



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3  
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES  
SÁNCHEZ” DEL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”  
TESIS**



**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA MATERNO FETAL**

**TÍTULO**

**Comparación del volumen cerebelar en fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano versus fetos con crecimiento normal**

**PRESENTA:**

Dra. Karen Álvarez del Castillo Martínez

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:**

Dr. Iván Israel Gutiérrez Gómez.

**INVESTIGADOR (ES) ASOCIADO(S):**

Dra. Zaira Vanessa Escobedo Enríquez

Dr. Mario E. Guzmán Huerta

Dra. Lisbeth Lucia Camargo Marín

**Ciudad de México Septiembre del 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Comparación del volumen cerebelar en fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano versus fetos con crecimiento normal**

**NÚMERO DE REGISTRO: R-2023-3504-029**

---

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz  
Director de Educación e Investigación en Salud

---

Dra. Verónica Quintana Romero  
Jefa de la División de Educación en Salud

---

Dra. Abril Adriana Arellano Llamas  
Jefe de la División de Investigación en Salud

---

Dra. Mary Flor Díaz Velázquez  
Profesora Titular del Curso de Medicina Materno Fetal

---

Dr. Iván Israel Gutiérrez Gómez  
Tutor

---

Dra. Zaira Vanessa Escobedo Enríquez  
Tutora

### INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Dr. Iván Israel Gutiérrez Gómez

---

Área de adscripción: Servicio de Medicina Materno Fetal, UMAE Hospital de Gineco  
Obstetricia No. 3 CMN "La Raza"

---

Domicilio: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza  
Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

---

Teléfono: 57245900 Extensión 23718

---

Correo electrónico: [dr.ivangutierrezg@gmail.com](mailto:dr.ivangutierrezg@gmail.com)

---

**Matrícula IMSS** 98166777

---

### INVESTIGADOR(ES) ASOCIADO(S) ADSCRITOS AL IMSS

Nombre: Dra. Zaira Vanessa Escobedo Enríquez

---

Área de adscripción: Servicio de Medicina Materno Fetal, UMAE Hospital de Gineco  
Obstetricia No. 3 CMN "La Raza"

---

Domicilio: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza  
Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

---

Teléfono: 57245900 Extensión 23718

---

Correo electrónico: [vane0207gyo@gmail.com](mailto:vane0207gyo@gmail.com)

---

**Matrícula IMSS** 98388296

---

Nombre: Dra. Karen Álvarez del Castillo Martínez

---

Área de adscripción: Dirección de Educación e Investigación en Salud del Hospital de  
Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes  
Sánchez"

---

Domicilio: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza  
Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

---

Teléfono: 5559394397

---

Correo electrónico: [nerak\\_2149@hotmail.com](mailto:nerak_2149@hotmail.com)

---

**Matrícula IMSS** 97382223

---

## INVESTIGADOR(ES) ASOCIADO(S) NO ADSCRITOS AL IMSS

Nombre: Dr. Mario E. Guzmán Huerta

---

Área de adscripción: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

---

Domicilio: C. Montes Urales 800, Lomas - Virreyes, Lomas de Chapultepec IV  
Secc, Miguel Hidalgo, 11000 Ciudad de México, CDMX.

---

Teléfono: 5561168588

---

Correo electrónico: [mguzmanhuerta@yahoo.com](mailto:mguzmanhuerta@yahoo.com)

---

Nombre: Dra. Lisbeth Lucia Camargo Marín

---

Área de adscripción: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

---

Domicilio: C. Montes Urales 800, Lomas - Virreyes, Lomas de Chapultepec IV  
Secc, Miguel Hidalgo, 11000 Ciudad de México, CDMX.

---

Teléfono: 5532356143

---

Correo electrónico: [lisbethcamargo@yahoo.com.mx](mailto:lisbethcamargo@yahoo.com.mx)

---



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3504**,  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **17 CT 09 002 136**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 009 2018072**

FECHA **Viernes, 29 de septiembre de 2023**

Doctor (a) **IVAN ISRAEL GUTIERREZ GOMEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Comparación del volumen cerebelar en fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano versus fetos con crecimiento normal**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3504-029

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) **Zarela Lizbeth Chinolla Arellano**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **Dedicatoria**

A mis padres, José Luis y Catalina, por su amor incondicional, así como su apoyo en todo momento, son parte fundamental de todos mis éxitos, sin ustedes nada de esto sería posible.

A mi mejor amiga, Astrid, y a mi novio Oscar, gracias por estar a mi lado en cada momento, creo fervientemente que siempre estaremos los unos para los otros, gracias por ser mi familia.

A mis compañeros y amigos que hice en la subespecialidad, gracias por permitirme crecer junto a ustedes.

A mis asesores de tesis, gracias a cada uno por su apoyo y consejos para poder realizar este proyecto y ser parte de mi formación.

A los maestros, que han sembrado en mí la confianza, que me han permitido aprender, y disfrutar la subespecialidad.

## Contenido

<b>RESUMEN .....</b>	<b>8</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>14</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>21</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>22</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>24</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>25</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>26</b>
DISEÑO DE ESTUDIO .....	26
LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO .....	26
UNIVERSO DE TRABAJO .....	26
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	27
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES .....	30
ASPECTOS ESTADÍSTICOS .....	45
DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO .....	46
DETERMINACIÓN DE VOLUMENES .....	47
<b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>48</b>
<b>RECURSOS Y FACTIBILIDAD .....</b>	<b>49</b>
RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS .....	49
<b>ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD .....</b>	<b>51</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>52</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>59</b>
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>64</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>65</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>70</b>

## RESUMEN

**Título:** Comparación del volumen cerebelar en fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano versus fetos con crecimiento normal

**Antecedentes:** La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), es una de las principales complicaciones fetales en el embarazo, afectando alrededor del 5-10% de los embarazos, en las que el feto no alcanza su potencial de crecimiento. La importancia de reconocer a fetos con restricción de crecimiento intrauterino radica en comprender que el feto se encuentra en un estado de hipoxia crónica, con un estado de adaptación y redistribución secundaria, con disminución nutricional, y múltiples complicaciones asociadas a corto, mediano y largo plazo.

La aparición de transductores de ultrasonido 3D automatizados ha permitido estudiar volúmenes fetales de diversas estructuras, específicamente se ha asociado a alteraciones a nivel de cerebelo fetal, el cual ha mostrado una alta correlación con la edad gestacional.

La detección de fetos con restricción de crecimiento intrauterino de manera oportuna, así como su valoración complementaria de estructuras cerebrales, proporciona una ventana de oportunidad, a través de la cual se podría detectar alteraciones asociadas, como predictores de disfunción neurológica y conductual futura.

**Objetivo:** Se comparó el volumen de cerebelo fetal en pacientes con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano versus con el de fetos con crecimiento fetal normal.

**Material y métodos:** Estudio observacional, ambispectivo, descriptivo, transversal y analítico en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN "La Raza" del IMSS, en el que se revisaron expedientes clínicos, e imágenes de ultrasonido, se seleccionaran fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento

intrauterino de acuerdo con los criterios del consenso de Clinic Barcelona y fetos con crecimiento normal, se incluyeron aquellos que se les realizó valoración en el segundo y tercer trimestre de gestación, con fetometría completa, medición de flujometría Doppler, y valoración e imágenes a nivel de cerebelo, valorados en la unidad de evaluación fetal.

El motivo de ser ambispectivo es que los datos clínicos de las pacientes se obtuvieron del expediente clínico, lo mismo de los datos de ultrasonido, pero el análisis de la imagen del cerebelo y su medición volumétrica fue posterior.

La selección de pacientes se realizó de acuerdo a los hallazgos en los expedientes e imágenes de ultrasonido, de pacientes previamente valoradas en la unidad: peso fetal estimado (de acuerdo a la valoración de diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud femoral), y flujometría Doppler (arterias uterinas, umbilical, cerebral media y ducto venoso), utilizando un equipo Voluson E6 (General Electric®), como parte de su valoración de ultrasonido de seguimiento en la unidad de evaluación fetal del Hospital de Gineco Obstetricia No.3 La Raza, se requirió que contarán con volúmenes de cerebro fetal, tomados con un transductor volumétrico motorizado de 2-8MHz en formato 3D, las cuales tuvieron las siguientes características: plano axial transcerebelar, las imágenes ocuparon al menos el 75% de la pantalla, posteriormente a la selección de pacientes, se guardaron las imágenes y volúmenes en una memoria externa, y fueron llevadas al Instituto Nacional de Perinatología (INPer) para su medición, utilizando el programa 4D view, se realizó la segmentación manual del cerebelo fetal, con técnica Multiplanar y VOCAL; los resultados obtenidos, se analizaron con estadística descriptiva, así como uso de medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias, proporciones, tabulaciones. Para la estadística inferencial se aplicó la prueba estadística para diferencia de medias que corresponda según la distribución de los datos. Se utilizó prueba T de Student para distribución normal, y pruebas de Chi<sup>2</sup> y exacta de Fisher para diferencia de proporciones. Se utilizó el software estadístico SPSS V12 para el análisis de los datos. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

**Resultados:** En este estudio, se estudiaron 30 pacientes, 15 pacientes en el grupo control (las cuales tenían un peso fetal estimado en percentil normal 11-89) y 15 en el grupo con RCIU temprana (<32sdg), las características y antecedentes maternos, como edad, talla, IMC, y enfermedades crónicas degenerativas, no mostraron diferencias significativas entre los grupos, ( $p>0.05$ ), lo que demostró que los grupos son comparables. En cuanto a la fetometría fetal por ultrasonido, se encontraron diferencias significativas ( $p<0.05$ ), siendo las más relevantes en el diámetro biparietal (0.009), la circunferencia abdominal (0.006), el peso fetal estimado (0.005) y la percentila (0.00). La valoración mediante flujometría Doppler feto-placentaria, se encontraron únicamente alteraciones en el grupo de RCIU, el flujo con alteraciones fue el índice de pulsatilidad medio de las Arterias uterinas, con una  $p$  de 0.040. En el volumen cerebelar fetal, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen de cerebelo fetal medido en  $\text{mm}^3$ , entre ambos grupos, (0.019), siendo menor en el grupo de RCIU temprana (<32 sdg), al compararse con el grupo control.

**Conclusiones:** El volumen cerebelar de fetos que cursan con restricción del crecimiento intrauterino temprano fue significativamente menor que el volumen de fetos sin restricción del crecimiento.

## **Abstract**

**Title:** Comparison of cerebellar volume in fetuses diagnosed with early-onset intrauterine growth restriction versus fetuses with normal growth.

**Background:** Intrauterine growth restriction (IUGR) is one of the main fetal complications in pregnancy, affecting around 5-10% of pregnancies, in which the fetus does not reach its growth potential. The importance of recognizing fetuses with intrauterine growth restriction lies in understanding that the fetus is in a state of chronic hypoxia, with a state of adaptation and secondary redistribution, with nutritional decrease, and multiple complications associated in the short, medium and long term.

The appearance of automated 3D ultrasound transducers has made it possible to study fetal volumes of various structures, specifically it has been associated with alterations at the level of the fetal cerebellum, which has shown a high correlation with gestational age.

The detection of fetuses with intrauterine growth restriction in a timely manner, as well as their complementary assessment of brain structures, provides a window of opportunity, through which associated alterations could be detected, as predictors of future neurological and behavioral dysfunction.

**Objective:** Fetal cerebellum volume was compared in patients with early-onset intrauterine growth restriction versus that of fetuses with normal fetal growth.

**Material and methods:** Observational, ambispective, descriptive, transversal and analytical study in the High Specialty Medical Unit of the Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 of the CMN "La Raza" of the IMSS, in which clinical records and ultrasound images were reviewed, fetuses were selected with a diagnosis of intrauterine growth restriction according to the Clinic Barcelona consensus criteria and fetuses with normal growth, those who underwent evaluation in the second and third trimester of gestation, with complete fetometry, Doppler flowmetry measurement, and assessment and images at the level of the cerebellum,

evaluated in the fetal evaluation unit.

The reason for being ambispective is that the patients' clinical data were obtained from the clinical record, as well as from the ultrasound data, but the analysis of the image of the cerebellum and its volumetric measurement was subsequent.

Patient selection was carried out according to the findings in the records and ultrasound images of patients previously assessed in the unit: estimated fetal weight (according to the assessment of biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference and femoral length), and Doppler flowmetry (uterine, umbilical, middle cerebral arteries and venous duct), using a Voluson E6 device (General Electric®), as part of their follow-up ultrasound evaluation in the fetal evaluation unit of the Hospital de Gineco Obstetricia No.3 La Raza was required to have fetal brain volumes, taken with a 2-8MHz motorized volumetric transducer in 3D format, which had the following characteristics: transcerebellar axial plane, the images occupied at least 75% of the screen, After the selection of patients, the images and volumes were saved in an external memory, and they were taken to the National Institute of Perinatology (INPer) for measurement, using the 4D view program, manual segmentation of the fetal cerebellum was performed, with a Multiplanar and VOCAL; The results obtained were analyzed with descriptive statistics, as well as the use of measures of central tendency and dispersion, frequencies, proportions, tabulations. For inferential statistics, the statistical test for difference in means was applied according to the distribution of the data. Student's t test was used for normal distribution, and Chi2 and Fisher's exact tests were used for difference in proportions. SPSS V12 statistical software was used for data analysis. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** In this study, 30 patients were studied, 15 patients in the control group (who had an estimated fetal weight in the normal 11th-89th percentile) and 15 in the group with early IUGR (<32sdg), maternal characteristics and history, such as age, height, BMI, and chronic degenerative diseases did not show significant differences between the groups ( $p > 0.05$ ), which demonstrated that the groups are comparable. Regarding fetal fetometry by ultrasound, significant differences were found ( $p < 0.05$ ), the most relevant being in the biparietal diameter (0.009), abdominal circumference (0.006), estimated fetal weight (0.005)

and percentile (0.00). The evaluation by feto-placental Doppler, only alterations were found in the IUGR group, the flow with alterations was the average pulsatility index of the uterine arteries, with a p of 0.040. In fetal cerebellar volume, statistically significant differences were found in the volume of fetal cerebellum measured in mm<sup>3</sup>, between both groups, (0.019), being lower in the early IUGR group (<32 sdg), when compared with the control group.

**Conclusions:** The cerebellar volume of fetuses with early intrauterine growth restriction was significantly smaller than the volume of fetuses without growth restriction.

## MARCO TEÓRICO

La restricción de crecimiento intrauterino se asocia con altas tasas de morbi-mortalidad, incluyendo muerte perinatal, la cual se ha reportado en series de casos hasta en un 30%. y es una de las complicaciones del embarazo más comunes, afectando alrededor del 3 al 9% de todos los embarazos, es la segunda causa principal de mortalidad y morbilidad infantil (después del parto prematuro) y se asocia con deterioro del funcionamiento motor y cognitivo (1,2), en la que el feto no alcanza su potencial de crecimiento, asociado a causas placentarias, maternas o fetales. (3,4)

El diagnóstico se realiza mediante estimación del peso fetal: a través de medición de diámetro biparietal (DBP), la circunferencia cefálica (CC), la circunferencia abdominal (CA), y la longitud diafisaria femoral (LF). Estas mediciones biométricas pueden ser utilizadas para determinar el peso fetal estimado (PFE) utilizando diferentes fórmulas. Teniendo el rango de la normalidad PFE en percentil del 11 al 89; así como la presencia de alteraciones en el Doppler, (Índice cerebro-placentario (ICP) <p5, Índice de pulsatilidad de la Arteria Cerebral Media (IP ACM) <p5, Índice de pulsatilidad medio de Arterias Uterinas (IP medio AUt) >p95, Arteria umbilical con flujo diastólico ausente, índice de pulsatilidad ductus venoso >p95 o flujo diastólico ausente). (5)

Así mismo se ha propuesto la valoración de volúmenes fetales en diversas estructuras, de manera importante en cerebro fetal y con mayor relevancia el cerebelo fetal, ya que ha mostrado una alta correlación con la edad gestacional (6, 7), lo que lo convierte en una característica valiosa para evaluar el crecimiento y maduración fetal, siendo utilizada para detección complementaria de restricciones de crecimiento fetal (8, 9,10)

Se define como restricción de crecimiento intrauterino (RCIU): la presencia de un PFE inferior al percentil 3; o la presencia de PFE inferior al percentil 10 con alteración del flujo Doppler en arteria cerebral media, umbilical, o de las arterias uterinas. La RCIU se clasifica a su vez de acuerdo con el inicio de presentación, temprano como menor de 32 semanas, y tardío cuando se presenta mayor de 32 semanas. (11)

En cuanto a la restricción de inicio temprano tiene una subclasificación en 4 estadios: (12)

- ✓ I: Alguno de los siguientes criterios:
  - PFE <p3
  - ICP <p5 (en dos ocasiones >12hrs)
  - IP ACM <p5 (en dos ocasiones >12hrs)
  - IP medio AUt >p95
- ✓ Estadio II: PFE <p10 + alguno de los siguientes criterios:
  - UA-AEDV (flujo diastólico ausente en AU >50% de ciclos en asa libre en ambas arterias y en dos ocasiones >12hrs)
- ✓ Estadio III: PFE <p10 +alguno de los siguientes criterios:
  - Arterial: Flujo reverso diastólico en la arteria umbilical (en >50% ciclos, en las 2 arterias y en dos ocasiones separadas >6-12 hrs).
  - Venosos: IP ductus venoso (DV) >p95 o flujo diastólico ausente DV (en dos ocasiones separadas >6-12 hrs).
- ✓ Estadio IV: PFE <p10 + alguno de los siguientes criterios:
  - Flujo diastólico reverso en el DV (en dos ocasiones separadas >6-12 hrs).
  - Variabilidad Registro cardiocográfico (CTG) patológica:
    - Variabilidad a corto plazo en RCTG computarizado de 1 hora:
      - <2.6 ms entre las 26 y las 28+6 SDG
      - <3 ms a partir de las 29 SDG
    - En ausencia de RCTG computarizado, se define variabilidad patológica como inferior a 5 lpm en 1 hora de registro
  - Registro cardiocográfico (CTG) con patrón desacelerativo:
    - >2 desaceleraciones espontáneas cada 10 min durante 30 min

Etiología: existen factores maternos, fetales y placentarios, siendo la insuficiencia placentaria la más frecuente, asociado a un flujo sanguíneo uteroplacentario reducido o inestable el cual puede causar lesiones por hipoxia-reperfusión en las vellosidades placentarias, lo que a menudo también desencadena preeclampsia, pudiendo asociarse

esta patología también a alteraciones del crecimiento fetal. La insuficiencia placentaria provoca desnutrición fetal e hipoxia, lo que afecta el desarrollo embrionario al alterar los programas de expresión génica específicos de tejido. (13) En las placentas de mujeres con fetos con RCIU, se han observado: vasculopatía decidual, infarto placentario, hipoplasia de las vellosidades distales y vasculopatía trombótica fetal. (14)

Así mismo se encuentra una secreción alterada del factor de crecimiento de placenta proangiogénico (PIGF) y una secreción aumentada del factor antiangiogénico tirosina quinasa-1 tipo fms (sFlt-1), con una proporción alterada de sFlt-1:PIGF en la sangre materna. (15)

Otros factores asociados son: inserción velamentosa del cordón, la placenta circunvalada, arteria umbilical única, anomalías genéticas, (especialmente triploidía y trisomías 18 y 9, que pueden representar >10 % de los casos de RCIU temprana) (16), síndromes y anomalías congénitas, infecciones como paludismo, citomegalovirus, sífilis, rubéola, varicela y toxoplasmosis, (los cuales son responsables de alrededor del 5 al 10 por ciento de los casos), diabetes y obesidad (asociado a disfunción placentaria, mayor inflamación y estrés oxidativo) (17) , otras patologías, como enfermedades hipertensivas, enfermedad renal, diabetes, enfermedad vascular del colágeno, síndrome anticuerpos antifosfolípidos, consumo de tabaco, cocaína, el alcohol, opiáceos, ciertos fármacos anticonvulsivos, quimioterapéuticos y warfarina, estrés y nutrición subóptima (la ingesta extremadamente baja de proteínas antes de las 26 semanas de gestación se ha asociado con defectos del crecimiento fetal), así como la restricción calórica severa (es decir, la ingesta de 600 a 900 kcal diarias), y embarazos múltiples. (18)

Por lo que ante el diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino se deberá estudiar a la paciente en busca de factores de riesgo asociados, y tener en mente el estado de hipoxia crónica a la cual está el feto sometido, ya que el cerebro es particularmente sensible a los cambios en la concentración de oxígeno y glucosa (19), conllevando a una redistribución circulatoria a favor del cerebro, lo que resulta en una disminución del PI en la

arteria cerebral media (ACM). Además, la privación nutricional en el útero se asocia con fetos que adoptan un "fenotipo ahorrativo" o que se denomina preservación del cerebro, pero esto no garantiza un desarrollo cerebral normal (20); estos cambios pueden ser atribuidos a los mecanismos de compensación secundarios a hipoxia pudiendo explicarse con las diferencias en la perfusión de flujos cerebrales relacionados con la severidad y progresión de la patología tal y como ocurre en los casos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano.

Esta hipoxia crónica da como resultado una peroxidación de lípidos axónicos y celulares cerebrales generalizada, así como hipomielinización de la sustancia blanca y daño axonal (21). Este daño crónico se ha observado con modelos de ratas y cobayos que se les inducen alteraciones del crecimiento intrauterino, los cuales muestran un desarrollo posnatal alterado del cerebelo, incluidos déficits en la formación neuronal y glial. (22)

Algunos autores han comentado asociación específicamente en volúmenes de estructuras cerebrales como el cerebelo en fetos con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino, por ejemplo; Benavides y colaboradores en un estudio publicado en el año 2009, evaluaron volúmenes de estructuras intracraneales fetales, mediante ecografía tridimensional (3D), para estimar las diferencias en el volumen de las estructuras intracraneales entre fetos con restricción de crecimiento intrauterino y en fetos con adecuado peso para edad gestacional incluyendo volúmenes frontales, talámicos, y cerebelosos mediante técnica VOCAL, y software 4D View, incluyeron en el estudio 39 fetos con RCIU pareados con 39 fetos con peso adecuado para edad gestacional, entre 28 y 34 semanas, encontrando que todos los volúmenes excepto los del tálamo fueron significativamente menores en fetos con RCIU, concluyendo que dichas diferencias entre los grupos pudieran asociarse a procesos intrauterinos de reorganización neuronal inducidos por hipoxia crónica.(19)

En 2015, Rabachini y colaboradores evaluaron volúmenes intracraneales en fetos con restricción de crecimiento intrauterino mediante ecografía tridimensional, utilizando técnica

VOCAL, se analizaron 59 fetos con restricción de crecimiento intrauterino y 54 controles, entre 24 y 34 semanas de gestación, se subdividieron en fetos con pesos menor del percentil 3, y percentil del 3 al 10, evaluaron volúmenes de la región frontal del cerebro, relación entre el volumen de la región frontal, circunferencia cefálica y cerebelo, encontrando disminución de estas estructuras en fetos con restricción de crecimiento intrauterino, la cual fue mayor en los fetos con peso debajo del percentil 3, sin embargo, incluso en el grupo entre los percentiles 3 y 10, en el que esperaban encontrar muchos fetos constitucionalmente pequeños para la edad gestacional, el volumen de la región frontal se redujo, lo que indicó que el percentil de peso por sí solo no es suficiente para diferenciar qué fetos tienen riesgo de sufrir alteraciones en los volúmenes de la estructura intracraneal.(23)

Este daño prenatal, continúa postnatalmente, observándose retrasos en el desarrollo de la función motora y conductual, los cuales pueden atribuirse a un mal desarrollo del centro motor y de coordinación dentro del cerebro, específicamente en el cerebelo, (de acuerdo a las semanas de gestación), (24) el cual es una de las primeras estructuras cerebrales en diferenciarse, pero una de las últimas en madurar, el cual puede ser valorado por ecografía desde las 18 semanas de gestación, sin embargo en la ecografía, el vermis es marcadamente hiperecoico y la fisura primaria se observa constantemente en la imagen sagital media a partir de las 24 semanas de gestación. (25) En conjunto la hipoxia crónica y/o el parto prematuro en el último trimestre del embarazo de fetos con RCIU, pueden afectar negativamente la maduración del cerebelo y también pueden alterar la conectividad y el desarrollo posterior de otras regiones del cerebro. (26)

Asimismo, en la edad adulta, el bajo peso al nacer se asocia con una mayor prevalencia de disfunción del metabolismo del músculo esquelético y cardíaco durante el período perinatal y los primeros años de vida. (27).

Se ha detectado una alteración en la reprogramación de genes metabólicos de lípidos y cambios en el perfil de ácidos grasos de cadena larga con un aumento del estrés oxidativo

en RCIU. Sin embargo, cabe destacar que actualmente se desconoce si dicha alteración metabólica permanece a largo plazo. (28,29) Dicha reprogramación lleva a enfermedades metabólicas, como: hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, diabetes, síndrome metabólico y dislipidemia.

En conclusión las complicaciones asociadas a la restricción del crecimiento intrauterino, incluyen desde alteraciones metabólicas, hematológicas, dificultad respiratoria, enterocolitis necrosante y retinopatía del prematuro en etapa neonatal, a alteraciones en la niñez y adultez, como lo es el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos, baja estatura en niños y adultos, adrenarquia prematura, síndrome de ovario poliquístico, riesgo de secuelas neurológicas y retraso motor y cognitivo, (30), por lo que la detección temprana y la prevención son las piedras angulares para mejorar la salud futura del feto con afección en su crecimiento, lo que lo llevara a una adultez y envejecimiento saludable posterior.

La aparición de transductores de ultrasonido 3D automatizados ha permitido la medición precisa de volúmenes, incluso en órganos que tienen forma irregular o asimétrica, esto se logra mediante la segmentación manual de órganos, utilizando: el método de planos paralelos múltiples (multiplanar) o el análisis asistido por computadora de órganos virtuales rotacionales (VOCAL), la cual tiene como ventaja permitir la modificación de la posición del contorno del órgano, con respecto al multiplanar (6,19); para una estimación más precisa del peso fetal (31,32), así como valoración de estructuras cerebrales, como lo es el cerebelo, con la finalidad de describir valores de referencias, y si existe una relación entre estas estructuras en patologías como lo es la restricción de crecimiento intrauterino, y los subsecuentes, alteraciones en el desarrollo de la función motora y conductual, lo cual permite otorgar un seguimiento mucho más estrecho posterior en la etapa postnatal.

La medición de estructuras intracraneales mediante volúmenes con ecografía 3D puede ser muy útil, particularmente porque la resonancia magnética representa mayor costo y en algunas instituciones menor disponibilidad. Investigaciones adicionales que comparen estos volúmenes y posiblemente comparen otras estructuras fetales intracraneales podrían

proporcionar información valiosa sobre cómo estas alteraciones de volumen podrían correlacionarse con alteraciones en el neurodesarrollo a corto y largo plazo ofreciéndole a las pacientes mayor conocimiento respecto a las posibles implicaciones neurológicas de sus hijos que fueron diagnosticados de manera prenatal con restricción del crecimiento intrauterino. (23)

Aún falta mucho por investigar en la detección y comprensión de esta patología por lo que son ventanas de oportunidad para el actuar médico, este estudio permitirá valorar los volúmenes de cerebelo en nuestro hospital, específicamente en fetos con restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano, de forma pareada con fetos con crecimiento normal para edad gestacional ya que en la mayoría de las publicaciones reportadas hasta el momento, no se ha realizado una subdivisión entre diagnóstico de restricción temprana y tardía, lo cual nos permitirá evaluar si existen diferencias en el volumen de los cerebelos y en un futuro poder utilizar este conocimiento para crear nuevas herramientas diagnósticas que complementen con mayor precisión la evaluación de aquellos fetos con restricción del crecimiento y de esta manera tener una vigilancia más estrecha que permita la toma de decisiones terapéuticas para beneficio del binomio.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La restricción del crecimiento intrauterino tiene una alta prevalencia en el embarazo, complicando el 3-9%. Teniendo en cuenta esto, es importante considerar que varios factores de riesgo maternos asociados, tienen alta prevalencia en nuestra población, como lo es la hipertensión arterial crónica, enfermedad renal y diabetes mellitus, entre otros.

El riesgo elevado de complicaciones a corto, mediano y largo plazo, asociadas a las alteraciones de crecimiento fetal, como lo son las alteraciones en el desarrollo neurológico, hace de suma importancia el diagnóstico prenatal de restricción de crecimiento intrauterino, que permita al médico hacer una correcta vigilancia y seguimiento.

Se desconoce si el volumen del cerebelo fetal influye en el neurodesarrollo postnatal de aquellos fetos que cursaron con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano, sin embargo, se conoce que es una estructura sensible a la hipoxia, y se han encontrado alteraciones en su volumen en fetos con restricción de crecimiento intrauterino en algunos estudios (19,23), por lo que la valoración de estructuras a nivel cerebral puede ser la base para futuras líneas de investigación.

El presente estudio nos permitiría valorar en nuestra población si existen diferencias entre el cerebelo de fetos con restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano versus fetos con crecimiento normal.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe diferencia entre el volumen cerebelar en fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano *versus* fetos con crecimiento normal?

## JUSTIFICACIÓN

El uso actual rutinario del ultrasonido en el control prenatal, junto al uso de curvas de crecimiento ajustados a población y sexo fetal, permiten la detección oportuna de alteraciones del crecimiento fetal. Los cuales tienen una alta prevalencia y morbimortalidad en nuestro medio.

El aumento en las tasas de natalidad y logro de embarazos mediante técnicas de fertilización, han aumentado la tasa de embarazos en pacientes mayores de 35 años, así como con antecedentes de múltiples comorbilidades, incrementando la prevalencia de embarazos complicados con RCIU.

Las complicaciones principales asociadas intrauterinas son parto prematuro y óbito y también complicaciones en la niñez y adultez como serían las alteraciones en el desarrollo neurológico y enfermedades metabólicas.

Existen algunas investigaciones que han publicado disminución en volúmenes cerebelares en fetos con restricción de crecimiento intrauterino al compararse con fetos con crecimiento normal, sin embargo sin reportar diferencia entre fetos con restricción de crecimiento temprano <32 semanas y fetos con restricción de crecimiento intrauterino de inicio tardío >32 semanas, en este protocolo se compararon los volúmenes del cerebelo fetal en pacientes con RCIU de inicio temprano versus fetos con crecimiento normal en nuestra población; al ser el cerebelo una estructura que se puede identificar mediante ultrasonido, y factible de segmentar.

El estudio fue capaz de detectar una disminución estadísticamente significativa de los volúmenes cerebelares en fetos con RCIU temprana versus fetos con crecimiento anormal, por lo que sería interesante continuar esta línea de investigación en nuestra unidad, que valide esta somatometría como un elemento diagnóstico auxiliar.

## **HIPÓTESIS**

Ho. No existe diferencia del volumen cerebelar en fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano *versus* fetos con crecimiento normal.

Hi. Existe diferencia del volumen cerebelar en fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano *versus* fetos con crecimiento normal.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Comparar el volumen del cerebelo fetal en pacientes con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano, con el de fetos con crecimiento normal.

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Medir el volumen del cerebelo fetal, en fetos con restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano.
- Medir el volumen del cerebelo fetal, en fetos con crecimiento normal.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Describir:

- Edad materna
- Edad gestacional en la que se realizó el diagnóstico de RCIU.
- Peso
- Talla
- IMC
- Número de gestas (partos, cesáreas y abortos)
- Antecedentes maternos y demográficos.
- Comorbilidades asociadas (Diabetes Mellitus 2, Diabetes Mellitus 1, Diabetes gestacional, Hipertensión arterial crónica, Hipertensión gestacional, Hipotiroidismo, Epilepsia, Asma, Otras, Combinaciones).
- Fetometría por ultrasonido y flujometría Doppler.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio observacional, ambispectivo, descriptivo, transversal y analítico.

El motivo de ser ambispectivo es que los datos clínicos de las pacientes se obtuvieron del expediente clínico, lo mismo de los datos de ultrasonido, pero el análisis de la imagen del cerebelo y su medición volumétrica fue prospectiva.

### **LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO.**

Servicio de Medicina Materno Fetal de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

El estudio se realizó mediante la revisión de expedientes y ultrasonidos de pacientes embarazadas previamente valoradas en la Unidad de Evaluación Fetal del Servicio de Medicina Materno Fetal en la UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, con y sin diagnóstico restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano.

Estas pacientes fueron enviadas de primer y segundo nivel a la UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, por patología concomitante crónica (Epilepsia, Asma, Hipotiroidismo, entre otras) o antecedentes obstétricos de importancia (descartar alteraciones del crecimiento fetal, antecedentes de óbitos, pérdidas gestacional recurrentes, entre otros), se mantuvieron en vigilancia y seguimiento en la unidad, donde se les solicitó ultrasonido obstétrico en segundo o cuarto piso, con valoraciones morfológicas complementarias o neurosonografías, por parte de la unidad de evaluación fetal.

Se detectaron los casos en los expedientes del instituto de pacientes con restricción de

crecimiento intrauterino de inicio temprano, (con diagnóstico antes de las 32 semanas, para garantizar que se tratara de una restricción de inicio temprano, se incluyeron pacientes a partir de las 24 semanas hasta las 37 semanas) (en ausencia de anomalías congénitas + Criterios del consenso establecido por el grupo de trabajo del Hospital Clinic de Barcelona y el Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona (Peso fetal estimado menor o igual al percentil 3, o peso fetal estimado del 4-10, con alteración en los flujos Doppler (Arteria cerebral media, Arteria umbilical, Ductus venoso, o arterias uterinas) (12), y de pacientes con crecimiento normal, (se incluyeron pacientes a partir de las 24 semanas hasta las 37 semanas) ambos grupos tuvieron valoración a nivel de cerebelo.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

1. Expedientes de mujeres embarazadas, con 18 o más años, con feto único, valoradas en el Servicio de Medicina Materno Fetal en el periodo de abril a julio 2023.
  - a. Grupo 1: Pacientes con fetos con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano (diagnóstico de restricción antes de las 32 semanas, de acuerdo con criterios del consenso establecido por el grupo de trabajo del Hospital Clinic de Barcelona y el Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona. (Peso fetal estimado menor o igual al percentil 3, o peso fetal estimado del 4-10, con alteración en los flujos Doppler (Arteria cerebral media, Arteria umbilical, Ductus venoso, o arterias uterinas) (12), (14)), (desde las 24 hasta las 37 semanas, y hasta que se completó tamaño de muestra). Las pacientes tuvieron una valoración de cerebelo, con medición de volumen, en algún momento del seguimiento).
  - b. Grupo 2: Mujeres con fetos con crecimiento normal (14), (desde las 24 hasta las 37 semanas, hasta que se completó tamaño de muestra que depende de la inclusión del grupo 1 para lograr emparejar 1:1 por edad

gestacional al momento del USG). Las pacientes tuvieron valoración de cerebelo, con medición de volumen, en algún momento del seguimiento).

2. Derechohabientes del IMSS y adscritas a la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN "La Raza".

### **Criterios de no inclusión**

1. Pacientes con diagnóstico de feto pequeño para edad gestacional. (de acuerdo con el peso fetal estimado y Doppler realizado durante su valoración de unidad de evaluación fetal) (12)
2. Pacientes con diagnóstico de fetos con cromosomopatías o riesgo alto de cromosomopatías. (Se determinó de acuerdo con lo referido en el expediente clínico, historia clínica, diagnóstico de envío, sospecha según los siguientes estudios: tamizaje cromosómico realizado de la semana 11 a 13.6, determinando un riesgo bajo ajustado 1:1000 para cromosomopatía o ultrasonido estructural realizado de la semana 18 a 23, con un riesgo bajo ajustado 1:250 para cromosomopatía; o estudio confirmatorio por cariotipo o microarreglos)
3. Pacientes con fetos con defectos congénitos (referido en el expediente clínico).
4. Pacientes con diagnóstico de alteraciones en sistema nervioso central. (Conocidas y previamente valoradas por la unidad de evaluación fetal, ó sospecha por ultrasonido de envío)
5. Pacientes con fetos con diagnóstico de infecciones intrauterinas. (No se incluyeron pacientes con historia clínica o diagnóstico de envío de infección, TORCH positivo, o sospecha alta por ultrasonido)
6. Pacientes con fetos con restricción del crecimiento de inicio tardío. (de acuerdo con el peso fetal estimado y Doppler realizado, (referido en el expediente clínico), durante su valoración de unidad de evaluación fetal, o historia clínica)
7. Pacientes sin valoración de volumen o cerebelo fetal de la unidad.
8. Pacientes fuera del rango de edad incluido 24-37 semanas.

### **Forma de selección de los participantes**

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos por conveniencia.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

De resultado o independientes.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano	Fetos con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino antes de la 32 SDG, en ausencia de anomalías congénitas, con circunferencia abdominal o peso fetal estimado menor o igual al percentil 3, o peso fetal estimado del 4-10, con alteración en los flujos Doppler (Arteria cerebral media, Arteria umbilical, Ductus venoso, o arterias uterinas)	<32 SDG en ausencia de anomalías congénitas.  +  Criterios del consenso establecido por el grupo de trabajo del Hospital Clinic de Barcelona y el Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona. (Peso fetal estimado menor o igual al percentil 3, o peso fetal estimado del 4-10, con alteración en los flujos Doppler (Arteria cerebral media, Arteria umbilical, Ductus venoso, o arterias uterinas)) (12)	Cualitativa  Nominal  Dicotómica	1) Con RCIU de inicio temprano  2) Sin RCIU de inicio temprano

## Predictoras o dependientes

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Volumen Cerebelo fetal	Porción del encéfalo ubicada en la región posterior de la cabeza entre el cerebro y el tronco encefálico. Control de funciones motoras como la coordinación, el equilibrio, la postura y el aprendizaje especializado	Volumen de cerebelo, reportado en ml, a partir del análisis por segmentación manual, con técnica Multiplanar y VOCAL, con software 4D view.  Anexo 1	Cuantitativa Continua	mL

### Descriptoras (o demográficas)

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Edad en años cumplidos referida por las pacientes en el momento de la inclusión al estudio.	Cuantitativa discreta	Edad en años cumplidos
Edad gestacional	Edad de embarazo medida en semanas, considerando la fecha de última menstruación corregida	Cálculo de la edad gestacional contando las semanas desde la fecha de última menstruación en el momento de la inclusión al estudio, (Se preferirá corregir fecha por ultrasonido de primer trimestre longitud cefalo-caudal (LCC) 45-84mm, en caso de no contar con la misma, se utilizará el diámetro biparietal (DBP) <60mm.)	Cuantitativa continua	Registro en semanas-días
Peso	La Medicina toma el peso corporal del individuo como referencia del desarrollo y estado	Peso en Kg medido en una báscula en el momento del estudio  Obtenido por	Cuantitativa continua	Peso en Kg con 2 decimales después del punto

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
	de salud del organismo humano. Medida antropométrica	expediente clínico		
Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza	Talla en metros medida por un estadiómetro en el momento del estudio  Obtenido por expediente clínico	Cuantitativa continua	Talla en metros con 2 dígitos después del punto.
IMC	Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. La definición de la OMS es la siguiente: -IMC igual o mayor a 20 pero menor de 25 determina peso normal. • - IMC igual o superior a 25 pero menor de 29	Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m <sup>2</sup> ) en el momento de la inclusión al estudio  Obtenido por expediente clínico	Cualitativa  Ordinal	-Bajo peso (<20)  -Peso Normal (20 a 24.9)  -Sobrepeso (25 a 29.9)  - Obesidad (>=30)

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable/ Escala de medición</b>	<b>Unidades de medición o posibles valores</b>
	determina sobrepeso. - IMC igual o superior a 30 determina obesidad.			
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal con respecto a esto	Obtenido por expediente clínico	Cualitativa continua	Casada Soltera Unión libre
Ocupación	Clase o tipo de trabajo desarrollado	Obtenido por expediente clínico	Cualitativa continua	Hogar Estudiante Empleada Profesionista
Escolaridad	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente	Obtenido por expediente clínico	Cualitativa continua	Preparatoria Secundaria Superior
Número de gestas.	Antecedente gineco obstétrico que hace referencia al número de	Obtenido por expediente clínico.  Número de embarazos	Cuantitativa discreta	Número de gestas

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable/ Escala de medición</b>	<b>Unidades de medición o posibles valores</b>
	gestas que ha cursado la paciente, incluida la actual	anteriores.		
Partos	Antecedente gineco obstétrico que hace referencia al número de embarazos resuelto por vía vaginal	Obtenido por expediente clínico. Número de partos anteriores al actual.	Cuantitativa discreta	Número de partos
Cesáreas	Antecedente gineco obstétrico que hace referencia al número de embarazos resuelto por vía abdominal	Obtenido por expediente clínico. Número de cesáreas anteriores al actual.	Cuantitativa discreta	Número de Cesáreas
Abortos	Antecedente gineco obstétrico que hace referencia al número de abortos con los que ha cursado una paciente	Obtenido por expediente clínico. Número de abortos anteriores actual.	Cuantitativa discreta	Número de abortos

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable/ Escala de medición</b>	<b>Unidades de medición o posibles valores</b>
Fecha de último parto o cesárea	Fecha en la que la paciente tuvo su último parto o cesárea	Obtenido por expediente clínico  Año del último evento obstétrico.	Cuantitativa discreta	Años desde la resolución del embarazo previo
Edad gestacional al momento del último parto o cesárea	Semanas de Gestación al momento de la resolución del último parto o cesárea	Obtenido por expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Referido en semanas de gestación y días.
Restricción del crecimiento intrauterino en embarazo previo	Diagnóstico de RCIU en alguno de los embarazos previos	Obtenido por expediente clínico.  Antecedentes de defectos del crecimiento en gestaciones previas.	Cualitativa Nominal	- 1) Si - 2) No

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable/ Escala de medición</b>	<b>Unidades de medición o posibles valores</b>
Comorbilidades de la paciente	Enfermedades referidas por la paciente, y corroboradas mediante el expediente clínico.	Comorbilidades de la paciente, corroboradas en el expediente clínico de la unidad.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotiroidismo</li> <li>- Epilepsia</li> <li>- Asma</li> <li>- Cáncer</li> <li>- Otra</li> <li>- Combinaciones</li> </ul>
Tabaquismo	Consumo de tabaco	Obtenidas en el expediente clínico de la unidad.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si</li> <li>- No</li> </ul>
Alcoholismo	Consumo de sustancia psicoactiva con propiedades causantes de dependencia	Obtenidas en el expediente clínico de la unidad.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si</li> <li>- No</li> </ul>
Toxicomanía	Habito de consumir drogas	Obtenidas en el expediente clínico de la unidad.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si</li> <li>- No</li> </ul>

## Variables ultrasonográficas

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Frecuencia cardíaca Fetal	Latidos fetales por minuto	Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido.  Rango de latidos cardiacos fetales, medidos mediante ultrasonido.	Cuantitativa continua	Latidos por minuto
Diámetro biparietal DBP	Es la distancia comprendida entre el límite externo proximal y el interno distal del cráneo.	Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido.  Corte transversal de la cabeza fetal al nivel del tálamo	Cuantitativa continua	Centímetros y semanas de gestación
Circunferencia cefálica	Corresponde al contorno externo del cráneo.	Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido.  Medición de la cabeza fetal en corte axial transventricular o transtalámico.	Cuantitativa continua	Centímetros y semanas de gestación

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Circunferencia abdominal	Medición transversal del abdomen fetal	<p>Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido.</p> <p>Se mide en la superficie externa de la línea de la piel, se debe de observar la vena umbilical al nivel del seno portal, así como observar la burbuja estomacal, los riñones no deben ser visibles.</p>	Cuantitativa continua	Centímetros y semanas de gestación
Longitud femoral	Medición del eje más largo de la diáfisis osificada del fémur	<p>Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido.</p> <p>Se debe utilizar en relación con el ángulo de insonación entre el fémur y los haces de ultrasonido.</p> <p>Ángulo de insonación entre 45° y 90°.</p>	Cuantitativa continua	Centímetros y semanas de gestación

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable/ Escala de medición</b>	<b>Unidades de medición o posibles valores</b>
Peso fetal estimado	Mediciones biométricas (diámetro biparietal, circunferencia cefálica, longitud femoral) que por diversas formulas calculan un peso aproximado	Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido.  Por fetometría y mediante fórmulas poblacionales.	Cuantitativa continua	Gramos y semanas de gestación
Percentila de peso fetal Estimado	Valor del 0 al 100 donde se sitúa el peso de un feto en relación con la edad gestacional determinada	Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido.  De acuerdo con curvas y calculadoras poblacionales.	Cuantitativa continua	Del 0 al 100
Índice del líquido amniótico	Suma de la profundidad vertical del líquido amniótico medido en cada cuadrante del útero	Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido  Medición por cuarto cuadrantes.	Cuantitativa continua	Centímetros
Pool mayor	Medición de líquido amniótico mediante columna mayor	Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido.	Cuantitativa continua	Milímetros

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
		Cuadrante máximo.		
Grado de madurez placentaria	Valores nominales que se le dan a la placenta con base a su apariencia ultrasonográfica	Obtenidas por expediente clínico de la unidad y apariencia por ultrasonido.	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- I</li> <li>- II</li> <li>- III</li> </ul>
Flujometría de la arteria uterina	Se usa en busca de la alteración de los cambios hemodinámicos y de resistencias vasculares asociados con alteraciones en la perfusión útero placentaria	<p>Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido Doppler color.</p> <p>Por vía abdominal identificando los vasos ilíacos en sentido medial identificando la arteria uterina.</p> <p>Con escalas de velocidades mayor a 60 cms/seg con ángulo de insonación menor a 30 grados.</p> <p>Velocidad de barrido de 5 a 10 ondas.</p>	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Índice de pulsatilidad medio</li> <li>- Percentila</li> </ul>

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
		IP medio AUt >p 95		
Flujometría de la arteria umbilical	Se usa en busca de la alteración de los cambios hemodinámicos, que traducen adaptaciones hemodinámicas y datos sugerentes de hipoxia	Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido Doppler color, a nivel paravesical, asa libre o inserción placentaria con escalas de velocidad medias entre 20-40 cms/segundo, con ángulo de insonación inferior a 30 y velocidad de barrido de 5-10 ondas Normal <p 95 Anormal >p 95	Cuantitativa continua	- Índice de pulsatilidad - Percentila
Flujometría de la arteria cerebral Media	Utilizado para valorar la vasodilatación cerebral en contexto de sospecha de hipoxia fetal.	Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido Doppler color. Se mide en corte axial craneal a nivel del polígono de Willis de 2-4 cms desde su parte proximal en la salida en la arteria carótida	Cuantitativa continua	- Índice de pulsatilidad - Percentila

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
		<p>interna hasta su parte distal adyacente al hueso parietal.</p> <p>Velocidad media entre 20-40 cms/seg, ángulo de insonación menor a 15 grados, velocidad de barrido de 5-10 ondas.</p> <p>Índice de pulsatilidad Normal <math>p &gt; 5</math> Anormal <math>p &lt; 5</math></p>		
Índice Cerebro Placentaria	<p>Se usa en busca de la alteración de los cambios hemodinámicos, que traducen adaptaciones hemodinámicas y datos sugerentes de hipoxia.</p> <p>Insuficiencia placentaria tardía.</p>	<p>Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido Doppler color.</p> <p>Se obtiene mediante la relación del IPACM / IPA Umb</p> <p>Normal ICP <math>&gt; p 5</math> Anormal ICP <math>&lt; p 5</math></p>	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Índice</li> <li>- Percentila</li> </ul>
Flujometría del ductus venoso	<p>Se usa en busca de la alteración de los cambios hemodinámicos, que traducen adaptaciones</p>	<p>Obtenidas por expediente clínico de la unidad y ultrasonido Doppler color.</p>	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Índice de pulsatilidad</li> <li>- Percentila</li> </ul>

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
	<p>hemodinámicas y datos sugerentes de hipoxia.            Evalúa la disfunción cardiaca derecha asociada a hipoxia y acidemia durante la contracción atrial.</p>	<p>Se obtiene en un plano sagital medio o transversal oblicuo del abdomen fetal con ángulo inferior a 30 grados, la muestra de Doppler en el punto más próximo de la salida de la umbilical.            Velocidad de barrido de 5-10 ondas             Normal: &lt;p 95            Anormal: &gt;p 95</p>		

## **ASPECTOS ESTADÍSTICOS**

### **Procesamiento de datos**

Los datos fueron capturados en una base en Excel, con todas las variables previamente comentadas, con revisión por duplicado para evitar errores de captura.

Se realizó estadística descriptiva mediante el uso media y desviación estándar, o medianas con rangos e intervalos inter cuartiles para las variables cuantitativas; se realizó comprobación de normalidad de los datos cuantitativos mediante Pruebas de Kolmogorov Smirnov o Shapiro Wilk, dependiendo del número de la muestra. Las variables cualitativas fueron descritas mediante el uso de frecuencias y proporciones. Se seleccionarán los elementos gráficos necesarios para sintetizar y describir la información de forma adecuada.

El análisis inferencial fue realizado, de acuerdo con distribución normal, mediante prueba T de Student para la comparación de medias independientes, sin embargo, también se valoró su equivalente no paramétrico (U de Mann Whitney). Se utilizaron Prueba Chi 2 o exacta de Fisher para la comparación de proporciones para los datos categóricos. Se utilizó el software estadístico SPSS V12 para el análisis de los datos. Valores  $p < 0.5$  fueron considerados estadísticamente significativos.

### **Tamaño de muestra**

Es un estudio descriptivo, por lo tanto, la obtención de la muestra fue por conveniencia, en un periodo delimitado (de abril 2023 a agosto 2023) de todas las mujeres con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano y de las que no tuvieron restricción del crecimiento intrauterino del mismo periodo y que se seleccionarán 1:1 con quienes tuvieron RCIU, basados solamente en las semanas de edad gestacional, y que contarán con valoración de cerebelo fetal. Sin embargo, se estipulo un tamaño mínimo de 30 pacientes pareadas, el cual se logró en el periodo establecido, se obtuvieron 15 fetos con RCIU, y 15 fetos con crecimiento normal.

## DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

La selección se realizó mediante revisión de expedientes clínicos, e imágenes de ultrasonido, de pacientes valoradas de abril a agosto 2023 del UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del CMN "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, las pacientes que se incluyeron cumplieron con criterios de inclusión y exclusión, se consideró a las pacientes candidatas:

- Todas las mujeres con RCIU de inicio temprano, (diagnóstico antes de las 32 semanas), (PFE < del percentil 10, con flujometría Doppler alterada (ACM, Arteria umbilical, Ductus Venoso, Arterias Uterinas), o PFE < del percentil 3) criterios de acuerdo al consenso establecido por el grupo de trabajo del Hospital Clinic de Barcelona y el Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona. (12)), captadas en el periodo de interés, se incluyeron desde las 24 semanas hasta las 37 semanas.
- Pacientes sin restricción intrauterina, captadas en el periodo de interés, se incluyeron desde las 24 semanas hasta las 37 semanas.

La revisión de las imágenes de ultrasonidos hechos previamente en el periodo de abril a junio 2023, tuvieron cálculo de peso fetal estimado y flujometría Doppler, mediante ultrasonido Voluson E6 (General Electric®), disponibles en la unidad de evaluación fetal, con la sonda convexo volumétrico de 2-8MHz o Convexo de 2-5MHz, en 2D, mapeo de flujo de color, y Doppler de onda pulsada con el fin de analizar las características necesarias para el estudio; para la valoración de cerebelo, se incluyeron aquellas pacientes que contarán con imágenes en la valoración morfológica o cuando se realizó neurosonografía, y toma de volúmenes, mediante formato 3D; en un corte axial transcerebelar, las imágenes ocuparon al menos el 75% de la pantalla.

Los ultrasonidos fueron realizados en la unidad de evaluación fetal, garantizando su toma correcta al haber sido realizados por Médicos Ginecólogos con subespecialidad en Medicina Materno Fetal, quienes garantizaron que las mediciones y toma de volúmenes realizadas fueran confiables, ya que todos ellos cuentan con más de 4 años de experiencia, en el servicio de Unidad de evaluación fetal.

Las imágenes y volúmenes que cumplieron condiciones de toma adecuada fueron guardados en una memoria externa, en formato Voluson sin comprimir (\*.4dv), posteriormente se llevaron por parte de los investigadores de esta tesis, a la Torre de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, para su valoración por el Dr. Mario E. Guzmán Huerta y la Dra. Lisbeth Lucia Camargo Marín.

Los resultados obtenidos, se compararon entre los 2 grupos. El registro de los resultados se realizó en la cedula de extracción de datos en Excel, en donde se registró también los datos sociodemográficos y el tipo de alteración del crecimiento intrauterino que tuvo la paciente.

### **DETERMINACIÓN DE VOLÚMENES**

Se realizó revisión de expedientes e imágenes de ultrasonidos, selección de pacientes por criterios de inclusión y exclusión, en ultrasonido Voluson E6 (General Electric®), con transductor volumétrico multifrecuencia de barrido automático motorizado de 2-8MHz en formato 3D; las imágenes ocuparon al menos el 75% de la pantalla, con un ángulo de apertura suficiente para abarcar la cabeza fetal (entre 50° y 80°), el plano de adquisición fue el corte axial transcerebelar, el área de interés se ajustó al borde externo del cráneo fetal, (se excluyeron imágenes distorsionadas, que ocuparon menos del 75% o con probable dolicocefalia), los volúmenes que cumplieron estos criterios, fueron procesadas en la Torre de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes para la determinación de los volúmenes de acuerdo a edad gestacional, a través de segmentación manual del cerebelo fetal con técnica Multiplanar y VOCAL.

## ASPECTOS ÉTICOS

- (a) De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado sin riesgo, y se realizó en una población vulnerable como lo es la mujer embarazada.
- (b) Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.
- (c) Sobre el consentimiento informado solicitamos al comité de ética considerar, la excepción de su solicitud, considerando el riesgo del estudio. (Anexo 2 Solicitud de excepción de consentimiento).
- (d) Las pacientes no obtuvieron algún beneficio, sin embargo, los resultados obtenidos nos permitieron encontrar una diferencia significativa entre los volúmenes de cerebelo en fetos con RCIU y fetos con adecuado crecimiento, siendo menores de acuerdo a nuestros resultados en los fetos con restricción. Esto pudiendo ser una línea de investigación futura, que pueda brindar un mejor servicio en la unidad. Dado que se trata de un estudio sin riesgo, el balance riesgo-beneficio es adecuado.
- (e) En todo momento se preservó la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contuvieron información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información se conservó en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expuso información que pudiera ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta expreso para tal fin.
- (f) Forma de selección de las participantes: Selección no aleatorizada de casos consecutivos por conveniencia.
- (g) Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

## **RECURSOS Y FACTIBILIDAD**

El estudio fue factible, se revisaron expedientes electrónicos, reportes e imágenes de ultrasonidos realizados de manera rutinaria, en las instalaciones del instituto, con los equipos necesarios: equipo de ultrasonido Doppler, y 3D, con equipo Voluson E6; el análisis de volúmenes se llevó a cabo mediante método automatizado de segmentación cerebral, técnica Multiplanar o VOCAL, en la Torre de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Para el registro de datos se utilizó computadora personal con Programas: OS X El Capitán 10.11.6, Office 2016, SPSS versión 16, conexión a internet, hojas para formatos de recolección de datos y consentimiento informado.

Las erogaciones originadas por la presente investigación en gastos de papelería y escritorio fueron sufragadas por los investigadores.

Fue factible realizar este estudio ya que se cuenta con un volumen de pacientes amplio en la unidad de evaluación fetal, y se encuentra con acceso al expediente clínico e imágenes de ultrasonido.

## **RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS**

### **Recursos humanos:**

- Dr. Iván Israel Gutiérrez Gómez. Médico especialista en Medicina Materno Fetal, profesor adjunto de la subespecialidad de Medicina Materno Fetal y adscrito al servicio de Medicina Fetal del HGO CMN La Raza, con 6 años de experiencia clínica, 4 tesis dirigidas como investigador principal y/o asociado, revisor de múltiples tesis de titulación de la especialidad de gineco-obstetricia y subespecialidad en medicina materno fetal, así como 1 publicación científica.
- Dra Zaira Vanessa Escobedo Enríquez. Médica especialista en Ginecología y Obstetricia con Subespecialidad en Medicina Materno Fetal, adscrita del servicio de

Medicina Materno Fetal, de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, actualmente con 2 años de experiencia. Profesora adjunta de alumnos de pregrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

- Dr. Guzmán es Jefe de Investigación Traslacional del INPer tutor de múltiples tesis de posgrado y colaborador en publicaciones en revistas indizadas y con factor de impacto.
- La Dra. Lisbeth Lucia Camargo Marín, medica especialista en Ginecología y Obstetricia; y en Medicina Materno Fetal; adscrita al Departamento de Medicina Traslacional del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, colaboradora en publicaciones en revistas indexadas y con factor de impacto con más de 23 artículos publicados a nivel nacional e internacional. Colaborador en la línea de investigación de crecimiento y composición corporal fetal. Además de tutor de múltiples tesis de posgrado.
- Dra. Karen Álvarez del Castillo Martínez, quienes es Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, cursando el segundo año de la Subespecialidad en Medicina Materno Fetal.

### **Recursos materiales**

Se usaron recursos propios de la atención médica habitual, uso de expedientes electrónicos e imágenes guardadas en los ultrasonidos de unidad de evaluación fetal, los ultrasonidos de la unidad que se realizaron con equipos Voluson E6, hojas, plumas, computadoras de escritorio.

El software (4D view) para análisis de volúmenes a cargo del Departamento de Medicina Traslacional del INPer.

Los gastos en computadora, programas de cómputo, memoria externa, y papelería corrieron a cargo de los investigadores.

### **Recursos financieros**

No se requiere solicitar financiamiento institucional.

## **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

Se entiende por bioseguridad el conjunto de métodos, técnicas, aparatos e instalaciones destinados a salvaguardar la salud y la vida de las personas, los animales de laboratorio y proteger el medio ambiente, cuando durante una investigación se encuentren en riesgo.

Para el presente protocolo de investigación no aplican ya que no incide en una de las siguientes áreas:

- Manipulación de microorganismos patógenos o de agentes biológicos (AB).
- Usos de la tecnología del ADN recombinante.
- Manipulación de material infeccioso.
- Uso de fármacos, radiaciones y elementos químicos de efecto dañino en el hombre, probado o no bien definido.
- Medidas de protección del ambiente.
- Manipulación genética de plantas y animales o investigaciones en organismos modificados genéticamente. (OMG).

## RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 30 pacientes, 15 en el grupo de control y 15 en el grupo con RCIU temprana (<32sdg). Las principales características y antecedentes de relevancia se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características y antecedentes maternos. Estadística descriptiva y Comparación entre grupo control y grupo de restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano (<32 sdg).**

Variables	Control (n = 15)	RCIU temprana (n = 15)	Valor p
Edad materna <sup>1</sup>	31.47 (8.44)	32.80 (4.88)	0.601 <sup>b</sup>
Semanas de gestación <sup>1</sup>	31.03 (2.04)	30.97 (2.31)	0.948 <sup>b</sup>
Talla (cm) <sup>1</sup>	160.27 (4.32)	157.13 (4.09)	0.051 <sup>b</sup>
Peso (Kg) <sup>1</sup>	71.47 (9.97)	72.67 (12.61)	0.775 <sup>b</sup>
IMC <sup>1</sup>	28.59 (3.30)	29.49 (5.14)	0.574 <sup>b</sup>
Grupo étnico			.a
Latino <sup>2</sup>	15 (100%)	15 (100%)	
Estado civil			0.322 <sup>b</sup>
Casada <sup>2</sup>	4 (26.7)	6 (40.0)	
Soltera <sup>2</sup>	4 (26.7)	1 (6.7)	
Unión libre <sup>2</sup>	7 (46.7)	8 (53.3)	
Ocupación			0.208 <sup>b</sup>

<b>Hogar<sup>2</sup></b>	6 (40)	6 (40)	
<b>Estudiante<sup>2</sup></b>	1 (6.7)	1 (6.7)	
<b>Empleada<sup>2</sup></b>	8 (53.3)	4 (26.7)	
<b>Profesionista<sup>2</sup></b>	0	4 (26.7)	
<b>Escolaridad</b>			0.152 <sup>b</sup>
<b>Preparatoria<sup>2</sup></b>	11 (73.3)	6 (40)	
<b>Secundaria<sup>2</sup></b>	1 (6.7)	4 (26.7)	
<b>Superior<sup>2</sup></b>	3 (20)	5 (33.3)	
<b>Enfermedades crónicas</b>			0.233 <sup>b</sup>
<b>Asma<sup>2</sup></b>	0	3 (20)	
<b>Cáncer/ neoplasias<sup>2</sup></b>	1 (6.7)	1 (6.7)	
<b>Diabetes pregestacional<sup>2</sup></b>	4 (26.7)	2 (13.3)	
<b>Hipotiroidismo<sup>2</sup></b>	1 (6.7)	4 (26.7)	
<b>HTA crónica<sup>2</sup></b>	0	1 (6.7)	
<b>Otra endocrinopatía<sup>2</sup></b>	1 (6.7)	0	
<b>Tabaquismo<sup>2</sup></b>	3 (20)	2 (13.3)	1.000 <sup>c</sup>
<b>Alcoholismo<sup>2</sup></b>	2 (13.3)	0	0.483 <sup>c</sup>
<b>Toxicomanias<sup>2</sup></b>	0	0	.a
<b>Antecedente de:</b>			
<b>Feto pequeño para la edad gestacional<sup>2</sup></b>	0	0	.a
<b>Restricción de crecimiento intrauterino<sup>2</sup></b>	0	0	.a

<b>Hipertensión gestacional<sup>2</sup></b>	0	0	.a
<b>Preeclampsia<sup>2</sup></b>	1 (6.7)	1 (6.7)	0.330 <sup>c</sup>
<b>Gestas<sup>1</sup></b>	2.4 (1.12)	2.13 (1.06)	0,291 <sup>b</sup>

<sup>1</sup> Media (desviación estándar); <sup>2</sup> Frecuencia (porcentaje); <sup>a</sup> No se han calculado estadísticos porque los valores son iguales; <sup>b</sup> Chi-cuadrado de Pearson; <sup>c</sup> Exacta de Fisher

A todas las pacientes del estudio se les realizó un ultrasonido obstétrico, donde se midieron variables de fetometría fetal: diámetro biparietal (DBP), circunferencia cefálica (CC), circunferencia abdominal (CA), longitud femoral (LF), para obtener el peso fetal estimado (PFE), valoración de líquido amniótico, y grado de madurez placentaria (Tabla 2); y además se les realizó flujometría Doppler midiendo las siguientes variables: índice de pulsatilidad de arterias uterinas, índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas, índice de pulsatilidad de arteria cerebral medio, índice de pulsatilidad de arteria umbilical, índice cerebro placentario, e índice de pulsatilidad de ductus venoso (Tabla 3). Las mediciones fueron realizadas por médicos maternos fetales, capacitados para realizar dicho estudio.

**Tabla 2. Fetometría fetal, grado de madurez placentaria y líquido amniótico. Estadística descriptiva y Comparación entre grupo control y grupo de restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano (<32 sdg).**

<b>Variables ultrasonográficas</b>	<b>Control (N = 15) Media (DE)</b>	<b>RCIU temprano (N = 15) Media (DE)</b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Semanas de gestación por ultrasonido</b>	31.03 (2.04)	30.97 (2.31)	0.948
<b>FCF (lat/min)</b>	136.40 (9.18)	144.40 (7.38)	0.014*
<b>Diámetro biparietal DBP (cm)</b>	23.76 (32.99)	29.28 (31.81)	0.645
<b>Diámetro biparietal DBP (SDG)</b>	32.06 (2.36)	29.76 (2.16)	0.009*
<b>Circunferencia cefálica CC (cm)</b>	83.58 (113.84)	107.98 (117.04)	0.567

<b>Circunferencia cefálica CC (SDG)</b>	31.87 (2.56)	29.98 (2.800)	0.064
<b>Circunferencia abdominal CA (cm)</b>	76.39 (100.96)	96.62 (105.32)	0.595
<b>Circunferencia abdominal CA (SDG)</b>	31.59 (2.84)	28.76 (2.28)	0.006*
<b>Longitud femoral LF (cm)</b>	16.04 (21.22)	21.06 (22.97)	0.540
<b>Longitud femoral LF (SDG)</b>	30.30 (2.36)	28.50 (2.33)	0.044*
<b>Peso fetal estimado (gr)</b>	1804.80 (525.67)	1308.20 (341.87)	0.005*
<b>Peso fetal estimado (PFE) (SDG)</b>	31.32 (2.25)	28.86 (2.11)	0.005*
<b>Percentila de PFE</b>	47.93 (28.46)	2.80 (2.48)	0.000*
<b>Índice de líquido amniótico (cm)</b>	14.65 (2.99)	13.07 (5.11)	0.353
<b>Pool mayor (mm)</b>	67.50 (13.55)	47.25 (21.84)	0.393
<b>Grado de madurez placentaria</b>			0.031*
<b>II<sup>2</sup></b>	1 (6.7%)	6 (40%)	
<b>III<sup>2</sup></b>	14 (93%)	9 (60%)	

\* Significación estadística  $p < 0.05$ , Prueba de T

**Tabla 3. Flujiometría Doppler feto-placentaria. Estadística descriptiva y Comparación entre grupo control y grupo de restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano (<32 sdg).**

<b>VARIABLES ULTRASONOGRÁFICAS</b>	<b>CONTROL (N = 15) Media (DE)</b>	<b>RCIU TEMPRANO (N = 15) Media (DE)</b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Arteria Uterina (Índice de pulsatilidad medio)</b>	0.92 (0.33)	1.30 (0.55)	0.040*
<b>Arteria Uterina (Percentila)</b>	69.00 (13.45)	79.00 (36.93)	0.382
<b>Arteria Umbilical (Índice de pulsatilidad)</b>	1.05 (0.25)	1.15 (0.34)	0.400
<b>Arteria Umbilical (Percentila)</b>	53.41 (26.56)	57.66 (30.03)	0.700
<b>Arteria cerebral media (Índice de pulsatilidad)</b>	1.99 (0.34)	2.05 (0.35)	0.864
<b>Arteria cerebral media (Percentila)</b>	47.50 (23.79)	53.46 (27.96)	0.555
<b>Índice cerebro placentario</b>	1.98 (0.62)	1.87 (0.70)	0.674
<b>Índice cerebro placentario (Percentila)</b>	41.41 (32.65)	43.40 (31.90)	0.875
<b>Ductus venoso (Índice de pulsatilidad)</b>	0.45 (0.11)	0.51 (0.13)	0.253
<b>Ductus venoso (Percentila)</b>	32.60 (24.67)	43.00 (29.65)	0.352

\* Significación estadística  $p < 0.05$ , Prueba de T

Durante este estudio de ultrasonido se realizó la captación de volúmenes cerebrales fetales, la cual fue factible en los 30 pacientes de los grupos de estudio, con una duración aproximada de 2 minutos. Posteriormente una vez que se reunieron los 30 volúmenes se procedió a la medición diferida del volumen cerebelar fetal, los resultados se presentan en la tabla 4, y en el gráfico 1.

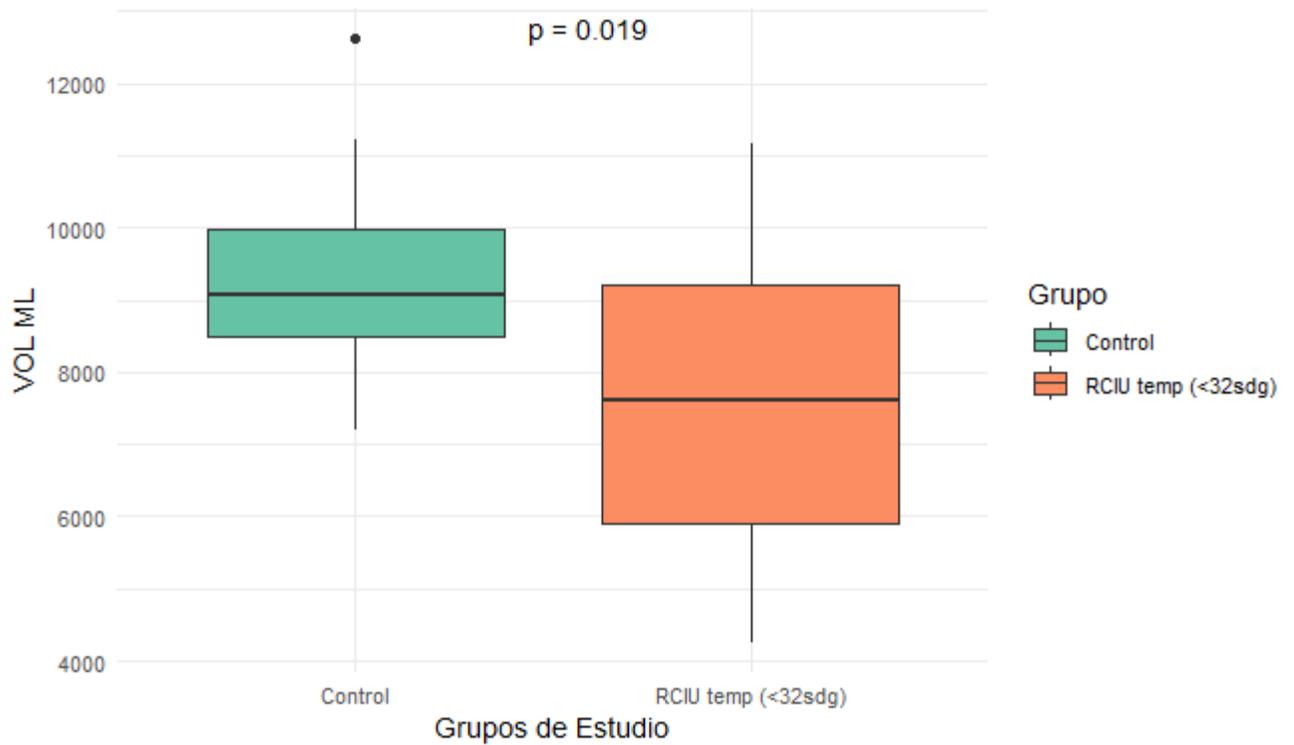
Considerando que el tamaño de la muestra es menor de 50, la distribución de los datos se evaluó mediante la prueba de Shapiro Wilk, obteniendo en el grupo control una  $p = 0.624$  y el grupo de RCIU temprana una  $p = 0.617$ ; en ambos grupos el valor de  $p$  es mayor a 0.05, entonces no existe evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula. Este resultado confirma que los datos en ambos grupos siguen una distribución normal. En función a la distribución de los datos se utilizó prueba de T para la comparación de grupos.

**Tabla 4. Volumen cerebelar fetal. Estadística descriptiva y Comparación entre grupo control y grupo de restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano (<32 sdg).**

<b>Volumen cerebelar fetal</b>	<b>Control (N = 15)</b>	<b>RCIU temp (&lt;32sdg) (N = 15)</b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
<b>Media, mL<sup>3</sup></b>	9,390.67	7,670.07	0.019 <sup>1</sup>
<b>Desviación estándar</b>	1,411.74	2,238.93	
<b>Mediana</b>	9,057.00	7,619.00	
<b>Rango promedio</b>	19.07	11.93	
<b>Suma de rangos</b>	286.00	179.00	0.026 <sup>2</sup>

\* Significación estadística  $p < 0.05$ ; <sup>1</sup> Prueba de T; <sup>2</sup>U de Mann-Whitney

**Gráfico 1. Comparación de volumen cerebelar (ml) en el grupo control y en el grupo de restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano (<32 sdg).**



## DISCUSIÓN

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es una complicación obstétrica que ha capturado la atención de la comunidad científica debido a sus profundas implicaciones en la salud materna y fetal. Esta condición, afecta aproximadamente al 3 al 9% de todos los embarazos, siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad infantil, la cual se asocia con deterioro del funcionamiento motor y cognitivo (1,2), en donde el feto no alcanza su potencial de crecimiento y que puede estar asociado a causas placentarias, maternas o fetales. (3,4)

En este estudio, se ingresaron 30 pacientes, que contaran con valoración de fetometría por ultrasonido, así como realización de flujometría Doppler (Índice cerebro-placentario (ICP), Índice de pulsatilidad de la Arteria Cerebral Media (IP ACM), Índice de pulsatilidad medio de Arterias Uterinas, Arteria umbilical e índice de pulsatilidad ductus venoso), y una valoración a nivel cerebelar, mediante médicos maternos fetales en el hospital en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza” del IMSS, la cual fue segmentada de manera diferida, y posteriormente en la Torre de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes se llevaron a cabo la obtención de volúmenes cerebelares. Se obtuvieron 15 pacientes en el grupo de control (las cuales tenían un peso fetal estimado en percentil normal 11-89) y 15 en el grupo con RCIU temprana (<32sdg) en el cual se llevó a cabo un análisis detallado de las características maternas y fetales. (de acuerdo con los criterios del consenso establecido por el grupo de trabajo del Hospital Clinic de Barcelona y el Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona (12)

En cuanto al análisis estadístico de los antecedentes maternos, pudimos observar cómo existen similitudes entre ambos grupos estudiados, no se encontraron diferencias significativas que pudieran alterar los resultados de los volúmenes cerebelares medidos entre ambos grupos. Es interesante observar que la media de edad materna fue en el grupo de control fue de 31.47, y de 32.80 en el grupo de RCIU, lo cual contrasta en cierta medida con los hallazgos encontrados por Damodaram y colaboradores (2011), quienes plantearon

que una edad materna avanzada podría estar vinculada a un mayor riesgo de RCIU(1), ya que en nuestro estudio, esta diferencia de edad no resultó ser estadísticamente significativa. Además, es relevante destacar que todas las participantes se identificaron como pertenecientes al grupo étnico Latino, lo cual está en sintonía con la homogeneidad étnica que otros estudios sobre RCIU han reportado (2).

Respecto a las características ocupacionales y educativas, la mayoría de las gestantes, eran empleadas o se dedicaban al hogar y habían culminado el nivel de estudios hasta preparatoria. Estos datos cobran relevancia si consideramos que, se ha reportado en la literatura asociación con factores socioeconómicos y el riesgo de RCIU (2,18). En un estudio realizado por Myatt en el 2016 se encontró asociación con obesidad, disfunción placentaria, mayor inflamación y estrés oxidativo, sin embargo los hallazgos del presente estudio no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos cuando se compararon el peso, talla e índice de masa corporal.

Al profundizar en el análisis de enfermedades crónicas, se encontraron en el grupo control pacientes con las siguientes comorbilidades: diabetes pregestacional 4, hipotiroidismo 1, asma 1, antecedente de neoplasia 1, otra endocrinopatía 1, en el grupo de RCIU temprana se encontraron diabetes pregestacional 2, hipotiroidismo 4, asma 3, hipertensión arterial crónica 1, neoplasias 1, siendo las más frecuentes en ambos grupos diabetes gestacional, hipotiroidismo y asma. Esta asociación se ha descrito previamente en la literatura en RCIU, por ejemplo, Audette y Kingdom (2017), resaltaron el papel crucial del hipotiroidismo materno en la restricción del crecimiento fetal y otros autores como Myatt y Maloyan (4), han reportado la asociación de diabetes y obesidad como factor de riesgo para disfunción placentaria y consecuente alteración en el crecimiento fetal (17).

Se incluyó como variable el consumo de tabaco y alcohol, ya que se ha descrito previamente la asociación de uso de consumo de tabaco, cocaína alcohol y opiáceos con la aparición de restricción de crecimiento intrauterino (3,18). Esta asociación se encontró en 7 pacientes del estudio, sin embargo, no se encontró una p significativa al comparar los dos grupos estudiados.

En relación con los antecedentes de preeclampsia en embarazos previos, se encontraron 2 pacientes, en el grupo control y 1 en el grupo de RCIU temprana.

En la biometría fetal por ultrasonido, se encontró en el grupo control fetometrías y peso fetal estimado normales para la edad gestacional, ( peso fetal estimado con una media de 1,804.8, y una desviación estándar de 525.67, la percentila media se encontró en 47.93, con una desviación estándar de 28.46), en el caso del grupo de RCIU temprana, el peso fetal estimado fue considerablemente menor (percentil menor al 10), (peso fetal estimado de 1308.20, con una desviación estándar de 341.87, la percentila media encontrada fue de 2.80, con una desviación estándar de 2.48), por debajo de esperado para la edad gestacional, lo que concuerda plenamente con la definición clínica de esta condición (1,3,12). Las diferencias significativas más relevantes ( $p < 0.05$ ), se encontraron en el diámetro biparietal, la circunferencia abdominal, el peso fetal estimado y la percentila, lo cual se ha reportado por Gordin y colaboradores, en 2016, quienes publicaron los resultados de un consenso Delphi, para la definición de RCIU, siendo los parámetros más importantes para la definición en cuanto RCIU temprana ( $< 32$  sdg), el peso fetal estimado ( $<$ percentila 3), la circunferencia abdominal ( $< p3$ ), y las alteraciones en el flujo telediastólico en la arteria umbilical. (11).

En cuanto a la valoración mediante flujometría Doppler feto-placentaria, se encontraron únicamente alteraciones en el grupo de RCIU, lo cual va acorde a lo esperado y reportado en la literatura (3,11,12), el flujo con alteraciones, en los fetos con RCIU de nuestro estudio fue el índice de pulsatilidad medio de las Arterias uterinas, con una  $p$  de 0.040, llama la atención que no se encontró alteración en los otros parámetros de flujometría Doppler, esto se explica, ya que la mayoría de las pacientes incluidas en el estudio clasificaron para RCIU, por peso fetal estimado con percentila menor a la 3.

En el volumen cerebelar fetal, el cual es el resultado de interés, podemos encontrar diferencias estadísticamente significativas en el volumen de cerebelo fetal medido en mm

<sup>3</sup>, entre ambos grupos, siendo menor en el grupo de RCIU temprana (<32 sdg), al compararse con el grupo control.

Estas diferencias estadísticamente significativas se han encontrado en algunos otros estudios, como los reportados por Benavides y colaboradores en 2009 , evaluaron la viabilidad y reproducibilidad de la segmentación del volumen de las estructuras intracraneales fetales mediante ecografía tridimensional (3D) y estimaron las diferencias en el volumen de las estructuras intracraneales entre fetos con restricción de crecimiento intrauterino y en fetos con adecuado peso para edad gestacional incluyendo volúmenes frontales, talámicos, y cerebelosos mediante técnica VOCAL, y software 4D View, incluyeron en el estudio 39 fetos con RCIU pareados con 39 fetos con peso adecuado para edad gestacional, entre 28 y 34 semanas, encontrándose la mayor diferencia en la región frontal, sin embargo todos los volúmenes excepto los del tálamo fueron significativamente menores en fetos con RCIU, concluyendo que dichas diferencias entre los grupos pudieran asociarse a procesos intrauterinos de reorganización neuronal inducidos por hipoxia crónica.(19)

Asimismo en 2015 Rabachini y colaboradores, realizaron un estudio prospectivo, transversal, de casos y controles, donde evaluaron volúmenes intracraneales en fetos con restricción de crecimiento intrauterino mediante ecografía tridimensional, utilizando técnica VOCAL, se analizaron 59 fetos con restricción de crecimiento intrauterino y 54 controles, entre 24 y 34 semanas de gestación, se subdividieron en fetos con pesos menor del percentil 3, y percentil del 3 al 10, evaluaron volúmenes de la región frontal del cerebro, relación entre el volumen de la región frontal, circunferencia cefálica y cerebelo, encontrando disminución de estas estructuras en fetos con restricción de crecimiento intrauterino, la cual fue mayor en los fetos con peso debajo del percentil 3, sin embargo, incluso en el grupo entre los percentiles 3 y 10, en el que esperaban encontrar muchos fetos constitucionalmente pequeños para la edad gestacional, el volumen de la región frontal se redujo, lo que indicó que el percentil de peso por sí solo no es suficiente para diferenciar qué fetos tienen riesgo de sufrir alteraciones en los volúmenes de la estructura

intracraneal. Otro aspecto importante de este artículo es que se los fetos incluidos no tenían alteraciones en el Doppler de la arteria umbilical, por lo que esto demuestra que se producen alteraciones volumétricas a pesar de no presentarse alteraciones en la flujometría (23). Lo cual también se encontró en nuestro estudio, ya que el único parámetro de la flujometría que se encontró alterado en algunos pacientes fue el IP medio de las arterias uterinas, siendo un punto muy importante a considerar, ya que la flujometría es la herramienta con la que damos seguimiento estrecho a estos fetos con RCIU, y tendríamos que tener en cuenta que pudiera existir cambios en los volúmenes previos a alteraciones en el Doppler, por lo que pudiera ser una forma de realizar una valoración más integral en estos fetos.

Por lo tanto, ambos estudios reportaron disminución en volúmenes cerebelares en fetos con RCIU, al valorarlos mediante técnica VOCAL, en comparación con fetos con crecimiento normal, lo cual nos traduce hipoxia crónica con los cambios en la concentración de oxígeno y glucosa, con afección en la perfusión de flujos cerebrales, con subsecuente alteración en alteración en formación y reorganización neuronal y glial, así como daño axonal, (19,21,22), sin embargo estos estudios no diferenciaron entre restricción temprana o tardía, dando relevancia a este estudio.

## **Conclusión**

En nuestra población estudiada, el volumen cerebelar de los fetos que cursaron con restricción del crecimiento intrauterino temprano fue significativamente menor que el volumen de los fetos sin restricción del crecimiento.

Dentro de este estudio los antecedentes maternos y demográficos no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos favoreciendo la fiabilidad de los resultados.

En el análisis estadístico de los resultados de flujometría Doppler, se encontraron resultados significativos únicamente en el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas en el grupo de restricción de crecimiento intrauterino temprano, sin presentarse en la totalidad de los casos, lo cual nos infiere que las alteraciones en el volumen cerebelar pudieran ocurrir antes de presentarse las alteraciones en el Doppler. Éste punto es de gran importancia ya que la vigilancia mediante flujometría es la herramienta mas utilizada para el seguimiento de los fetos con RCIU; por lo que el uso de tecnologías avanzadas, como el ultrasonido 3D, siendo una herramienta de bajo costo e invasividad, pudiera permitir una valoración integral de estructuras sensibles de hipoxia (cerebro fetal, grasa fetal, corazón, glándulas suprarrenales), las cuales pudieran ser parámetros que nos ayudaran a evaluar el pronóstico y la evolución de fetos con restricción de crecimiento intrauterino, siendo sujeto de futuras investigaciones.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Comparación del volumen cerebelar en fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano versus fetos con crecimiento normal

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>FECHAS PROGRAMADO</b>	<b>FECHA REALIZADO</b>
<b>Elección de tema y recopilación de información mediante artículos de investigación</b>	01 Agosto-10 Agosto	01 Agosto-10 Agosto
<b>Elaboración teórica de los lineamientos del protocolo</b>	10-30 Agosto	10-30 Agosto
<b>Autorización de protocolo por investigación y bioética</b>	Septiembre	Septiembre
<b>Selección de los pacientes, y recolección de información y captura de datos</b>	1-15 Octubre	Septiembre
<b>Análisis de bases de datos, elaboración de tablas en Excel, y gráficas con los resultados obtenidos</b>	16-30 octubre	Septiembre
<b>Revisión del protocolo y formulación de reporte</b>	16-30 octubre	Septiembre

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Damodaram M, Story L, Kulinskaya E, Rutherford M, Kumar S. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011 Jun;51(3):204-9. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01299.x. PMID: 21631437.
2. Vollmer B, Edmonds C (2019) School Age Neurological and Cognitive Outcomes of Fetal Growth Retardation or Small for Gestational Age Birth Weight. *Front Endocrinol* 10: 186.
3. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. Vol. 218, *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Mosby Inc.; 2018. p. S855–68.
4. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018 Apr;23(2):119-125. doi:10.1016/j.siny.2017.11.004. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29221766.
5. Salomon LJ, Alfirevic Z, da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Lee W, Napolitano R, Papageorghiou AT, Sotiriadis A, Stirnemann J, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53: 715–723.
6. Araujo Júnior E, Pires CR, Nardoza LM, Filho HA, Moron AF. Correlation of the fetal cerebellar volume with other fetal growth indices by three-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007 Aug;20(8):581-7. doi: 10.1080/14767050701482928. PMID: 17674275.
7. Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. The assessment of normal fetal brain volume by 3-D ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2003 Sep;29(9):1267-72. doi: 10.1016/s0301-5629(03)00989-x. PMID: 14553803.
8. G. Velásquez Rodríguez, F. Arámbula Cosío, M.E. Guzmán Huerta, L. Camargo Marín, et al. Automatic Segmentation of the Cerebellum in Ultrasound Volumes of the Fetal Brain. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica;* 2015 May-Ago,36 (2):121-129.
9. Simcox LE, Myers JE, Cole TJ, Johnstone ED. Fractional fetal thigh volume in the prediction of normal and abnormal fetal growth during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Oct;217(4):453.e1-453.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2017.06.018. Epub

2017 Jun 23. PMID: 28651860; PMCID: PMC5628948.

10. Lee W, Balasubramaniam M, Deter RL, Hassan SS, Gotsch F, Kusanovic JP, Gonçalves LF, Romero R. Fractional limb volume--a soft tissue parameter of fetal body composition: validation, technical considerations and normal ranges during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Apr;33(4):427-40. doi: 10.1002/uog.6319. PMID: 19253340; PMCID: PMC3546835.

11. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):333-9. doi: 10.1002/uog.15884. PMID: 26909664.

12. F Figueras, L Gómez, E Eixarch, C Paules, et al. Hospital Universitari Clínic Barcelona, Centro de Medicina Fetal y Neonatal Barcelona. Protocolo: Defectos del crecimiento fetal. [Internet]. 2019. Disponible en: [www.medicinafetalbarcelona.org](http://www.medicinafetalbarcelona.org)

13. Brown LD, Hay W (2016) Impact of placental insufficiency on fetal skeletal muscle growth. *Mol Cell Endocrinol* 435: 69–77.

14. W. Mifsud, N.J. Sebire. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*, 36 (2014), pp. 117-128

15. S.J. Korzeniewski, R. Romero, T. Chaiworapongsa, et al. Maternal plasma angiogenic index-1 (placental growth factor/soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) is a biomarker for the burden of placental lesions consistent with uteroplacental underperfusion: a longitudinal case–cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 214 (2016). 629.e1–629.e17

16. R.J. Snijders, C. Sherrod, C.M. Gosden, K.H. Nicolaides. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 168 (1993), pp. 547-555

17. Myatt L, Maloyan A. Obesity and Placental Function. *Semin Reprod Med.* 2016 Jan;34(1):42-9. doi: 10.1055/s-0035-1570027. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26734917.

18. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021 Feb 1;137(2):e16-e28. doi: 10.1097/AOG.0000000000004251. PMID: 33481528.

19. Benavides-Serralde A, Hernández-Andrade E, Fernández-Delgado J, Plasencia W,

Scheier M, Crispi F, Figueras F, Nicolaidis KH, Gratacós E. Three-dimensional sonographic calculation of the volume of intracranial structures in growth-restricted and appropriate-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 May;33(5):530-7. doi: 10.1002/uog.6343. PMID: 19326370.

20. Miller S. L., Huppi P. S., Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J. Physiol.* (2016). 594, 807–823. 10.1113/JP271402, PMID

21. Miller S. L., Yawno T., Alers N. O., Castillo-Melendez M., Supramaniam V. G., Vanzyl N., et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J. Pineal.* (2014). Res. 56, 283–294. 10.1111/jpi.12121

22. McDougall A. R. A., Wiradjaja V., Azhan A., Li A., Hale N., Wlodek M. E., et al. Intrauterine growth restriction alters the postnatal development of the rat cerebellum. *Dev. Neurosci.* (2017). 39, 215–227.

23. Ana Carolina Rabachini Caetano, MD, Ana Cristina Perez Zamarian, MD, Edward Araujo Júnior, PhD, et al. Assessment of Intracranial Structure Volumes in Fetuses With Growth Restriction by 3-Dimensional Sonography Using the Extended Imaging Virtual Organ Computer-Aided Analysis Method. *Ultrasound Med* 2015; 34:1397–1405.

24. Chiung-Hsin Chang, Fong-Ming Chang, Chen-Hsiang Yu, Huei-Chen Ko, Hsi-Yao Chen. Assessment of fetal cerebellar volume using threedimensional ultrasound. *Ultrasound in Medicine and Biology.* (2000). Volume 26, Number 6.

25. Gareil C, Fallet-Bianco C, Guibaud L. The fetal cerebellum: development and common malformations. *J Child Neurol.* 2011 Dec;26(12):1483-92. doi: 10.1177/0883073811420148. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21954430.

26. Limperopoulos C., Chilingaryan G., Guizard N., Robertson R. L., Du Plessis A. J. Cerebellar injury in the premature infant is associated with impaired growth of specific cerebral regions. *Pediatr. Res.* (2010). 68, 145–150. 10.1203/PDR.0b013e3181e1d032.

27. Timpka S, Hughes AD, Chaturvedi N, Franks PW, Lawlor DA, Rich-Edwards JW, et al. Birth weight and cardiac function assessed by echocardiography in adolescence: avon longitudinal study of parents and children. *Ultrasound Obstet Gynecol.* (2019).

28. Maréchal L, Sicotte B, Caron V, Brochu M, Tremblay A. Fetal cardiac lipid sensing triggers an early and sex-related metabolic energy switch in intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* (2021) 106:3295–311.
29. Li P, He L, Lan Y, Fang J, Fan Z, Li Y. Intrauterine Growth Restriction Induces Adulthood Chronic Metabolic Disorder in Cardiac and Skeletal Muscles. *Front Nutr.* 2022 Jul 22;9:929943. doi: 10.3389/fnut.2022.929943. PMID: 35938117; PMCID: PMC9354130.
30. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Feb;26(3):222-5. doi: 10.3109/14767058.2012.715006. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23030765.
31. Ioannou C, Sarris I, Salomon LJ, Papageorgiou AT. A review of fetal volumetry: the need for standardization and definitions in measurement methodology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Dec;38(6):613-9. doi: 10.1002/uog.9074. Epub 2011 Nov 11. PMID: 21674657.
32. Gutiérrez-Becker B, Arámbula Cosío F, Guzmán Huerta ME, Benavides-Serralde JA, Camargo-Marín L, Medina Bañuelos V. Automatic segmentation of the fetal cerebellum on ultrasound volumes, using a 3D statistical shape model. *Med Biol Eng Comput.* 2013 Sep;51(9):1021-30. doi: 10.1007/s11517-013-1082-1. Epub 2013 May 18. PMID: 23686392.

## ANEXOS

### ANEXO 1.

#### Toma de volúmenes:

Ultrasonido Voluson E6 (General Electric®)

Transductor volumétrico multifrecuencia de barrido automático motorizado de 2-8MHz en formato 3D

Las imágenes deberán ocupar al menos el 75% de la pantalla

Ángulo de apertura suficiente para abarcar la cabeza fetal (entre 50° y 80°)

Plano de adquisición será el corte axial transcerebelar

El área de interés se debe ajustar al borde externo del cráneo fetal, evitando hacer presión excesiva

Determinación de los volúmenes, a través de segmentación manual del cerebelo fetal con técnica Multiplanar y VOCAL y utilizando el programa 4D view.

## ANEXO 2. Solicitud de excepción de consentimiento

 **GOBIERNO DE MÉXICO** |  | 

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
UMAE HGO 3 CMN LA RAZA  
DIRECCIÓN TITULAR  
DIRECCIÓN MÉDICA  
LICENCIA SANITARIA 18 AAJ 0902 003

Fecha: 14 de Agosto del 2023.

### SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de la **UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" del CMN "La Raza"** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **Comparación del volumen cerebelar en fetos con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano versus fetos con crecimiento normal**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- Edad materna
- Edad gestacional
- Peso materno
- Talla
- IMC
- Número de gestas.
- Partos
- Cesáreas
- Abortos
- Fecha de último parto o cesárea
- Edad gestacional al momento del último parto o cesárea
- Restricción del crecimiento intrauterino en embarazo previo
- Comorbilidades de la paciente

Respecto el volumen cerebelar, se solicita autorización al comité para que se obtengan las imágenes de ultrasonido necesarias, que se resguardan en la memoria de los equipos, para ser analizadas por los expertos del InPer

### MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **Comparación del volumen cerebelar en fetos con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino de inicio temprano versus fetos con crecimiento normal, 2023**

 Francisco VILBA



**ANEXO 3. Instrumento de recolección de datos por expediente clínico y de ultrasonido**

**Comparación del volumen cerebelar en fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano versus fetos con crecimiento normal**

<b>FOLIO</b>		
<b>Fecha de última menstruación</b>		
<b>Edad gestacional (semanas)</b>		
<b>Edad en años</b>		
<b>Altura (cm)</b>		
<b>Peso (kg)</b>		
<b>IMC</b>		
<b>Grupo étnico</b>		
<b>Estado civil</b>		
<b>Ocupación</b>		
<b>Escolaridad</b>		
<b>Tabaquismo</b>		
<b>Alcoholismo</b>		
<b>Toxicomanías</b>		
<b>Restricción de crecimiento intrauterino en embarazo previo</b>	SI	NO
<b>Gestas/Partos/Cesáreas/Abortos</b>		
<b>Fecha de nacimiento de su último hijo (Día/Mes/Año)</b>		
<b>Edad gestacional de su hijo al nacimiento (Semanas)</b>		

<b>Comorbilidades (especificar patología)</b>		
<b>EMBARAZO ACTUAL</b>		
<b>Cursa con restricción de crecimiento intrauterino</b>	SI	NO
<b>En caso de cursar con restricciones de crecimiento intrauterino, seleccione el estadio</b>	TEMPRANO	TARDIO
<b>Volumen cerebelo fetal</b>	mL	
<b>FETOMETRÍA FETAL</b>		
<b>SDG x USG (LCC)</b>		
<b>FCF (lat/min)</b>		
<b>Diámetro biparietal DBP</b>	cms	SDG
<b>Circunferencia cefálica CC</b>	cms	SDG
<b>Circunferencia abdominal CA</b>	cms	SDG
<b>Longitud femoral LF</b>	cms	SDG
<b>Peso fetal estimado</b>	grs	SDG
<b>Percentila de PFE</b>		
<b>Índice de líquido amniótico</b>		
<b>Pool mayor</b>		
<b>Grado de madurez placentaria</b>		
<b>FLUJOMETRIA DOPPLER</b>		
<b>Arteria Uterina</b>	Índice de pulsatilidad medio	Percentila
<b>Arteria Umbilical</b>	Índice de pulsatilidad	Percentila
<b>Arteria cerebral media</b>	Índice de pulsatilidad	Percentila

<b>Índice cerebro placentario</b>	Índice	Percentila
<b>Ductus venoso</b>	Índice de pulsatilidad	Percentila