

## Comprendiendo el cordón umbilical

Mercedes Olaya Contreras,<sup>1</sup> Jaime Eduardo Bernal<sup>2</sup>

### RESUMEN

Diferentes aspectos que determinan un resultado exitoso al final de la gestación han merecido ser analizados desde el punto de vista evolutivo y a la luz de la obstetricia y la perinatología. En este artículo analizamos la principal característica del cordón umbilical: la longitud, las fuerzas, que se cree, la determinan y sus repercusiones en la salud fetal y del recién nacido.

**Palabras clave:** mortinato, cordón umbilical, accidente del cordón umbilical, vasculopatía trombótica fetal.

Las múltiples variables que pueden afectar la salud del feto y el recién nacido han adquirido particular importancia en los últimos años, dado el interés por identificarlas y eventualmente, modificarlas.<sup>1-5</sup> El cordón umbilical es protagonista en el adecuado entendimiento inmunológico, nutricional y bioquímico entre madre e hijo.<sup>6</sup> El conocimiento del mismo y de su rol en la vida fetal, nos permitirá plantear estrategias que mejoren las posibilidades de bienestar para el nuevo ser. Las obstrucciones a la circulación dentro del cordón se reconocen ahora como responsables de trastornos neurológicos, problemas en la adaptación neonatal y muerte fetal y neonatal.<sup>7-10</sup>

<sup>1</sup> Médica Patóloga Perinatal. Profesora asistente. Pontificia Universidad Javeriana- Hospital Universitario San Ignacio.

<sup>2</sup> Médico genetista. Profesor titular. Pontificia Universidad Javeriana-Instituto de Genética Humana.

Correspondencia: Dra. Mercedes Olaya Contreras. Médica Patóloga Perinatal. Profesora asistente. Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio. Correo electrónico: olaya.m@javeriana.edu.co

Recibido: abril 2013.  
Aceptado: junio 2013.

Este artículo debe citarse como: Olaya-Contreras M, Bernal JE. Comprendiendo el cordón umbilical. *Patología Rev Latinoam* 2013;51:200-205.

[www.revistapatologia.com](http://www.revistapatologia.com)

### ABSTRACT

A number of factors which play essential roles in bringing gestation to a successful outcome merit analysis from evolutionary, obstetric and perinatology perspectives. We analyze the most important feature of the umbilical cord, its length, its repercussions in fetal health and in the newborn, as well as elements that are believed to determine umbilical cord length.

**Key words:** stillbirth, umbilical cord, cord accident; fetal thrombotic vasculopathy.

La reproducción es uno de los elementos más importantes de la evolución y el papel del cordón umbilical tiene muchas características de interés ya que se ha conservado durante aproximadamente 125 millones de años<sup>11</sup> cuando surgieron los mamíferos placentados; las placentas se adaptan a las necesidades de las especies, tanto como el cordón,<sup>12</sup> ayudando a soportar la vida intrauterina, manejando flujos inconstantes, pulsátiles, diferentes densidades sanguíneas, varias presiones exteriores, sin tener su propia innervación. En él puede variar el calibre de los vasos que lo componen e incluso su número y longitud, sin que deba afectarse por ello en lo posible, la nutrición y oxigenación fetal.

En este artículo reflexionamos sobre algunos aspectos que hasta hoy, se relacionan con la longitud, la cual es el factor más importante entre las alteraciones que puede presentar el cordón umbilical.

### ESTADO DEL ARTE

La mortalidad materna y fetal hacen parte de los principales criterios de evaluación de la salud de un país.<sup>13</sup> Las muertes infantiles y las perinatales son consideradas indicadores universales tanto de condiciones de vida, como de la calidad y acceso a los servicios de salud.<sup>9,14</sup> Además de la influencia de la salud fetal en la mortalidad perinatal, es de señalar que gran parte de las discapacidades de origen neurológico, son atribuibles a complicaciones periparto.<sup>15</sup>

Estas complicaciones fetales pueden ser debidas a enfermedades maternas tales como preeclampsia, diabetes gestacional y trombofilias;<sup>16-18</sup> otras etiologías están dadas por infecciones, alteraciones del cordón umbilical, malformaciones fetales y cromosomopatías.<sup>17</sup>

Desglosando las alteraciones del cordón umbilical, se considera que son causa de alrededor del 35% de los abortos espontáneos;<sup>19</sup> el compromiso de la circulación fetal es sospechado en al menos el 20% de las autopsias de mortinatos<sup>7,9</sup> y los accidentes del cordón umbilical son la principal causa de anoxia intrauterina con 28.8%.<sup>20</sup>

Esto es comprensible si se recuerda que el cordón umbilical es el protagonista de la regulación del paso, no sólo de nutrientes y oxígeno, sino de todas las moléculas que permiten la comunicación materno-fetal.<sup>21,22</sup> Las graves repercusiones de las alteraciones en este mecanismo se ven reflejadas en muerte perinatal, serias complicaciones neurológicas y alteraciones en la adaptación neonatal.<sup>23</sup>

Dentro de las alteraciones que puede presentar el cordón, la longitud anormal es considerada un factor principal que predispone a complicaciones periparto, tales como enrollamiento contrario (a la derecha), congestión, hemorragia intervellosa, eritrocitos nucleados circulantes, corangiosis, trombos en vasos de la circulación fetal, impregnación meconial, macrófagos en las membranas ovulares, hiperplasia de nudos sincitiales y otras alteraciones menores que pueden explicar la predisposición a complicaciones periparto.<sup>24</sup> Los cordones excesivamente largos ocurren en 4% a 6% de las placentas mientras que los cordones anormalmente cortos tienen una incidencia aproximada de 1% a 2%;<sup>25</sup> la categoría de cordones especialmente cortos, se refiere a los menores de 15 cm en embarazos a término. Da Vinci ya había observado que la longitud del cordón era semejante a la longitud total del bebé recién nacido.<sup>26</sup> La longitud del cordón umbilical promedio para fetos a término es de 55 cm;<sup>27</sup> se espera que el cordón umbilical mida entre 50 y 61 cm.

Se sabe que tanto si un cordón es corto como si es largo, con respecto a los valores definidos como normales para la edad, hay mayor riesgo de sufrir complicaciones obstétricas y/o perinatales,<sup>28</sup> como se expone a continuación:

#### **Complicaciones asociadas con cordones umbilicales cortos**

Los cordones menores de 32 cm en gestaciones a término, se consideran anormalmente cortos, lo que implica riesgo

incrementado de complicaciones en el parto y de alteraciones morfológicas del feto.<sup>27</sup>

Alteraciones neurológicas: Además de las malformaciones y de las complicaciones neonatales, el cordón umbilical corto y el especialmente corto, se asocian con complicaciones del sistema nervioso central<sup>29</sup> y bajo coeficiente intelectual.<sup>26</sup> No está definido cuál de las dos alteraciones fue la causa y cuál el efecto, o sea, no se sabe si es que un cordón es corto por la escasa movilidad de un feto enfermo o si porque el cordón es corto, el bebé pudo moverse poco y se afectó su desarrollo.<sup>26</sup>

Malformaciones fetales: Los cordones especialmente cortos tienen alta asociación con anomalías fetales, particularmente con defectos de la pared abdominal, deformidades de las extremidades y de la columna vertebral.<sup>27</sup> Gilbert-Barnes y colegas<sup>27</sup> dividieron los casos de cordón corto en grupos que ayudan a definir la etiología: Grupo I: cordón corto con bandas amnióticas, como en la secuencia ADAM con amputaciones diversas e inconstantes hendidas; grupo II: cordón corto con defecto de la pared abdominal: con cordones menores de 10 cm, cuerpo fetal “inclinado” como el llamado “Pleurosomo-schisi”<sup>30</sup> (apertura lateral del tronco)” y ausencia de extremidad; grupo III: cordón corto con severo defecto de cierre de la línea media, con onfalocele, ectopia cordis, extrofia vesical, labio y/o paladar hendido y defectos del tubo neural; grupo IV: cordón corto en gestación gemelar anormal; grupo V: cordón corto con desorden neuromuscular, artrogriposis y defectos de las extremidades; grupo VI: cordón corto con defecto de la pared abdominal y onfalocele. El “cordón umbilical corto” se considera que es frecuente en la secuencia de bandas amnióticas, el complejo Limb-body Wall, dídrome Nueva-Laxova, en el fenotipo Pena-Shoikeir y en la dermatopatía restrictiva; y ocasional en la secuencia disruptiva amnioplasia congénita y el síndrome de pterigio múltiple letal.<sup>31</sup>

Complicaciones obstétricas: La ruptura del cordón con separación del mismo de la placenta y subsecuente sangrado fetal importante, se asocia con pobre pronóstico neurológico y además con *abruptio placentae* por aumento de la tracción durante la fase de expulsivo;<sup>26</sup> igualmente puede asociarse también con inversión uterina, hematomas en el cordón y trastornos del descenso fetal durante el trabajo de parto.<sup>25,32</sup>

Complicaciones neonatales: Los niños con cordón corto suelen presentar bajo APGAR y estado fetal insatisfactorio.<sup>25</sup>

### Complicaciones asociadas con cordones umbilicales largos

Se habla de cordón largo, cuando es mayor del percentil 68.<sup>33</sup> Los cordones largos se han asociado con circulares, torsión, excesivo enrollamiento, enrollamiento a la derecha (enrollamiento contrario), nudos verdaderos, arteria única y trombosis.<sup>24,26,34</sup> En cordones largos y cuando hay presencia de nudos verdaderos, se ha observado mayor frecuencia de trombosis y de vasculopatía trombótica fetal.<sup>7</sup>

Vasculopatía trombótica fetal (FTV): La excesiva longitud de un cordón requiere mayor presión de perfusión ya que hay, teóricamente, mayor resistencia al flujo. Este efecto se correlaciona con los cambios histológicos tales como la evidencia de obstrucción del retorno venoso desde la placenta, observándose congestión en los capilares vellosos y trombosis en los mismos. La longitud por sí misma se relaciona con vasculopatía trombótica fetal,<sup>35</sup> una entidad que causa morbilidad fetal, poco conocida y por ello, poco diagnosticada, relacionada con muerte neonatal y fetal y también con pobre pronóstico neurológico en los niños afectados.<sup>36</sup> Esta complicación es producida por todas las patologías que afectan la perfusión fetal, incluyendo las tromboembólicas,<sup>37</sup> originadas en una coagulopatía fetal o en obstrucciones del cordón umbilical. El patrón de las trombosis refleja la localización de la obstrucción: cuando se observan en el plato corial o en las vellosidades madre, se infiere obstrucción en el cordón. Los factores predisponentes son los conocidos para todas las trombosis (tríada de Virchow), como son estasis, daño endotelial e hiperviscosidad sanguínea; por ello, los factores que reducen la velocidad del flujo sanguíneo se han asociado con esta entidad, como el hiperenrollamiento del cordón umbilical, circulares del cordón en cuello o en otra áreas del cuerpo, estrecheces en el calibre del cordón [Roberts] e inserciones anormales del cordón en la placenta, como velamentosa o marginal. Otros factores, como las condiciones uterinas también se han implicado, tales como el oligoamnios y anomalías anatómicas del útero ya que predisponen a compresiones del cordón contra el cuerpo fetal o contra el útero.<sup>38</sup> Así mismo la mionecrosis secundaria a la presencia de meconio, migración leucocitaria en corioamnionitis, daño secundario a inflamación crónica en villitis<sup>37</sup> predisponen a trombosis por alteración endotelial. Condiciones de hiperviscosidad pueden verse en diabetes y reacciones leucemoides maternas.<sup>39</sup>

Hipertrofia y cardiomegalia: Alteraciones cardíacas fetales también han sido reportadas en niños con cordón umbilical largo.<sup>26,40</sup>

Hipoxia intrauterina: Signos de hipoxia intrauterina son vistos con mayor frecuencia en placentas que tienen cordones umbilicales largos, tales como corangiosis y eritrocitos nucleados circulantes.<sup>34</sup>

Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU): El cordón umbilical largo por sí mismo se ha reportado asociado con RCIU y también en los casos en que es funcionalmente corto como cuando presenta nudo verdadero o cuando está hiperenrollado.<sup>25</sup>

Alteraciones neurológicas: Cambios cerebrales degenerativos han sido implicados en casos de cordón umbilical largo, con aumento de estudios iconográficos alterados, daño neurológico y pobre pronóstico fetal.<sup>26</sup> Dentro de los daños neurológicos evaluados están la hemorragia intraventricular o de la matriz germinal, la gliosis o necrosis de la sustancia blanca y la necrosis neuronal.<sup>41</sup> Las complicaciones neurológicas confluyen en la FTV.<sup>15,42</sup>

Muerte fetal: En autopsias sin causa aparente, con frecuencia el único hallazgo puede ser la longitud anormal del cordón umbilical [Baergen sem].

Trastornos de la coagulación fetal: Se han visto alteraciones de coagulación fetal asociadas con cordón largo, algunas en el campo de la FTV.<sup>26</sup>

Otras complicaciones neonatales: Los fetos con cordones umbilicales largos pueden presentar estado fetal insatisfactorio.

Otras complicaciones obstétricas: Los cordones largos más frecuentemente pueden presentar prolapsos del cordón, nudos verdaderos del cordón, excesivo enrollamiento y constricciones o estrecheces.

### Hipótesis sobre los determinantes de la longitud del cordón umbilical

Las hipótesis sobre la etiología de la longitud del cordón umbilical son variadas aunque no muchas:

Movilidad fetal: Persistentemente la longitud ha sido relacionada con la movilidad fetal; cuando ha habido condiciones uterinas que limitan la movilidad fetal, tales como anomalías en la morfología del útero, gestaciones ectópicas, embarazos gemelares o bandas amnióticas; o cuando hay limitación de la movilidad por alteraciones fetales como condiciones neurológicas, musculares o displasias esqueléticas, aparecen cordones

cortos. Se ha implicado también la baja movilidad fetal presentada en trastornos cromosómicos como la trisomía 21, para su asociación con cordones umbilicales cortos.<sup>25</sup> Los experimentos en animales a quienes se les redujo la movilidad intrauterina por fuerza mecánica o mediante drogas, desarrollaron cordones cortos.<sup>43,44</sup> Por otra parte, en seguimiento hecho a niños nacidos con cordones largos, algunos autores encuentran asociación con el desarrollo de síndrome de déficit de atención e hiperactividad.<sup>26</sup> La movilidad fetal<sup>45,46</sup> se ha relacionado con la longitud y con el enrollamiento, esto relacionado con la sospecha de que la longitud depende de la tracción que se ejerza sobre el cordón durante el crecimiento.<sup>47</sup>

**Tamaño uterino-paridad:** Se ha sugerido que la multiparidad, especialmente por encima de dos hijos –punto crítico entre dos y tres hijos–, se asocia con cordones umbilicales largos, tal vez por el mayor tamaño uterino; esto está en concordancia con complicaciones propias de la multiparidad.<sup>24</sup>

**Componente genético:** Se ha sugerido un componente genético, por que después de una gestación con cordón umbilical largo, hay una mayor probabilidad de tener un cordón largo en la gestación siguiente.<sup>26,40</sup> Además se vio en el estudio de De Silva,<sup>40</sup> que los gemelos monocigotos tienen longitudes umbilicales más semejantes entre sí, en comparación con los gemelos dicigotos. Además, los fetos masculinos tienden a tener cordones más largos que los fetos femeninos.<sup>25</sup>

**Componente epigenético:** Cordón largo es uno de los signos de diagnóstico prenatal de síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS).<sup>48</sup> La región impresa en el cromosoma 11 en humanos (11p15.5) se ha detectado como el sitio donde se regula el mayor factor de crecimiento fetal, IGF-II (factor de crecimiento semejante a la insulina II).<sup>49</sup> Este gen, con impresión paterna propende por el crecimiento fetal. Está regulado por activadores y silenciadores cercanos en la secuencia y por reguladores del gen materno H19, que es siempre el que se expresa y está controlado epigenéticamente. El H19 por sí mismo, no codifica alguna proteína, pero su RNA inhibe la traducción del RNA de IGF-II;<sup>50</sup> el hecho de que sean genes con impresión (imprinting), los hace funcionalmente haploides, su expresión no ocurre al azar y depende de cuál de los padres dio origen a cada alelo;<sup>51</sup> entonces, estos genes impresos expresan el alelo del padre o de la madre en cada generación, con un patrón predeterminado en cada especie. Durante

la gametogénesis el locus impreso es diferencialmente marcado y estas marcas no se borran durante la ola de desmetilación que ocurre después de la fertilización. La impresión en mamíferos es esencial para la viabilidad. El síndrome de sobrecrecimiento fetal, el complejo BWS, representa una expresión de las alteraciones genéticas y epigenéticas que se presentan en la región que regula esta área del cromosoma 11. El mayor subgrupo molecular del BWS, aproximadamente 60% de los pacientes tienen un error epigenético en uno o en dos centros de impresión en 11p15, lo que conduce a sobrecrecimiento pre y postnatal diagnosticado como BWS.<sup>50</sup>

Al cordón lo influyen también, al parecer, características del feto como su sexo y su actividad. Así mismo los cambios cromosómicos afectan indudablemente las características del cordón umbilical. Finalmente, cambios epigenéticos dependientes de modificaciones en el temprano estado pre-implantación, pueden alterar su longitud por el predominio de los genes paternos que pretenden siempre un mayor crecimiento del feto, el cual es exagerado cuando se pierde la regulación de la contraparte materna, encargada de moderar un crecimiento.<sup>52</sup> Esta lucha entre los genes maternos y paternos con impresión ha sido importante en la evolución y ahora reconocida en algunas complicaciones de la gestación.<sup>53</sup>

A pesar de la importancia de la longitud del cordón umbilical, datos del ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas), mostraron en 61.820 nacimientos de América Latina entre 2005 y 2011, sólo 6.210 (10%) tenían consignado los datos de la longitud del cordón umbilical, ninguno colombiano.<sup>54</sup>

## CONCLUSIÓN

La evidente importancia evolutiva, fisiológica y patológica que exhibe el cordón umbilical, lo hacen protagonista de la investigación actual y blanco de la salud materno-fetal y del adulto. Los factores que determinan las alteraciones en la morfología y en el funcionamiento del cordón umbilical, son desconocidos, pese a su antigüedad y expansión en las especies. El factor más relacionado con complicaciones, es la longitud del cordón umbilical, cuyos determinantes evolutivos y en cada gestación en particular, se ignoran. Las hipótesis planteadas hasta el momento no están ampliamente aceptadas ni tienen respuestas moleculares o fisiopatológicas. El entendimiento de este desarrollo puede

eventualmente modificar el curso de varias enfermedades preponderantes.

### Agradecimiento

Agradecemos a todos los miembros del ECLAMC, especialmente en la sede CEMIC, Buenos Aires, así como a los médicos de toda América Latina que participan en la recolección de los datos sobre las malformaciones en recién nacidos y a las madres participantes en el estudio. A la Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio e Instituto de Genética Humana, por su apoyo en las investigaciones alrededor del cordón umbilical.

### REFERENCIAS

- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;4;105(44):17046-9
- Nilsson PM, Holmång A. Developmental origins of adult disease: an introduction. *J Intern Med* 2007;261(5):410-11.
- Belkacemi L, Nelson DM, Desai M, Ross MG. Maternal under-nutrition influences placental-fetal development. *Biol Reprod* 2010;83(3):325-31
- Gicquel C, El-Osta A, Le Bouc Y. Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(1):1-16.
- Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003Sep22;110 Suppl 1:S99-107.
- Wang Y, Zhao S. Placental Blood Circulation. In: Wang Y, Zhao S. *Vascular Biology of the Placenta*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2010;3-11.
- Tantbirojn P, Saleemuddin A, Sirois K, Crum C, Boyd T, et al. Gross abnormalities of the umbilical cord: Related placental histology and clinical significance. *Placenta* 2009;30(12):1083-8
- Hargitai B, Marton T, Cox PM. Best practice no 178. Examination of the human placenta. *J Clin Pathol* 2004;57(8):785-92.
- Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(2):134-8
- Chang KT. Pathological examination of the placenta: raison d'être, clinical relevance and medicolegal utility. *Singapore Med J* 2009;50(12):1123-33.
- Ji Q, Luo ZX, Yuan CX, Wible JR, Zhang JP, Georgi JA. The earliest known eutherian mammal. *Nature* 2002;416(6883):816-22.
- Benirschke K. Comparative placentation. Consultado en marzo de 2012: <http://placentation.ucsd.edu/homefs.html>
- <http://www.who.int/healthinfo/statistics/indneonatalmortality/en/> Consultado en nov de 2012
- <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:M4jPRHbesqJ:www.indexmundi.com/g/r.aspx%3Fv%3D29%26l%3Des+mortalidad+infantil+por+países&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=co>, consultado en noviembre de 2012
- Redline RW. Clinical and pathological umbilical cord abnormalities in fetal thrombotic vasculopathy. *Hum Pathol* 2004;35:1494-8.
- Ogunyemi D, Jackson U, Buyske S, Risk A. Clinical and pathologic correlates of stillbirths in a single institution. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:722-8.
- Pinar H, Carpenter M. Placenta and umbilical cord abnormalities seen with stillbirth. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(3):656-72.
- García-Robles R, Ayala-Ramírez P, Espinosa A, Olaya-C M, Rojas JD, Bermúdez M, Bernal JE. Alteration of placental haemostatic mechanisms in idiopathic intrauterine growth restriction (alteracion de los mecanismos hemostaticos de la placenta en RCIU idiopatico). *Universitas Scientiarum*, 2012;17(2):179-88.
- Blackburn W. Umbilical cord. In: Stevenson RE, Hall JG. *Human malformation and related anomalies*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press, 2006;1413-1495
- Collins JH, Collins CL, Collins CC. Silent risk - Issues about the Human Umbilical Cord. *Umbilical cord accidents 2010*. <http://www.preginst.com/pucp.html> consultado noviembre de 2012
- Donlon CR, Furdon SA, Clark DA. Look before you clamp: delivery room examination of the umbilical cord. *Adv Neonatal Care* 2002;2(1):19-26.
- Ferguson VL, Dodson RB. Bioengineering aspects of the umbilical cord. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144 Suppl 1:S108-13.
- Collins JH. Umbilical cord accidents: human studies. *Semin Perinatol* 2002;26:79-82.
- Stefos T, Sotiriadis A, Vasilios D, Tsirkas P, Korkontzelos I, et al. Umbilical cord length and parity-the Greek experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107(1):41-4.
- Baergen RN. Pathology of the Umbilical Cord in Baergen RN. *Manual of and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta* New York, New York: Springfield, 2005;249-276.
- Baergen R. Cord abnormalities, structural lesions, and cord "accidents". *Semin Diagn Pathol* 2007;24(1):23-32.
- Frias J, Gilbert-Barness E. Disruptions. In: Gilbert-Barness E. *Potter's pathology of the fetus, infant and child*. 2<sup>nd</sup> ed. Vol 1. Mosby Elsevier, 2007;135-212.
- Benirschke K, Burton G, Baergen R. Anatomy and pathology of the umbilical cord. In: Benirschke K, Burton G, Baergen R. *Pathology of the human placenta*. 6<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer, 2012;309-76.
- Gilbert-Barness E, Drut RM, Drut R, Grange DK, Opitz JM. Developmental abnormalities resulting in short umbilical cord. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1993;29(1):113-40.
- Brantberg A. Fetal and perinatal implications of anomalies in the gastrointestinal tract and the abdominal wall. Thesis for the degree of doctor medicinae. Trondheim, June 2007, consultado en noviembre de 2012. [http://www.nfog.org/theses/Brantberg%20\\_Anne.pdf](http://www.nfog.org/theses/Brantberg%20_Anne.pdf),
- Smith D, Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of human malformation*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2006;865-939.
- Keriakos R, Smriti R. A case series—managing major postpartum haemorrhage following acute uterine inversion with rusch balloon catheter. *ultant Obstetrician, Cons, et al. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Critical Care Volume 2011, Article ID 541479, 1- 3.*

33. Martin de Llano J, Fuertes G, Torró I, García C, Fayos J, Lurbe E. Birth weight and characteristics of endothelial and smooth muscle cell cultures from human umbilical cord vessels. *J Transl Med* 2009;7:30.
34. Baergen RN, Malicki D, Behling C, et al. Morbidity, mortality, and placental pathology in excessively long umbilical cords: retrospective study. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4(2):414-153.
35. Taweevisit M, Thorner PS. Massive fetal thrombotic vasculopathy associated with excessively long umbilical cord and fetal demise: case report and literature review. *Pediatr Dev Pathol* 2010;13(2):112-5.
36. McDonald D, Kelehan P, Mcmenamin J, Gorman W, Madden D, Tobbia I, Mooney E. Placental fetal thrombotic vasculopathy is associated with neonatal encephalopathy. *Hum Pathol* 2004;35(7):875-80.
37. Roberts DJ. Placental pathology, a survival guide. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(4):641-51.
38. Boyd TK, Redline RW. Pathology of the placenta In: Gilbert-Barness E. *Potter's pathology of the fetus, infant and child*. 2<sup>nd</sup> ed. Volumen 1. Mosby Elsevier, 2007;645-694.
39. McFadden D. First and second trimester pregnancy loss. In: Stocker J, Dehner L, Husain A, editors. *Pediatric Pathology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2011;56-71.
40. De Silva N. Zygosity and umbilical cord length. *J Reprod Med* 1992;37(10):850-2.
41. Grafe MR. The correlation of prenatal brain damage with placental pathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53(4):407-15.
42. Benirschke K. Obstetrically important lesions of the umbilical cord. *J Reprod Med* 1994;39(4):262-72.
43. Barron S, Foss JA, Riley EP. The effect of prenatal cocaine exposure on umbilical cord length in fetal rats. *Neurotoxicol Teratol* 1991;13(5):503-6.
44. Barron S, Riley EP, Smotherman WP. The effect of prenatal alcohol exposure on umbilical cord length in fetal rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10(5):493-5.
45. Moessinger AC, Blanc WA, Marone PA, Polsen DC. Umbilical cord length as an index of fetal activity: experimental study and clinical implications. *Pediatr Res* 1982;16(2):109-112.
46. Bolisetty S, Koh T, Hammond S, et al. Correlation of umbilical cord weight with birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002;86(2):F140-F140.
47. Grange DK, Arya S, Optiz J, et al. The short cord syndrome. *Pediatr Pathol* 1986;5:96.
48. Chen H. Beckwith-Wiedemann syndrome. In: Chen H, editor. *Atlas of Genetic Diagnosis*. New Jersey: Humana Press Inc., 2006;109-13.
49. Petry CJ, Ong KK, Barratt BJ, Wingate D, et al; ALSPAC Study Team. Common polymorphism in H19 associated with birthweight and cord blood IGF-II levels in humans. *BMC Genet* 2005;6:22.
50. Bourque DK, Avila L, Peñaherrera M, von Dadelszen P, Robinson WP. Decreased placental methylation at the H19/IGF2 imprinting control region is associated with normotensive intrauterine growth restriction but not preeclampsia. *Placenta* 2010;31(3):197-202.
51. Smith AC. Disruption of epigenetic regulatory elements and chromosomal alterations in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Doctor of Philosophy. Institute of Medical Science. University of Toronto, 2009.
52. Guo L, Choufani S, Ferreira J, Smith A, et al. Altered gene expression and methylation of the human chromosome 11 imprinted region in small for gestational age (SGA) placentae. *Dev Biol* 2008;320(1):79-91.
53. Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war. *Trends Genet* 1991;7(2):45-9.
54. Olaya-C M, Bernal JE. Longitud del cordón umbilical y asociaciones clínicas en 6,210 recién nacidos de Latinoamérica. En prensa.