



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**“DIFERENCIA DE MEDIAS EN LA LONGITUD
DEL HIPOCAMPO ENTRE PACIENTES
DIABÉTICAS Y NO DIABÉTICAS”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
“MEDICINA MATERNO-FETAL”**

**PRESENTA:
JULIO MACÍAS SANDOVAL**

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
DE MEDICINA MATERNO-FETAL**

**DRA. BERENICE VELÁZQUEZ TORRES
DIRECTORA DE TESIS**

**DR. JOSÉ ANTONIO RAMÍREZ CALVO
ASESOR METODOLÓGICO**



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

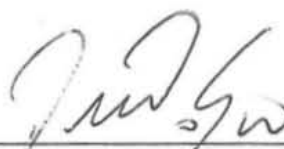
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

“DIFERENCIA DE MEDIAS EN LA LONGITUD
DEL HIPOCAMPO ENTRE PACIENTES
DIABÉTICAS Y NO DIABÉTICAS”



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN CIENCIAS DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA MATERNO-FETAL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”



DRA. BERENICE VELÁZQUEZ TORRES
DIRECTORA DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”



DR. JOSÉ ANTONIO RAMÍREZ CALVO
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

Diferencia de medias en la longitud del hipocampo entre pacientes diabéticas y no diabéticas

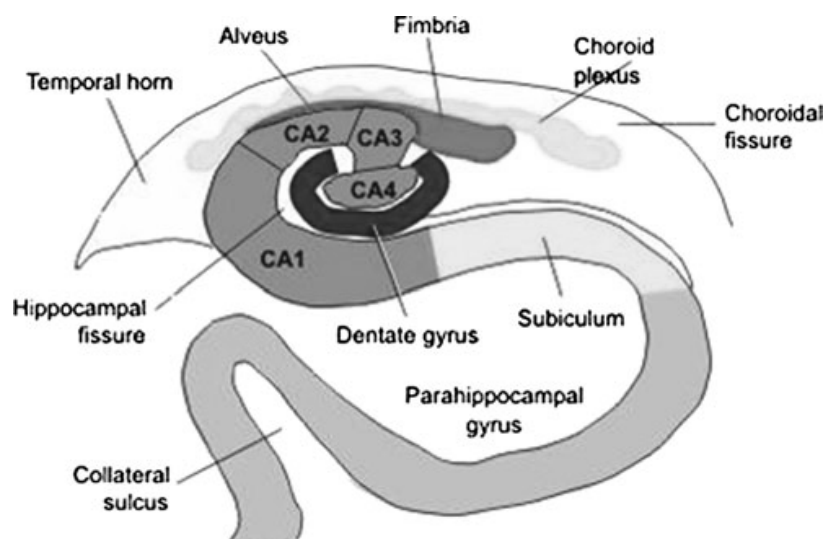
RESUMEN: **Objetivo:** Determinar si existen diferencias significativas entre las mediciones del hipocampo de los fetos de madres diabéticas en comparación con los fetos de madres no diabéticas. **Materiales y métodos:** Estudio transversal comparativo, prolectivo, realizando mediciones del hipocampo fetal a las pacientes participantes durante su ultrasonido estructural. Las mediciones fueron realizadas por médicos adscritos del servicio de Medicina Materno-Fetal con estandarización para la medición del hipocampo fetal. Se dividió a las pacientes en dos grupos: pacientes diabéticas descontroladas y pacientes sanas. **Resultados:** Se recabó la información de 30 pacientes en el grupo de casos y 30 pacientes en el grupo de controles de pacientes que aceptaron participar. Numéricamente fue mayor la media de la medición del hipocampo fetal en las pacientes no diabéticas en comparación con las pacientes diabéticas con una diferencia promedio de 0.2 mm, misma que no se consideró significativamente estadística. **Conclusiones:** En el presente estudio, si bien existió una diferencia promedio mayor en las pacientes no diabéticas, no se observó una diferencia significativa entre la media de las mediciones del hipocampo de las pacientes con diabetes mellitus y la media de las mediciones del hipocampo de las pacientes sin diabetes mellitus. No se descarta que por el hecho de no haber encontrado diferencia en los resultados de la medición de los hipocampos, no exista alguna diferencia a nivel molecular dentro del funcionamiento del hipocampo, mismos que no son posibles ni factiblemente realizables o mesurables durante la gestación. **Palabras clave:** hipocampo, diabetes mellitus, embarazo.

SUMMARY: **Objective:** To determine if there are significant differences between the measurements of the hippocampus of the fetuses of diabetic mothers in comparison with the fetuses of non-diabetic mothers. **Materials and methods:** Comparative, prolective cross-sectional study, making fetal hippocampal measurements to the participating patients during their structural ultrasound. The measurements were made by doctors assigned to the Maternal-Fetal Medicine service with standardization for the measurement of the fetal hippocampus. The patients were divided into two groups: uncontrolled diabetic patients and healthy patients. **Results:** Information was collected from 30 patients in the case group and 30 patients in the control group of patients who agreed to participate. Numerically the mean of the measurement of the fetal hippocampus was higher in the non-diabetic patients compared to the diabetic patients with an average difference of 0.2 mm, which was not considered statistically significant. **Conclusions:** In the present study, although there was a greater average difference in non-diabetic patients, there was no significant difference between the mean hippocampal measurements of patients with diabetes mellitus and the mean hippocampal measurements of the patients without diabetes mellitus. It is not ruled out that due to the fact that there was no difference in the results of the hippocampus measurement, there is no difference at the molecular level within the functioning of the hippocampus, which are not possible or feasible or measurable during pregnancy. **Key words:** hippocampus, diabetes mellitus, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El hipocampo (del griego ἵππος = caballo y κῆρυξ = monstruo marino de la mitología griega) fue descrito en 1587 por el anatomista italiano Giulio Cesare Aranzio (alumno de Andries van Wesel, mejor conocido como Andreas Vesalius), quien apreció una semejanza con la forma del caballo de mar, denominado hippocampus en latín. Sin embargo, debe señalarse que dudó entre utilizar el término "caballo de mar" y "gusano de seda" para referirse a dicha estructura.¹

El hipocampo es una estructura par, con un hipocampo localizado en el hemisferio izquierdo del cerebro y el otro localizado en el hemisferio derecho. A pesar de que yace subcorticalmente, no es considerado completamente como una estructura subcortical.² Anatómicamente, el hipocampo está organizado en el cuerno de Ammonis (hipocampo propiamente dicho), el giro dentado (separados por la fisura hipocámpal), el complejo subicular (formado por el presubiculum, el subiculum y el parasubiculum) y la corteza entorrinal. El cuerno de Ammonis está dividido en cuatro áreas: CA1, CA2, CA3 y CA4. Funcionalmente el hipocampo está segmentado en una zona dorsal y otra zona ventral. La zona ventral se correlaciona con el stress, las emociones y el afecto. La zona dorsal se correlaciona con regiones corticales involucradas en el procesamiento de la información.³



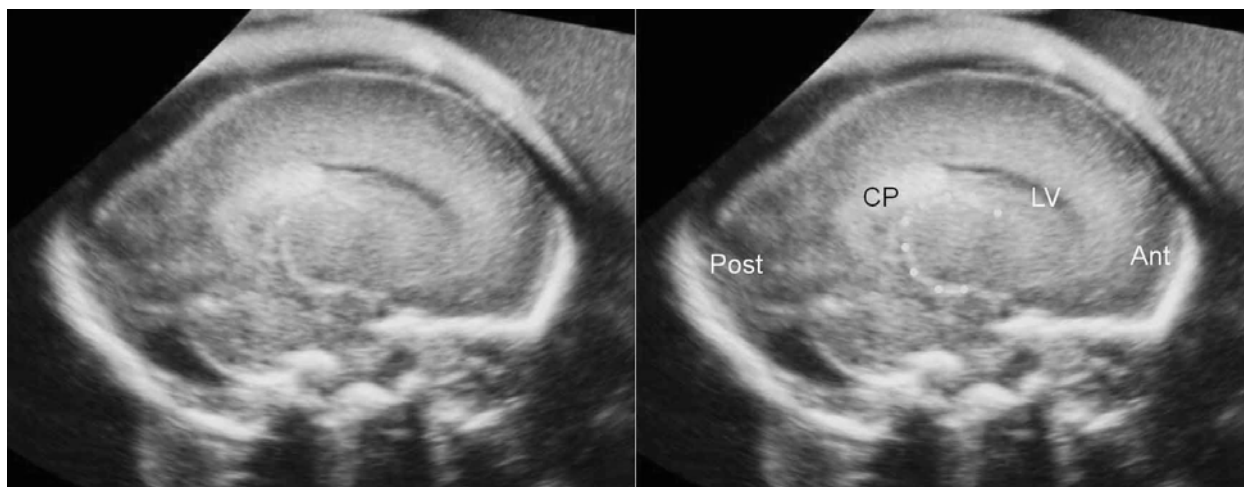
División del hipocampo

El desarrollo del hipocampo se ha explicado en la literatura por diagramas que muestran un plegamiento progresivo alrededor del cada vez más pequeño surco hipocámpal.⁴ Sin embargo, es hasta alrededor de las 18 a 21 semanas que la relación

entre el surco hipocampal con las demás estructuras cerebrales encontradas alrededor del mismo es similar al cerebro adulto.⁵

Al formar parte del sistema límbico, juega un papel importante en la formación de la memoria, así como en las conductas emocionales, adaptativas y reproductivas. También es importante para formar nuevos recuerdos, así como conexiones de emociones y sentimientos, tales como la asociación del olfato y el sonido con ciertos recuerdos. ⁶ Esta parte del cerebro ha sido una de las más extensamente estudiadas, debido a que su atrofia tiene serias consecuencias clínicas, tanto potenciales como reales. Es la estructura afectada, tanto más tempranamente como más severamente en numerosos desordenes neuropsiquiátricos, tales como la depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, entre otras.⁷

Lindes et al. (2011) realizaron la medición del hipocampo fetal mediante ultrasonido en 3-D, tomando la muestra de aquellas pacientes con edades gestacionales entre 14.5 y 37.1 semanas con una media de 23.3 semanas de gestación, mencionando que tanto el hipocampo como el fornix fueron identificados en 32 de los 34 fetos (94%).⁸



Visualización del hipocampo fetal por USG

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica metabólica caracterizada por hiperglucemia, asociada con deficiencia de insulina o resistencia a la insulina. Se estima que la diabetes mellitus afecta a un 7% de los embarazos. Dentro del embarazo, existen dos tipos de diabetes mellitus: diabetes mellitus pregestacional y diabetes mellitus gestacional. La diabetes mellitus gestacional representa el 90% de los casos. Para el resto de los casos un 60% serán diabetes mellitus tipo 2 y un 40% serán diabetes mellitus tipo 1.⁹

Clásicamente el término diabetes gestacional se ha definido como la alteración de la tolerancia a los hidratos de carbono de gravedad variable, iniciada o reconocida por primera vez durante el embarazo. Sin embargo la International Association for Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG) se refiere a la diabetes manifiesta, como aquella que se diagnostica por primera vez en el embarazo, aunque con datos franco de poseer dicho trastorno previo al embarazo. Esto en relación a que no se reconocía la relativamente alta prevalencia de diabetes tipo 2 no diagnosticada de las mujeres no gestantes en edad fértil.¹⁰

La diabetes mellitus se ha asociado con un incremento del riesgo de múltiples complicaciones y malformaciones en el embarazo. Globalmente, los principales defectos observados en los hijos de madres diabéticas se presentan en el sistema nervioso central, corazón, riñones y sistema esquelético.¹¹

Tanto la diabetes mellitus pregestacional como la diabetes mellitus gestacional pueden afectar el neurodesarrollo fetal, razón por la que actualmente se han desarrollado estudios de seguimiento de los hijos de madres diabéticas, dado a que en ellos se ha encontrado déficit en la habilidad de aprendizaje, nivel de actividad e incluso funcionamiento motor.¹²

Yamashita et al. (1996) estudiaron 33 embarazos (24 embarazos con diabetes mellitus tipo 2, 6 con diabetes mellitus tipo 1 y 3 con diabetes mellitus gestacional. Realizaron una comparación con 34 embarazos de madres sin diabetes mellitus. Su investigación demostró que la diabetes afecta de manera significativa el desarrollo de la función intelectual en dichos pacientes, misma que fue medida a los tres años de edad mediante tests de inteligencia (Tanaka-Binet).¹³

El hipocampo es una de las regiones más sensibles del cerebro a los desordenes metabólicos. Se ha demostrado que la diabetes mellitus tiene un impacto negativo que induce la apoptosis en las neuronas del hipocampo a través de distintos mecanismos, la mayoría de los cuales aún son desconocidos.¹⁴ Existen estudios que han demostrado que la proliferación celular continúa en la capa granular del giro dentado, misma que se mantiene de manera constante. Esta renovación neuronal es indispensable para la formación de la memoria.¹⁵ Cualquier factor que interrumpa el balance entre la proliferación y la muerte celular programada, podrá verse reflejado con problemas en la memoria y en el aprendizaje.

La apoptosis es una forma de muerte celular programada altamente activa, regulada por factores metabólicos y genéticos en la que cualquier daño hacia el organismo se minimiza mediante este proceso. Es probable que se desarrolle incluso bajo condiciones fisiológicas, tales como el desarrollo embrionario, en el que células fetales pueden llegar a morir por apoptosis, causando condiciones patológicas durante su desarrollo como las enfermedades neurodegenerativas.¹⁶

Existen diversas patologías maternas que comprometen la cantidad de oxígeno en su paso transplacentario que eventualmente pudieran tener implicación determinante en el desarrollo del hipocampo en la vida fetal, principalmente las dadas por los trastornos metabólicos como la diabetes, lo que comprometería su funcionalidad normal en la vida adulta.

De igual forma, existe evidencia suficiente para sugerir que los hijos de las madres diabéticas muestran anomalías tanto en su comportamiento como en su desarrollo intelectual, acompañados por modificaciones en la estructura y en la función del hipocampo.¹⁷ Aunque el mecanismo exacto por el que dicho desarrollo se ve limitado aún parece indefinido con precisión, es un hecho que se ha avanzado en la investigación del mismo, esperando lograr objetivarlo mediante técnicas de imagen.

La generación de nuevas neuronas en el cerebro de los mamíferos, incluyendo el cerebro humano es un fenómeno descrito desde hace ya varios años. Dicho fenómeno se conoce como neurogénesis y ocurre únicamente en dos regiones del cerebro adulto: la pared de los ventrículos laterales y el giro dentado del hipocampo. La presencia de neurogénesis se ha asociado a múltiples factores, entre los que destacan el aprendizaje y la memoria, primordialmente en la etapa infantil.^{18, 19}

Dentro de la mayor evidencia disponible existen un número considerable de trabajos realizados en roedores, los que demuestran que el número de nuevas neuronas en el giro dentado del hipocampo se incrementa dependiendo de la cantidad de oxígeno disponible. Lo cual sugiere que el oxígeno, es un factor que estimula la proliferación de nuevas neuronas, integrándose al circuito cerebral para ser funcionales. Dichos hallazgos se han corroborado por estudios de neuroimagen en humanos.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio transversal comparativo, prolectivo, realizando mediciones del hipocampo fetal a las pacientes participantes durante su ultrasonido estructural. El estudio se realizó en el Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

Las mediciones fueron realizadas por médicos adscritos del servicio de Medicina Materno-Fetal con estandarización para la medición del hipocampo fetal. Se realizó la valoración ultrasonográfica con equipo de ultrasonido Voluson E8 (General Electric Health Care, Milwaukee, WI, USA) con transductor de 4-8 MHz. La técnica utilizada para la medición del hipocampo fue en posición decúbito dorsal, se corroboró la ausencia de movimientos maternos y fetales.

Se realizó un corte medio sagital de la cabeza y a partir de ahí una inclinación aproximadamente de 25 grados buscando el hipocampo fetal a cada lado de la línea

media de la cabeza fetal, recordando que en la parte superior los extremos del hipocampo y el fórnix son más mediales que los extremos inferiores que son más laterales. Se localizó una estructura hiperecogénica en forma de "C". Se aplicó el filtro sepia. Se corroboró la integridad al 100% de la estructura. Se eligió la opción caliper con distancia por trazado y se trazó por la mitad de la línea media hiperecogénica de la estructura identificada.

Se consideró un requisito indispensable de las pacientes contar con un embarazo único entre las 18 y 28 semanas de gestación, así como contar con una edad gestacional confiable definida por fecha de última menstruación o en su defecto, calculada por ultrasonido de primer trimestre para poder ingresar al estudio. De igual forma, en dicho feto se debía descartar la presencia de alteraciones estructurales y/o cromosómicas determinadas durante el ultrasonido estructural. Se dividió a las pacientes en dos grupos: pacientes diabéticas y pacientes sanas.

Se descartó del estudio a aquellas pacientes con evidencia clínica o bioquímica de daño microvascular secundario a diabetes mellitus (retinopatía, neuropatía o nefropatía diabética). De igual forma, aquellas pacientes con otras enfermedades metabólicas, diferentes a la diabetes mellitus, como son el caso de hipotiroidismo, dislipidemia o síndrome de Cushing fueron descartadas del estudio.

Debido a que los médicos que realizaron el estudio se encontraban estandarizados con la medición del hipocampo, no se observaron problemas respecto a la evaluación técnica al realizar la medición del hipocampo fetal secundario a la imposibilidad técnica de medición del hipocampo.

Dentro del grupo de las pacientes diabéticas, se tomó en cuenta a aquellas pacientes que se encontraban descontroladas, tomando en cuenta alguno de los siguientes criterios: embarazos con crecimiento fetal anormal, cuyo peso fetal estimado se encuentre menor al percentil 10 o superior al percentil 90 de acuerdo durante la realización del ultrasonido estructural, circunferencia abdominal mayor al percentil 75, presencia de polihidramnios documentado durante la realización del ultrasonido estructural, control metabólico corroborado en hoja de automonitoreo durante el estudio que sea menor al 80% o contar con una hemoglobina glicosilada mayor o igual a 6.5% en algún momento del primer trimestre del embarazo, momento en el cual el feto sería susceptible a tener modificaciones en el sistema nervioso central debido al descontrol materno.

Dado que no se cuenta con estudios previos para determinar la magnitud de una diferencia estadística, se procedió a realizar una prueba piloto con un número de 30 pacientes por grupo. Una vez que se consideraba a alguna paciente para formar parte de un determinado grupo de estudio durante la realización de su ultrasonido estructural, se le invitaba a participar en el estudio con firma del consentimiento informado, previa explicación y aclaración de las dudas sobre el mismo. Se interpretaron los datos obtenidos y se realizó el comentario analítico de los mismos. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistic v. 23.0 para el procesamiento y análisis de

datos. Se utilizó estadística descriptiva para las variables demográficas y se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas.

Se procedió a determinar una diferencia de medias de los valores de la medición del hipocampo mediante la prueba t de Student para muestras pareadas entre los dos grupos de pacientes con diabetes mellitus y sin diabetes mellitus, realizando el pareamiento de las pacientes de acuerdo a su edad gestacional, determinándose una edad gestacional pareada aquella que fuese ± 3 días con respecto a la otra.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre septiembre de 2017 y mayo de 2018 se recolectaron un total de 60 pacientes que acudieron a ultrasonido estructural en el servicio de Medicina Materno-Fetal en el Instituto Nacional de Perinatología que cumplieron con los criterios de inclusión. Como parte complementaria a la evaluación estructural de rutina, se determinó la medida del hipocampo. Dichas pacientes evaluadas se dividieron en dos grupos, 30 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus pregestacional y 30 pacientes sin diabetes mellitus pregestacional, cumpliendo respectivamente los criterios de inclusión y exclusión en ambos grupos.

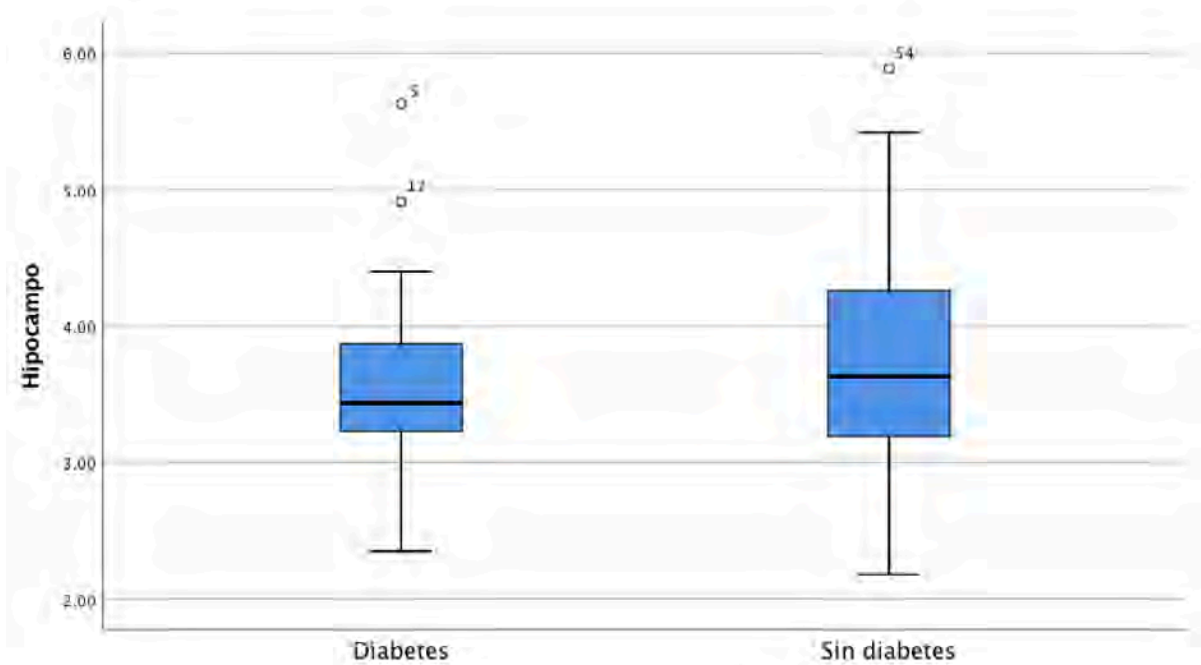
La totalidad de las pacientes evaluadas fueron mexicanas. En el grupo de pacientes diabéticas, la edad promedio fue de 34 años con una mediana de 36 años; con una edad mínima de 18 años y una máxima de 44 años. Para el grupo de pacientes no diabéticas, la edad promedio fue de 24 años con una la mediana de 25 años; con una edad mínima de 15 años y una máxima de 42 años.

Con respecto a la edad gestacional para el grupo de las pacientes diabéticas tuvieron una media de 21 SDG con una mediana de 20 SDG y una desviación estándar de 2 SDG, con un valor mínimo de 18.2 SDG y un máximo de 27.4 SDG. Mientras que para el grupo de las pacientes no diabéticas, la edad gestacional tuvo de igual forma una media de 21 SDG con una mediana de 20 SDG y una desviación estándar de 2 SDG, con un valor mínimo de 18.0 SDG mm y un máximo de 27.6 SDG. Podemos observar que la media de la edad gestacional fue muy similar entre ambos grupos.

Las medidas del hipocampo para el grupo de las pacientes diabéticas tuvieron una media de 3.53 mm con una mediana de 3.43 mm y una desviación estándar de 0.65 mm, con un valor mínimo de 2.35 mm y un máximo de 5.63 mm. Mientras que para el grupo de las pacientes no diabéticas, las medidas del hipocampo tuvieron una media de 3.74 mm con una mediana de 3.63 mm y una desviación estándar de 0.88 mm, con un valor mínimo de 2.18 mm y un máximo de 5.82 mm. Podemos observar que numéricamente fue mayor la media de la medición del hipocampo fetal en las pacientes no diabéticas en comparación con las pacientes diabéticas.

PACIENTES (PAR)	DIABETES (mm / SDG)		SANOS (mm / SDG)	
1	2.35	20.1	3.46	20.3
2	3.37	20.5	3.66	20.4
3	5.63	21.4	4.17	21.1
4	3.52	21.3	2.93	21.1
5	3.23	20.1	4.04	20.0
6	3.50	20.2	2.92	19.6
7	4.10	20.3	4.26	20.3
8	3.55	21.2	3.27	21.0
9	4.91	26.4	5.42	26.1
10	4.40	26.5	4.51	26.5
11	3.38	20.6	2.92	20.5
12	3.39	19.4	3.66	19.6
13	3.40	20.0	3.60	19.6
14	3.83	24.4	4.15	24.6
15	3.89	25.0	3.42	25.2
16	2.93	19.1	3.53	19.0
17	3.87	24.3	4.63	24.0
18	3.18	24.4	3.76	24.4
19	3.18	20.4	3.46	20.3
20	3.49	22.4	4.50	22.5
21	3.65	21.4	3.09	21.5
22	3.38	27.4	5.30	27.6
23	3.24	21.3	4.33	21.0
24	3.47	19.1	2.58	19.1
25	4.14	25.4	4.09	25.1
26	3.30	20.1	3.24	20.4
27	3.39	26.5	5.89	27.1
28	2.52	18.3	3.19	18.5
29	2.73	18.2	2.18	18.0
30	3.21	18.3	2.25	18.6

Medición del hipocampo fetal en relación con la edad gestacional



Medición del hipocampo fetal en relación con la patología materna

Se realizó una prueba t para muestras pareadas para evaluar si existe una diferencia significativa entre el tamaño del hipocampo fetal entre las pacientes con diabetes mellitus y aquellas pacientes sin diabetes mellitus. Se observó una diferencia promedio de 0.20 mm entre ambos grupos, siendo mayor el valor observado en aquellas pacientes sin diabetes mellitus, aunque dicha diferencia no fue significativamente estadística, al observar en las pacientes con diabetes mellitus ($M = 3.53$, $SD = 0.64$) y en las pacientes sin diabetes mellitus ($M = 3.74$, $SD = 0.88$), $t(29) = -1.35$, $p = 0.186$.

DISCUSIÓN

El estudio desarrollado es innovador en su campo, dado que no existen estudios previos similares en los que se comparen las mediciones de hipocampo entre pacientes con y sin diabetes mellitus pregestacional. Una de las fortalezas de nuestro estudio es que las mediciones del hipocampo fueron realizadas por personal médico entrenado y estandarizado, que previamente se evaluaron, mostrando un coeficiente de correlación intraclase alto, que se interpreta como una buena concordancia intraobservador e interobservador.²⁰ Cabe resaltar que a pesar de que ya se estandarizó la técnica de medición del hipocampo, hasta el momento no contamos con tablas de normalidad para su medición en el feto.

Durante el proceso de selección de pacientes fuimos rigurosamente cautelosos de incluir en el grupo de pacientes con diabetes mellitus pregestacional a aquellas que se encontraban con descontrol metabólico y que no contaban con otras patologías metabólicas asociadas, mismas que pudiesen alterar nuestros resultados. Si bien, no existen estudios previos realizados en humanos que nos comprueben que otras patologías metabólicas pudiesen alterar dichas mediciones en el hipocampo, nuestro equipo de trabajo intentó reducir al máximo las variables confusoras conocidas a través del establecimiento de los criterios de inclusión y no inclusión, que pudieran haber favorecido la presencia de sesgos en nuestros resultados. Como se explicó en el marco teórico, una de las situaciones que podría alterar el crecimiento del hipocampo es la hipoxia en las células, secundaria al descontrol metabólico de las pacientes que a la vez estaría favorecido por el estrés oxidativo.

Existen algunos estudios con el objetivo de buscar diferencias en las mediciones antropométricas de algunas estructuras fetales como el timo entre pacientes diabéticas y no diabéticas, pero estos son escasos y cuentan con la misma limitante de nuestro estudio respecto al número de pacientes.²¹ Esta limitante puede contribuir a que en nuestros resultados no encontremos diferencias entre los dos grupos estudiados, aunque aclaramos que nuestro estudio es un piloto para el desarrollo de estudios futuros en esta línea de investigación.

Dada la limitante de la temporalidad, no se recabaron en su totalidad los resultados perinatales; por lo cual, no podemos hacer una correlación entre las mediciones del hipocampo y los resultados perinatales adversos, aunque de igual forma podríamos

recabar los resultados perinatales una vez que se tengan para poder corroborar si existe alguna correlación entre la antropometría del hipocampo y el resultado perinatal.

Dentro de esta línea de investigación y como propuestas que surgen de este estudio está el desarrollo de tablas de referencia por edad gestacional para la medición del hipocampo; además de estudios longitudinales con mediciones seriadas a diferentes edades gestacionales, aunado a una división de las pacientes diabéticas de acuerdo al control metabólico, para buscar asociación entre el control metabólico y una posible afección del desarrollo hipocampal.

CONCLUSIÓN

No existe una diferencia significativa de $p < 0.05$ entre la media de las mediciones del hipocampo de las pacientes con diabetes mellitus pregestacional y la media de las mediciones del hipocampo de las pacientes sin diabetes mellitus pregestacional.

No se descarta que por el hecho de no haber encontrado diferencia en los resultados de la medición de los hipocampos, no exista alguna diferencia a nivel molecular dentro del funcionamiento del hipocampo, mismos que no son posibles ni factiblemente realizables ni mesurables durante la gestación, por lo que los resultados secundarios serían exclusivamente valorables al nacimiento mediante el seguimiento del desarrollo psicomotor e intelectual de los recién nacidos.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por el maravilloso milagro de la Vida. Especialmente por la oportunidad de permitirme cumplir y seguir realizando mis metas.

Gracias a mi familia por acompañarme siempre y en todo momento. A mis padres Julio Macías Vicencio y Marta Sandoval Martínez por su apoyo incondicional. A mis hermanos Francisco Manuel y Martha Consuelo por su amistad y cariño. A mi esposa Lessly Alondra Montes Alonso por todo su amor y comprensión. A mi hijo Emilio Macías Montes por existir y ser la razón de mi existencia.

Gracias a mis maestros por sus enseñanzas, no sólo teóricas, sino también prácticas, ya que gracias a su ejemplo nos formamos como personas. A los doctores del servicio de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Perinatología por toda su dedicación, especialmente a la doctora Sandra Acevedo Gallegos por tomarme en cuenta para participar en este curso de especialización y brindarnos todo su tiempo en nuestro proceso de aprendizaje.

Gracias a todas las personas que me apoyaron en mi formación profesional y personal. Nombrarlos a todos sería imposible, pero Ustedes saben quiénes son y todo lo que les debo por forjarme y motivarme a seguir adelante.

Por último, pero no menos importante, gracias a todas las personas que colaboraron para la realización de esta tesis, compañeros y doctores del servicio de Medicina Materno-Fetal, especialmente a la doctora Berenice Velázquez y la doctora Dulce Camarena por su dedicación y paciencia para la medición de los hipocampos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anand KS, Dhikav V. Hippocampus in health and disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012; 15 (4): 239–246.
2. Bartsch T. *The Clinical Neurobiology of the Hippocampus: An integrative view.* Oxford. 2012.
3. Foghi K, Ahmadpour S. Diabetes Mellitus Type1 and Neuronal Degeneration in Ventral and Dorsal Hippocampus. *Iran J Pathology* 2014; 9 (1): 33-37.
4. Kier EL, Kim JH, Fulbright RK, Bronen RA. Embryology of the Human Fetal Hippocampus: MR Imaging, Anatomy, and Histology. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18 (3): 525-532.
5. Humphrey T. The development of the human hippocampal fissure. *J Anat* 1967; 101: 655–676.
6. Squire LR. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 1992; 99 (2): 195–231.
7. Dhikav V, Anand KS. Is hippocampal atrophy a future drug target? *Med Hypotheses* 2007; 68 (6): 1300-1306.
8. Gindes L, Weissmann-Brenner A, Weisz B, Zajicek M, Geffen KT, et al. Identification of the fetal hippocampus and fornix and role of 3-dimensional sonography. *J Ultrasound Med.* 2011;30 (12):1613-1618.
9. Agarwal MM. Gestational diabetes mellitus: An update on the current international diagnostic criteria. *World J Diabetes* 2015; 6 (6): 782–791.
10. Gupta Y, Kalra B, Baruah MP, Singla R, Kalra S. Updated guidelines on screening for gestational diabetes. *Int J Womens Health.* 2015; 7: 539–550.
11. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982; 25: 385-394.
12. Nelson CA, Wewerka S, Thomas KM, Tribby-Walbridge S, deRegnier R, et al. Neurocognitive sequelae of infants of diabetic mothers. *Behav Neurosci* 2000; 114: 950-956.
13. Yamashita Y, Kawano Y, Kuriya N, Murakami Y, Matsuishi T et al. Intellectual development of offspring of diabetic mothers. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1192-1196.

14. Sadeghi A, Hami J, Razavi S, Esfandiary E, Hejazi Z. The Effect of Diabetes Mellitus on Apoptosis in Hippocampus: Cellular and Molecular Aspects. *Int J Prev Med* 2016; 7: 57.
15. Kitamura T, Inokuchi K. Role of adult neurogenesis in hippocampal-cortical memory consolidation. *Mol Brain* 2014; 7: 13.
16. Conradt B. Genetic control of programmed cell death during animal development. *Annu Rev Genet* 2009; 43: 493-523.
17. Camprubi-Robles M, Campoy C, Garcia-Fernandez L, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, et al. Maternal Diabetes and Cognitive Performance in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10 (11): 1-16.
18. Hami J, Shojae F, Vafae-Nezhad S, Lotfi N, Kheradmand H et al. Some of the experimental and clinical aspects of the effects of the maternal diabetes on developing hippocampus. *World J Diabetes* 2015; 6 (3): 412-422.
19. Vuong B, Odero G, Rozbacher S, et al. Exposure to gestational diabetes mellitus induces neuroinflammation, derangement of hippocampal neurons, and cognitive changes in rat offspring. *Journal of Neuroinflammation* 2017 14 (80): 1-13
20. Gómez-Jaime MB. Descripción y estandarización de la zona hipocampal fetal mediante ultrasonografía (Medicina Materno-Fetal). Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México. 2017.
21. Dörnemann R, Koch R, Möllmann U, et al. Fetal thymus size in pregnant women with diabetic diseases. *J Perinat Med* 2017; 45 (5): 595-601.

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS PERSONALES				
NOMBRE:		EXPEDIENTE:		
ESTADO CIVIL:		ESCOLARIDAD:		
OCUPACIÓN:		NIVEL SOCIOECONÓMICO:		
DOMICILIO:		TELÉFONO:		
ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS				
GESTACIONES:	PARTOS:	CESÁREAS:	ABORTOS:	ECTÓPICOS:
FUM:	EG POR FUM:		EG POR LCC:	
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS				
DIABETES MELLITUS:		O TIPO I	O TIPO II	O GESTACIONAL
HBA1C:		CTOG:		GPP:
MEDICIÓN DEL HIPOCAMPO				
HIPOCAMPO DERECHO:		HIPOCAMPO IZQUIERDO:		PROMEDIO:
EVALUACIÓN CUALITATIVA Y/O DIFICULTADES TÉCNICAS:				



ANEXO 2: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente doy mi autorización para que me incluyan en el proyecto de investigación titulado: Diferencia de medias en la longitud del hipocampo entre pacientes diabéticas y no diabéticas entre las 18 y 28 semanas de gestación en e Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”. El objetivo de este estudio es determinar si existen diferencias significativas entre las mediciones del hipocampo de los fetos de madres diabéticas en comparación con los fetos de madres no diabéticas que acuden a realizarse su ultrasonido de evaluación estructural de segundo nivel en el departamento de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

Se me ha explicado que la participación consistirá en una revisión médica mediante ultrasonido, misma que se realizará durante mi estudio de ultrasonido estructural, en la cual se realizará la medición del hipocampo de mi bebé. Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me brinda y que dicha medición no se verá reflejada en las decisiones médicas derivadas de mi embarazo, ya que será utilizada sólo para fines de la investigación. De igual forma se llevará un seguimiento de mi embarazo, con la finalidad de obtener la información de mi bebé al nacimiento, así como su desenlace en la etapa neonatal. Entiendo que conservo los derechos de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que aquello afecte mi atención medica que reciba en el instituto. Así mismo, me han dado la seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Si Usted firma esta hoja, está reconociendo que ha recibido y ha entendido toda la información sobre este estudio, aclarándole todas las preguntas referentes a su participación. En caso de que Usted lo requiera, durante el curso del estudio, se le aclararán nuevas dudas que puedan surgir. Su participación en este estudio nos ayudará a mejorar la calidad de la atención a nuestras pacientes. Nos permitimos invitarla a Usted a participar en este estudio, reiterándole que en caso de que no acepte participar, no tendrá ninguna repercusión en la atención que Usted o su hijo(a) reciban e nuestra institución. La información que se obtenga del estudio mencionado previamente será estrictamente confidencial y será utilizada sólo para fines propios de la investigación. De igual forma, me permito informarle que las preguntas que considere necesarias para aclarar todas sus dudas las puede externar con el Dr. Julio Macías Sandoval, Médico Residente de Medicina Materno-Fetal, ya sea personalmente en el departamento de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, al número de celular 449 386 2223, o bien, al siguiente correo electrónico: juliola236@gmail.com.

Ciudad de México, a _____ de _____ de _____.

Nombre, fecha y firma del paciente

Nombre, fecha y firma del investigador