

Etapa fetal de la programación. Estrategias para un buen control preconcepcional y prenatal

 Pablo E Hernández-Rojas, PhD¹,  Alfredo J Caraballo-Mata MD²,  Herdanny Martínez MD³,

RESUMEN

La programación fetal supone que el embarazo es el período de mayor susceptibilidad para adquirir cambios en el núcleo celular como respuesta adaptativa a ciertos procesos mórbidos, que de mantenerse en el tiempo, se expresarán como patologías en el niño, adolescente o adulto, como la obesidad, dislipidemia, síndrome metabólico, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia, ansiedad, bipolaridad, depresión y otras neurológicas como autismo, epilepsia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. El objetivo fue analizar situaciones a considerar durante la consulta preconcepcional, prenatal y posnatal, para tener un ambiente óptimo en los primeros 280 días de vida del individuo. El correcto control ginecológico y obstétrico debe orientarse en buscar un adulto sano considerando al feto como paciente. Una correcta programación del adulto sano empieza en garantizar la salud de la madre antes y durante el embarazo, parto y puerperio.

Palabras clave: Programación fetal. Control prenatal. Nutrición materna.

Fetal stage of programming. Strategies for a good prenatal care

SUMMARY

Fetal programming assumes that pregnancy is the period of greatest susceptibility to acquire changes in the cell nucleus as an adaptive response to the presence of certain morbid processes, which, if maintained over time, will be expressed as pathologies in the child, adolescent or adult such as obesity, dyslipidemia, metabolic syndrome, high blood pressure, ischemic heart disease, metabolic diseases such as type 2 diabetes mellitus, psychiatric diseases such as schizophrenia, anxiety, bipolarity, depression, and other neurological diseases such as autism, epilepsy, Alzheimer, and Parkinson's disease. The objective was to analyze situations to be considered during the preconception, prenatal and postnatal consultation, in order to have an optimal environment in the first 280 days of the individual's life. Conclusions: The correct gynecological and obstetric control should be oriented to look for a healthy adult, considering the fetus as a patient. A correct programming of the healthy adult begins in guaranteeing the health of the mother before and during pregnancy, childbirth and the puerperium.

Keywords: Fetal programming. Prenatal care. Maternal nutrition.

INTRODUCCIÓN

La teoría de la programación fetal sugiere que un ambiente intrauterino adverso puede modificar la

expresión fenotípica de los genes, resultando en la aparición de enfermedades en etapas posteriores de la vida (1). Las diferentes condiciones fisiopatológicas (infecciones maternas), nutricionales (desnutrición, sobrepeso y aumento exagerado de peso gestacional), ambientales (exposición a teratógenos) y psicológicos (estrés, ansiedad y depresión) han mostrado asociación con el riesgo de aparición de gran cantidad de enfermedades en la descendencia (2). Por ejemplo, la malnutrición materna ha sido asociada a la aparición de síndrome metabólico en el adulto (3), así como también autismo y retardo mental (4, 5).

Como “programación” se considera que un evento que

¹Departamento Clínico Integral de La Victoria, Facultad de Ciencias de la Salud – Sede Aragua, Universidad de Carabobo. Unidad de investigación en Medicina Materno Fetal – Perinatología Hospital Adolfo Prince Lara, Departamento Clínico Integral de la Costa, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. ²Coordinador del Programa de Obstetricia y Ginecología Maternidad Concepción Palacios/Universidad Central de Venezuela. Jefe (E) Servicio de Atención Integral de la Adolescente, Maternidad Concepción Palacios. ³Departamento Clínico Integral de La Victoria, Facultad de Ciencias de la Salud – Sede Aragua, Universidad de Carabobo. IVSS, Ambulatorio Luis Richard Díaz. Correo de correspondencia: pabloehr@gmail.com

Forma de citar este artículo: Hernández-Rojas PE, Caraballo-Mata AJ, Martínez H. Etapa fetal de la programación. Estrategias para un buen control preconcepcional y prenatal. Rev Obstet Ginecol Venez. 2022; 82(2): 228-241. https://doi.org/10.51288/00820212

ocurre en un período crítico o sensible de la vida de un individuo, resulta en un cambio a largo plazo en la estructura o función del organismo. Es un fenómeno biológico bien establecido, con múltiples investigaciones en animales y humanos que lo soportan (1).

Según la teoría de Barker, se propone que los efectos nocivos de diferentes estímulos pueden modificar el ambiente epigenético del ácido desoxirribonucleico (ADN), a través de procesos de metilación y desmetilación que activan y desactivan genes, que eventualmente pueden ocasionar cambios fenotípicos en el individuo con aumento del riesgo de patologías más tarde en la vida (3).

Dentro de las causas que producen desprogramación se encuentran principalmente los problemas nutricionales que puede tener la embarazada, tales como desnutrición (proteica, calórica o proteico calórica), obesidad (6) y aumento exagerado de peso gestacional (7).

Por este motivo, el control prenatal por parte del personal de salud y el correcto manejo nutricional son importantes para asegurar una función cerebral correcta en las generaciones por venir, así como una población adulta más sana (1). En este sentido, los correctivos en las costumbres nutricionales mórbidas serán el objetivo principal interviniendo en las costumbres sociales que influyan en procesos de desprogramación fetal.

El objetivo de la presente revisión narrativa fue analizar situaciones a considerar durante la consulta preconcepcional, prenatal y posnatal, para tener un ambiente óptimo en los primeros 280 días de vida del individuo.

MÉTODOS

El presente estudio es una revisión narrativa de la literatura sobre el tema. Se realizó búsqueda

bibliográfica en motores internacionales como *Pubmed*, *Medline*, *Google Scholar*, Elsevier y latinoamericanas como Imbiomed, Latindex y Scielo, con las palabras clave (*Mesh words*): programación fetal, consulta prenatal, epigenética, nutrición materna, nutrición fetal en los idiomas inglés y español. Se describe el resultado del análisis bibliográfico.

1. Etapa preconcepcional enfocada en la programación

La consulta preconcepcional es importante pues capta a las parejas en riesgo para aplicar terapias orientadas a obtener recién nacidos sanos. Un estado preconcepcional orientado a la salud de la pareja podrá apoyar la correcta programación fetal e infantil de su descendencia. Lamentablemente, la mayoría de las pacientes acuden al médico cuando ya ocurrió la gestación, quedando para esta etapa las correcciones a realizar.

Toda consulta médica de la mujer no gestante es un momento ideal para modificar hábitos mórbidos, promover un estilo de vida saludable y corregir problemas de base orientados hacia un eventual próximo embarazo. Es papel del obstetra priorizar a las pacientes en riesgo y orientar desde el punto de vista nutricional, farmacológico y psicológico, para lograr un embarazo exitoso (1, 8)

Los resultados perinatales saludables para madres e hijos requieren énfasis en la salud preconcepcional, enfocándose en la intención de embarazarse y evitando la gestación si no se desea. En este sentido, el ciclo continuo del estado previo al concepcional y volver al preconcepcional requieren sus espacios óptimos de tiempo, necesarios para prepararse, corregir condiciones mórbidas y conducir a un embarazo de una manera lo más fisiológica posible.

Los factores estresantes maternos que conduzcan a

peligros físicos o psicológicos deben ser corregidos, tal como la malnutrición e inflamación, los cuales pueden eventualmente ser un factor causante de problemas del neurodesarrollo fetal (9). Por ejemplo, en un ambiente estresante materno, el crecimiento fetal puede restringirse para preservar recursos e incrementar las oportunidades de sobrevivir, favoreciendo el desarrollo cerebral en detrimento de otras áreas del organismo, por lo que se obtienen recién nacidos bajos de peso.

En este sentido, los aspectos principales a tomar en cuenta antes de la concepción serán los siguientes:

a. Correcciones nutricionales y hábitos mórbidos

I. Malnutrición

La malnutrición materna preconcepcional es común en muchos grupos poblacionales. En el sur de Asia, poco más del 10 % de las mujeres tiene índices de masa corporal (IMC) menores de 18. Es frecuente en estas poblaciones la restricción del crecimiento fetal (RCF), fetos pequeños para la edad gestacional (PEG) y recién nacidos de bajo peso (RNBP), así como un incremento en la morbilidad perinatal (10). La calidad de la nutrición es también importante, no solo obtener la cantidad adecuada de calorías es suficiente, sino también tener una alimentación balanceada en nutrientes.

La asociación de deficiencias nutricionales en la etapa preconcepcional y problemas del neurodesarrollo fetal están bien estudiados y definidos.

La deficiencia de folatos es tal vez el nutriente más investigado, como agente causal de defectos del tubo neural. Otros nutrientes estudiados han sido la colina, vitamina B12, zinc y triptófano como necesarios para la neuroformación, así como ácidos grasos omega 3 para la formación de membranas neuronales (11).

La deficiencia de hierro, que es la más común a nivel mundial (9), irrumpe en la migración neuronal, sinaptogénesis y mielinización, los cuales empeoran con la baja concentración de hierro en la leche materna al nacer (12).

La deficiencia de hierro preconcepcional se ha asociado a resultados adversos cognitivos, motores, socioemocionales y desarrollo del comportamiento del individuo (1, 9).

II. Sedentarismo

Los bajos niveles de condición física cardiovascular y musculoesquelética de la mujer en edad fértil establecen una relación favorecedora con afecciones preexistentes a la gestación y agravadas por esta, que contribuyen a complicaciones en el embarazo, parto, puerperio y a problemas de salud más tardíos en la vida de la mujer (13).

Un estado preconcepcional sedentario condiciona a enfermedades crónicas y aumento de marcadores de estrés oxidativo e inflamatorios (1, 9), sustrato importante en las teorías de programación fetal.

III. Tabaquismo

Aunque es bien conocido el efecto de la exposición al humo del cigarro en detrimento de la salud del neonato, más del 20 % de mujeres continúan con este hábito mórbido antes y durante el embarazo. Los niños expuestos al tabaquismo materno tienen cambios en la estructura cerebral, tamaño y peso y, frecuentemente, presentan defectos cognitivos. Se piensa que es debido al estrés oxidativo cerebral intenso y la respuesta inflamatoria neuronal hasta la infancia, lo cual lleva a daño neuronal con repercusión fenotípica hasta la vida adulta (14). La mitocondria es la región celular más vulnerable al estrés oxidativo por el acúmulo de radicales libres.

El efecto de la exposición prenatal al tabaco en la metilación del ADN se ha demostrado en hijos de fumadoras, en especial en los receptores *Igf1r* y el *Igf1* de hígado y pulmón fetal en modelos animales, por lo cual se cree que el efecto es órgano-específico (15). La exposición activa o pasiva al tabaco en la madre se ha asociado con función pulmonar baja, mayor riesgo de asma bronquial, cáncer, obesidad, diabetes tipo 2 y bajo peso al nacer, lo cual condiciona además a enfermedad coronaria (16).

IV. Alcoholismo

Entre los hábitos modificables en el período preconcepcional, el alcohol junto al tabaco parece producir efectos a corto y largo plazo que dependen del tiempo y de la cantidad que se consume. La exposición periconcepcional en modelos animales de sustancias alcohólicas programan un fenotipo ansioso en hembras a los 6 meses de edad, así como déficit en la memoria espacial a los 18 meses (no en individuos masculinos). En ambos sexos, incrementa la expresión en el hipocampo de *bdnf*, *grin2a* y *grin2b* a los 18 meses de vida, lo cual genera déficits conductuales en la expresión de genes hipocampales (17).

V. Drogadicción

El neurodesarrollo prenatal depende del funcionamiento preciso de múltiples vías de conducción en el cerebro, incluso a aquellas movilizadas por glucocorticoides (GC) y endocannabinoides (eCBs). La exposición prenatal a drogas de abuso, que incluyen opioides, alcohol, cocaína y cannabis, no solo alteran las señales de GC, sino también la función del eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Tales exposiciones pueden producir consecuencias del neurodesarrollo a largo plazo, que incluyen alteraciones en la respuesta al estrés en la descendencia. Por otro lado, la marihuana contiene cannabinoides que alteran las señales de las vías de conducción sCBs, los cuales se asocian a componentes de las señales de GC en el cerebro adulto. El abuso de

cannabis se asocia también a complicaciones ante la prematuridad, pues al disminuir la vía de conducción GC alteran las señales de formación de neumocitos tipo 2, aumentando el distrés respiratorio en el recién nacido, con su respectivo efecto de la función cerebral a largo plazo (18).

b. Prevención primaria de trastornos hipertensivos del embarazo y restricción del crecimiento fetal

Uno de los principales factores causales de la desprogramación fetal es la insuficiencia placentaria y, entre las causas de dicha condición, los trastornos hipertensivos del embarazo y sus complicaciones: preeclampsia y restricción del crecimiento fetal. Su causa es multifactorial y desconocida en buena parte.

Antes de sucederse el embarazo, en la consulta preconcepcional se pueden corregir diferentes situaciones basados en corrección nutricional, administración de suplementos nutricionales, y cambios de estilo de vida (sedentarismo, consumo de cocaína, sobrepeso). La prevención primaria, antes de iniciar el proceso patológico subclínico (19), se basa entonces en lo siguiente: corrección del sobrepeso, inicio de un plan de ejercicios y consumo de suplementos nutricionales como calcio, vitamina D y complejos omega (20).

c. Técnicas de reproducción asistida

El factor uterino a evaluar en la pareja infértil se ha asociado a problemas de oxigenación del feto, en especial, ante malformaciones uterinas, tumores o implantaciones anómalas de la placenta. La corrección de la patología tumoral benigna, como los miomas uterinos, disminuye los riesgos de defectos de implantación, por lo que la evaluación preconcepcional del útero es importante. Otras situaciones causantes de infertilidad como endometriosis, hidrosálpinx, pólipos, se pueden identificar y tratar (21).

Por otro lado, las técnicas de reproducción asistidas, en general, se asocian con un riesgo incrementado para preeclampsia con OR: 10,8 (IC 95 % 9,10-12,5) (22), por lo cual se recomienda consejería al respecto.

d. Edades de riesgo prenatal

Las edades extremas de la vida suponen riesgos para resultados perinatales adversos. La consejería preconcepcional al respecto sería lograr embarazos en edad adulta temprana. El riesgo de pérdida del embarazo incrementa con la edad, especialmente posterior a los 30 años de edad con OR de 1,54 (IC 95 % 1,48-1,60) (23). Sus riesgos se incrementan para cromosomopatías con OR: 7,44 (IC 95 % 5,93-9,34) y prematuridad con OR: 1,66 (IC 95 % 1,23-2,24) (24).

La morbimortalidad neonatal es mayor en las embarazadas adolescentes con OR 1,5 (IC 95 % 1,2-1,7) (25), así como su riesgo para enfermedad hipertensiva del embarazo y sus complicaciones, debido primero a inmadurez uterina con dificultad para la placentación, obesidad y hábitos alimenticios difíciles de controlar por inmadurez psicológica, inmadurez en la maleabilidad de las arterias uterinas y las menstruaciones infrecuentes hacen que la capa endometrial sea inmadura para permitir la placentación (26).

e. Enfermedades de base como origen de desprogramación fetal

Un buen control preconcepcional buscará la corrección de entidades crónicas que, eventualmente, pueden comprometer un próximo embarazo. En general, existen enfermedades modificables y otras controlables. Buscar el momento propicio para lograr el embarazo es algo teórico pues la naturaleza tenderá a preservar la especie a pesar de las enfermedades crónicas.

Entre los factores modificables están los trastornos nutricionales en déficit o en exceso. La desnutrición, malnutrición, obesidad y las situaciones especiales como mujeres con ciertas restricciones como con antecedentes de cirugías bariátricas, cirugías malabsortivas, restricciones dietéticas influidas por la religión, proteínas animales (alérgicas, intolerantes o incluso vegetarianas), restricciones de horarios de alimentación (ayuno intermitente, en los diferentes regímenes descritos) y situaciones de requerimientos especiales como en las atletas de alto rendimiento deben ser evaluadas por el equipo médico y sus casos individualizados (10, 13).

El sobrepeso y la obesidad deben buscar corrección dietética con alimentación rica en hierro y folatos previo a un embarazo. También debe hacerse la búsqueda de enfermedades debidas al sobrepeso, que pueden influir en la función placentaria, como la diabetes mellitus, hipotiroidismo (27). La obesidad es, incluso, una condición crónica que impide la fertilidad por sus modificaciones fisiopatológicas endocrinas, y dichas condiciones pueden afectar el embarazo, de sucederse (13, 21, 28)

Otra entidad controlable es la hipertensión arterial crónica (HTAc). Su manejo multidisciplinario incluye el estudio etiológico y corrección adecuada, mantener tensiones arteriales correctas y el manejo de las complicaciones crónicas de la HTAc, tales como nefropatía, oftalmopatía, hepatopatía, cardiopatía hipertensiva y la evaluación correcta del caso para saber si se permite, desde el punto de vista médico, la búsqueda de embarazo, advirtiendo de entrada, y bajo consentimiento informado, los riesgos que se atribuyen durante un embarazo, e incluso los de largo plazo que implican problemas en la programación fetal y aparición de enfermedades del adulto (1). Debe buscarse ajustar el tratamiento antihipertensivo a fármacos que puedan utilizarse con libertad en el embarazo.

La diabetes mellitus, problemas inmunológicos, patologías infecciosas deben ser diagnosticadas y tratadas adecuadamente en la consulta preconcepcional. Para la diabetes pregestacional, la correcta subclasificación y el manejo adecuado son básicos para un buen funcionamiento placentario. Se debe permitir el embarazo cuando se manejen cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1C) adecuadas y con enfoque multidisciplinario, que incluya a endocrinólogos, biólogos de la reproducción, nutrólogos y nutricionistas, medicina del deporte y trabajo social. La necesidad de insulina o de fármacos hipoglicemiantes debe evaluarse previo al embarazo, ajustar las dosis de acuerdo al caso, cambiar hipoglicemiantes orales a aquellos permitidos en el embarazo, como la insulina y metformina, y cambiar los esquemas de insulinas a aquellos más fisiológicos para las embarazadas, como los de NPH-cristalina en dosis 70/30. Sin embargo, cada caso debe ser individualizado y manejado según criterio del equipo tratante (29).

2. Etapa prenatal enfocada en la programación fetal

La teoría de Barker (3) del origen fetal de las enfermedades del adulto infiere una responsabilidad especial a la embarazada, la gente que le rodea y al equipo médico, para lograr un recién nacido con la máxima calidad fenotípica posible, mantener una correcta alimentación en etapas tempranas de la vida, en especial sus dos primeros años y mantener buenos hábitos de salud dentro del hogar para lograr un ser humano sano (1).

En dicha teoría, el ADN dentro de cada célula embrionaria y fetal es activado gracias a su entorno epigenético para producir proteínas que se activan o desactivan gracias a procesos de metilación y desmetilación de los genes. Tarde en la vida, la expresión fenotípica de estos cambios sería la aparición de patologías (desprogramación), o la

no aparición (correcta programación) y obtener un organismo sano (1-3, 6).

Dentro de los objetivos del control prenatal con enfoque en la correcta programación fetal se debe tomar en cuenta las siguientes condiciones:

a. Correcciones nutricionales y hábitos mórbidos en la embarazada

Como en la consulta preconcepcional, la mayoría de las embarazadas acuden con hábitos nutricionales y algunas condiciones sociales que pueden resultar perjudiciales según algunas investigaciones. La nutrición adecuada en la embarazada se basa en dietas balanceadas con tendencia al mayor consumo proteico por los requerimientos que el embarazo sugiere, mayor necesidad de hierro, proteínas, aminoácidos esenciales y otros minerales como zinc, magnesio, etc., lo cual supone cambios en la orientación alimentaria desechando costumbres sociales y personales (7). La dieta de la embarazada venezolana se basa en un consumo excesivo de carbohidratos complejos con ganancia ponderal exagerada, con las posteriores complicaciones obstétricas, principalmente obesidad, aumento del riesgo para trastornos hipertensivos del embarazo con OR 7,48 (IC 95 % 2,26-26,71) y restricción del crecimiento fetal con OR 2,86 (IC 95 % 1,16-7,07) (30).

En los problemas nutricionales maternos en exceso, la obesidad ofrece un riesgo incrementado materno para trastornos hipertensivos del embarazo, enfermedades metabólicas como diabetes gestacional y fenómenos trombóticos, así como complicaciones durante el parto producto de estas condiciones. Además, desde el punto de vista ovular, se relacionan con la insuficiencia placentaria, infartos placentarios, placentomegalia, polihidramnios y oligohidramnios. El aumento exagerado de peso, condición patológica independiente de la obesidad pues puede producirse

en mujeres con IMC normal, confiere riesgo para patología placentaria por cuanto aumenta el grosor vascular trofoblástico, y por mecanismo compensatorio ocurre una vasodilatación vellositaria y cambios en la estructura de los vasos como microaneurismas, colangiosis y microtrombos, con la posterior repercusión clínica de la insuficiencia de la placenta y efectos metabólicos e incluso anatómicos fetales (31). Cuando los problemas nutricionales ocurren en déficit, como en la desnutrición materna, existirá una condición específica a la falta del nutriente particular. En líneas generales, la desnutrición en el adulto puede ser calórica, proteica, mixta (proteico-calórica) o de nutrientes específicos como en deficiencia de ácido fólico, hierro o algún nutriente en particular. La desnutrición materna se asocia con fetos pequeños para la edad gestacional (PEG).

La situación actual venezolana confiere un riesgo especial a la desnutrición proteica y faltan estudios a nivel mundial para conocer los efectos, a largo plazo, de los hijos de madres desnutridas (32). Especial consideración merece la hiperémesis gravídica, donde en una etapa vulnerable embrionaria o fetal temprana la mujer es sometida a una privación de nutrientes ante los vómitos incoercibles. Los efectos en la programación fetal en estos casos no han sido descritos, pero es plausible su especial cuidado y tratamiento expedito.

b. Prevención secundaria de trastornos hipertensivos del embarazo y restricción del crecimiento fetal

En etapas tempranas del embarazo se establece el inicio del proceso fisiopatológico de la preeclampsia, y secundariamente, la restricción del crecimiento fetal secundario a su insuficiencia placentaria.

Dentro de las teorías de formación de la preeclampsia-eclampsia (PE/E), la placentación defectuosa es la más aceptada en la actualidad, y las fases de dicho

proceso pueden ser evaluadas por ultrasonido de manera temprana según la estandarización mundial en el primer trimestre del embarazo (33).

En las estrategias de captura de los casos de riesgo para PE/E está la determinación de antecedentes personales (grupo étnico, enfermedades de base, datos obstétricos, preeclampsia en embarazos previos), antecedentes familiares de PE/E, datos biométricos (toma de presión arterial media en ambos brazos, determinación de IMC), datos hemodinámicos (índice de pulsatilidad de ambas arterias uterinas), biometría fetal para determinar edad gestacional y determinación de marcadores bioquímicos para PE/E. Estos datos se introducen en *softwares* especializados y otorgan el cálculo de riesgo que cada paciente tiene para PE/E (34).

A las pacientes con alto riesgo calculado para esta condición se les otorgan las siguientes medidas de manejo de prevención secundario para PE/E: modificación de hábitos nutricionales, instauración de un programa de ejercicios, vigilancia estricta de presión arterial e inicio de toma de aspirina (ASA) y calcio en dosis específica para esta patología (35, 36).

La recomendación mundial es el enfoque de riesgo perinatal con datos de la historia clínica de la paciente, examen físico básico, datos ecográficos (con estandarización de las medidas) y parámetros bioquímicos. Los *softwares* disponibles en línea son gratuitos y precisos. Se hace necesario que el personal que maneja el control prenatal lo solicite de rutina en todas las embarazadas por el riesgo inherente de esta enfermedad y por el momento susceptible de prevención, antes de la semana 16, posterior a la cual, la prevención es ya inefectiva (20, 22).

En cuanto a la vigilancia del crecimiento fetal es bueno definir que desde el punto de vista perinatal se considera normal cualquier peso fetal para cada

semana gestacional que se ubique entre el percentil 10 y el 90. Dichos puntos de corte han sido definidos por consenso y publicados en múltiples oportunidades (37). Si el percentil del crecimiento se encuentra entre el 4 y el 9, sin trastornos hemodinámicos evidenciables por *doppler* se considera un feto (PEG), y esta condición es típica de rasgos fenotípicos familiares y son fetos normales pero pequeños, sin patologías subyacentes en la mayoría de los casos, muchas veces, influenciados por problemas nutricionales maternos (alimentación en exceso o en déficit) y susceptibles de tratamiento al respecto.

Si el feto tiene el crecimiento por debajo del percentil 10 con alteración hemodinámica evidenciable por *doppler*, así como todos los que se ubican por debajo del percentil 3 (con o sin alteraciones hemodinámicas), son los que se conocen como RCF y su origen fisiopatológico es la insuficiencia placentaria, no problemas nutricionales, por lo que la dieta materna no modifica su pronóstico, sino las condiciones que mejoren el flujo placentario y la oxigenación fetal.

En la RCF, el feto pone en marcha procesos adaptativos ante la hipoxia, cambiando poco a poco la distribución de los flujos sanguíneos para proteger a los órganos con mayor requerimiento como lo son cerebro, glándulas suprarrenales y corazón, dejando en déficit de flujo sanguíneo al resto de la economía fetal, con la consiguiente clínica ecográfica de crecimiento cefálico superior al percentil 10, abdomen y miembros con medidas 2 a 4 semanas menores que las medidas cefálicas, peso fetal menor del percentil 10, y datos hemodinámicos que sugieren centralización de los flujos. Ocurre una depleción del flujo hepático (perímetro abdominal disminuye su crecimiento) y renal (consecuente oligohidramnios). La RCF se subclasifica en precoz y tardía (antes y después de la semana 34) y, a su vez, cada una de ellas en diferentes estadios según su gravedad (del E1 con leve afectación hemodinámica al E4 *premortem*) (37, 38). La etiología principal de esta enfermedad fetal es el defecto en

la formación de la placenta con la mala adaptación vascular al formarse la vellosidad y esto trae como consecuencia cambios a nivel de liberación de factores vasoactivos que terminan en manifestaciones multisistémicas maternas con elevación de la presión arterial y efectos en múltiples órganos de su economía. Los cambios fetales por adaptación a la hipoxia suponen el peor ambiente perinatal para la correcta programación, por cuanto aumenta el estrés oxidativo fetal y los marcadores fetales inflamatorios que suponen el sustrato fisiopatológico de alteración de cambios epigenéticos (20, 38). Por esto, la importancia de la captación temprana de las pacientes en riesgo, y del inicio precoz de la terapia profiláctica.

c. Manejo de la patología placentaria

Las disfunciones placentarias pueden predisponer a efectos adversos a largo plazo en la vida del individuo después del nacimiento, por el estrés que genera el deficiente transporte de oxígeno entre madre y feto. Además, la patología placentaria también puede producir efectos maternos adversos que inician enfermedades en órganos blanco a lo largo de la vida de la mujer. Muchas partículas placentarias (células trofoblásticas, exosomas, micropartículas, marcadores bioquímicos, productos celulares y fragmentos trofoblásticos) se pueden encontrar en la sangre periférica materna y, eventualmente, pueden provocar procesos que generen patologías a lo largo de su vida. Además, muchas hormonas, citoquinas y factores de crecimiento secretados por la placenta se encuentran en altas concentraciones en la sangre materna, pudiendo afectar a órganos a distancia y, eventualmente, empeorar la condición fetal (39).

Al realizar un estudio ecográfico, se debe evaluar la posición placentaria, su grado de madurez, la concordancia de la edad gestacional con la madurez del órgano, la presencia de áreas que sugieran infartos placentarios (lagos hipoecoicos), el volumen placentario, la presencia de calcificaciones y el

ambiente hemodinámico en el compartimento materno (arterias uterinas) y fetal (arteria umbilical).

Ante un problema placentario, el mejor manejo es mantener la función fetal hasta lograr una madurez adecuada y poder atender al recién nacido, y en casos graves, puede existir la necesidad de nacimiento antes de llegar al término.

d. Evaluación ecográfica del neurodesarrollo fetal

La función del cerebro humano es uno de los fenómenos más increíbles conocidos. Los signos clínicos evaluables después de nacer no serían posibles sin el advenimiento de las técnicas ultrasonográficas, en donde solo se tendrá acceso visual de una pequeña gama de funciones motoras y sensoriales a través de la bi y tridimensión. Se conoce que el cerebro humano organiza su corteza en la vida intrauterina (40).

Los primeros movimientos embrionarios detectables en ecografía son los gruesos corporales y pueden ser detectables a las 7 semanas de gestación. Consisten en flexión lenta y extensión del tronco fetal, acompañada por un desplazamiento pasivo de brazos y piernas. Estos movimientos son llamados “vermiculares” y aparecen en frecuencias regulares (41). Estos ponen en evidencia la integridad del circuito aferente-eferente de la médula espinal. En el primer trimestre tardío se encuentran los siguientes hallazgos ecográficos: movimientos aislados de los miembros, hipo, succión y deglución a las 9 semanas; movimientos de flexión y rotación de la cabeza a las 10 semanas y orientación al objetivo a las 13 semanas. En el ultrasonido del primer trimestre, oportunidad única para evaluar signos ecográficos de aneuploidías y enfoque de riesgo para PE/E y RCF, se observa que los movimientos fetales se hacen amplios, aísla los de los miembros superiores e inferiores, aprieta y extiende dedos de las manos (42). De acuerdo a la orientación espacial, Kurjak y cols. (43) identificaron subtipos de movimientos espaciales de los miembros superiores: mano a cabeza, mano a

boca, mano cerca de la boca, mano a cara, mano cerca de la cara, mano a ojo y mano a oído. Acompañado de movimientos de los miembros inferiores, en el primer trimestre se encuentran movimientos de sobresalto normales, lo cual indica indemnidad de las vías de conducción nerviosa central-periférica.

En el segundo trimestre temprano, el tallo cerebral madura de manera rápida ampliando el rango de movimientos fetales. Los fetos son muy activos observándose complejidad de movimientos desde las 15 semanas hasta el término del embarazo. Dichos patrones son perceptibles por la madre según su sensibilidad individual, pero en líneas generales se acepta que la mayoría de las embarazadas deben sentir los movimientos fetales en la semana 24. Por ecografía, desde la semana 14 se observan movimientos complejos, movimientos oculares y patrones de movimiento facial que van desde la simple deglución hasta patrones complejos de confort y discomfort, facies tristes, sonrisas, bostezos hacia la mitad del embarazo.

Las actividades autonómicas de respiración, movimientos cardíacos y deglución comienzan a tener ritmos circadianos alrededor de la semana 20, así como patrones de sueño y vigilia. La presencia de estos patrones se relaciona con correctas conexiones neuronales a través de crecimiento axonal, sinaptogénesis y proliferación de las dendritas, los cuales maduran conforme avanza la gestación (44).

En el tercer trimestre, los movimientos se observan más complejos. Hay patrón de parpadeo de los ojos con un pico de frecuencia a las 28 semanas, expresión facial, movimientos generales (disminuyen en número, pero aumentan en complejidad) e integración de los movimientos del cuerpo con la frecuencia cardíaca, movimientos oculares y movimientos respiratorios. Hay respuesta a estímulos internos (alimentación materna) como externos (voces familiares, ladridos de perros, tacto externo) (43).

Todos estos patrones de movimientos se ven afectados ante patología placentaria, hipoxia aguda o crónica, oligo- y polihidramnios, RCF, diabetes pre- y gestacional, PE/E, malformaciones fetales e infecciones maternas y ovulares, por lo que son parte importante en la vigilancia de la salud fetal (38).

Los movimientos fetales parecidos a la respiración o mejor conocidos como movimientos respiratorios, son un signo ecográfico importante a la hora de evaluar la salud fetal, pues desaparecen ante la hipoxia fetal aguda, así como en pacientes fumadoras, alcohólicas, uso de metadona y en roturas prematuras de las membranas, así como incrementan ante la hiperglicemia, uso de aminofilina, betametasona entre otras drogas (45).

e. Cambios fetales evidenciables por ultrasonido orientados a la programación del feto

La evaluación de cambios anatómicos por ultrasonido ante estímulos que eventualmente causen alteración en la correcta programación del feto es difícil. Sin embargo, diversos estudios asocian cambios anatómicos ante infecciones maternas, en especial los del espectro TORCH, sífilis, parvovirus B19 y zika.

Los problemas de alimentación materna en déficit (desnutridas, intolerancia a algunos alimentos, antecedente de cirugías intestinales malabsortivas, enfermas crónicas, vegetarianas pueden dar datos ecográficos que sugieran fetos pequeños para la edad gestacional sin llegar a RCF, o sea, con cambios hemodinámicos verificables por *doppler* que sugieran hipoxia y redistribución sanguínea (32).

El aumento exagerado de peso durante la gestación merece especial cuidado por cuanto si puede tener representación ecográfica que implique vigilancia perinatal y neonatal.

Desde el punto de vista cerebral, se ha observado un

incremento en el tamaño de las estructuras cerebrales que contienen líquido cefalorraquídeo, como atrio ventricular cerebral y cisterna magna, así como también áreas anteriores como el *cavum* del *septum pellucidum* (46) y persistencia del *cavum vergae*, que debe desaparecer a finales del segundo trimestre.

El aumento exagerado de peso materno y la obesidad en la embarazada han sido asociados a múltiples problemas médicos del niño y del adulto. Dentro de los problemas que se conocen están trastornos del espectro autista (TEA) (47) con OR 3,22 (IC 95 % 1,41 – 7,35). Al observar dicha asociación, los leves cambios cerebrales con aumento del atrio ventricular cerebral, que ubican las medidas de esta estructura cercanos al percentil 90, eventualmente, producirían un efecto de presión por largo tiempo, justo en el momento de la neuroformación, migración neuronal, formación de axones y células de sostén que podrían concluir en la aparición de patologías como TEA y otros problemas más tardíos en el adulto, de coincidir con otros factores como carga genética para la enfermedad, factores ambientales, entre otros. Al ser este el estímulo que sirve como gatillo para la expresión fenotípica de esta enfermedad, entonces para su detección se debe vigilar con neurosonografía fetal y la prevención de estos problemas susceptibles a acción médica con la orientación nutricional y vigilancia por ecografía perinatal oportuna (46). Se observa una tendencia a tener recién nacidos con perímetros cefálicos menores en mujeres que tuvieron aumento exagerado de peso (48).

f. El control prenatal en la embarazada de alto riesgo

El control prenatal se sugiere que sea orientado a la búsqueda y manejo de patologías crónicas que sugieran riesgo a la programación de un adulto sano, orientación nutricional adecuada con trabajo en equipo multidisciplinario que incluya las mejores opciones alimentarias dependiendo del caso en particular, cambio de hábitos mórbidos que afecten el

neurodesarrollo y la adaptación fetal endocrina y rutina de actividad física que dependerá de cada paciente.

Durante el control prenatal se debe informar a la embarazada de la teoría de la programación fetal y de su compromiso particular en el objetivo de tener un embarazo sano y, en consecuencia, un recién nacido sano para garantizar un adulto con carga genética y ambiente epigenético adecuado que garanticen su salud.

La alimentación en la embarazada es un tema primordial en la consulta. Se debe orientar para evitar consumo de alimentos en exceso, en especial hipercalóricos e hiperlipídicos. Toda mujer grávida debe complementar el control prenatal con interconsulta con nutrición.

En la búsqueda de patología placentaria, el apoyo del equipo médico es fundamental. La evaluación por especialistas en medicina materno fetal (perinatología) para el análisis de riesgo obstétrico y manejo multidisciplinario es primordial. Las enfermedades prevenibles y las de aparición gestacional deben también ser manejado por los especialistas respectivos.

Aun en pacientes de riesgo, el manejo bioético es importante tanto para el diagnóstico con pruebas no invasivas como invasivas y, en casos extremos, el apoyo del comité de bioética hospitalaria cuando el caso y la legislación del país así lo permitan (49).

La consulta prenatal comprende los primeros 280 días de los 1000 necesarios para garantizar un adulto sano. La responsabilidad del equipo obstétrico, del apoyo familiar y de la gestante misma es fundamental para tener una sociedad sana (1).

3. El manejo activo del trabajo de parto (TDP) en fetos en riesgo de desprogramación

La vigilancia del TDP en pacientes de riesgo debe ser

llevado por un equipo médico especialista y con los instrumentos necesarios para la vigilancia de pacientes con condiciones especiales. Nunca se debe ser fanático de un método de nacimiento, el criterio para la elección de parto vaginal, instrumental o cesárea, debe llenar criterios médicos adecuados. Cuidar los detalles bioéticos y humanos de esta etapa de la vida de la mujer y su hijo es fundamental, y se debe orientar al equipo médico y a la familia al respecto.

Una embarazada de riesgo debe ser manejada en áreas especiales que garanticen un correcto acceso a la salud materna y fetal, con equipos de monitorización electrónica fetal para prueba intraparto, ultrasonido *doppler* para vigilancia de hipertensas, RCF, diabéticas, sufrimiento fetal y otras condiciones obstétricas que así lo ameriten.

En casos de riesgo, se debe estimular el nacimiento en centros obstétricos que cuenten con personal pediátrico con entrenamiento en neonatología y lo ideal es preparar al equipo médico para la atención de un recién nacido de riesgo. El manejo del recién nacido de bajo peso requiere un equipo pediátrico multidisciplinario.

4. Etapa posnatal enfocada en la programación del recién nacido

Además de la vigilancia de la salud de la puérpera, la consulta posparto servirá para mantener la salud materna, retornar a un estado general adecuado, tratar complicaciones y secuelas maternas, y orientar a la puérpera en cuanto a la alimentación de su hijo, así como la asesoría anticonceptiva.

La alimentación del recién nacido pasa de placentaria a enteral y la lactancia materna, de acuerdo a parámetros internacionales, debe ser exclusiva y a libre demanda durante los primeros 6 meses de vida. La orientación pediátrica durante la ablactación y alimentación

iniciales también debe promoverlo el equipo obstétrico. Las complicaciones mamarias inherentes a la lactancia deben tratarse oportunamente.

CONCLUSIONES

La programación fetal implica cuidados y vigilancia especiales por parte del equipo de salud. El éxito de tener un adulto sano dependerá de la detección temprana de condiciones mórbidas, profilaxis y tratamiento adecuado y oportuno.

El arte de la medicina obstétrica no es solo obtener un recién nacido vivo con buena puntuación de apgar al nacer, sino el garantizar que durante el control prenatal el manejo de la embarazada estuvo vigilado desde diferentes ángulos, enfocándose en la vida adulta de ese ser que se gesta.

Si bien la etapa fetal de la programación es la más susceptible a tener factores que la alteren, también los mecanismos de reparación epigenética y adaptación adecuada son mejores en este momento de la vida. Desde la etapa embrionaria la acción obstétrica, familiar, y de la propia paciente, determinarán la salud del adulto en formación. El deber del equipo obstétrico será siempre el de garantizar una sociedad apta y sana en el futuro.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Hernández-Rojas PE, Hernández B A, García de Y M. ¿Podemos los obstetras programar una sociedad más sana? *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2017 [consultado 22 de octubre de 2020]; 77(2): 133-142. Disponible en: <http://www.sogvzla.org.ve/sogvzla20186/cms/svcobtenerpdfrevista.php?id=0000000085&tipo=normal&fila=9>
2. Schuurmans C, Kurrasch DM. Neurodevelopmental consequences of maternal distress: what do we really know? *Clin Genet* 2013; 83:108-117. doi: 10.1111/cge.12049.
3. Godfrey K, Barker D. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutrition*. 2001; 4(2B): 611-624. doi: 10.1079/phn2001145
4. Bradley E, Cadwell P, Underwood L. Autism Spectrum Disorder. In Tsakanikos E, McCarthy J editors. *Handbook of psychopathology in intellectual disability: research, practice and policy*. Toronto: Springer; 2014.p. 237-264. doi I:10.1007/978-1-4614-8250-5_16
5. Hernández-Rojas PE, Infranco M, D'Intinosante D, Gámez G, González O, Hernández N. Aumento excesivo de peso durante el embarazo y trastorno del espectro autista [Internet]. Valencia: Repositorio Institucional de la Universidad de Carabobo; 2015 [consultado 6/8/2020]. Disponible en: <http://riuc.bc.uc.edu.ve/handle/123456789/4413>
6. Moreno-Villares JM, Dalmau-Serra J. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo: ¿algo más que una hipótesis? *Acta Pediatr Esp* [Internet]. 2001 [consultado 22 de octubre de 2020]; 59(10): 573-581. Disponible: https://www.researchgate.net/publication/242666452_Alteraciones_en_la_nutricion_Alteraciones_en_la_nutricion_fetal_y_efectos_a_largo_fetal_y_efectos_a_largo_plazo_algo_mas_que_una_plazo_algo_mas_que_una
7. Celis Y, Gouveia G, Lezama H, Valbuena D, García de Y M, Henríquez M, *et al*. Nutrición en gestantes y aumento exagerado de peso según estratos socioeconómicos, experiencia en Aragua, Venezuela. *JONNPR*. 2018; 3(7):484-496. doi: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2496>.
8. Aguilar-Barradas M, Méndez G, Guevara J, Caballero L. Mortalidad perinatal hospitalaria y su relación con la calidad de la atención prenatal. *Rev Med IMSS* [Internet] 2005 [consultado 30 de septiembre de 2021]; 43(3): 215-220. Disponible: <https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745542005.pdf>
9. Vohr B, Poggi Davis E, Wanke C, Krebs N. Neurodevelopment: The impact of nutrition and inflammation during preconception and pregnancy in low-resource settings. *Pediatrics* 2017 139(s1): s38-s50. doi: 10.1542/peds.2016-2828F.
10. Black R, Victora C, Walker S. Maternal and child nutrition study group. Maternal and child undernutrition

*ETAPA FETAL DE LA PROGRAMACIÓN.
ESTRATEGIAS PARA UN BUEN CONTROL PRECONCEPCIONAL Y PRENATAL*

- and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013; 382(9890):427-451. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60937-X
11. Hibbeln J, Ferguson T, Blasbalg T. Omega 3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: opportunities for intervention. *Int Rev Psychiatry*. 2006; 18(2):107-118. doi: 10.1080/09540260600582967.
 12. Rohner F, Zimmermann M, Jootse P. Biomarkers of nutrition for development-iodine review. *J Nutr*. 2014; 144(8): 1322s-1342s. doi: 10.3945/jn.113.181974.
 13. Fernández-Nieves Y, López-Bueno M, Amarán-Corona LS. Sedentarismo, bajos niveles de condición física saludable y riesgo reproductivo preconcepcional de la mujer en edad fértil: percepción insuficiente. *Cuba Salud* [Internet]. 2018 [consultado 30 de septiembre de 2021]. Disponible: <http://convencionsalud2018.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/view/2055>
 14. Chen H, Lung-Chan Y, Oliver B, Pollock C, Saad S. Maternal smoking and fetal brain outcome: mechanisms and possible solutions. In Preedy V, editor. *Neuroscience of nicotine. Mechanisms and treatment*; Cambridge: Academic Press; 2019. p. 9-16.
 15. Meyer K, Verkaik-Schakel RN, Timens W. The fetal programming effect of prenatal smoking on Igf1r and Igf1 methylation is organ and sex-specific. *Epigenetic* 2017;12(12):1076-1091. doi: 10.1080/15592294.2017.1403691
 16. Lucia D, Burgess D, Cullen CL. Periconceptional maternal alcohol consumption leads to behavioural changes in adult and aged offspring and alters the expression of hippocampal genes associated with learning and memory and regulators of the epigenome. *Behav Brain Res* 2019; 362(19): 249-257. doi: 10.1016/j.bbr.2019.01.009
 17. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics and disease. *Reprod Toxicol* 2011;31(3):363-73. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.12.055
 18. Franks A, Kimberly B, DeFranco D. Prenatal drug exposure and neurodevelopmental programming of glucocorticoid signalling. *J Neuroendocrinology*. 2020; 32(1): e12786. doi: 10.1111/jne.12786.
 19. Huertas E. Aspectos preventivos en la preeclampsia. *Rev Per Ginecol Obstet* [Internet]. 2006 [consultado 20 de febrero de 2021]; 52(4): 226-228. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol52_n4/pdf/a06v52n4.pdf.
 20. Gopman S, Leeman L, Wagner L. Preeclampsia. En: Lammi-Keefe C, Couch S, Kirwan J. *Handbook of nutrition and pregnancy*. USA: Humana Press, Cham; 2018. p. 221-229. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-90988-2>
 21. Taylor H. Role of the uterus in fertility, pregnancy and developmental programming. *Fertil and Steril* 2018; 110(5): 849-850. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.032.
 22. Omani-Samani R, Almasi-Hashiani A, Mohammadi M. Risk of preeclampsia following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 72 cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33(16):2826-2840. doi: 10.1080/14767058.2018.1560406.
 23. Magnus M, Wilcox A. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register-based study. *BMJ* 2019; 364: 1869. doi: 10.1136/bmj.1869
 24. Frederiksen L, Erns A, Brix N. Risk of adverse pregnancy outcomes at advanced maternal age. *Obstet Gynecol*. 2018; 131(3): 457-463. doi: 10.1097/AOG.0000000000002504
 25. Basso O, Weinberg C, D'Aloisio AA, Sandler D. Mother's age at delivery and daughters' risk of preeclampsia. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2019; 33(2):129-136. doi: 10.1111/ppe.12532.
 26. Brosens I, Muter J, Ewinton L, Puttemans P, Petraglia F, Brosens JJ *et al*. Adolescent preeclampsia: Pathological drivers and clinical prevention. *Reproductive Sciences*. 2019;26(2): 159-171. doi: 10.1177/1933719118804412.
 27. Roberts V, Frias A, Grove K. Impact of maternal obesity on fetal programming of cardiovascular disease. *Physiology* 2015; 30: 224-231. doi: 10.1152/physiol.00021.2014
 28. Martínez VI. Obesidad y embarazo: oportunidad única para el ginecoobstetra. *Ginecol Obstet. Mex* [Internet]. 2017[consultado:20 de febrero 2021];85(4). Disponible: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000400001
 29. Rovira MG, Jawerbaum AS, Glatstein L, Sucani S, Bertona C, Argerich I, *et al*. Recomendaciones para el manejo de las pacientes con diabetes pregestacional; Sociedad Argentina de Diabetes. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2017; 51(4): p. 153-174. doi: <http://dx.doi.org/10.47196/diab.v51i4.43>.
 30. Alfonzo B, Hernández-Rojas PE, García de Y M. Complicaciones obstétricas asociadas a aumento exagerado de peso durante el embarazo. *JONNPR*.

- 2108; 3(6): 412-422. doi: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2424>.
31. Hernández-Rojas PE, Antequera I, Hermoso J, Ruiz J, Castejon O, Infranco M. Estudio vascular de la vellosidad placentaria en pacientes con ganancia excesiva de peso durante la gestación. *Electron J Biomed* [Internet]. 2016 [consultado: 21 de febrero 2021]; 3(9): 9-21. Disponible: <https://biomed.uninet.edu/2016/n3/hernandez.html>
 32. Hernández-Rojas PE. La desnutrición materna en Venezuela. *Rev Salus UC* [Internet]. 2018 [consultado: 25 de julio 2021]; 22(3): 5-8. Disponible: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/vol22n3/vol22n3.pdf>
 33. Sonek J, Oliver Kagan K, Nicolaidis K. Inverted pyramid of care. *Clin Lab Med*. 2016; 36: 305-317. doi: 10.1016/j.cll.2016.01.009.
 34. Turcan N, Bohiltea R, Cirstoiu M. Actualities on prediction and prevention of preeclampsia - literature review. *Gineco.eu*. 2017; 13(50): 156-160. doi: 10.18643/gie.u.2017.156.
 35. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirine dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *AJOG* 2017; 216(2): 110-120. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076
 36. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *AJOG* 2006; 194: 639-649. doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.068.
 37. Nardoza LM, Caetano A, Zamarian A, Brandão Mazzola J, Pacheco Silva C, Macedo Gomes V, *et al.*. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 295: 1061-1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9.
 38. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *AJOG*. 2018; 218(2): S745-S761. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
 39. Nelson M. How the placenta affects your life, from womb to tomb. *AJOG*. 2015; 213(4): s12-s13. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.015.
 40. Nowakowski R. Stable neuron numbers from cradle to grave. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(33): 12219-12220. doi: 10.1073/pnas.0605605103
 41. Ianniruberto A, Tajani E. Ultrasonographic study of fetal movements. *Semin Perinatol*. 1981; 201(2): 175-181.
 42. Pooh R, Ogura T. Normal and abnormal fetal hand positioning and movement in early pregnancy detected by three and four dimensional ultrasound. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol*. 2004; 4: 46-51. <https://doi.org/10.3109/14722240410001700249>
 43. Kurjak A, Andonotopo W, Hafner T, Salihagic Kadic A, Stanojevic M, Azumendi G, *et al.* Normal standards for fetal neurobehavioral developments - longitudinal quantification by four - dimensional sonography. *J Perinat Med*. 2006; 34(1): 56-65. doi: 10.1515/JPM.2006.007
 44. Serron-Ferre M, Ducsay C, Valenzuela G. Circadian rhythms during pregnancy. *Endocr Rev*. 1993; 14(5): 594-609. doi: 10.1210/edrv-14-5-594
 45. Mulder E, Visser G. Fetal Behavior: Clinical and Experimental Research in the Human. In: Reissland N, Kisilevsky BS, editores. *Fetal Development*; Switzerland: Springer; p 2016. p. 87-106. doi:10.1007/978-3-319-22023-9
 46. Hernández-Rojas PE. Cambios anatómicos cerebrales fetales asociados al aumento exagerado de peso en las embarazadas [Tesis de Grado en Internet]. Valencia: Universidad de Carabobo; 2019 [consultado 24 de junio de 2020]. Disponible en <http://riuc.bc.uc.edu.ve/bitstream/123456789/8351/1/phernandez.pdf>
 47. D'Intinosante D, Gámez G, González O, Hernández N. Aumento excesivo de peso durante el embarazo y trastorno del espectro autista [Internet]. Maracay: Universidad de Carabobo; 2015 [consultado 24 de junio de 2020]. Disponible: <http://riuc.bc.uc.edu.ve/bitstream/123456789/4413/1/tea.pdf>.
 48. Vizcarra B, Marcano D, Tovar M, Hernández A, García de Y. M, Hernández-Rojas PE. Relación entre el estado nutricional materno y el perímetro cefálico del recién nacido. *JOPNNR* 2019; 4(9): 869-886. doi: 10.19230/jonnpr.2995
 49. Hernández-Rojas PE, García de Y M, Ramos-Piñero M, Eblén-Zajjur A. Bioethics in the evaluation of the fetal central nervous system in third world countries: applying Rotary International's four-way test. *JONNPR* 2018; 3(5): p. 337-346. doi: 10.19230/jonnpr.2391

Recibido: 29 de julio de 2021
Aprobado: 24 de marzo de 2022