



Artículo de revisión

Investigación en salud materno-perinatal

Research in maternal perinatal health

Pesquisa em saúde materna perinatal

Recibido: 19 | 04 | 2017

Aprobado: 17 | 10 | 2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.18270/rsb.v7i2.2189>

Ana Lorena Montealegre-Páez

Reggie García Robles

Instituto de Investigación en Nutrición, Genética

y Metabolismo, Facultad de Medicina,

Universidad El Bosque,

Bogotá, D.C., Colombia

Correspondencia: garciareggie@unbosque.edu.co

Resumen

La salud materno-perinatal es un área de interés en la investigación en salud y un reto en la práctica médica. La reducción de la mortalidad y de la morbilidad materna y en la población pediátrica es un problema de salud pública en nuestro país, fue uno de los objetivos del desarrollo del milenio y, actualmente, es parte de los objetivos de desarrollo sostenible de las Naciones Unidas.

Por esta razón, surge la necesidad de profundizar en el tema y comprender los factores que influyen en las complicaciones del embarazo, la salud del recién nacido y los posibles desenlaces adversos de la gestación.

Colombia ha estado siempre comprometida en reducir las cifras de mortalidad materna e infantil, implementando el desarrollo y la aplicación de guías de práctica clínica y protocolos de atención.

Palabras clave: salud materna, embarazo, salud pública, mortalidad materna, mortalidad perinatal.

Abstract

Perinatal and maternal health has been a subject of interest in health research and a challenge in medical practice. Decreasing maternal and perinatal mortality and morbidity is an important public health problem in our country that was part of the Millennium Development Goals and currently is part of the Sustainable Development Goals of the United Nations. For this reason, further research on this topic is needed specifically on understanding the factors that influence pregnancy complications, the health of the newborn and the possible outcomes of pregnancy. Colombia has always been committed to reducing maternal and infant mortality, implementing and enforcing clinical practice guidelines and protocols.

Keywords: Maternal health, pregnancy, public health, maternal mortality, perinatal mortality.

Resumo

A saúde materna perinatal é uma área de interesse da pesquisa em saúde e um desafio na prática médica. Diminuir a mortalidade e morbidade materna e da população pediátrica é um problema de saúde pública no nosso país que foi um dos objetivos de Desenvolvimento do Milênio e atualmente faz parte dos objetivos de desenvolvimento sustentável das Nações Unidas. Por esse motivo surge a necessidade de aprofundar no tema e compreender os fatores que influem nas complicações da gravidez e na boa saúde do recém-nascido, mesmo como nos possíveis desenlaces adversos da gestação. Colômbia tem estado sempre comprometida com a redução das cifras de mortalidade materna e infantil, implementando as guias de prática clínica e protocolos de atenção.

Palavras chave: saúde materna, gravidez, mortalidade materna, mortalidade perinatal

Introducción

La investigación en salud ha sido una de las grandes herramientas a la hora de proponer políticas en salud y mejorar la calidad de vida de las personas. Es por esta razón que, en la actualidad, muchas instituciones de salud y de educación superior aúnan esfuerzos para indagar en los aspectos que más afectan y preocupan a sus poblaciones. Con base en los resultados de dichas investigaciones, los profesionales de la salud se ven en la capacidad de proporcionar diagnósticos más certeros y mejores alternativas terapéuticas para sus pacientes (1). Actualmente, los médicos han incorporado la medicina basada en la 'evidencia' en su práctica clínica, y esto lleva consigo que dichos profesionales sean cada vez mejores a la hora de evaluar la calidad y la importancia del estudio que quieren incluir (1).

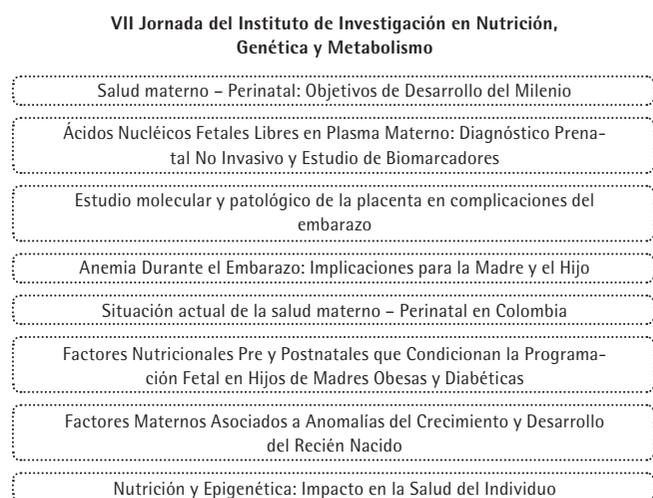
Lo anterior tiende a convertirse en un reto, no solo para los profesionales ya graduados, sino para aquellos que aún se encuentran en formación. Las facultades de ciencias de la salud han reconocido la importancia de incorporar la investigación en sus programas de formación; no obstante, la formación médica actual sigue teniendo un fuerte enfoque en memorizar información, y menor relevancia en analizarla e interpretarla de forma crítica (1). Además, se ha observado que los temas de interés en investigación se basan en intereses personales de los profesionales de la salud, dejando de lado los verdaderos problemas en salud de la población que requieren atención (2).

Entre estos temas se encuentra la salud materno-perinatal, ya que no solo se incluye la mejora de la salud materna y la disminución de la mortalidad en niños menores de 5 años en los objetivos de desarrollo sostenible, sino que a nivel nacional en las políticas de salud pública se reconoce la importancia de disminuir la morbimortalidad materno-perinatal.

La salud materno-perinatal comprende tanto la salud materna como la de su descendencia, incluyendo factores involucrados desde la concepción hasta el parto y el periodo neonatal, e incluso, el impacto de algunas condiciones presentes en este periodo en la salud del recién nacido, que se harán evidentes en etapas posteriores de su vida (3). Es, entonces, clave el estudio de la salud materno-perinatal para generar conocimiento que tenga un impacto positivo en la salud de la mujer, de las mujeres gestantes, y de su descendencia. La generación de conocimiento en este campo, eventualmente, permitirá desarrollar estrategias en prevención, desarrollo de marcadores de enfermedad y tratamiento de condiciones patológicas asociadas al embarazo y la salud del niño.

Es así como se planteó el desarrollo de la VII Jornada del Instituto de Investigación en Nutrición, Genética y Metabolismo - Estudios Genéticos y Nutricionales en Salud Materno-Perinatal, con el objetivo de brindar un espacio para la actualización de la investigación en este campo, mostrar la situación de la investigación a nivel mundial y en Colombia, y el espacio para planear nuevos proyectos colaborativos y convenios entre grupos de investigación.

Figura 1. Temática abordada en la VII Jornada del Instituto de Investigación en Nutrición, Genética y Metabolismo.



Desarrollo del tema

La reducción de la mortalidad y la morbilidad materno-perinatal ha sido desde hace más de una década una gran preocupación de la mayoría de naciones del mundo, teniendo en cuenta el impacto que esto tiene en la sociedad y las dificultades que representa para su progreso. El mejorar la salud de las madres y de los recién nacidos se ha considerado un aspecto fundamental para mejorar la pobreza y el desarrollo de los países menos favorecidos (3).

La Organización Mundial de la Salud, en el 2010, reportó que a nivel mundial la mortalidad materno-perinatal desacelera la economía y ocasiona pérdidas por productividad de USD\$ 15.000 millones al año, aproximadamente (4), eso, sin contar los gastos en que se recurre al tratar causas evitables de muerte en lugar de prevenirlas. Y es precisamente el tema de prevención el que se busca fortalecer con las diversas estrategias que se implementan (5).

A pesar de que en los objetivos del desarrollo del milenio se reconoció que se ha mejorado la salud de madres y recién nacidos, pues desde 1990 se han reducido las muertes maternas a casi la mitad (3), la mortalidad materna es 14 veces mayor en los países en desarrollo que en los países desarrollados; además, se estima que unos 16.000 niños menores de 5 años mueren cada día, en su mayoría por causas prevenibles (5).

En Colombia, Herrera-Murgueitio, *et al.*, reportaron en el 2014 que durante los últimos 15 años se logró reducir la mortalidad materna en 34,8 %, teniendo en cuenta que en la década de los 90 nuestro país tenía cifras de mortalidad superiores a las de otros países de la región con igual nivel de desarrollo. Para el periodo comprendido entre 1998 y 2010, la mortalidad materna presentó una reducción del 27 %, pasando de 91,4 muertes a 71,6 por cada 100.000 nacidos vivos. No obstante, aún estamos lejos de alcanzar las metas establecidas en su momento por los objetivos del desarrollo del milenio y, actualmente, por los objetivos de desarrollo sostenible, por lo que continuamos siendo una de las naciones del mundo con mayor índice de muertes maternas asociadas a trastornos hipertensivos (6,7).

Esta reducción va de la mano con la implementación de estrategias, como la Política Nacional de Salud Sexual y Reproductiva, Resolución 1973 de 2008, “mediante la cual se modificó la Norma Técnica para la Atención en Planificación Familiar a Hombres y Mujeres”, Resolución 4505 de 2012, “a través de la cual se

establece el reporte relacionado con el registro de las actividades de Protección Específica, Detección Temprana y la aplicación de las Guías de Atención Integral para las enfermedades de interés en salud pública de obligatorio cumplimiento”, la Resolución 429 de 2016, “por la cual se adopta la política de Atención Integral en Salud” y la Resolución 412 de 2000 “por la cual se establecen las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento y se adoptan las normas técnicas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica y detección temprana, y la atención de enfermedades de interés en salud pública”, y la “Guía de práctica clínica para prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio” para orientar a los médicos en la atención de las mujeres gestantes, así como el Plan Decenal de Salud Pública, 2012-2021, que establece como objetivo importante la reducción de la mortalidad materna (7).

Esto evidencia que, a pesar de la mejoría en las cifras, aún nos falta bastante camino que recorrer para lograr los objetivos trazados. Cabe resaltar que una de las grandes dificultades que enfrentan las maternas en el país es el acceso a servicios de salud de calidad, sobre todo en las zonas rurales, y especialmente las mujeres con niveles socioeconómicos y educativos bajos, población en la que más muertes maternas se presentan.

Por otro lado, se registraron 6.000 muertes durante el periodo perinatal (desde las 22 semanas de gestación o los 500 g o más de peso, hasta los 7 días de vida extrauterina) (8) entre los años 1998 y 2010, siendo las principales causas de mortalidad los trastornos respiratorios específicos del periodo perinatal, las malformaciones congénitas, el retardo del crecimiento intrauterino y la sepsis bacteriana del recién nacido; sin embargo, se ha evidenciado que la mayoría de muertes infantiles se concentran en el periodo neonatal (entre el nacimiento y los primeros 28 días de vida), siendo la principal causa el parto prematuro o prematuridad (nacimiento antes de las 37 semanas de gestación), seguidas del bajo peso al nacer (peso del recién nacido menor de 2.500 g), la asfixia, las infecciones (neumonía) y las anomalías congénitas (7-9). Los neonatos son uno de los grupos más vulnerables ante la morbilidad y la mortalidad; y a esto se suma que se necesita más educación y gestión en neonatología a nivel de la administración, la comunidad y el personal médico (10).

Precisamente, para marzo de 2017, en nuestro país se presentaron más de 129.000 partos entre las 22 y las

37 semanas de gestación y, aproximadamente, 40.000 niños nacieron con un peso entre 2.000 y 2.499 g (11). Los recién nacidos prematuros suelen tener inmadurez de los distintos sistemas y órganos, como son pulmones, sistema gastrointestinal y sistema renal; además, tienen problemas para regular la temperatura corporal y el metabolismo, y su sistema inmunológico es débil. Todo lo anterior los hace propensos a sufrir enfermedades como enterocolitis necrosante, *kernicterus*, síndrome de dificultad respiratoria, retinopatía o hemorragia intraventricular, entre otras. Por lo tanto, son una población que requiere cuidados específicos y asistencia para su adaptación a la vida extrauterina (9).

Ahora bien, el acceso de la población a los servicios de salud reproductiva ha sido una de las herramientas fundamentales para mejorar las cifras de morbilidad materno-perinatal en Colombia. Muestra de esto ha sido la disminución de la fecundidad general entre 1990 y 2010. Al mismo tiempo que la fecundidad adolescente tendía a estabilizarse y a mostrar un discreto incremento en algunas regiones del país hasta el 2010, a partir de este año comienza a descender, pasando de 19,5 % a 17,4 % en 2015 (7,12). La adolescencia ha sido un periodo crítico en lo referente a las políticas de salud sexual, pues aún existen muchos vacíos en la información que se tiene sobre la salud sexual y reproductiva y los riesgos incrementados de este grupo poblacional. Cada vez es más frecuente que tanto hombres como mujeres inicien su vida sexual antes de los 15 años, y diversos aspectos éticos y psicosociales dificultan la recolección de datos en este grupo etario (13).

Diversos factores sociales, culturales y económicos pueden influenciar en el comportamiento sexual y reproductivo de los adolescentes, lo cual, añadido a la falta de información en cuanto a educación sexual y métodos de planificación, hacen que los programas y servicios de salud sexual y reproductiva tengan dificultades a la hora de reconocer las necesidades que tienen en este campo (13). Otro de los problemas es la tendencia que se tiene a pensar que mujeres solteras o que jamás han contraído matrimonio no poseen una vida sexual activa, una creencia frecuente en algunos países de Asia y del norte de África. Todos estos factores están asociados a condiciones que llevan a un desenlace adverso del embarazo y que pueden comprometer la salud y la vida tanto de la madre como del feto o recién nacido (13).

Uno de los riesgos que más se ha relacionado con anomalías congénitas en el recién nacido, es la edad materna. Las edades extremas, como la adolescencia y las

mujeres mayores de 35 años, representan un factor de riesgo para desenlaces adversos, tanto maternos como fetales. Es usual que las adolescentes se enfrenten a situaciones difíciles, como el bajo nivel socioeconómico, el inadecuado control prenatal y los cuidados ineficientes al momento del parto (13). Las mujeres mayores de 35 años presentan una mayor propensión a presentar trastornos hipertensivos, diabetes gestacional, complicaciones hemorrágicas, mayor incidencia de cesáreas, e hijos con bajo peso al nacer y trastornos congénitos, como el síndrome de Down (14,15). Algunos factores paternos, como la edad, también se han asociado a enfermedades como autismo, esquizofrenia, defectos cardíacos, atresia esofágica y anomalías cromosómicas como el síndrome de Down, siendo el riesgo mayor cuando el padre tiene 45 años o más. El estrés psicosocial en el padre también ha mostrado tener un impacto negativo en las futuras generaciones, y el consumo de alcohol de los progenitores puede resultar en bajo peso al nacer, trastornos cognitivos y del aprendizaje (16).

Durante la Jornada, se reconoció el estudio de la placenta como un área de gran interés, con perspectivas importantes sobre los resultados derivados de su investigación. En la actualidad, se sabe que la placenta es el órgano más importante para la comprensión de la vida intrauterina. La placenta es un órgano vital transitorio en el embarazo, y cualquier alteración que se presente durante la gestación se reflejará tanto en ella como en el feto. Incluso, se ha evidenciado que las alteraciones de la placenta podrían influir en la vida posnatal y tener impacto en enfermedades que se desarrollan durante la adultez, e incluso, pueden afectar a las futuras generaciones (17). No solo el desarrollo placentario tiene efecto a corto plazo en la salud de un individuo; hoy en día, se reconoce el papel de la epigenética dentro del proceso salud o enfermedad a largo plazo en las poblaciones humanas (18). Las alteraciones del desarrollo de la placenta se asocian con enfermedades como la preeclampsia y el retardo del crecimiento intrauterino (19,20).

La inadecuada invasión uterina trofoblástica, la alteración de las modificaciones en las arterias espirales y las anomalías en el desarrollo de las vellosidades coriónicas, hacen parte de la fisiopatología de la preeclampsia y del retardo del crecimiento intrauterino (21,22). Las condiciones medioambientales maternas pueden predisponer a enfermedades de su descendencia en la vida adulta mediante procesos epigenéticos y programación fetal; actualmente, se considera el periodo de los primeros mil días de vida (desde el útero hasta

los dos años de vida) como un periodo crítico para estos procesos. Durante la formación del blastocisto, pueden ocurrir alteraciones epigenéticas si la madre se ve expuesta a factores productores de estrés o condiciones medioambientales desfavorables, por lo que la madre debe procurar evitarlas con el fin de proteger a su hijo. En la vida adulta, la expresión génica aberrante se vincula con enfermedades complejas, como cáncer, diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad, síndrome metabólico, esquizofrenia y enfermedades autoinmunitarias (18,23).

La hipótesis de Barker relaciona la presencia de retardo del crecimiento intrauterino con enfermedades del adulto como trastornos cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares. Cuando una mujer gestante se ve expuesta a situaciones de mala nutrición, el feto puede sufrir una programación que genera un fenotipo ahorrador, es decir, se programa a esa persona para venir a un mundo en el que carecerá de los nutrientes necesarios para un adecuado desarrollo. No obstante, puede suceder lo contrario y este individuo adoptar estilos de vida con una excesiva ingestión de alimentos y poco gasto de energía (23).

Por otro lado, en nuestro país y durante el año 2015, las malformaciones congénitas fueron la primera causa de mortalidad infantil en menores de 5 años, sobre todo en el primer año de vida, seguidas de los trastornos respiratorios y la sepsis bacteriana (24). Se estima al menos el 7 % de todos los recién nacidos presenta algún tipo de alteración congénita, ya sea de origen cromosómico, genético, multifactorial o por agentes teratógenos (15).

Finalmente, durante la Jornada, también se revisó y presentó la actualidad en el diagnóstico prenatal, el cual clásicamente se ha hecho por medio de procedimientos invasivos que implican un riesgo para la madre y para el feto (25). Entre los métodos genéticos, los estudios de detección de ADN y ARN fetal en plasma materno han abierto el camino para la realización de procedimientos no invasivos y con menor riesgo. Son varias las ventajas que presenta el estudio de los ácidos nucleicos fetales libres en plasma materno, como el ADN fetal, que puede ser detectado desde la quinta semana de gestación y que ayudaría a la identificación temprana de anomalías del embarazo, antes que otros métodos convencionales como el ultrasonido, al actuar como un marcador en tiempo real de enfermedades del feto y de la madre (25). Por lo tanto, la detección y el estudio de los ácidos nucleicos fetales en el plasma materno, podrían ser útiles para la prevención,

el diagnóstico y el tratamiento de complicaciones asociadas a la gestación y, de esta forma, poder mitigar o evitar desenlaces fatales (25).

Discusión

Aproximadamente, 350.000 mujeres mueren en el mundo cada año por complicaciones asociadas al embarazo o al parto. Entre las causas más comunes se cuentan las complicaciones hemorrágicas, las alteraciones hipertensivas, la sepsis puerperal, el parto obstruido y el aborto en condiciones inseguras; claro está que dichas causas pueden variar entre países y regiones (26). En Colombia, los trastornos hipertensivos causan alrededor del 35 % de las muertes maternas, convirtiéndose en un problema de salud pública (19) y en uno de los temas frecuentes en el área de ginecoobstetricia, por su ocurrencia e impacto en la salud materna y del feto o recién nacido.

La medicina reproductiva, que en la última década ha presentado un gran desarrollo y sigue en constante innovación, va más allá de tratar problemas de fertilidad y del impacto que tiene sobre la salud de la madre y del recién nacido, a tratar temas como el síndrome de ovario poliquístico, que genera un impacto considerable en la salud de una mujer y que no solo involucra su salud reproductiva (27).

Considerando los avances que Colombia ha tenido en materia de mortalidad infantil y perinatal, así como en salud sexual y reproductiva, y los esfuerzos que aún quedan por realizar e implementar, en la VII Jornada del Instituto de Investigación en Nutrición, Genética y Metabolismo, se trataron los temas más relevantes por su frecuencia e impacto en la salud de la madre y de su producto gestacional.

Conclusiones

Cuando hablamos de salud materno-perinatal, hacemos referencia a un conjunto de factores que influyen en el desarrollo de la gestación y en la salud perinatal y posnatal del individuo en desarrollo. Queremos hacer énfasis en la importancia de llevar un estilo de vida saludable ya que, como se mencionó, puede tener un impacto importante en la vida propia y de nuestra descendencia.

Son muchos los esfuerzos que se hacen actualmente, tanto a nivel nacional como internacional, por reducir la morbimortalidad materna y perinatal, así como por mejorar su calidad de vida, en el marco de los objetivos

de desarrollo del milenio y los objetivos de desarrollo sostenible. Es necesario que, en todos los niveles de atención en salud y en la academia, generemos mayor consciencia de la relevancia que ha cobrado este tema dentro del campo de la medicina y contribuyamos a mejorar la salud de nuestra población. Entre dichos objetivos, con los cuales el país se comprometió, así como el compromiso actual del país con los objetivos de desarrollo sostenible se encuentran la disminución de la mortalidad infantil y la mejora de la salud materna con reducción de las tasas de mortalidad.

En este sentido, la Organización Mundial de la Salud ha planteado una estrategia mundial para la salud de las mujeres y los niños, haciendo un llamamiento a los diferentes actores para desempeñar un papel activo en esta propuesta. Es así como esta organización pide a las instituciones académicas y de investigación fomentar la investigación, fortalecer la red de académicos e investigadores, y divulgar los resultados de los estudios y de las mejores prácticas.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en este artículo.

Artículo de revisión a propósito de la VII Jornada del Instituto de Investigación en Nutrición, Genética y Metabolismo - Estudios Genéticos y Nutricionales en Salud Materno-Perinatal. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Referencias

- DeFranco D, Sowa G. The importance of basic science and research. Training for the next generation of physicians and physician scientists. *Mol Endocrinol*. 2014;28:1919-21.
- Palomo-Martínez A. La investigación en salud. *Gac Méd Méx*. 2012;148:580-5.
- Souza J, Widmer M, Gülmezoglu A, Lawrie T, Adejuyigbe E, Carroli G, et al. Maternal and perinatal health research priorities beyond 2015: An international survey and prioritization exercise. *Reprod Health*. 2014;11: 61-70
- Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de la salud de las mujeres y los niños. Nueva York, 2010. Fecha de consulta: septiembre 20 de 2016. Disponible en: http://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/201009_gswch_sp.pdf?ua=1.
- Cumbre de la Organización de las Naciones Unidas. Informe 2015. Objetivos del desarrollo del milenio. Nueva York: Organización de las Naciones Unidas; 2015.
- Herrera-Murgueitio JA, Herrera-Escobar P. Mortalidad materna evitable: meta del milenio como propósito nacional. *Monitor Estratégico*. 2014;6:4-9.
- Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021: La salud en Colombia la construyes tú. Fecha de consulta: 22 de septiembre de 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20Decenal%20-%20Documento%20en%20consulta%20para%20aprobaci%C3%B3n.pdf>.
- Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública. Mortalidad perinatal y neonatal tardía. Fecha de consulta: 5 de octubre de 2017. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Mortalidad%20perinatal%20y%20neonatal.pdf>.
- Sistema General de Seguridad Social en Salud. Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro. Bogotá: Colciencias, Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud; 2013.
- Narang A, Murki S. Research in neonatology: Need for introspection. *Indian Pediatr*. 2004;41:170-4.
- Departamento Nacional de Estadística. Estadísticas de salud. Nacimientos 2016. Fecha de consulta: 6 de octubre de 2017. Disponible en <http://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/nacimientos/nacimientos-2016>.
- Ministerio de Salud y Protección Social, Profamilia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud, 2015. Fecha de consulta: 26 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://profamilia.org.co/docs/ENDS%20%20TOMO%20I.pdf>.
- Darroch JE, Singh S, Woog V, Bankole A and Ashford LS. Research Gaps in Adolescent Sexual and Reproductive Health. Guttmacher Institute; 2016. Fecha de consulta: 25 de septiembre de 2016. Disponible en: <https://www.guttmacher.org/report/research-gaps-in-sexual-and-reproductive-health>.
- Lafaurie MM, Antolínez P. Una mirada de género al embarazo después de los 35 años: experiencias de mujeres atendidas por la red de salud de Bogotá, D.C. *Revista Colombiana de Enfermería*. 2014;9:95-107.
- Sistema General de Seguridad Social en Salud. Guía de práctica clínica para la detección de anomalías congénitas en el recién nacido. Bogotá: Colciencias, Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en salud; 2013.
- Day J, Savani S, Krempley B, Nguyen M, Kitlinska J. Influence of paternal preconception exposures on their offspring: Through epigenetics to phenotype. *Am J Stem Cells*. 2016;5:11-8.
- Olaya M. Lo que las placentas dicen, pero nadie quiere escuchar. *Univ Méd*. 2014;55:18-27.
- Castillo A. Establecimiento del epigenoma humano en el desarrollo intrauterino. *Latin American Journal of Human Genetics*. 2014;2:23-34.

19. Buitrago-Gutiérrez G, Castro-Sanguino A, Cifuentes-Borrero R, Ospino-Guzmán MP, Arévalo-Rodríguez I, Gómez-Sánchez PI. Guía de práctica clínica para el abordaje de las complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2013;64:289-326.
20. Asociación Española de Pediatría. Preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP. Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Segunda edición. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. Fecha de consulta: 26 de septiembre de 2016. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/16_1.pdf.
21. Maltepe E, Fisher S. Placenta: The forgotten organ. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2015;31:523-52.
22. Ilekis J, Tsilou E, Fisher S, Abrahams V, Soares M, Cross J, et al. Placental origins of adverse pregnancy outcomes: Potential molecular targets. An Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obst Gynecol.* 2016;215:S1-46.
23. García R, Ayala PA, Perdomo SP. Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev Cienc Salud.* 2012;10:59-71.
24. Así vamos en salud. Informe anual, 2015. Fecha de consulta: 8 de octubre de 2016. Disponible en: <http://www.asivamosensalud.org/publicaciones/informe-anual/informe-anual-2015>.
25. Ayala-Ramírez P, García-Robles R, Bernal J, Bermúdez M. Detección de ácidos nucleicos fetales en plasma materno: hacia un diagnóstico prenatal no invasivo. *Clín Invest Ginecol Obstet.* 2012;39:164-70.
26. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento del embarazo, parto o puerperio. Bogotá: Colciencias, Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en salud; 2013.
27. Alexandre-Benavent R, Simon C, Fauser B. Trends in clinical reproductive medicine research: 10 years of growth. *Fertil Steril.* 2015;104:131-7.