



Variables hemodinámicas de la rigidez arterial en embarazadas y su relación con bajo peso para la edad gestacional

Hemodynamic variables of arterial stiffness in pregnant women and their relationship with low weight for gestational age.

Ana María Flórez-Ríos,¹ Juliana Alzate-Giraldo,¹ John Jairo Zuleta-Tobón,² Liliana Isabel Gallego-Vélez,² Johana Ascuntar-Tello,³ Fabián Alberto Jaimes-Barragán^{3,4}

Resumen

OBJETIVO: Encontrar una variable materna de rigidez arterial y un punto de corte, con una sensibilidad mayor de 75% para los neonatos con bajo peso para la edad gestacional.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte, prospectivo, efectuado en una institución de salud de Medellín, Colombia, entre abril de 2017 y febrero de 2019. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 15 años, con embarazo ≤ 17 semanas. Criterios de exclusión: embarazadas con hipertensión arterial crónica, feto con malformaciones incompatibles con la vida, embarazo múltiple, negativa para participar o coexistencia de algún trastorno hipertensivo asociado con el embarazo. Se midieron: el índice de aumento aórtico, velocidad de onda de pulso y presión sistólica aórtica central durante el embarazo. Se evaluó su relación con el bajo peso para la edad gestacional al nacer. La discriminación de las variables con respecto al desenlace se hizo mediante el área bajo la curva (AUC-ROC); además, se utilizó el modelo de ecuaciones estimables generalizadas para la diferencia entre la “tasa de cambio” de las variables.

RESULTADOS: Se dio seguimiento a 1661 pacientes, de las que 18.1% correspondieron a embarazadas con neonatos con bajo peso para la edad gestacional. Al evaluar el área bajo la curva ROC de las variables de rigidez arterial, ninguno de los puntos de corte evaluados para cada una de las variables alcanzó la sensibilidad esperada.

CONCLUSIONES: Al parecer, las variables de rigidez arterial evaluadas no son una herramienta útil para predecir el riesgo de déficit de crecimiento fetal.

PALABRAS CLAVE: Rigidez arterial; neonatos; edad gestacional al nacimiento; mujeres embarazadas, hipertensión; trastorno hipertensivo; AUC ROC; Colombia.

Abstract

OBJECTIVE: To identify a maternal variable of arterial stiffness and a cut-off point that identifies neonates with low weight for gestational age, with a sensitivity > 75%.

MATERIALS AND METHODS: Prospective cohort study, in a health institution in Medellín (Colombia) between April 2017 and February 2019. Patients >15 years of age, with gestation ≤ 17 weeks were included. Pregnant women with chronic arterial hypertension, a fetus with malformations incompatible with life, multiple gestation, refusal to participate, or the development of a hypertensive disorder associated with pregnancy were excluded. The aortic enlargement index, pulse wave velocity, and central aortic systolic pressure were measured during pregnancy and their relationship with the presence of low weight for gestational age at birth was evaluated. The discrimination of the variables with respect to the outcome was carried out by means of the area under the curve (AUC ROC), in addition the model of generalized estimable equations was used for the difference between the “rate of change” of the variables.

¹ Residente de Ginecología y Obstetricia.

² Departamento de Ginecología y Obstetricia.

³ Grupo Académico de Epidemiología Clínica.

⁴ Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: julio 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Ana María Flórez Ríos
ana.florezr@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como: Flórez-Ríos AM, Alzate-Giraldo J, Zuleta-Tobón JJ, Gallego-Vélez LI, Ascuntar-Tello JA, Jaimes-Barragán FA. Variables hemodinámicas de la rigidez arterial en embarazadas y su relación con bajo peso para la edad gestacional. Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (1): 34-42. <https://doi.org/10.24245/gom.v89i1.4471>



RESULTS: After a loss of 6.4% of the pregnant women, the follow-up of 1661 patients was completed, of which 18.1% corresponded to pregnant women with neonates with low weight for gestational age. When evaluating the AUC-ROC of the arterial stiffness variables, none of the cut-off points evaluated for each of the variables reached the expected sensitivity.

CONCLUSION: The variables of arterial stiffness evaluated seem not to be a useful tool to predict the risk of fetal growth deficit.

KEYWORDS: Arterial stiffness; Neonates; Gestational age at birth; Pregnant women; Hypertension; Hypertensive disorder; AUC ROC, Colombia.

ANTECEDENTES

El déficit de crecimiento fetal afecta a 10% de los embarazos, representa un problema de salud pública y se asocia con mayor riesgo de enfermedad perinatal y en la edad adulta.¹ Cuando se practican intervenciones (administración de ácido acetil salicílico y determinación de la necesidad de seguimiento ecográfico estrecho para definir la edad gestacional óptima para el nacimiento) la predicción, prevención, vigilancia y tratamiento adecuados de estos trastornos se asocia con mejoría de los desenlaces.^{2,3,4}

En la actualidad se carece de herramientas predictivas, suficientemente sensibles y específicas, para detectar la restricción del crecimiento fetal.⁵ La combinación de factores de riesgo materno⁶ tiene una capacidad de detección de 21%, con una proporción de falsos positivos de 34%.^{7,8} La altura uterina tiene valor limitado en la predicción de estos trastornos, pues su utilidad se da en edades gestacionales avanzadas, con sensibilidad de 47%.⁹ El cálculo del peso fetal por ecografía predice con más exactitud el peso al nacer y sus alteraciones;¹⁰ sin embargo, suele identificar fetos ya enfermos. Se ha encontrado relación entre el Doppler de arterias uterinas y

la restricción del crecimiento fetal, pero no es un marcador confiable para definir una categoría de riesgo;⁵ su valor predictivo positivo es de solo 15-23.9%, con una tasa de falsos positivos de 36%.⁷ Algunos marcadores bioquímicos se han relacionado con bajo peso para la edad gestacional; sin embargo, la frecuencia de detección de marcadores agrupados es tan solo de 30%, con una proporción de falsos positivos de 42%.⁷

Los estudios recientes sugieren que la rigidez arterial, evaluada de forma no invasiva mediante el análisis del índice de aumento aórtico (Iax), la velocidad de onda de pulso (VOP) y la presión sistólica aórtica central (PAC), podría tener relación con los trastornos del crecimiento fetal.^{11,12}

La placentación anormal, asociada con preeclampsia y restricción del crecimiento fetal, puede estar relacionada con enfermedad cardiovascular preexistente o invasión trofoblástica anormal, lo que conduce a isquemia placentaria y liberación de factores inflamatorios, que activan y dañan las células endoteliales; esto pudiera verse reflejado en aumento de la rigidez arterial.¹²

El interés en identificar una variable de rigidez arterial, que pudiera predecir neonatos con

bajo peso para la edad gestacional, surge de la similitud fisiopatológica entre los trastornos del crecimiento fetal e hipertensivos asociados con el embarazo y el daño endotelial que sufren las pacientes con enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial y la diabetes. En éstas, el tipo de variables parece asociarse de manera más consistente con eventos cardiovasculares futuros que la misma presión arterial.¹¹

No se dispone de estudios que determinen estas mediciones de rigidez arterial en población latina, ni que evalúen los cambios de estas variables a lo largo del embarazo y su relación con la restricción del crecimiento fetal no asociado con trastornos hipertensivos. El objetivo de este estudio fue: identificar una variable materna de rigidez arterial y un punto de corte con una sensibilidad mayor de 75% para los neonatos con bajo peso para la edad gestacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, prospectivo, efectuado en una institución de salud de Medellín, Colombia, entre abril de 2017 y febrero de 2019. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 15 años, con embarazo ≤ 17 semanas. Criterios de exclusión: embarazadas con hipertensión arterial crónica, feto con malformaciones incompatibles con la vida, embarazo múltiple, negativa para participar o coexistencia de algún trastorno hipertensivo asociado con el embarazo. Se midieron: el índice de aumento aórtico, velocidad de onda de pulso y presión sistólica aórtica central durante el embarazo. Se evaluó su relación con el bajo peso y las semanas de embarazo al nacimiento. La discriminación de las variables, con respecto al desenlace, se hizo mediante el área bajo la curva (AUC-ROC); además, se utilizó el modelo de ecuaciones estimables generalizadas para la diferencia entre la “tasa de cambio” de las variables.

El seguimiento permaneció hasta octubre de 2019, momento en que tuvo lugar el parto de la última paciente. Para la medición de las variables de rigidez arterial se utilizó el equipo Arteriograph® (TensioMed, Budapest-Hungría, Ltd.)

Las variables hemodinámicas de rigidez arterial evaluadas fueron:

1. *Índice de aumento aórtico (Iax)*: es directamente proporcional al tono de las pequeñas arterias y arteriolas y se define como la diferencia entre las amplitudes de la onda sistólica resistente e incidente, dividida entre la presión del pulso y multiplicada por 100. Se expresa en porcentaje.¹³
2. *Velocidad de onda de pulso (VOP)*: es la rapidez con que se desplaza la onda a lo largo del sistema arterial e informa de la rigidez de la aorta. Se mide en metros por segundo.¹⁴
3. *Presión arterial central (PAC)*: es la presión arterial en la raíz aórtica o al inicio de la subclavia izquierda, se expresa en mmHg.¹³

El desenlace de bajo peso para la edad gestacional se definió como peso al nacer menor al percentil 10, según las tablas de Hadlock.¹⁵ Esta es la tabla de referencia recomendada en las guías nacionales y usada en nuestro medio para el seguimiento del crecimiento fetal; al ser una tabla construida con datos ecográficos, refleja un patrón de crecimiento ideal.¹⁶

El ingreso de las pacientes al estudio estuvo a cargo de dos auxiliares de enfermería capacitadas que llevaron a cabo la entrevista y medición de las variables clínicas y de rigidez arterial durante el seguimiento. Las mediciones se efectuaron al ingreso, cuando tenían 17 semanas o menos de embarazo, entre la semana 17 + 1 y 26 + 6, entre



la semana 27 y 35 + 6 y posterior a la semana 36. Los desenlaces y diagnóstico final se tomaron de la historia clínica de las instituciones donde se atendieron los partos. Se estandarizó la medición de la siguiente manera: paciente en decúbito lateral izquierdo, en un ambiente con temperatura alrededor de 22 °C, sin situaciones de estrés y con un reposo previo mínimo 5 minutos. Todas las mediciones se hicieron en el brazo derecho; la calidad de la medición se determinó mediante la desviación estándar de la velocidad de onda de pulso y en los casos donde los valores fueron ≥ 0.7 metros por segundo, se repitió la medición con un máximo de 3 intentos. Cuando no se consiguió una desviación estándar menor de 0.7 se citó a la paciente en una fecha posterior.

Para el control de sesgos, los resultados de las mediciones se almacenaron en la base de datos del equipo Arteriograph. Ni las pacientes, ni el personal de salud que atendió a las embarazadas, ni los investigadores, tuvieron conocimiento de los desenlaces de las variables de rigidez arterial durante el proceso de recolección de datos.

En cuanto al tamaño de muestra, para el estudio original se estimó en 1200 mujeres. Para el estudio actual, a partir de la bibliografía, se presumía la exclusión de 4.6 a 9.2% que tuvieran trastornos hipertensivos asociados con el embarazo. Se esperaba que 10% de ellas tuvieran neonatos con bajo peso para la edad gestacional; es decir, entre 114 y 109 mujeres con este desenlace. Con estas estimaciones, este estudio tendría una precisión de 2.3% para detectar una sensibilidad de, al menos, 75%, con un nivel de confianza de 95%.

La discriminación de las variables hemodinámicas, con respecto al desenlace, se determinó por medio del análisis del área bajo la curva de características operativas del receptor (AUC-ROC). Los valores cercanos a 1 son equivalentes a una discriminación perfecta y los valores cercanos a

0.5 son equivalentes a una discriminación dada por el azar.

La sensibilidad corresponde al porcentaje de neonatos con bajo peso para la edad gestacional que se captaron con el desenlace anormal, según la variable hemodinámica elegida y el punto de corte seleccionado. La especificidad se refiere al porcentaje de desenlaces normales, según la variable hemodinámica elegida y el punto de corte seleccionado, en los que realmente hay neonatos sin bajo peso para la edad gestacional.

La diferencia entre las “tasas de cambio” de las variables hemodinámicas en las madres de los neonatos con y sin bajo peso se estimó mediante un modelo de ecuaciones estimables generalizadas (GEE), asumiendo una correlación intercambiable entre las mediciones repetidas y una pérdida al azar en caso de valores faltantes.

Todos los análisis se procesaron en el programa Stata V.14.0. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la empresa promotora de salud SURA, la Universidad de Antioquia y las instituciones donde se atendió la finalización del embarazo.

RESULTADOS

Se reunieron 2478 participantes y se excluyeron 704 (28.4%); de las 1774 restantes, 3.6% (n = 64) tuvieron aborto espontáneo y 2.8% (n = 50) no completaron el seguimiento. Al finalizar el estudio se analizaron datos de 1661 embarazadas (**Figura 1**). La totalidad de la población evaluada pertenece al régimen contributivo y no hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto al IMC, edad de la madre, semanas de embarazo al momento de su finalización y vía de ésta. **Cuadro 1**

En las mediciones de las variables de rigidez arterial se detectaron valores faltantes en la segunda

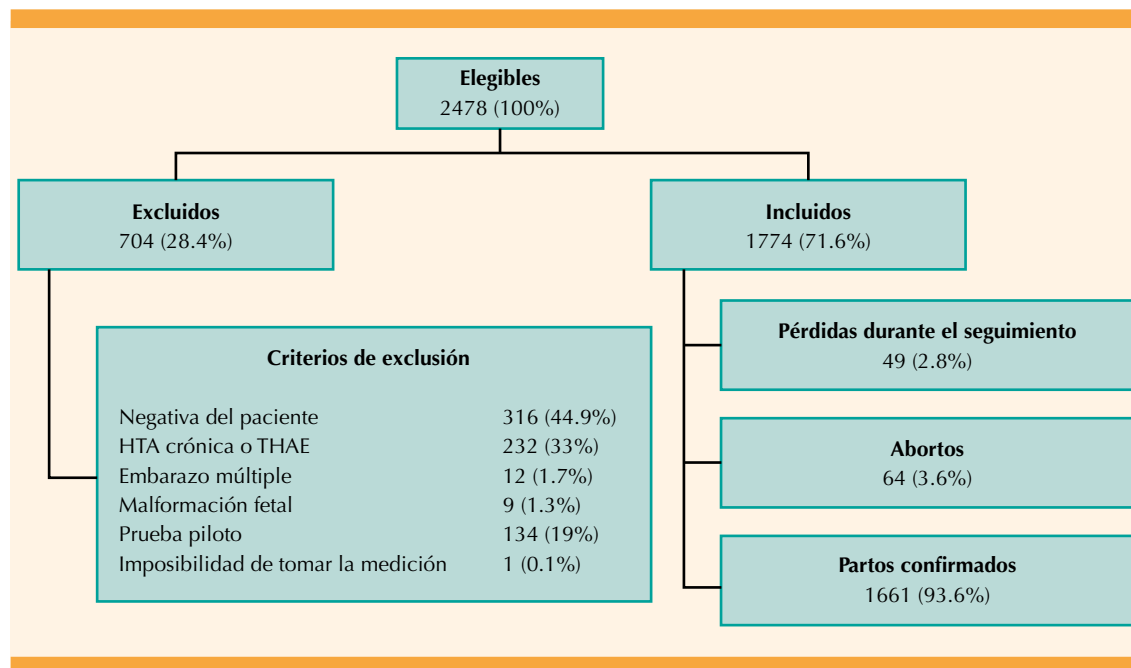


Figura 1. Población de estudio.

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de las pacientes con neonatos con y sin bajo peso para la edad gestacional por tablas de Hadlock

Característica	Total 1661 (100%)	Neonatos sin bajo peso 1361 (81.9%)	Neonatos con bajo peso 300 (18.1%)
Edad de la madre (años)	27 (23-31)	27 (23-31)	26 (23-31)
IMC (kg/m ²)	24.7 (22.3-27.5)	24.8 (22.3-27.5)	24.0 (21.9-26.8)
Raza negra	36 (2.2%)	28 (2.1%)	8 (2.7%)
Antecedente de tabaquismo	201 (12.1%)	174 (12.8%)	27 (9.0%)
Tabaquismo gestacional (n=201)	25 (12.4%)	21 (12.1%)	4 (14.8%)
Sustancias psicoactivas	20 (1.2%)	15 (1.1%)	5 (1.7%)
Diabetes mellitus pregestacional	11 (0.7%)	9 (0.7%)	2 (0.7%)
Enfermedad reumática	8 (0.5%)	4 (0.3%)	4 (1.3%)
RCIU, abruptio u óbito en el embarazo previo	1 (0.1%)	0	1 (0.3%)
Antecedente de anemia	11 (0.7%)	11 (0.8%)	0
Antecedente de enfermedad tiroidea	166 (10.1%)	145 (10.7%)	21 (7.0%)
Semanas de embarazo a la finalización	39 (38-39)	38 (38-39)	39 (38-39)
Recién nacido de sexo masculino	867 (52.2%)	742 (54.5%)	125 (41.7%)
Parto	1135 (68.3%)	940 (69.1%)	195 (65.0%)



y tercera medición de 3 y 4%, respectivamente, consecuencia de la inasistencia de las pacientes y en la cuarta medición de 21% por inasistencia o por finalización del embarazo.

Del total de pacientes, 18% (n = 319) tuvieron neonatos con bajo peso para la edad gestacional. Al evaluar el área bajo la curva, la variable que mostró mejor sensibilidad fue la tercera medición del lax, con un porcentaje de clasificación correcta de 57.8% y AUC-ROC de 0.59 (IC95%: 0.55-0.63). Sin embargo, teniendo en cuenta el punto de corte con la mejor sensibilidad y especificidad, la máxima sensibilidad alcanzada fue 57.8%. Ninguna de las otras variables, en ninguna de las mediciones, mostró mejor rendimiento. **Cuadro 2**

Al evaluar la variación de las variables de rigidez arterial durante el embarazo, en el grupo de embarazadas con neonatos con bajo peso para la edad gestacional, se observaron valores

más altos en la variable lax durante las cuatro mediciones. Al comparar el porcentaje de reducción entre mediciones, se observó menor en embarazadas con neonatos con bajo peso para la edad gestacional, entre la primera y segunda medición (44.6 vs 48.6%), entre la primera y la tercera medición (55.4 vs 71.6%) y entre la primera y cuarta medición (40 vs 46.6%). La variable de la velocidad de onda de pulso tiene un comportamiento inverso y la presión sistólica aórtica central uno similar a la variable lax, pero con diferencias menos marcadas. **Figura 2**

Mediante el modelo de ecuaciones estimables generalizadas se consigue demostrar que en las embarazadas con neonatos con bajo peso para la edad gestacional hay un incremento promedio, significativo, en el lax entre cada medición de 1.8% (IC95%: 0.9-2.6) comparado con las embarazadas con neonatos sin bajo peso para la edad gestacional. Para las variables de la velocidad de onda de pulso y presión sistólica aórtica

Cuadro 2. Área bajo la curva (AUC-ROC) de las variables de rigidez arterial con el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad

Variable	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Clasificación correcta (%)	AUC-ROC (IC95%)
IAX					
1ª medición	12.3	54.0	53.9	53.9	0.55 (0.51-0.58)
2ª medición	6.5	52.9	52.9	52.9	0.54 (0.50-0.58)
3ª medición	4.6	57.8	57.8	57.8	0.59 (0.55-0.63)
4ª medición	6.9	54.3	54.0	54.1	0.56 (0.52-0.60)
VOP					
1ª medición	6.5	48.3	48.4	48.3	0.47 (0.44-0.51)
2ª medición	6.4	49.1	49.1	49.2	0.49 (0.46-0.53)
3ª medición	6.4	47.2	47.2	47.2	0.46 (0.43-0.50)
4ª medición	6.7	46.2	46.3	46.3	0.45 (0.42-0.49)
PAC					
1ª medición	91.4	53.3	53.4	53.4	0.53 (0.49-0.57)
2ª medición	87.6	50.9	50.8	50.8	0.52 (0.48-0.56)
3ª medición	89.0	53.6	53.6	53.6	0.53 (0.49-0.57)
4ª medición	93.9	50.2	50.1	50.1	0.51 (0.47-0.55)

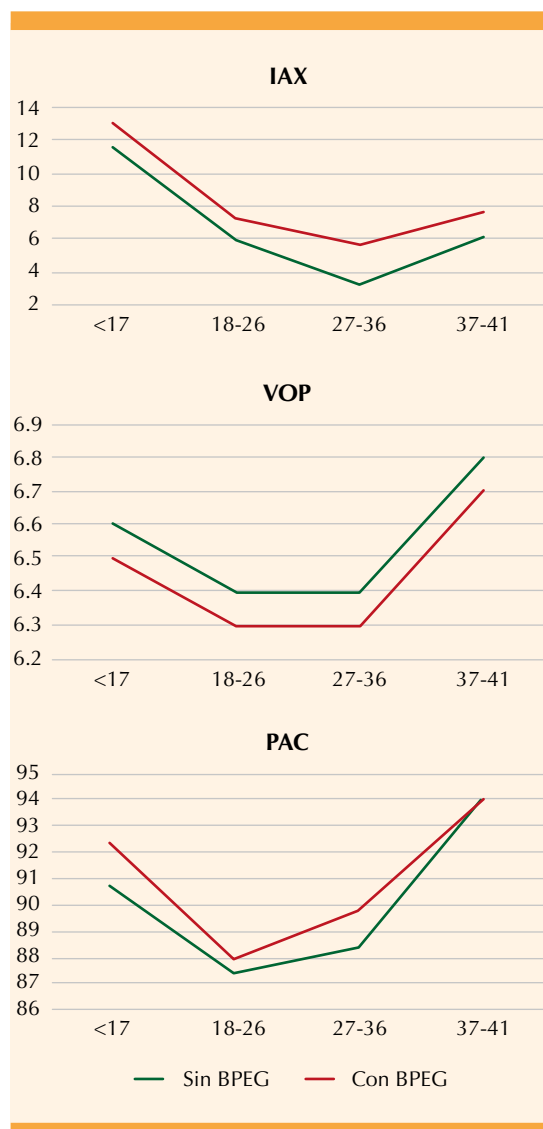


Figura 2. Cambios en las variables de rigidez arterial durante el embarazo de pacientes con neonatos con y sin bajo peso para la edad gestacional.

central no hubo diferencias estadísticamente significativas. **Cuadro 3**

DISCUSIÓN

Los resultados demuestran que ninguna de las variables de rigidez arterial evaluadas en los

diferentes momentos del embarazo tuvo un AUC-ROC mayor de 0.59, y la mejor sensibilidad obtenida no llegó a 75%. Como hallazgo adicional se encontró que en las embarazadas con neonatos con bajo peso para la edad gestacional se registró un incremento significativo promedio en el lax entre cada medición de 1.8%, comparado con el grupo control.

La revisión de la bibliografía al respecto reveló pocas publicaciones. Tomimatsu y su grupo¹¹ estudiaron una población japonesa que incluyó 41 embarazadas con hipertensión crónica, de las que 6 tuvieron neonatos con bajo peso para la edad gestacional, definido como menor al percentil 10 según el rango de referencia en población local. Por tonometría evaluaron la presión sistólica aórtica central, lax e lax-75 (medición del lax ajustada a una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto) entre las 26 y 32 semanas de embarazo usando el equipo SphygmoCor. Para el peso al nacer hicieron un análisis de regresión múltiple y como variables independientes el lax-75. La presión sistólica braquial, la altura de la madre, el tabaquismo, las semanas de embarazo al momento de la medición y la toma de tratamiento antihipertensivo, encontraron que el lax-75 fue el único determinante significativo para el peso neonatal (coef: -0.380 ; $p = 0.01$).¹¹ Estos resultados no son comparables con los de este estudio, pues la hipertensión arterial crónica fue uno de los criterios de exclusión y la medición de las variables de rigidez arterial se hizo por oscilometría.

Khalil y colaboradores midieron la velocidad de onda de pulso, lax e lax-75 con el equipo Arteriograph entre las semanas 11 y 13+6 en 6429 embarazadas.¹² Se registraron 335 neonatos con bajo peso para la edad gestacional sin preeclampsia asociada. El bajo peso para la edad gestacional se definió como el menor al percentil 5, según el rango de referencia de su población local. Después del análisis no mostraron dife-



Cuadro 3. Descripción de la medición de las variables de rigidez arterial durante el embarazo de pacientes con neonatos con y sin bajo peso para la edad gestacional, y la diferencia entre los dos grupos teniendo en cuenta las 4 mediciones

Variable hemodinámica	Neonatos sin bajo peso Mediana (RIQ)	Neonatos con bajo peso Mediana (RIQ)	Diferencia (coeficiente GEE (IC95 %))
IAX			
1ª medición	11.6 (6.9 – 17.1)	13.0 (8.1 – 19.5)	1.8 (0.9; 2.6)
2ª medición	6.0 (2.2 – 10.5)	7.2 (2.9 – 12.2)	
3ª medición	3.3 (-0.1 – 7.8)	5.7 (1.0 – 10.5)	
4ª medición	6.2 (1.7 – 11.4)	7.8 (3.1 – 14.3)	
VOP			
1ª medición	6.6 (6.1 – 7.1)	6.5 (6.0 – 7.0)	-0.1 (-0.2; 0.1)
2ª medición	6.4 (5.9 – 6.9)	6.3 (5.9 – 6.9)	
3ª medición	6.4 (6.0 – 7.1)	6.3 (5.9 – 6.8)	
4ª medición	6.8 (6.3 – 7.5)	6.7 (6.2 – 7.3)	
PAC			
1ª medición	90.7 (84.4 – 97.0)	92.3 (85.0 – 98.1)	0.9 (-0.02; 1.9)
2ª medición	87.4 (81.6 – 93.4)	87.9 (82.3 – 94.0)	
3ª medición	88.4 (82.7 – 94.5)	89.8 (83.6 – 94.7)	
4ª medición	94.0 (88.0 – 100.4)	94.0 (88.3 – 101.5)	

rencias estadísticamente significativas en lax-75 (1.03 vs 1.00 múltiplos de la mediana (MoM)), velocidad de onda de pulso (0.98 vs 1.00 MoM) ni presión sistólica aórtica central (1.01 vs 1.00 MoM), en comparación con las embarazadas del grupo control. Si bien estos resultados son consistentes con los de este estudio, las mediciones se efectuaron en diferentes momentos del embarazo y el estudio GROWTH no contó con la medición de lax-75.

Una consideración común para estos estudios es el origen multifactorial de los trastornos del crecimiento fetal. Esto dificulta la posibilidad de tener una única prueba que permita la identificación temprana del riesgo de neonatos con bajo peso para la edad gestacional, más aún cuando la medición de las variables de rigidez arterial evalúa solo la causa placentaria. Faltan datos respecto al comportamiento de las variables de rigidez arterial en relación con otras enfermedades mediadas por la placenta. Debe considerarse la importancia de estandarizar las mediciones e interpretación de estas variables en la población de embarazadas.

Limitaciones de la investigación: se trató de un estudio secundario; por tanto, los intervalos de edades gestacionales asignados para cada medición y las variables de rigidez arterial evaluadas fueron determinados para el estudio original. En cuanto a los criterios diagnósticos de trastornos hipertensivos definidos por la ACOG, no se excluyeron las pacientes clasificadas como hipertensas en las seis siguientes semanas posparto, pues el seguimiento de la cohorte se mantuvo hasta el parto. Además, el uso de la tabla de Hadlock como referencia puede llevar a un problema de aplicabilidad en nuestro medio porque el estudio con el que se construyó se efectuó en población estadounidense.¹⁵ Al aplicarla en población latina podría aumentar, falsamente, el porcentaje de neonatos con peso menor al percentil 10, pero que en realidad son constitucionalmente pequeños.

Como fortalezas del estudio están el tamaño de la muestra y la poca pérdida del seguimiento (menos de 7%), así como la determinación de varias mediciones a lo largo del embarazo, en comparación con los dos estudios mencionados.^{11,12}

CONCLUSIONES

Conforme a los resultados obtenidos en este estudio, en embarazadas latinas, sin trastornos hipertensivos y con las características basales de nuestras participantes, la medición de las variables de rigidez arterial no es una herramienta útil para predicción de neonatos con bajo peso para la edad gestacional.

Agradecimientos: A las pacientes, a la EPS SURA e IPS SURA (AMI San Diego Medellín), al personal a cargo del desarrollo del estudio ARTHE y todas las instituciones que permitieron el desarrollo de esta investigación.

Financiamiento: Este estudio se llevó a cabo con recursos de COLCIENCIAS (código 111574454956, convocatoria 744 de 2016), Universidad de Antioquia y el apoyo de Fundared Materna.

REFERENCIAS

- Unterscheider J, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208 (4): 290 e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.007>.
- McCowan LM, et al. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218 (2S): S855-S868. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.004>.
- Lausman A, et al. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012; 34 (1): 17-28. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35129-5](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35129-5).
- Osman MW, Mintu N, Eamonn B, Asma K, et al. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: findings of a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2018; 36 (5): 1005-14. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001664>.
- Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, Horhoianu IA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Medicine life*. 2014; 7 (2): 165-71.
- Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014; 36(2):86-98. <https://doi.org/10.1159/000357592>.
- Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, et al. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2011; 29 (2): 148-54. <https://doi.org/10.1159/000321694>.
- Rodriguez A, Tuuli MG, Odibo AO. First-, Second-, and Third-Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Clin Lab Med*. 2016; 36 (2): 331-51. [10.1016/j.clm.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.clm.2016.01.007).
- Pay ASD, Froen JF, Staff AC, Jacobson B. Symphysis-fundus measurement - the predictive value of a new reference curve. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2017; 137 (10): 717-20. [10.4045/tidsskr.16.1022](https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.1022).
- Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento del embarazo, parto o puerperio. 2013. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/Biblioteca-Digital/RIDE/INEC/IETS/Gu%C3%ADa.completa.Embarazo.Parto.2013.pdf>.
- Tomimatsu T, Fujime M, Kanayama T, et al. Abnormal pressure-wave reflection in pregnant women with chronic hypertension: association with maternal and fetal outcomes. *Hypertens Res*. 2014; 37 (11): 989-92. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.109>.
- Khalil A, Soder D, Syngelaki A, Akolekar R, et al. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestation in pregnancies delivering small for gestational age neonates. *Fetal Diagn Ther*. 2012; 32 (4): 231-8. <https://doi.org/10.1159/000339480>.
- Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010; 31 (19): 2338-50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>.
- Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK, et al. Computer assisted analysis of fetal age in the third trimester using multiple fetal growth parameters. *J Clin Ultrasound*. 1983; 11 (6): 313-6. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870110605>.
- Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, et al. The INTERGROWTH-21(st) fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218 (2S): S630-S40. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.011>.