 normal fetuses using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2005;31(9):1159-1162. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2005.05.011
60. Crispi F, Sepulveda-Swatson E, Cruz-Lemini M, et al. Feasibility and reproducibility of a standard protocol for 2D speckle tracking and tissue doppler-based strain and strain rate analysis of the fetal heart. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;32(1-2):96-108. doi:10.1159/000337329
61. Maskatia SA, Pignatelli RH, Ayres NA, Altman CA, Sangi-Haghpeykar H, Lee W. Longitudinal Changes and Interobserver Variability of Systolic Myocardial Deformation Values in a Prospective Cohort of Healthy Fetuses across Gestation and after Delivery. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):341-349. doi:10.1016/j.echo.2015.12.003

62. van Oostrum NHM, de Vet CM, van der Woude DAA, Kemps HMC, Oei SG, van Laar JOEH. Fetal strain and strain rate during pregnancy measured with speckle tracking echocardiography: A systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;250:178-187. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.04.002
63. Day TG, Charakida M, Simpson JM. Using speckle-tracking echocardiography to assess fetal myocardial deformation: are we there yet? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019;54(5):575-581. doi:10.1002/ug.20233
64. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(10):1171-1181.e2. doi:10.1016/j.echo.2015.06.011
65. de Waal K, Phad N. A comparison between Philips and Tomtec for left ventricular deformation and volume measurements in neonatal intensive care patients. *Echocardiography*. 2018;35(3):375-379. doi:10.1111/echo.13788
66. Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(5):417-421. doi:10.1093/ejechocard/jep226
67. Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, Figueras F, et al. Comparison of Two Different Ultrasound Systems for the Evaluation of Tissue Doppler Velocities in Fetuses. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2016;40(1):35-40. doi:10.1159/000441297
68. Patey O, Carvalho JS, Thilaganathan B. Intervendor Discordance of Fetal and Neonatal Myocardial Tissue Doppler and Speckle-Tracking Measurements. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(10):1339-1349.e23. doi:10.1016/j.echo.2019.05.023
69. Semmler J, Day TG, Georgopoulos G, et al. Fetal Speckle-Tracking: Impact of Angle of Insonation and Frame Rate on Global Longitudinal Strain. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(9):1141-1146.e2. doi:10.1016/j.echo.2020.03.013

70. Ishii T, McElhinney DB, Harrild DM, et al. Circumferential and Longitudinal Ventricular Strain in the Normal Human Fetus. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(1):105-111. doi:10.1016/j.echo.2011.09.016
71. Alsolai AA, Bligh LN, Greer RM, Gooi A, Kumar S. Myocardial strain assessment using velocity vector imaging in normally grown fetuses at term. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;52(3):352-358. doi:10.1002/uog.17549
72. Kapusta L, Mainzer G, Weiner Z, et al. Changes in fetal left and right ventricular strain mechanics during normal pregnancy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(10):1193-1200. doi:10.1016/j.echo.2013.06.007
73. Royston P, Wright EM. How to construct 'normal ranges' for fetal variables. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1998;11(1):30-38. doi:10.1046/j.1469-0705.1998.11010030.x
74. Barker PCA, Houle H, Li JS, Miller S, Herlong JR, Camitta MGW. Global Longitudinal Cardiac Strain and Strain Rate for Assessment of Fetal Cardiac Function: Novel Experience with Velocity Vector Imaging. *Echocardiography*. 2009;26(1):28-36. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00761.x
75. Zuo DM, Wang CH, Wang YH. Deformation of the left and right ventricular longitudinal myocardium in fetuses with umbilical cord around neck. *Chinese Medical Journal*. 2012;125(9):1608-1613. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.09.016
76. Matsui H, Germanakis I, Kulinskaya E, Gardiner HM. Temporal and spatial performance of vector velocity imaging in the human fetal heart. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;37(2):150-157. doi:10.1002/uog.8815
77. Truong UT, Sun HY, Tacy TA. Myocardial deformation in the fetal single ventricle. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(1):57-63. doi:10.1016/j.echo.2012.10.007
78. Brooks PA, Khoo NS, Hornberger LK. Systolic and diastolic function of the fetal single left ventricle. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(9):972-977. doi:10.1016/j.echo.2014.06.012

79. Germanakis I, Matsui H, Gardiner HM. Myocardial Strain Abnormalities in Fetal Congenital Heart Disease Assessed by Speckle Tracking Echocardiography. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;32(1-2):123-130. doi:10.1159/000334413
80. Li L, Sun JP, Zuo R, et al. Cardiac function evaluated by two-dimensional speckle tracking imaging in fetuses with congenital heart disease of ventricular afterload increase. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2023;36(1). doi:10.1080/14767058.2023.2214663
81. van Oostrum NHM, Derkx K, van der Woude DAA, Clur SA, Oei SG, van Laar JOEH. Two-dimensional Speckle tracking echocardiography in Fetal Growth Restriction: a systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;254:87-94. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.08.052
82. DeVore GR, Gurnea DL, Robbins JC. Assessment of ventricular contractility in fetuses with an estimated fetal weight less than the tenth centile. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;221(5):498.e1-498.e22. doi:10.1016/j.ajog.2019.05.042
83. Oostrum NHM Van, Clur SB, Woude DAA Van Der, Laar JOEH Van. Right ventricular dysfunction identified by abnormal strain values precedes evident growth restriction in small for gestational age fetuses. 2020;(July):1-7. doi:10.1002/pd.5805
84. Crispi F, Bijnens B, Sepulveda-Swatson E, et al. Postsystolic shortening by myocardial deformation imaging as a sign of cardiac adaptation to pressure overload in fetal growth restriction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(5):781-787. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001490
85. Köster HA, Hammer K, Braun J, et al. Comparison of strain and dyssynchrony measurements in fetal two-dimensional speckle tracking echocardiography using Philips and TomTec. *Journal of Perinatal Medicine*. 2020;48(3):266-273. doi:10.1515/jpm-2019-0424
86. Patey O, Carvalho JS, Thilaganathan B. Perinatal changes in cardiac geometry and function in growth-restricted fetuses at term. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;53(5):655-662. doi:10.1002/uog.19193
87. Garrido-Gimenez C, Mendoza M, Cruz-Lemini M, et al. Angiogenic Factors and Long-Term Cardiovascular Risk in Women That Developed

- Preeclampsia during Pregnancy. *Hypertension*. 2020;1808-1816. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15830
88. Crispi F, Bijnens B, Figueras F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*. 2010;121(22):2427-2436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937995
89. Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, et al. Two-dimensional strain to assess regional left and right ventricular longitudinal function in 100 normal foetuses. *European Journal of Echocardiography*. 2008;9(6):754-756. doi:10.1093/ejechocard/jen134
90. DeVore GR, Gumina DL, Hobbins JC. Assessment of ventricular contractility in fetuses with an estimated fetal weight less than the tenth centile. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;221(5):498.e1-498.e22. doi:10.1016/j.ajog.2019.05.042
91. de Waal K, Phad N. A comparison between Philips and Tomtec for left ventricular deformation and volume measurements in neonatal intensive care patients. *Echocardiography*. 2018;35(3):375-379. doi:10.1111/echo.13788
92. Enzensberger C, Achterberg F, Graupner O, Wolter A, Herrmann J, Axt-Fliedner R. Wall-motion tracking in fetal echocardiography—Influence of frame rate on longitudinal strain analysis assessed by two-dimensional speckle tracking. *Echocardiography*. 2017;34(6):898-905. doi:10.1111/echo.13542
93. Lobmaier SM, Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, et al. Influence of equipment and settings on myocardial performance index repeatability and definition of settings to achieve optimal reproducibility. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(6):632-639. doi:10.1002/uog.13365
94. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(6):605-619. doi:10.1093/ehjci/jez041
95. Van Everdingen WM, Maass AH, Vernooy K, et al. Comparison of strain parameters in dyssynchronous heart failure between speckle tracking echocardiography vendor systems. *Cardiovascular Ultrasound*. 2017;15(1):1-16. doi:10.1186/s12947-017-0116-5

96. Fernandez-Teran MA, Hurle JM. Myocardial fiber architecture of the human heart ventricles. *The Anatomical Record*. 1982;204(2):137-147. doi:10.1002/ar.1092040207
97. van Oostrum NHM, de Vet CM, Clur SB, et al. Fetal myocardial deformation measured with two-dimensional speckle-tracking echocardiography: longitudinal prospective cohort study of 124 healthy fetuses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2022;59(5):651-659. doi:10.1002/uog.24781
98. Clavero Adell M, Ayerza Casas A, Jiménez Montañés L, et al. Evolution of strain and strain rate values throughout gestation in healthy fetuses. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2020;36(1):59-66. doi:10.1007/s10554-019-01695-6
99. Gardiner HM. Response of the fetal heart to changes in load: From hyperplasia to heart failure. *Heart*. 2005;91(7):871-873. doi:10.1136/heart.2004.047399
100. Nayler WG, Fassold E. Calcium accumulating and ATPase activity of cardiac sarcoplasmic reticulum before and after birth. *Cardiovascular Research*. 1977;11(3):231-237. doi:10.1093/cvr/11.3.231
101. Ta-Shma A, Perles Z, Gavri S, et al. Analysis of Segmental and Global Function of the Fetal Heart Using Novel Automatic Functional Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(2):146-150. doi:10.1016/j.echo.2007.05.007
102. Jashari H, Rydberg A, Ibrahimi P, et al. Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. *Cardiovascular Ultrasound*. 2015;13(1):37. doi:10.1186/s12947-015-0029-0
103. Schubert U, Müller M, Norman M, Abdul-Khalil H. Transition from fetal to neonatal life: Changes in cardiac function assessed by speckle-tracking echocardiography. *Early Human Development*. 2013;89(10):803-808. doi:10.1016/j.earlhumdev.2013.06.009
104. Lorch SM, Ludomirsky A, Singh GK. Maturational and Growth-Related Changes in Left Ventricular Longitudinal Strain and Strain Rate Measured by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Healthy Pediatric Population. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(11):1207-1215. doi:10.1016/j.echo.2008.08.011

105. Marijianowski MMH, van der Loos CM, Mohrschladt MF, Becker AE. The neonatal heart has a relatively high content of total collagen and type I collagen, a condition that may explain the less compliant state. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(5):1204-1208. doi:10.1016/0735-1097(94)90612-2
106. Comas M, Crispi F, Cruz-Martinez R, Figueras F, Gratacos E. Tissue Doppler echocardiographic markers of cardiac dysfunction in small-for-gestational age fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;205(1):57.e1-57.e6. doi:10.1016/j.ajog.2011.03.010
107. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(1):45.e1-45.e7. doi:10.1016/j.ajog.2010.02.044
108. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos 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 in Obstetrics & Gynecology*. 2011;38(4):400-405. doi:10.1002/uog.8976
109. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MMAL, et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;199(3):254.e1-254.e8. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.056
110. Krause K, Möllers M, Hammer K, et al. Quantification of mechanical dyssynchrony in growth restricted fetuses and normal controls using speckle tracking echocardiography (STE). *Journal of Perinatal Medicine*. 2017;45(7):821-827. doi:10.1515/jpm-2016-0280
111. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2014;36(2):86-98. doi:10.1159/000357592
112. Girsén A, Ala-Kopsala M, Mäkipallio K, Vuolteenaho O, Räsänen J. Cardiovascular hemodynamics and umbilical artery N-terminal peptide of proB-type natriuretic peptide in human fetuses with growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(3):296-303. doi:10.1002/uog.3934

113. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu J, et al. Subclinical myocardial injury in small-for-gestational-age neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2002;11(6):385-390. doi:10.1080/jmf.11.6.385.390
114. Iacovidou N, Boutsikou M, Gourgiotis D, et al. Perinatal Changes of Cardiac Troponin-I in Normal and Intrauterine Growth-Restricted Pregnancies. *Mediators of Inflammation*. 2007;2007:1-5. doi:10.1155/2007/53921
115. Carolina AM. Cardio En Esquemas: *Anatomía + Histología + Embriología*; 2021.
116. D'hooge J. Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations. *European Journal of Echocardiography*. 2000;1(3):154-170. doi:10.1053/euje.2000.0031
117. Crispi F, Gratacós E, Lees C, Visser GHA HK. Cardiac Function in Fetal Growth Restriction. In: *Placental-Fetal Growth Restriction* ; 2018:164-177.
118. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(2):S869-S879. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.012



**ANEXOS**



## 10. ANEXOS

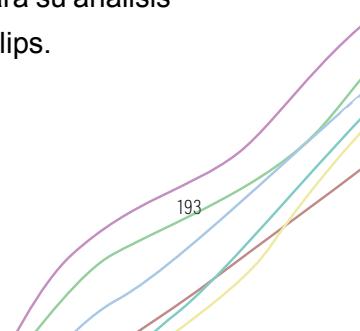
### 10.1 Metología de análisis 2D-STE mediante el software aCMQ-QLab

#### 10.1.1 Adquisición de imágenes

La adquisición de imágenes para el análisis 2D-STE fue realizada por obstetras especializados. Para la correcta adquisición y análisis de los clips se siguieron recomendaciones previamente publicadas<sup>44</sup>:

- Adquisición de imágenes: Se adquirieron clips de una visión 4 cámaras del corazón fetal ocupando gran parte de la imagen, de  $>80\text{fps}$ , en ausencia de movimientos respiratorios fetales o maternos.
- Calidad de imagen: se obtuvieron las imágenes utilizando un ajuste preestablecido para la exploración cardiovascular, que disminuye automáticamente la ganancia y ajusta el rango dinámico obteniendo una imagen más contrastada, con una mejor diferenciación entre el borde endocárdico y la cámara ventricular.
- Orientación del corazón fetal: se adquirieron clips 4 cámaras cardíacas, con un ápex cardíaco fetal oblicuo o perpendicular para permitir una mejor visión de los bordes endocárdicos.

Una vez establecidos todos estos ajustes, los clips cineloop incluyendo 3 o 4 ciclos cardíacos se exportaron en formato DICOM para su análisis 2D-STE *offline* mediante el *software* aCMQ-QLab, de Philips.



### 10.1.2 Protocolo de análisis 2D-STE

Para el desarrollo de este proyecto hemos utilizado el *software* aCMQ-QLab (*automated cardiac motion quantification*) de Philips (Philips Medical Systems, Andover). Tras importar la imagen deseada, el software permite realizar unos últimos ajustes de brillo y zoom ([Figura A.1](#)) en caso de ser necesarios.

Seguidamente, debe marcarse un ciclo cardíaco. Dado que no se dispone de ECG, se determina el ciclo mediante la apertura y cierre de la válvula mitral en la misma imagen 2D. El cursor temporal de la parte inferior de la pantalla permite navegar a través del clip y seleccionar el inicio del ciclo al final de la diástole (tras el cierre de la válvula mitral) y el final del ciclo tras el próximo cierre de la válvula mitral ([Figura A.1](#)).

Para marcar el final de la sístole, que correspondería al cierre de la válvula aórtica, se seleccionará el momento antes de la apertura de la válvula mitral (dado que al tratarse de una visión 4 cámaras, no se observa el trácto de salida del VI).

A continuación, debe marcarse manualmente los tres puntos del VI necesarios para iniciar el análisis, el primero en el lado septal de la válvula mitral, el segundo en el lado lateral de la válvula mitral, y finalmente en el vértice del VI ([Figura A.2](#)) y el *software* delinea automáticamente el borde endocárdico del ventrículo izquierdo delimitando una región de interés (ROI) para poder evaluar el área de tejido seleccionado.

Este ROI se divide en seis subregiones, tres a nivel septal (basal, medial y apical) y tres a nivel de la pared lateral del ventrículo izquierdo (basal, medial y apical), dando lugar por tanto a 6 segmentos miocárdicos:

- Segmento interseptal basal (ISB)
- Segmento interseptal medio (ISM)
- Segmento interseptal apical (AIS)
- Segmento lateral basal (LBA)
- Segmento lateral medio (ALM)
- Segmento lateral apical (AAL)

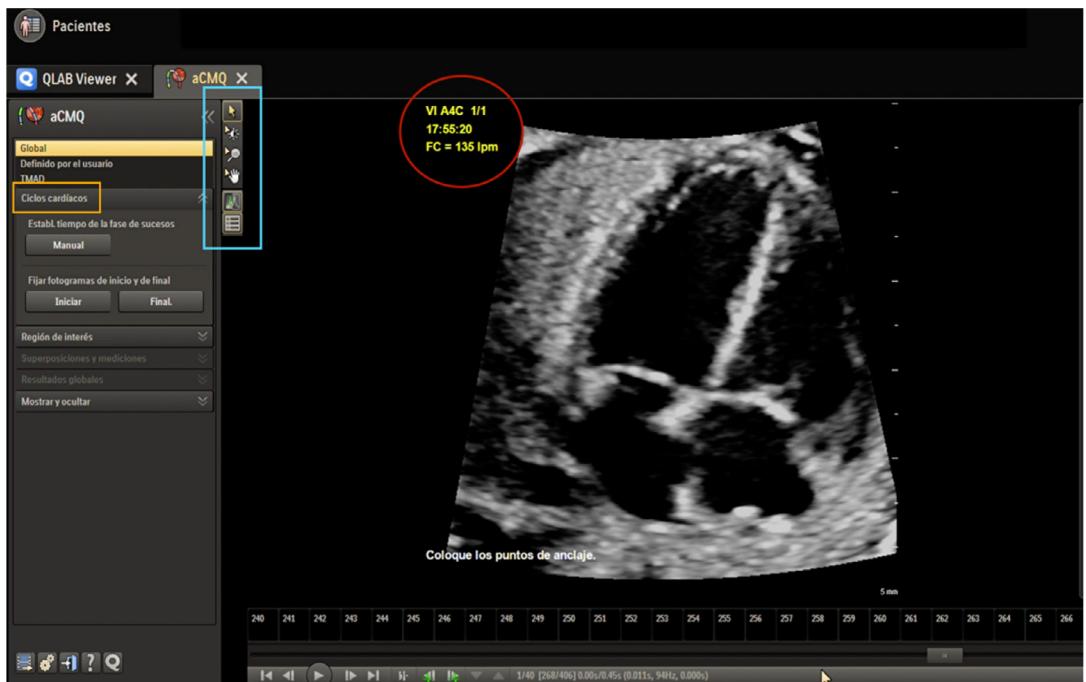


Figura A.1. Software aCMQ-QLab para el análisis 2D-STE del ventrículo izquierdo fetal. El aplicativo muestra la imagen 2D del corazón fetal y permite ajustar brillo o zoom en caso de ser necesario (cuadrado azul). Para marcar el ciclo cardiaco se debe seleccionar el inicio y final del mismo (cuadrado amarillo), de final de diástole (cierre válvula mitral) al próximo final de diástole (próximo cierre de válvula mitral). El aplicativo ofrece información sobre la visión en la que se está trabajando (4 cámaras), la hora en la que se ha realizado el análisis y la FC, frecuencia cardiaca fetal (círculo rojo).

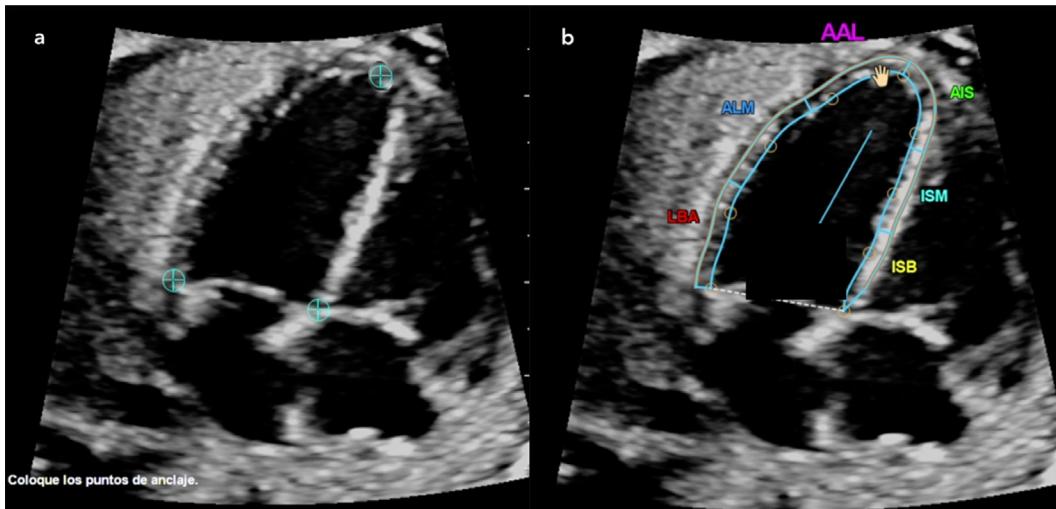


Figura A.2. Figura A.2. (a) Se debe marcar 3 puntos de anclaje, a cada lado de la válvula mitral y en el vértice cardiaco y posteriormente (b) el software aCMQ-QLab delinea automáticamente el endocardio y delimita una región de interés

El usuario puede modificar y ajustar manualmente los límites endocárdicos que el software no haya detectado adecuadamente, y permite hacerlo tanto al final de la diástole como al final de la sístole, para optimizar el rastreo y la medición. Tras confirmar que el rastreo sea correcto durante todo el ciclo cardíaco, se obtiene información sobre el *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo (GLS) y el *strain* longitudinal de cada uno de los 6 segmentos ventriculares (Figura A.3).

Esta deformación longitudinal resulta del cambio de longitud de una región en comparación con su longitud relajada. aCMQ-QLab utiliza el cálculo de deformación lagrangiana definido previamente. Para medir esta deformación, el *software* rastrea el movimiento del tejido situado en la ROI a lo largo de un ciclo cardíaco mediante un algoritmo de seguimiento de puntos.

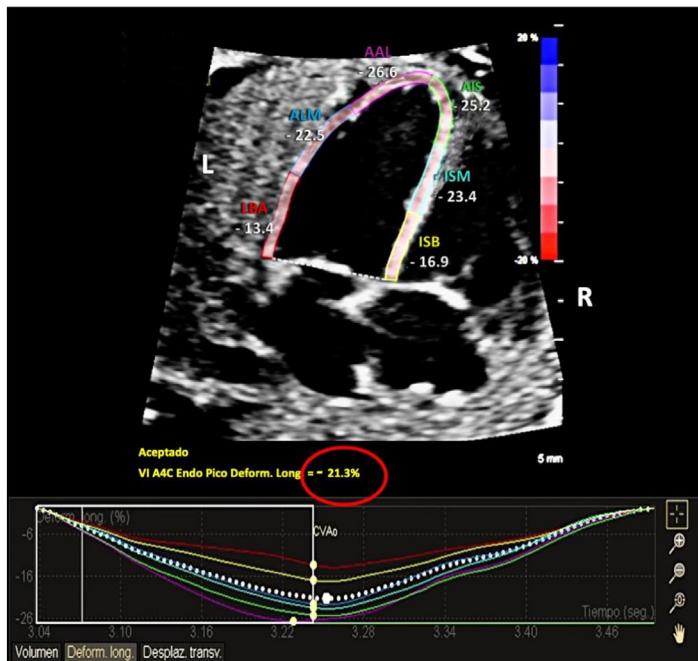
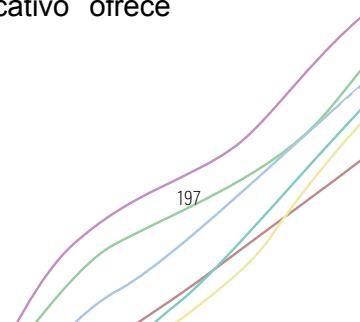


Figura A.3. Análisis del *strain* del VI fetal mediante el *software* aCMQ-QLab. El *software* calcula el *strain* longitudinal global del VI (círculo rojo) y el segmentario.

La deformación medida para cada subregión es una combinación ponderada de los desplazamientos de cada uno de los bloques y otorga mayor peso a la deformación endocárdica. Al utilizar un promedio ponderado, la contribución de cada región al valor global se basa en el tamaño de la región.

Los resultados de la deformación también se muestran en un gráfico de ondas como se observa en la Figura A.3, que permite apreciar los cambios temporales en la deformación y la sincronía de la deformación entre los diferentes segmentos. El aplicativo ofrece también datos de EDV, ESD y EF.



## 10.2 Percentiles 5, 50 y 95 del *strain* longitudinal del VI fetal a lo largo de la gestación

GA	GLO (%)				BIS (%)				MIS (%)				AIS (%)				BAL (%)				MAL (%)				AAL (%)				EF (%)			
	5 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>		
24	-17.73	-21.77	-26.74	-10.01	-19.69	-29.37	-11.97	-19.48	-31.70	-18.20	-26.46	-38.47	-7.63	-16.44	-35.42	-11.33	-22.21	-33.09	-17.74	-28.04	-44.32	-51.29	-61.62	-74.03								
25	-17.63	-21.65	-26.58	-10.01	-19.69	-29.37	-11.87	-19.31	-31.41	-18.08	-26.28	-38.20	-7.63	-16.44	-35.42	-11.10	-21.97	-32.85	-17.61	-27.82	-43.96	-51.55	-61.90	-74.32								
26	-17.54	-21.52	-26.42	-10.01	-19.69	-29.37	-11.77	-19.14	-31.12	-17.96	-26.10	-37.92	-7.63	-16.44	-35.42	-10.88	-21.74	-32.60	-17.48	-27.61	-43.61	-51.72	-62.09	-74.53								
27	-17.44	-21.40	-26.27	-10.01	-19.69	-29.37	-11.67	-18.97	-30.84	-17.84	-25.92	-37.65	-7.63	-16.44	-35.42	-10.65	-21.51	-32.36	-17.35	-27.40	-43.26	-51.81	-62.18	-74.63								
28	-17.34	-21.28	-26.11	-10.01	-19.69	-29.37	-11.57	-18.80	-30.56	-17.72	-25.74	-37.39	-7.63	-16.44	-35.42	-10.42	-21.27	-32.13	-17.22	-27.19	-42.92	-51.80	-62.18	-74.63								
29	-17.24	-21.16	-25.96	-10.01	-19.69	-29.37	-11.47	-18.64	-30.29	-17.60	-25.56	-37.12	-7.63	-16.44	-35.42	-10.19	-21.04	-31.89	-17.09	-26.98	-42.58	-51.72	-62.08	-74.52								
30	-17.13	-21.02	-25.80	-10.01	-19.69	-29.37	-11.36	-18.45	-29.99	-17.45	-25.37	-36.84	-7.63	-16.44	-35.42	-9.93	-20.78	-31.63	-16.95	-26.75	-42.22	-51.54	-61.87	-74.26								
31	-17.04	-20.91	-25.66	-10.01	-19.69	-29.37	-11.27	-18.31	-29.75	-17.36	-25.21	-36.61	-7.63	-16.44	-35.42	-9.72	-20.57	-31.42	-16.83	-26.56	-41.93	-51.33	-61.61	-73.95								
32	-16.94	-20.79	-25.52	-10.01	-19.69	-29.37	-11.16	-18.15	-29.49	-17.24	-25.03	-36.36	-7.63	-16.44	-35.42	-9.48	-20.34	-31.19	-16.70	-26.36	-41.61	-51.01	-61.23	-73.50								
33	-16.85	-20.67	-25.37	-10.01	-19.69	-29.37	-11.06	-17.99	-29.23	-17.12	-24.86	-36.11	-7.63	-16.44	-35.42	-9.25	-20.10	-30.95	-16.57	-26.16	-41.29	-50.63	-60.77	-72.94								
34	-16.75	-20.56	-25.23	-10.01	-19.69	-29.37	-10.96	-17.83	-28.98	-16.99	-24.69	-35.87	-7.63	-16.44	-35.42	-9.01	-19.87	-30.72	-16.44	-25.95	-40.98	-50.17	-60.21	-72.27								
35	-16.64	-20.43	-25.07	-10.01	-19.69	-29.37	-10.86	-17.65	-28.71	-16.86	-24.50	-35.61	-7.63	-16.44	-35.42	-8.75	-19.61	-30.47	-16.29	-25.73	-40.65	-49.57	-59.51	-71.43								
36	-16.55	-20.32	-24.95	-10.01	-19.69	-29.37	-10.77	-17.51	-28.49	-16.75	-24.35	-35.39	-7.63	-16.44	-35.42	-8.53	-19.40	-30.27	-16.18	-25.56	-40.38	-49.02	-58.85	-70.67								
37	-16.45	-20.20	-24.84	-10.01	-19.69	-29.37	-10.67	-17.36	-28.25	-16.63	-24.18	-35.16	-7.63	-16.44	-35.42	-8.28	-19.16	-30.04	-16.05	-25.36	-40.08	-48.32	-58.05	-69.75								

GA: gestational age (weeks); GLO: global longitudinal strain; BIS: basal interventricular septum strain; MIS: middle interventricular septum strain; AIS: apical interventricular septum strain; BAL: basal segment of left ventricle wall strain; MAL: middle segment of left ventricle wall strain; AAL: apical segment of left ventricle wall strain; EF: ejection fraction.

## 10.3 Conformidad de la dirección del centro



Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona  
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27  
e-mail: [santpau@santpau.cat](mailto:santpau@santpau.cat)  
[www.santpau.cat](http://www.santpau.cat)

### CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don Alessandro Sionis, en su calidad de Director Médico de la Fundació de Gestió Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

#### CERTIFICA:

Que conoce la propuesta del promotor **INSTITUT DE RECERCA HSCSP**, para que sea realizado en este Centro el estudio observacional titulado: **“Evaluación de la función cardíaca fetal con el método aCMQ-STRAIN Fetal: Curvas de normalidad y comparación en fetos con factores de riesgo de disfunción cardíaca”**.

CÓDIGO: **IIBSP-CMQ-2017-99**

Nº EUDRACT: **NO PROCED**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Elisa Llurba / S. Ginecología y Obstetricia.**

Que acepta la realización de dicho estudio observacional en este Centro.

Lo que firma en Barcelona, a 20 de Marzo de 2018.



## 10.4 Informe favorable del comité ético de investigación con medicamentos



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona  
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27  
e-mail: [santpau@santpau.cat](mailto:santpau@santpau.cat)  
[www.santpau.cat](http://www.santpau.cat)

### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

**Doña Milagros Alonso Martínez**, Secretaria del Comité Ético de Investigación con Medicamentos de la Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio observacional:

TÍTULO: Evaluación de la función cardíaca fetal con el método aCMQ-STRAIN Fetal: Curvas de normalidad y comparación en fetos con factores de riesgo de disfunción cardíaca.			
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP			
CÓDIGO	Nº EudraCT	VERSIÓN	Ref. HSCSP
IIBSP-CMQ-2017-99	NO PROcede	1.0 de fecha 18/12/2017.	18/064 (PS)
Hoja de información al participante y consentimiento informado, versión: 1.0 de fecha 18/12/2017.			

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad de los investigadores y las instalaciones y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como el plan de reclutamiento de los sujetos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto este CEIm acepta que dicho estudio observacional sea realizado en el **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)** por el investigador principal **DRA. E. LLURBA OLIVE**.

Lo que firmo en Barcelona, a 14 de marzo de 2018.

Dra. Milagros Alonso Martínez

## 10.5 Hoja de información al paciente

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDÍACA FETAL CON EL MÉTODO aCMQ-STRAIN FETAL: CURVAS DE NORMALIDAD Y COMPARACIÓN EN FETOS CON FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN CARDÍACA (STRAIN).

**CÓDIGO DEL ESTUDIO:** IIBSP-CMQ-2017-99

**PROMOTOR:** HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Elisa Llurba Olivé (Servicio de Ginecología i Obstetricia)  
ellurba@santpau.cat

**CENTRO:** Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

#### **INTRODUCCIÓN**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

El corazón fetal es diferente del corazón fuera del útero en estructura y función.

En los últimos años se han ideado muchos parámetros en un intento de evaluar cuantitativamente la función cardíaca. La mayoría se desarrollaron primero para la evaluación cardíaca adulta y se adaptaron al feto. Si bien ninguna de ellas ha resultado suficientemente efectiva para evaluar la función cardíaca fetal.

Recientemente, se ha desarrollado un nuevo método de análisis de la función cardíaca fetal: aCMQ- Strain (Automated Cardiac Motion Quantification): es una herramienta clínicamente enfocada para medir el movimiento y la tensión del tejido cardíaco.

**El objetivo del estudio es valorar si éste nuevo método ecográfico es aplicable a nivel fetal, así como su capacidad para realizar una buena determinación de la funcionalidad cardíaca fetal, comparar la curva de normalidad con posibles alteraciones en fetos con riesgo de disfunción cardíaca y finalmente valorar su utilidad en la práctica clínica diaria.**

El presente estudio pretende hacer un análisis de los datos recogidos en todas las ecografías a las que será sometida para su posterior estudio.

**El hecho de que usted acceda a colaborar en este estudio implica que acepta acudir al hospital para la realización de ecocardiografías en las fechas que se le solicite (a las 24-28-32-36 semanas de gestación).**

Durante este tiempo, además, se realizarán los controles habituales de su gestación.

Se incluirán la totalidad de pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el período de un año, que se estima en aproximadamente 250 pacientes.

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

El hecho de que usted acceda a colaborar en este estudio no supondrá ningún riesgo asociado a la participación en el estudio. Tampoco se esperan beneficios directos por participar, no obstante los resultados finales del estudio podrían permitir aplicarlos a pacientes con factores de riesgo de disfunción cardíaca fetal, para su mejor control y seguimiento.

## **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

### **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto, ni compensación económica. Usted no tendrá que pagar por los procedimientos del estudio.

### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Si tiene alguna duda o desea mayor información puede contactar con el investigador principal del estudio : Elisa Llurba Olivé ([ellurba@santpau.cat](mailto:ellurba@santpau.cat)), especificando en el asunto que se trata sobre el estudio STRAIN.

Muchas gracias por su colaboración.

#### **Anexo 1. Información adicional sobre protección de datos**

**Título del estudio: Evaluación de la función cardíaca fetal con el método ACMQ-STRAIN fetal: curvas de normalidad y comparación en fetos con factores de riesgo de disfunción cardíaca.**

**Código: IBS-CP-2017-99**

**Promotor: Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau**

A partir del 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos), ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.
- Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).
- El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.
- Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el Investigador Principal del estudio.

## 10.6 Consentimiento informado

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: **EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDÍACA FETAL CON EL MÉTODO aCMQ-STRAIN FETAL: CURVAS DE NORMALIDAD Y COMPARACIÓN EN FETOS CON FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN CARDÍACA**

Yo (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....  
(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....

**Firma del paciente**

.....

**Firma del investigador**

Fecha:

Fecha:

De conformidad con lo dispuesto en el art. 5.1 LO 15/1999, de 13 de diciembre, la Fundació de Gestió Sanitaria de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en cotitularidad con el Institut de Recerca pone en su conocimiento que dispone de un fichero con datos de carácter personal denominado "Investigació i Recerca".

**Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente**

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: **EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDÍACA FETAL CON EL MÉTODO aCMQ-STRAIN FETAL: CURVAS DE NORMALIDAD Y COMPARACIÓN EN FETOS CON FACTORES DE RIESGO DE DISFUCIÓN CARDÍACA**

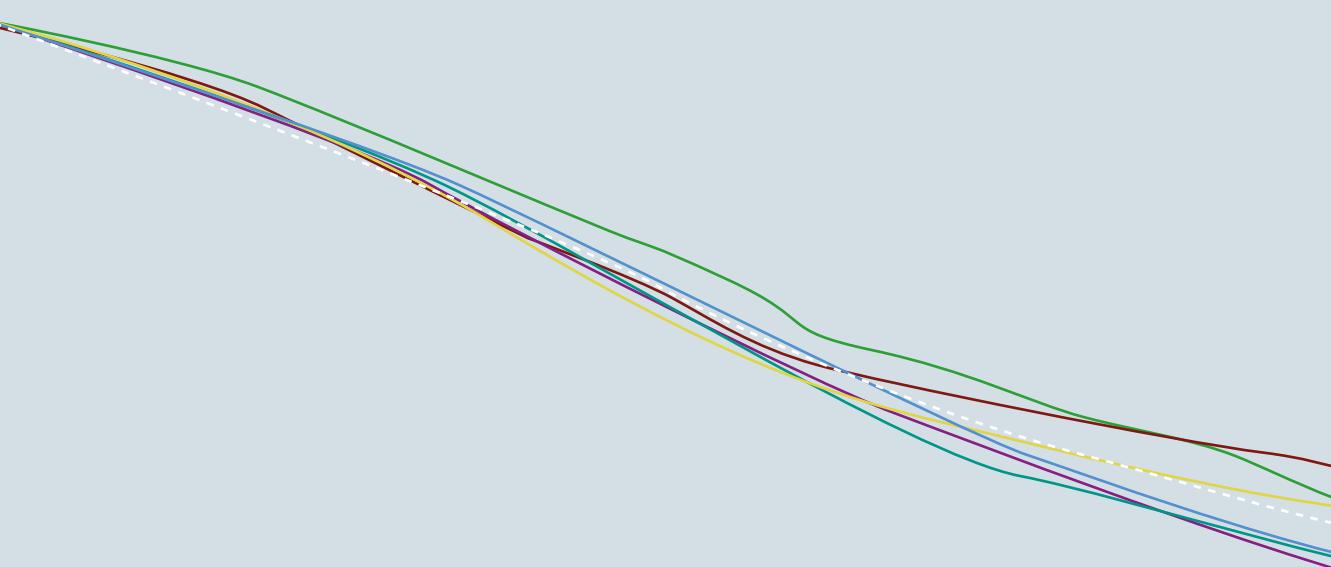
La finalidad de su creación es la realización de estudios de investigación y ensayos clínicos. Los destinatarios de la información son todos los profesionales intervinientes en los estudios de investigación y ensayos clínicos del hospital.

En cualquier caso, puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante comunicación escrita, adjuntando una fotocopia del DNI del participante, a la dirección del responsable del fichero: c/Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona, indicando como referencia “ensayo clínico”.

**Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente**

Código del estudio: IIBSP-CMQ-2017-99  
Versión: 1.0. Fecha: 18/12/2017





**UAB**  
Universitat Autònoma de Barcelona