



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

**Evaluación de la perfusión cerebral por medio de la
Perfusión Máxima Promediada en el Tiempo en fetos
con Restricción de Crecimiento Intrauterino**

TESIS
que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL
PRESENTA

DR. LUIS EDUARDO REYES LARA

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. JESÚS ANDRÉS BENAVIDES SERRALDE
DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, DF.

2012



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).

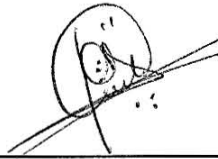
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Evaluación de la perfusión cerebral por medio de la Perfusión Máxima Promediada en el Tiempo en fetos con Restricción de Crecimiento Intrauterino



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Enseñanza
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



DR. JESÚS ANDRÉS BENAVIDES SERRALDE
Director de Tesis
Médico Adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



DR. MARIO E. GUZMAN HUERTA
Director de Tesis
Médico Jefe del Departamento de Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

"Sólo es posible avanzar cuando se mira lejos. Solo cabe progresar cuando se piensa en grande."

José Ortega y Gasset

"Siempre he observado que para triunfar en la vida hay que ser entendido, pero aparecer como tonto."

Barón de Montesquieu

A mi madre Luz Marlene y a mi hijo Santiago

AGRADECIMIENTOS

A Dios...

A Colombia y México, pueblos hermanos

Son muchas las personas a las cuales, me gustaría agradecer su amistad, apoyo, ánimo y compañía en las diferentes etapas de mi vida; algunas de ellas me acompañan hoy, otras en mis recuerdos y en el corazón. Sin importar donde estén o si alguna vez llegan a leer estas líneas, quiero agradecerles por formar parte de mi historia, por todo lo que me han aportado y por todas sus bendiciones.

Agradezco a mis padres y hermanos, que siempre me ha apoyado y están conmigo en todo momento. A mi padre por su apoyo incondicional, y su ejemplo de vida. A mi madre por procurar de mí un ser humano de bien, por sembrar en mi vida la semilla base de mi desarrollo profesional. A Viviana y Carlos, por sus palabras de aliento que siempre fueron fundamentales en el cumplimiento de mis propósitos.

A Santiago, por ser la inspiración en mi vida, por su sonrisa y sus abrazos, que le dan sentido al camino recorrido

A mis maestros del Instituto Nacional de Perinatología, que gracias a su apoyo y consejos, he avanzado un peldaño más en el camino del conocimiento.

A mis compañeros y amigos, por su sincera amistad que perdurará por siempre. A mi amigo y compañero de camino Wilson, quien fue un gran apoyo en los momentos de duda.

ÍNDICE

| | | |
|----------------------------|-------|----|
| TITULO Y AUTORES | | 1 |
| RESUMEN | | 1 |
| ABSTRACT | | 3 |
| INTRODUCCIÓN | | 5 |
| MÉTODOS | | 7 |
| RESULTADOS | | 11 |
| DISCUSIÓN | | 12 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | | 14 |
| TABLAS | | 20 |
| FIGURAS | | 22 |

Evaluación de la perfusión cerebral por medio de la Perfusión Máxima Promediada en el Tiempo en fetos con Restricción de Crecimiento Intrauterino

Reyes LE*, Guzmán HM*, Camargo ML*, Borboa OH*, Arambula CF**, Gutiérrez BB**, Benavides JA*

* Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes", Departamento de Medicina y Cirugía Fetal, Unidad de Investigación en Medicina Materno Fetal (UNIMEF), México D.F., México. Montes Urales 800 Col. Virreyes Delegación Miguel Hidalgo, México D.F. C.P. 11000, México. Tel. 5520 9900

** Laboratorio de análisis y visualización de imágenes. Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico CCADET, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México D.F., México

RESUMEN

Objetivo

Comparar la perfusión sanguínea regional cerebral con ultrasonido Doppler poder (UDP) y la Perfusión Máxima Promediada en el Tiempo (*Time Averaged Maximum Perfusion*, TAMP) en fetos con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y fetos con restricción de crecimiento intrauterino (RCIU).

Materiales y métodos:

El estudio se realizó en la clínica de RCIU de la unidad de investigación de Medicina Fetal (UNIMEF) del departamento de Medicina Y Cirugía Fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes del mes de marzo de 2011 a Julio del 2012.

La perfusión cerebral fue estudiada con UDP y TAMP en 23 fetos con RCIU y 23 fetos con PAEG pareados, entre las 18 y las 40 semanas de gestación. Los fetos con RCIU fueron clasificados de acuerdo al deterioro hemodinámico. El TAMP fue calculado en 4 regiones del encéfalo fetal: Cerebral total, frontal, tálamos, y fosa posterior. Se utilizó la prueba de Wilcoxon para evaluar la diferencia en la perfusión cerebral entre fetos con PAEG y fetos con RCIU.

Resultados

En todos los fetos con RCIU, la perfusión máxima promediada en el tiempo evaluada por TAMP, fue mayor en todas las regiones de interés (ROI) en estudio. Se encontraron diferencias significativas en tálamos, región frontal y fosa posterior.

Conclusiones

La perfusión cerebral en fetos con RCIU, es mayor con respecto a los fetos con adecuado crecimiento. El TAMP es una alternativa práctica para la evaluación de la perfusión del cerebro fetal.

Palabras clave

Restricción de crecimiento intrauterino; Perfusión sanguínea; Cerebro fetal; Hipoxia fetal; Perfusión máxima promediada en el tiempo; Fracción sanguínea en movimiento; Doppler Poder

Abreviaturas

RCIU (Restricción de crecimiento intrauterino); TAMP (*Time Averaged Maximum Perfusion*); FMBV (*Fractional moving blood volume*).

ABSTRACT

Objectives

To compare regional cerebral blood perfusion by Power Doppler Ultrasound (PDU) imaging and Time Averaged Maximum Perfusion (TAMP) in appropriate-for-gestational age (AGA) fetuses and those with intrauterine growth restriction (IUGR)

Methods

This study was performed in the IUGR clinical research unit of Fetal Medicine (UNIMEF), Department of Maternal-Fetal Medicine of National Institute of Perinatology "Isidro Espinosa de los Reyes" in March 2011 to July 2012.

Brain blood perfusion was studied with UDP imaging, and TAMP, in 23 IUGR fetuses and 23 AGA matched fetuses at 18 - 40 weeks of gestation. IUGR fetuses

were classified according to hemodynamic deterioration. TAMP was calculated in 4 regions of fetal brain: Complete brain, frontal, thalamus, and posterior fossa. We used the Wilcoxon test to evaluate the difference in brain blood perfusion between IUGR fetuses and AGA fetuses.

Results

In all IUGR fetuses, brain blood perfusion by TAMP, was higher in all regions. TAMP was significantly increased in three regions: thalamus, frontal and posterior fossa.

Conclusions

Brain blood perfusion in IUGR fetuses is higher compared to fetuses with appropriate growth. The TAMP is a practical alternative for evaluating the fetal brain perfusion.

Keywords

Intrauterine growth restriction, Blood perfusion, Fetal brain, Fetal hypoxia, Time-averaged maximum perfusion, Fractional moving blood volume, Power Doppler

Abbreviations

IUGR (Intrauterine Growth Restriction), TAMP (Time Averaged Maximum Perfusion) FMBV (Fractional Moving Blood Volume).

INTRODUCCION

La restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) de origen placentario se asocia a resultados perinatales adversos, entre los cuales los resultados neurológicos se presentan con una frecuencia entre el 50 al 60% de casos.¹ Lesiones como leucomalasia, que se puede traducir en parálisis cerebral, afectan a un número relativamente pequeño de niños con RCIU, una mayor proporción de niños presentará un espectro de alteraciones sutiles, incluso en el grupo de pacientes clasificados como pequeños para la edad gestacional.^{2, 3} En estudios a largo plazo se ha demostrado que la disfunción del desarrollo neurológico en fetos con RCIU involucra principalmente el área cognitiva, sugiriendo una disfunción del lóbulo frontal, sistema límbico e hipocampo,^{4, 5} así como cambios en la morfología de las estructuras neuronales, como en el nervio óptico.^{6, 7, 8} La presencia de alteraciones neurológicas originadas en diferentes áreas del cerebro pueden estar asociadas con alteraciones de la perfusión sanguínea en dichas áreas.

El proceso de centralización de flujo (*Brain-sparing effect*), es una respuesta adaptativa fundamental que busca preservar el aporte de oxígeno al cerebro fetal, en presencia de hipoxia crónica.⁹ Este proceso es identificado clínicamente por una reducción del índice de pulsatilidad (IP) en la arteria cerebral media (ACM), implicando que la magnitud del aumento de la perfusión cerebral es global.^{10, 11, 12} En estudios recientes, sin embargo, los hallazgos sugieren una redistribución del flujo sanguíneo cerebral en relación a la intensidad y duración del evento hipóxico.^{13, 14, 15} La existencia potencial de la redistribución regional del flujo

cerebral en el feto humano con RCIU y su progresión durante el deterioro fetal ha sido evaluada por medio de la fracción de volumen sanguínea en movimiento (*Fractional moving blood volumen, FMBV*).¹⁶ La perfusión cerebral ha sido estimada utilizando el ultrasonido Doppler poder (UDP) y la medición de la FMBV la cual presenta reproducibilidad aceptable y ha mostrado una alta correlación con los cambios reales en la perfusión sanguínea; la medición de la FMBV es factible y con adecuada reproducibilidad para el estudio de la perfusión cerebral en fetos humanos.^{17, 18, 19, 20} La medición de la perfusión por medio de la Perfusión Máxima Promediada en el tiempo (Time Averaged Maximum Perfusion, TAMP), utiliza un algoritmo de normalización diseñado especialmente para este proceso, como parte de un convenio colaborativo con el Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico (CCADET) de la Universidad Nacional Autónoma de México; permite a diferencia de la FMBV, evaluar la perfusión fetal, obteniendo un promedio de perfusión en la totalidad del ciclo cardiaco, y no en imágenes aisladas, además permite calcular el promedio de perfusiones máximas (TAMP máx) asociado a la sístole cardíaca, y el promedio de perfusiones mínimas (TAMP mín) asociado a la diástole; de igual manera, supone un menor sesgo en la medición al ser una evaluación con mayor independencia del operador, en comparación con la FMBV, en la cual éste elige la imagen o las imágenes a ser evaluadas. El TAMP y la FMBV son métodos reproducibles para la cuantificación de la perfusión cerebral fetal, con una buena concordancia entre los dos, lo cual permitiría en el futuro su implementación en la práctica clínica de fetos con riesgo de alteración en la

perfusión fetal.^{21, 22, 23} El objetivo de este estudio es evaluar el TAMP en diferentes regiones del cerebro fetal de fetos con RCIU, y analizar las diferencias en la perfusión cerebral en comparación con fetos con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG).

METODOS

El estudio fue llevado a cabo en la clínica de RCIU de la Unidad de Investigación en Medicina Materno Fetal (UNIMEF) del departamento de Medicina y Cirugía Fetal del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes" de la ciudad de México, del mes de marzo de 2011 a Julio del 2012. Fueron evaluados veintitrés fetos con RCIU y veintitrés fetos con PAEG pareados por edad gestacional. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución, y el consentimiento informado por escrito fue obtenido de todos los participantes. La RCIU fue definida como un PFE menor al percentil 3, o menor al percentil 10 con alteración del IP promedio de las arterias uterinas (Mayor al percentil 95) o del índice cerebro placentario (ICP, menor al percentil 5), ambos para la edad gestacional.^{24, 25, 26}

Basados en la evaluación hemodinámica fetal con Doppler obteniendo las ondas de flujo de las arterias uterinas (AUt), arteria umbilical (AU), arteria cerebral media (ACM) y ductus venoso (DV), los fetos fueron divididos en los siguientes grupos²⁶: Estadio I, Peso fetal estimado (PFE) menor al percentil 3, Índice cerebro placentario (ICP) normal, mayor al percentil 5, e Índice de pulsatilidad (IP) promedio de las arterias uterinas (AUt), menor al percentil 95. Estadio II, PFE

menor al percentil 10 e ICP menor al percentil 5, o IP-AUt mayor al percentil 95. Estadio III, Flujo diastólico ausente en la arteria umbilical (AU) en más del 50% de los ciclos. Estadio IV, ICP menor al percentil 5 e IP de la arteria cerebral media (ACM) anormal, menor al percentil 5. Estadio V, PFE menor al percentil 10 y uno de los siguientes criterios: PBF $\leq 4/10$ o $\leq 6/10$ con oligohidramnios, registro cardiotocográfico (RCTG) patológico, flujo diastólico reverso en la AU en más del 50% de los ciclos o IP del ductus venoso (DV) anormal, mayor al percentil 95 y/o pulsaciones de la vena umbilical (VU) persistente.

Todas las evaluaciones se realizaron con Ultrasonido Doppler Poder (UDP) por vía trans-abdominal utilizando un equipo de ultrasonido Voluson 730 Expert (GE Medical System, Kretztechnik, Zipf, Austria), equipado con transductor convexo de 4 – 8 MHz. La adquisición de los clips de video se realizó con la paciente en decúbito dorsal, semi sentada, en ausencia de movimientos corporales y respiratorios fetales y con suspensión voluntaria de los movimientos respiratorios maternos.

La evaluación Doppler estándar de la AUt fue realizada por encima del cruce con la arteria iliaca interna, la de la AU fue realizada en un asa libre del cordón umbilical, la de la ACM a nivel de su origen en el polígono de Willis, y el DV después de su emergencia del seno porta. Los registros Doppler fueron obtenidos manteniendo un ángulo de insonación tan cercano a cero como fuese posible, Se realizó corrección manual del ángulo cuando este no fue igual a cero grados. Se excluyeron los ángulos que se encontraban mayores a 30 grados, para ello se

utilizó un filtro de pared alto (70 Hz) para eliminar las señales de baja frecuencia. Al menos tres ondas consecutivas de buena calidad de cada uno de los vasos, fueron medidas automáticamente. El proceso fue repetido tres veces y el promedio fue considerado el valor representativo para cada feto.

Para la evaluación de la perfusión el equipo fue preparado con la siguiente configuración del UDP, para todas las valoraciones: Imágenes en escala de grises estándar para la exploración de obstetricia, persistencia baja (media), alta sensibilidad, modo de imagen normal, frecuencia de repetición de pulsos 600 – 610 Hz, filtro de pared medio, ganancias ajustadas justo por encima de la línea de ruido e índice término y Mecánico mantenidos por debajo de 1. Se obtuvo una secuencia de video de mínimo 4 y máximo 6 segundos en cada una de las 4 regiones de interés (ROI), con el mínimo de artefactos producidos por movimientos y de destello, el tamaño de la caja del UDP fue mantenido lo más pequeño posible, cubriendo el total de la ROI y obteniendo secuencias de imágenes de mejor calidad, que fueron almacenadas en formato AVI, y transferidos a un computador para el análisis del TAMP (TAMP, TAMP máx y TAMP mín) por medio de un programa diseñado específicamente para este propósito, en la plataforma del Software MATLAB (The Math Works, Natick, MA, USA) como parte de un convenio colaborativo con el Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico (CCADET) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Los siguientes planos anatómicos del cerebro fetal fueron incluidos en la caja de

UDP, con ROI definidos para cada región, de manera estándar para todas las mediciones (Figura 1):

Tálamos: En un corte coronal medio de la cabeza fetal a nivel de los tálamos, se define la ROI en el contorno de dichos núcleos

Región Frontal del cerebro: En un corte coronal de la cabeza fetal, a nivel de las orbitas fetales, se definió la ROI que contiene el lóbulo frontal del hemisferio cerebral más anterior (cercano al transductor) delimitado anteriormente por la pared interna del cráneo sobre las orbitas fetales hasta la línea media, continua el recorrido de la línea media interhemisférica hasta encontrar el tálamo y rodear su contorno hasta un punto en el cual se cruza con una línea que une las dos cisuras de Silvio y a través de la cual se traza el límite posterior con un trazo que une el tálamo con la cisura de Silvio ipsilateral, y lateral con el borde interno de la calota.

Fosa posterior: En un corte axial modificado de la cabeza fetal, con visualización de la fosa posterior. Se define la ROI por una línea imaginaria trazada entre la emergencia de las arterias cerebrales posteriores, lateralmente se limita por una línea imaginaria trazada de la emergencia de la arteria cerebral posterior a cada lado de la porción más anterior de los pedúnculos cerebrales, hacia el proceso petroso a cada lado de la calota fetal, y el límite posterior es una línea por el borde interno del occipital, tabla interna del cráneo fetal.

Cerebral total: En un plano axial medio, a nivel de la base del cráneo, con una inclinación que permita la visualización del polígono arterial de Willis y sus ramas emergentes, se define la ROI, por el borde interno del cráneo fetal.

Solo los exámenes obtenidos en la primera visita a la clínica de RCIU fueron incluidos en el análisis. Los pixeles que contienen datos de color del UDP entre las ROI fueron usados para la medición con TAMP como se describió previamente.

La diferencia entre fetos con PAEG y fetos con RCIU fue evaluada mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Se consideró significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características de la población en estudio. El peso fetal estimado para los fetos con adecuado crecimiento fue de 1899.2 gramos en promedio, en comparación con 1262.6 gramos en el grupo de RCIU, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Figura 2.

Los valores de TAMP obtenidos de las regiones estudiadas se muestran en la tabla 2. En las regiones de interés correspondientes a la fosa posterior, región talámica y región frontal, los valores de TAMP fueron significativamente mayores en fetos con RCIU en comparación con los fetos con adecuado crecimiento fetal. Figura 3.

Las tablas 3 y 4 muestran los resultados para el TAMP máximo y el TAMP mínimo, respectivamente. En el caso del TAMP máximo fueron significativas las diferencias en todas las regiones de interés en estudio. Para el TAMP mínimo solo fue significativa la diferencia en la región talámica y en la fosa posterior.

DISCUSION

Los resultados obtenidos se correlacionan con los estudios realizados previamente en fetos animales,¹³ y respalda la evidencia obtenida en investigaciones clínicas previas realizadas con la FMBV, en las cuales la perfusión cerebral en fetos con RCIU se encuentra aumentada significativamente, en comparación con fetos con crecimiento adecuado.^{16, 27} El incremento inicial de preferencia a la región frontal puede asociarse a la protección de las funciones cognitivas como el control del impulso, el lenguaje, la memoria y la socialización.²⁸ El incremento posterior de la región talámica y el cerebelo puede ser relacionado con la protección de las funciones motoras como el movimiento y el control postural.²⁹ El control de las funciones básicas como la presión arterial, la respiración y la regulación cardiaca se localizan en el tallo cerebral, con ricas conexiones con los ganglios basales, al igual que las conexiones de estos con la corteza cerebral.³⁰ La existencia de una distribución de flujo intracerebral sugiere un orden jerárquico en la protección de las funciones cerebrales, en relación a la severidad del evento hipóxico.

El TAMP, es una técnica para la determinación indirecta de la perfusión en un área de interés, similar a la FMBV, que presenta menor dependencia del operador y del azar. La FMBV, ha mostrado una fuerte correlación con el estándar de oro en condiciones experimentales²⁰ y el grupo de Gratacós et al, han demostrado previamente que es una técnica reproducible y consistente en el estudio de fetos humanos^{16, 17, 18, 19}. Nuestros resultados son concordantes con los de Gratacós et al¹⁶, que evaluaron con la FMBV, la perfusión regional intracerebral en fetos con

RCIU. Sin embargo, el análisis por medio del TAMP, podría detectar de manera más temprana los cambios en la perfusión debido a que hace un análisis de todo el ciclo cardíaco, obteniendo un promedio, adicionalmente permite el análisis, del TAMP máximo y TAMP mínimo, y evita la dependencia del operador en la selección de una imagen estática que puede no estar representando el comportamiento dinámico del ciclo cardíaco; lo que plantea ventajas para su aplicación clínica con respecto a la FMBV.

Este estudio inicial, fue centrado en cuatro áreas del cerebro, sus resultados nos permiten proyectar que al hacer un estudio integral de los cambios hemodinámicos en otras áreas específicas, podremos tener una comprensión muy cercana a la realidad de los eventos secuenciales de la hipoxia y los mecanismos compensatorios que intentan evitar el daño neurológico.

La utilidad clínica de las observaciones reportadas en el presente estudio será establecida, en estudios prospectivos de seguimiento del desarrollo neurológico postnatal. Las herramientas clínicas actuales se correlacionan pobremente con el resultado a largo plazo, y en ausencia de esta información, el conocimiento actual asume que el inicio del *Brain Sparing* se determina con la reducción del IP de la ACM; los dos aspectos cuestionables en el conocimiento actual, que basa nuestras decisiones clínicas son: que el *Brain Sparing*, que se detecta en la etapa cuatro no es necesariamente el inicio del daño neurológico, debido a que resultados preliminares de nuestro grupo de investigación reflejan que aun en etapas en las que no ha iniciado la vasodilatación, las calificaciones de las pruebas de evaluación

neurológica de seguimiento postnatal, muestran diferencias con los controles, aún en los estadios tempranos de la restricción (Estadios I, II). La detección temprana (Estadios I y II) de los cambios en la perfusión obtenidas como resultado de este estudio nos podrían estar proporcionando una nueva herramienta que nos permita detectar los cambios iniciales en el fenómeno de redistribución cerebral y por lo tanto, otorgarnos un marcador clínico fetal, que correlacione mejor con el daño neurológico, evaluado en la etapa postnatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C, Hudon L. The relations hip between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 497–503.
2. Bartels DB ,Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F53–F59.
3. Kutschera J, Tomaselli J, Maurer U, PichlerG, SchwantzerG, Urlesberger B. Minor neurological dysfunction, cognitive development and somatic development at the age of 3 to 11 years in very-low-birthweight infants with transient periventricular echodensities. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1577–1581.

4. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fattal-Valevski A, Harel S. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics* 2006; 118: 91–100.
5. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fattal-Valevski A, Harel S. Memory functions of children born with asymmetric intrauterine growth restriction. *Brain Res* 2006; 1117: 186–194.
6. Ley D, Marsal K, Dahlgren J, Hellstrom A. Abnormal retinal optic nerve morphology in young adults after intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2004; 56: 139–143.
7. Makhoul IR, Soudack M, Goldstein I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P. Sonographic biometry of the frontal lobe in normal and growth-restricted neonates. *Pediatr Res* 2004; 55: 877–883.
8. Mallard C, Loeliger M, Copolov D, Rees S. Reduced number of neurons in the hippocampus and the cerebellum in the postnatal guinea-pig following intrauterine growth-restriction. *Neuroscience* 2000;100: 327–333.
9. Marsal K. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 127–135
10. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16: 407–413.
11. Baschat AA, Harman CR. Antenatal assessment of the growth restricted fetus. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 161–168.

12. Takahashi Y, Kawabata I, Tamaya T. Characterization of growth-restricted fetuses with breakdown of the brain-sparing effect diagnosed by spectral Doppler. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 122–126.
13. Hilario E, Rey-Santano MC, Goni-de-Cerio F, Alvarez FJ, Gastiasoro E, Mielgo VE, Caballero A, Valls-i-Soler A, Gomez Urquijo S, Alvarez A. Cerebral blood flow and morphological changes after hypoxic–ischaemic injury in preterm lambs. *Acta Paediatr* 2005; 94: 903–911.
14. Dubiel M, Gunnarsson GO, Gudmundsson S. Blood redistribution in the fetal brain during chronic hypoxia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 117–121.
15. Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacos E. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 297–302.
16. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Jansson T, Rangel-Nava H, Gratacos E. Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:71–76
17. Tomas Jansson, Edgar Hernandez-Andrade, Göran Lingman, Karel Marsal. Estimation of fractional moving blood volume in fetal Lung using power doppler ultrasound; Methodological aspects. *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 29, No. 11, pp. 1551–1559, 2003

- 18.E. Hernandez-Andrade, A. Thuring- Jönsson, T. Jansson, G. Lingman, K. Marsal. Fractional moving blood volume estimation in the fetal lung using power Doppler ultrasound: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 369–373
- 19.A. Welsh. Quantification of power Doppler and the index 'fractional moving blood volume' (FMBV), Opinion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 323–326
- 20.E. Hernandez-Andrade, T. Jansson, D. Ley, M. Bellander, M. Persson, G. Lingman, K. Marsal. Validation of fractional moving blood volume measurement with power Doppler ultrasound in an experimental sheep model. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 363–368
- 21.J. A. Benavides, M.E.Guzman-Huerta, L. L. Camargo-Marín, B. Gutierrez-Becker, F. Arambula-Cosio, E. Hernandez-Andrade. Reproducibility of placental blood perfusion assessment evaluated by time-averaged maximum perfusion (TAMP) *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2010;36 (Suppl. 1):52–167
- 22.R. Espinosa-Gómez, M. E. Guzmán-Huerta, J. A. Benavides. Análisis de concordancia en dos técnicas de evaluación de la perfusión cerebral fetal. (Tesis). Universidad Nacional Autónoma de México, México, 2012
- 23.J. A. Benavides, M.E. Guzman-Huerta, L. L. Camargo-Marín, B. Gutierrez-Becker, F. Arambula-Cosio, E. Hernandez-Andrade. Influence of persistence on assessment of placental time-averaged maximum perfusion (TAMP) in

- healthy fetuses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2010; 36 (Suppl. 1): 168–305
24. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192: 937–944.
25. Harrington K, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or the delivery of a small-for-gestational-age baby. I. Cross-sectional analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 19–28.
26. J.A. Benavides, M. Guzmán-Huerta, E. Hernández-Andrade. Restricción de Crecimiento Intrauterino por insuficiencia placentaria. *Avances en Medicina y Cirugía Fetal*. Masson Doyma. 2009; 1.8
27. Kaneko M, White S, Homan J, Richardson B. Cerebral blood flow and metabolism in relation to electrocortical activity with severe umbilical cord occlusion in the near-term ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 961 – 972.
28. Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol.* 2002; 31: 373–385.
29. Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Togao O, Nakamura Y, Yamasaki T, Ogata K, Shigeto H, Ohyagi Y, Kira J, Tobimatsu S. Functional network of the basal ganglia and cerebellar motor loops in vivo: different activation

patterns between self-initiated and externally triggered movements.
Neuroimage 2006; 31: 745–753

30. Smith Y, Raju DV, Pare JF, Sidibe M. The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. Trends Neurosci 2004; 27: 520–527.

TABLAS

| Característica | | PAEG (n = 23) | RCIU (n = 23) |
|---|-----------------------|------------------|------------------|
| Edad materna (años, media +/- SD) | | 27,0 +/- 8,12 | 32,3 +/- 6,17 |
| Peso materno (Kg, media +/- SD) | | 64,9 +/- 12,25 | 62,8 +/- 9,27 |
| Talla materna (cm, media +/- SD) | | 157,8 +/- 5,74 | 156,0 +/- 6,23 |
| IMC materno (media +/- SD) | | 25,9 +/- 3,63 | 25,7 +/- 2,89 |
| Antecedentes maternos (%) | HASC | 21,74 | 8,70 |
| | Diabetes | 17,39 | 13,04 |
| | DMG | 13,04 | 8,70 |
| | Tabaquismo | 4,35 | 4,35 |
| | Hipotiroidismo | 0,00 | 4,35 |
| | iCHOs | 0,00 | 4,35 |
| | Multiparidad | 69,57 | 47,83 |
| | Primiparidad | 30,43 | 52,17 |
| | Ax óbito | 0,00 | 4,35 |
| | Ax RCIU | 0,00 | 8,70 |
| | Ax Preeclampsia | 4,35 | 13,04 |
| | Ax Malformación fetal | 17,39 | 0,00 |
| | Preeclampsia (%) | | 0 |
| DMG (%) | | 4,35 | 0,00 |
| EG al examen (SDG, media +/- SD) | | 32,2 +/- 3,54 | 32,3 +/- 3,5 |
| Sexo fetal (%) | Masculino | 47,83 | 30,43 |
| | Femenino | 52,17 | 69,57 |
| PFE (g, media +/- SD) * | | 1899,2 +/- 728,8 | 1262,6 +/- 526,3 |
| Estadio RCIU (%) | I | | 43,48 |
| | II | | 8,70 |
| | III | | 0,00 |
| | IV | | 26,09 |
| | V | | 21,74 |
| <p>PAEG, peso adecuado para la edad gestacional. RCIU, restricción de crecimiento intrauterino. IMC, Índice de masa corporal, HASC, hipertensión arterial sistémica crónica. DMG, Diabetes Mellitus gestacional. iCHOs, Intolerancia a los hidratos de carbono. SDG, semanas de gestación. PFE, Peso fetal estimado.</p> <p>* Diferencia de pesos fetales entre los dos grupos significativa. $p < 0.01$. Diferencia de medias calculada por la prueba de Wilcoxon, se consideró significativo $p < 0.05$</p> | | | |

Tabla 1. Características de la población en estudio

| TAMP (media +/- SD) | n | PAEG (23) | RCIU (n = 23) | p * |
|----------------------------|----------|------------------|----------------------|------------|
| Axial | 20 | 5,18 +/- 2,06 | 6,66 +/- 2,03 | 0,054 |
| Talámico | 22 | 2,29 +/- 1,59 | 9,51 +/- 7,48 | < 0,001 |
| Frontal | 23 | 4,23 +/- 1,81 | 5,76 +/- 2,00 | 0,024 |
| Fosa posterior | 23 | 3,97 +/- 2,54 | 7,40 +/- 3,83 | 0,004 |

TAMP, Perfusión máxima promediada en el tiempo, PAEG, peso adecuado para la edad gestacional. RCIU, restricción de crecimiento intrauterino. * Diferencia de medias calculada por la prueba de Wilcoxon, se considera significativo p </= 0.05

Tabla 2. Comparación de los valores del TAMP

| TAMP máx (media +/- SD) | n | PAEG (23) | RCIU (n = 23) | p * |
|--------------------------------|----------|------------------|----------------------|------------|
| Axial | 20 | 6,63 +/- 2,93 | 9,13 +/- 3,02 | 0,007 |
| Talámico | 22 | 3,15 +/- 2,32 | 13,76 +/- 9,88 | <0,001 |
| Frontal | 23 | 5,52 +/- 2,36 | 8,60 +/- 3,49 | 0,002 |
| Fosa posterior | 23 | 5,78 +/- 3,95 | 11,00 +/- 5,98 | 0,004 |

TAMP, Perfusión máxima promediada en el tiempo, PAEG, peso adecuado para la edad gestacional. RCIU, restricción de crecimiento intrauterino. * Diferencia de medias calculada por la prueba de Wilcoxon, se considera significativo p </= 0.05

Tabla 3. Comparación de valores del TAMP máximo

| TAMP mín (media +/- SD) | n | PAEG (23) | RCIU (n = 23) | p * |
|--------------------------------|----------|------------------|----------------------|------------|
| Axial | 20 | 4,09 +/- 1,86 | 4,48 +/- 1,76 | 0,601 |
| Talámico | 22 | 1,97 +/- 1,89 | 5,89 +/- 5,34 | 0,006 |
| Frontal | 23 | 3,51 +/- 2,10 | 3,58 +/- 1,83 | 0,976 |
| Fosa posterior | 23 | 2,73 +/- 2,14 | 4,34 +/- 2,65 | 0,043 |

TAMP, Perfusión máxima promediada en el tiempo, PAEG, peso adecuado para la edad gestacional. RCIU, restricción de crecimiento intrauterino. * Diferencia de medias calculada por la prueba de Wilcoxon, se considera significativo p </= 0.05

Tabla 4. Comparación de valores del TAMP mínimo

FIGURAS

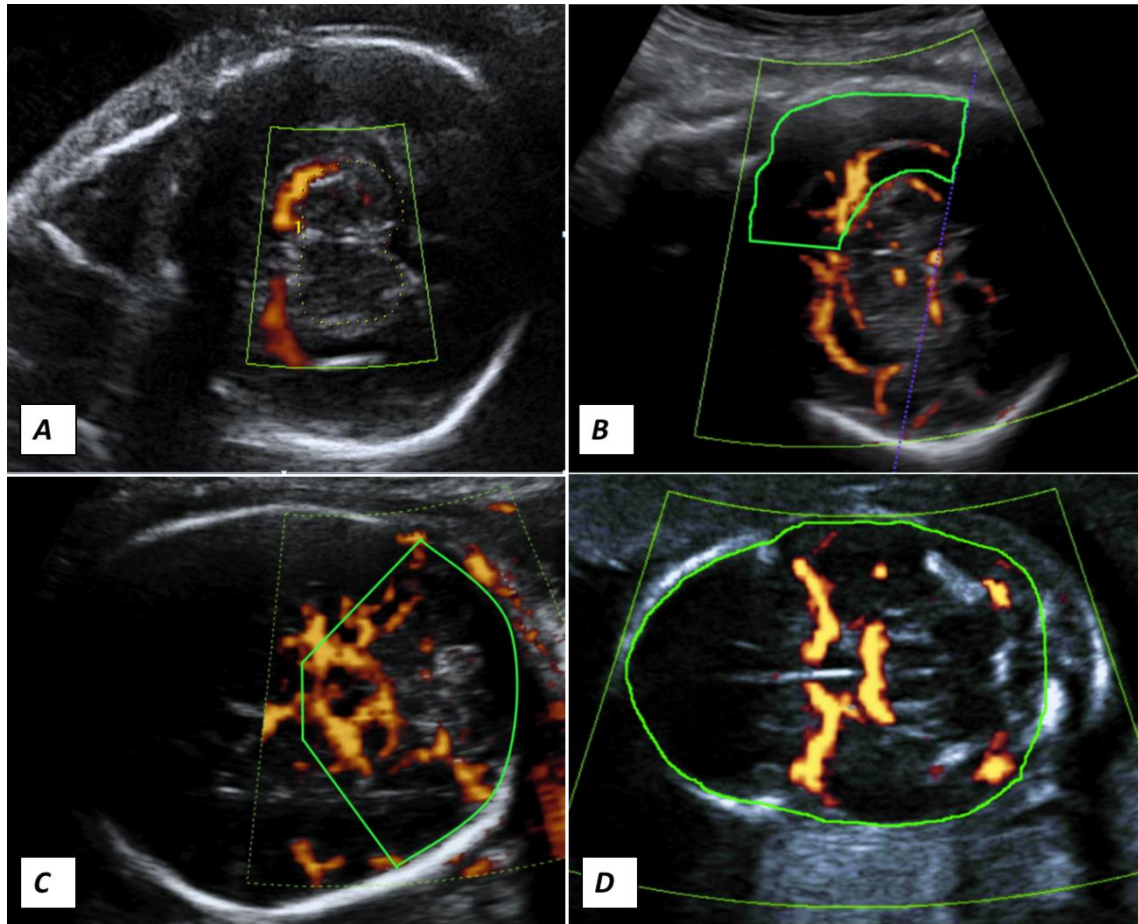


Figura 1. Regiones de interés. A. Tálamos. B. Región frontal. C. Fosa posterior. D. Cerebral total

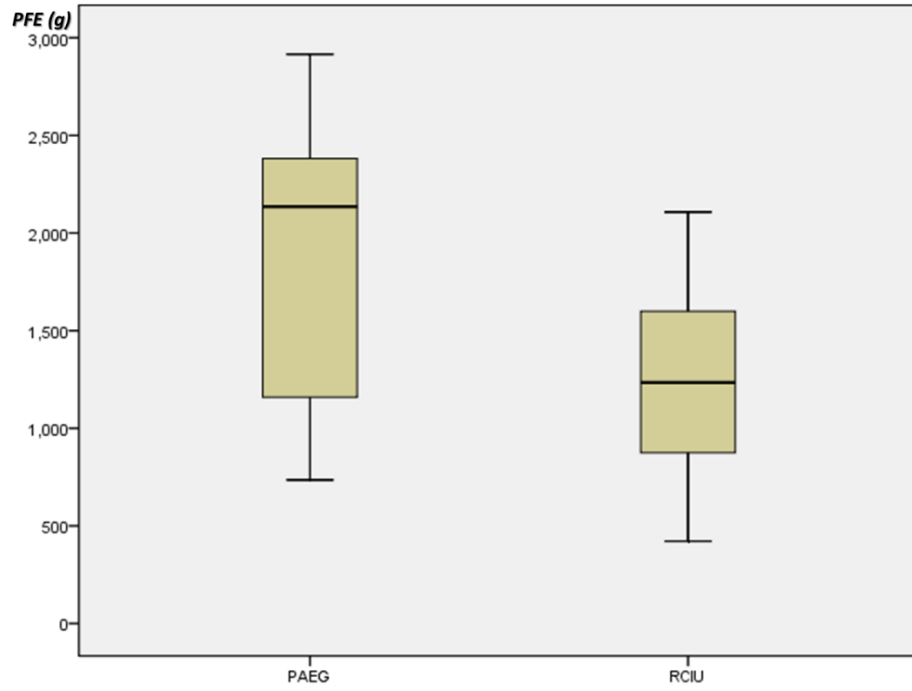


Figura 2. Comparación del peso fetal estimado (PFE, en gramos), entre los grupos en estudio

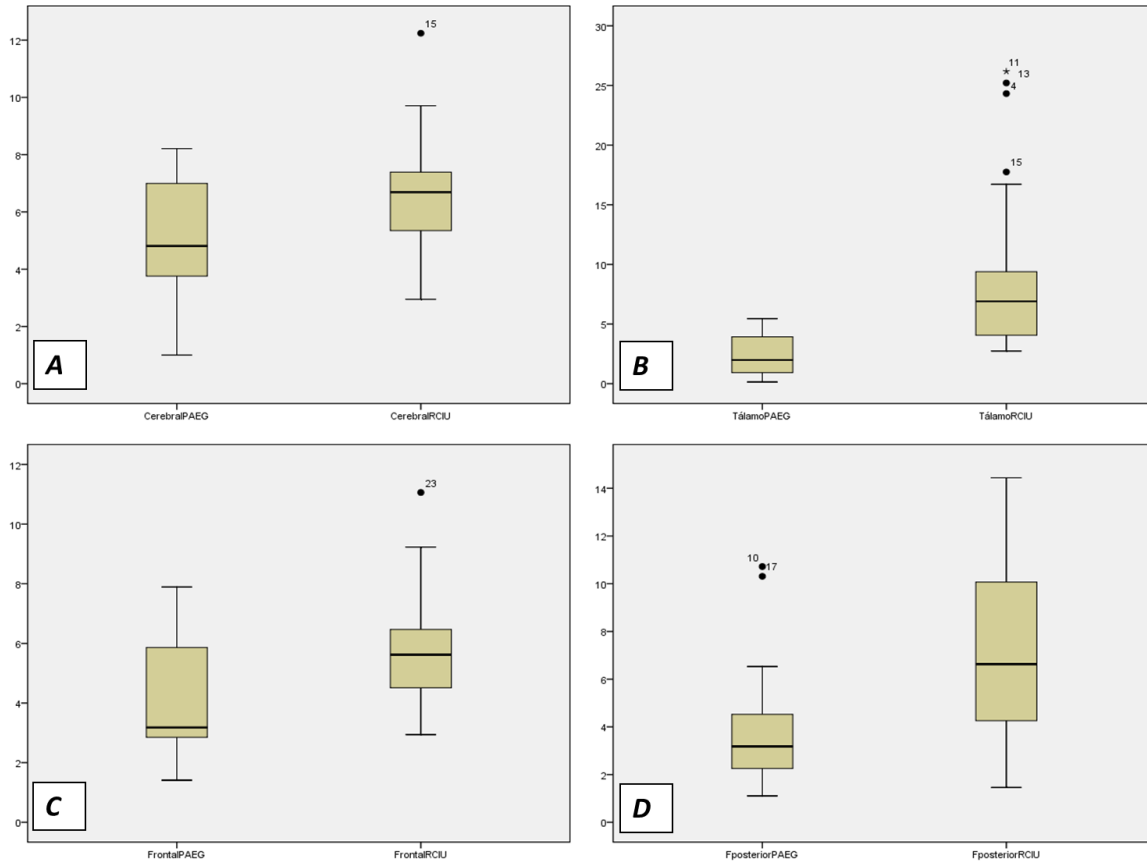


Figura 3. Comparación del TAMP entre fetos con RCIU y fetos con PAEG. A. ROI cerebral total. B. ROI Talámico. C. ROI Frontal. D. ROI Fosa posterior