

TRABAJO FIN DE GRADO

IMPACTO DE LA AMENAZA DE PARTO PREMATURO EN LA PROGRAMACIÓN CARDIOVASCULAR DESDE LA VIDA FETAL HASTA LA INFANCIA: ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO

IMPACT OF A SUSPECTED PRETERM LABOR ON CARDIOVASCULAR PROGRAMMING IN FETAL LIFE AND LATER IN CHILDHOOD: PROSPECTIVE COHORT STUDY

AUTOR:

Pilar Maestro Quibus

DIRECTOR:

Cristina Paules Tejero

Facultad de Medicina

Curso 2021/2022



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
A. Definición amenaza de parto pretérmino.....	3
B. Consecuencias de la amenaza de parto pretérmino en el resultado perinatal.	3
C. Impacto de la amenaza de parto pretérmino en el neurodesarrollo.	4
D. Impacto de la amenaza de parto pretérmino en el sistema cardiovascular.....	6
E. Valoración ecográfica de la función cardíaca prenatal y postnatal.	6
F. Impacto de las patologías durante la gestación en el sistema cardiovascular: prematuridad y crecimiento intrauterino restringido.	10
MATERIAL Y MÉTODOS	12
A. Hipótesis.....	12
B. Objetivos del estudio.	12
C. Diseño del estudio.....	13
D. Sujetos del estudio.....	13
E. Variables analizadas	14
F. Etapas del estudio.	15
G. Metodología.....	16
H. Análisis estadístico.	18
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	30
A. Hallazgos principales. Diferencias y similitudes con estudios previos.....	30
B. Hipótesis.....	32
C. Implicaciones clínicas.	33
D. Fortalezas y limitaciones.	33
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXO	41

RESUMEN

Introducción. La amenaza de parto pretérmino, caracterizada por la presencia de contracciones uterinas y modificaciones cervicales, ocurre durante un periodo crucial para la organogénesis. Se ha asociado con una mayor prevalencia de fetos pequeños para edad gestacional y de alteraciones en el neurodesarrollo a los dos años de edad. Sin embargo, su impacto en el sistema cardiovascular no ha sido estudiado.

Objetivo. Evaluar el impacto de la amenaza de parto pretérmino durante la gestación en la programación metabólica y cardiovascular fetal y posteriormente en la infancia.

Material y métodos. Estudio de cohortes prospectivo realizado de forma simultánea en dos poblaciones, prenatal (n=108) y postnatal (n=104). La población prenatal se compone de gestaciones que ingresan en el Servicio de Medicina Materno-Fetal del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU) de Zaragoza con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino. La población postnatal procede de una cohorte bien caracterizada de niños nacidos entre los años 2011-2013. Ambas poblaciones se subdividieron en función de la edad gestacional al parto (falsas amenazas de parto pretérmino y prematuros) y se compararon con niños nacidos a término sin este antecedente. En ambas poblaciones se realizó una valoración cardiometabólica que incluyó ecocardiografía, antropometría, condición física y toma de tensión arterial.

Resultados. Los fetos que sufrieron una amenaza de parto pretérmino durante la gestación, presentan diferencias en la morfología y función cardíaca que no persisten en la infancia. Las “falsas amenazas de parto pretérmino” presentan un fenotipo “alargado” con aumento del diámetro longitudinal del corazón y ambos ventrículos sin modificaciones en los diámetros transversos. Por otro lado, los prematuros presentan un fenotipo “alargado-globuloso” con aumento tanto de los diámetros longitudinales como de los transversos y la consiguiente área ventricular, sobre todo a nivel izquierdo. Además, la amenaza de parto prematuro condiciona una mayor tensión arterial sistólica tras el esfuerzo y un mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad en la infancia.

Conclusiones. La amenaza de parto pretérmino condiciona un remodelado cardíaco fetal, caracterizado por un fenotipo alargado en las “falsas amenazas de parto pretérmino” y globular en los prematuros tardíos, que no persiste en la infancia. Sin embargo, alteraciones en la tensión arterial y el porcentaje de obesidad fueron objetivados en aquellos niños que sufrieron una amenaza de parto pretérmino durante la gestación.

Palabras clave: amenaza de parto pretérmino, prematuridad, ecocardiografía, remodelado cardíaco, programación fetal.

ABSTRACT

Introduction. Suspected preterm labor, characterised by the presence of uterine contractions and cervical modifications, occurs during a crucial period for organogenesis. It has been associated with an increased prevalence of small-for-gestational-age fetuses and neurodevelopmental abnormalities at two years of age. However, its impact on the cardiovascular system has not been studied.

Objective. To assess the impact of suspected preterm labor during gestation on fetal metabolic and cardiovascular programming and later in childhood.

Material and methods. Prospective cohort study conducted simultaneously in two populations, prenatal (n=108) and postnatal (n=104). The prenatal population consisted of pregnancies admitted to the Maternal-Fetal Medicine Department of the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU) in Zaragoza with a diagnosis of suspected preterm labor. The postnatal population was derived from a well-characterised cohort of infants born between 2011-2013. Both populations were subdivided according to gestational age (false suspected preterm labor and preterm) and compared with term infants without this history. Both populations underwent cardiometabolic assessment including echocardiography, anthropometry, physical fitness and blood pressure.

Results. Fetuses that suffered a suspected preterm labor during gestation have differences in cardiac morphology and function that do not persist into infancy. "False suspected preterm labor" have an "elongated" phenotype with increased longitudinal diameter of the heart and both ventricles without changes in transverse diameters. On the other hand, preterm infants have an "elongated-globular" phenotype with increased longitudinal and transverse diameters and consequent ventricular area, especially on the left. In addition, suspected preterm labor leads to higher systolic blood pressure after exercise and a higher percentage of overweight and obesity in childhood.

Conclusions. Suspected preterm labor leads to fetal cardiac remodelling, characterised by an elongated phenotype in "false suspected preterm labor" and globular in late preterm infants, which does not persist into infancy. However, alterations in blood pressure and the percentage of obesity were observed in those infants who suffered a suspected preterm labor during gestation.

Keywords: suspected preterm labor, prematurity, echocardiography, cardiac remodelling, fetal programming.

INTRODUCCIÓN

A. DEFINICIÓN AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO.

En la actualidad, la amenaza de parto pretérmino (APP) tiene una prevalencia del 9%, y es la principal causa de parto pretérmino seguida de la rotura prematura de membranas^{1,2}. Se caracteriza por la presencia de contracciones uterinas dolorosas y regulares (al menos 4 cada 20 minutos u 8 cada hora) registradas por cardiotocografía, acompañadas de modificaciones cervicales, con la membrana amniótica íntegra, producida entre las semanas de gestación 24 y 36+6³. Dicha situación puede desencadenar el parto, siendo este pretérmino, o bien resolverse continuando la gestación hasta llegar a término, lo cual se denomina “falsa APP”, hecho que ocurre en el 50% de las ocasiones⁴.

Ante un episodio de APP la gestante es ingresada en un centro hospitalario donde se aplican unas medidas farmacológicas según los protocolos establecidos. El tratamiento principal consiste en la maduración pulmonar fetal mediante corticoesteroides. Asimismo, se utilizan fármacos tocolíticos cuya finalidad es frenar las contracciones para poder completar la maduración pulmonar. Actualmente el tratamiento tocolítico recomendado es atosiban o nifedipino durante 48 horas, ya que presentan mayor efectividad en el retraso del parto, mejores resultados perinatales y un perfil de efectos secundarios más favorable⁵.

B. CONSECUENCIAS DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO EN EL RESULTADO PERINATAL.

El episodio de APP desemboca en el 40% de los casos en un parto pretérmino. Sin embargo, en el resto de pacientes se resolverá llegando la gestación a término, considerándose dicho episodio una “condición benigna”. En los últimos años esta creencia ha sido muy cuestionada, puesto que se ha demostrado que existe una mayor prevalencia de recién nacidos pequeños para edad gestacional (PEG), esto es, peso al nacer por debajo del percentil 10, en aquellos fetos nacidos a término que sufrieron un episodio de APP a lo largo de la gestación, comparado con los que nacieron pretérmino. Concretamente, se encontró una diferencia del 9% con una potencia estadística del 91%⁶. Dicho estudio estableció una odds ratio (OR) de 2,22 (IC del 95%: 1,28-3,85) de tener un recién nacido PEG tras un episodio de APP, con las variables de confusión controladas (edad materna igual o superior a 35 años, nuliparidad, tabaquismo, etnia y administración de tocólisis, esteroides y antibióticos) (Figura 1).

Otras investigaciones posteriores confirmaron estos hallazgos⁷, observándose diferencias en los resultados perinatales de las gestantes que sufrieron un episodio de APP, siendo el porcentaje de PEG a término del 10,1% frente a 5,6% en los pretérminos (p=0,005).

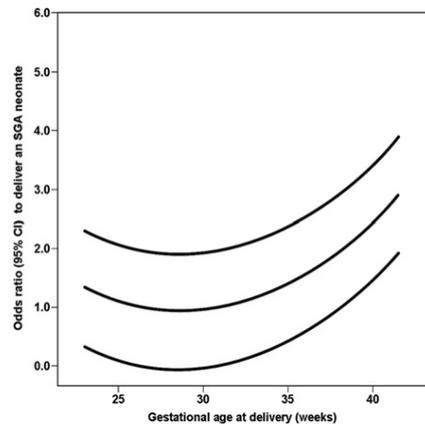


Figura 1: Probabilidad de tener un recién nacido PEG tras un episodio de APP en función de la edad gestacional a la que se da a luz, expresado por la OR (línea central) y el IC del 95% (líneas superior e inferior)⁶.

C. IMPACTO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO EN EL NEURODESARROLLO.

Siguiendo esta línea, Paules et al⁸ demostraron que la APP es un factor de riesgo para presentar déficits en el neurodesarrollo a los dos años, a pesar de que el parto se produzca a término. Estos hallazgos se reportaron en un estudio de cohortes donde el grupo expuesto estaba formado por gestantes que habían sufrido una APP, subdividiéndose a su vez en prematuros moderados/tardíos (semanas de gestación 32 y 36+6) y en recién nacidos a término (a partir de la semana 37) (falsa APP). La cohorte no expuesta estaba compuesta de recién nacidos a término que no habían sufrido una APP. Se comparó, a los dos años de vida, el desarrollo de los diferentes dominios de neurodesarrollo, tales como, la memoria, la cognición, el lenguaje verbal y no verbal, la motricidad fina y gruesa o la velocidad de procesamiento. Así, se apreció que los niños nacidos a término tras un episodio de APP durante la gestación (“falsa APP”) presentaban mayor riesgo de tener un neurodesarrollo subóptimo comparado con aquellos niños que nacieron a término sin haber sufrido dicho episodio, con una odds ratio para el índice cognitivo global de 2,06 (IC del 95%: 1,09-3,88; p=0,004). En concreto, presentaban peores resultados en todos los dominios cognitivos salvo en lenguaje expresivo (OR= 1,19; IC del 95%: 0,6-2,23; p=0,91), lo cual se puede apreciar en la Tabla 1, extraída del artículo publicado. También, extraído de este, se muestra la Figura 2, donde se aprecia que las alteraciones que presentaban estos niños “falsas APP” eran más similares a las encontradas en los prematuros moderados/tardíos que a los controles.

Sin embargo, en la actualidad se desconoce la causa por la que esto se produce, aunque se ha propuesto como hipótesis que la APP genera una inflamación intrauterina que es insuficiente para desencadenar el parto prematuro, pero capaz de producir una alteración del ambiente intrauterino que afecta al feto, ya no solo en el neurodesarrollo, sino también en el crecimiento

fetal, puesto que el estudio también mostró que un 22% de los fetos que sufrían una falsa APP nacieron siendo PEG.

Tabla 1: Diferencias en los diferentes dominios cognitivos entre niños nacidos a término que han sufrido una APP y aquellos que no la han sufrido, expresadas por odds ratio, IC del 95% y nivel de significación (p)⁸.

Variable	Born at term after threatened preterm labor (n=23), %	Born at term (n=42), %	Odds ratio	95% Confidence interval	Pvalue
Global cognitive index	47.8	14.6	2.06	1.09–3.88	.004
Cognition	43.5	22.0	1.60	0.86–2.97	.071
Fine motor	60.9	26.8	2.10	1.16–3.81	.007
Gross motor	56.6	22.5	1.98	1.09–3.60	.006
Memory	56.5	26.8	1.84	1.02–3.29	.019
Receptive language	43.5	14.6	1.92	1.02–3.66	.011
Expressive language	22.7	21.4	1.19	0.60–2.23	.910
Speed of processing	43.5	17.1	1.93	1.03–3.60	.022
Visual motor	52.2	12.2	2.65	1.36–5.27	.001

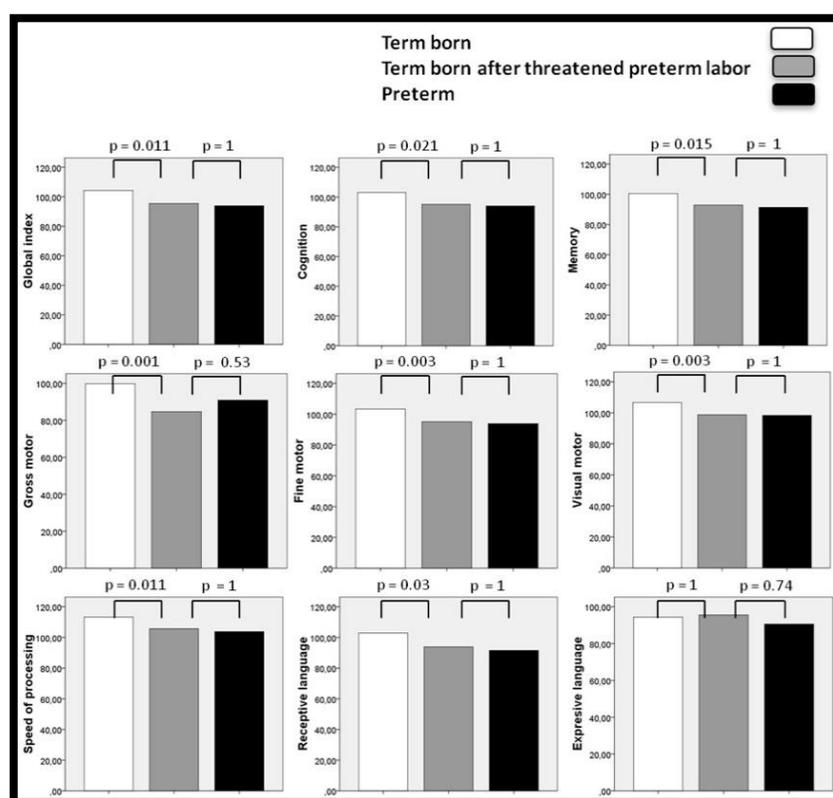


Figura 2: Gráfico en el que se muestran las diferencias encontradas en los diferentes dominios de neurodesarrollo evaluados entre niños pretérmino (negro), niños a término que sufrieron un episodio de APP (gris) y niños a término sin sufrir dicho episodio (blanco)⁸.

En lo que respecta a la inflamación intrauterina Orós et al⁹ publicaron una mayor frecuencia de infección del tejido placentario, definida por la presencia de IL6 y ARNm de TNF α superior a 1,5 MoMs, en aquellas gestantes que presentaban una APP en comparación con los controles, 14,2% frente al 2,4% respectivamente (p=0,045) (Figura 3). Además, se encontraron similitudes en los patrones de inflamación entre partos pretérmino y partos a término tras un episodio de APP.

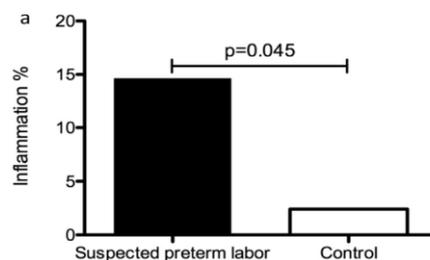


Figura 3: Diferencias entre el porcentaje de inflamación placentaria entre los nacidos a término que han sufrido una APP (negro) y los que no la han padecido (blanco)⁹.

En definitiva, todos estos estudios desmienten la idea de que la APP es una condición benigna, y plantean que podría tratarse de un insulto patológico que por su naturaleza y/o gravedad no es suficiente, en la mayoría de las ocasiones, para preceder a un parto pretérmino, pero si es capaz de generar una inflamación crónica hasta el final de la gestación con potenciales consecuencias fetales. Esto sugiere que puede ser más importante el ambiente intrauterino al que se ha estado expuesto que las semanas de gestación a las que se nace.

Sin embargo, no solo hay que considerar la inflamación intrauterina como agente causal, ya que existen otros factores que pueden influir en el resultado perinatal, como son los corticoides. Existe controversia acerca de su potencial efecto debido a que hay estudios que reportan que su uso de forma prenatal puede afectar el crecimiento fetal e inducir alteraciones cognitivas, especialmente si se administran múltiples dosis¹⁰. Sin embargo, un reciente metaanálisis no encontró efectos de los mismos sobre el coeficiente intelectual, verbal o de rendimiento en la escala WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children)¹¹ en los niños estudiados.

D. IMPACTO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

La APP ocurre durante un periodo crucial para la organogénesis, y al igual que, como ya se ha comentado, afecta al neurodesarrollo, también podría alterar el desarrollo del sistema cardiovascular. Sin embargo, hasta el día de hoy no existen estudios en los que se valore el impacto de la APP en programación cardiovascular fetal.

E. VALORACIÓN ECOGRÁFICA DE LA FUNCIÓN CARDIACA PRENATAL Y POSTNATAL.

La evaluación ecográfica de la función cardiaca fetal permite diagnosticar, monitorizar y/o predecir el resultado de algunas circunstancias que se producen en la vida intrauterina. De hecho, actualmente existen una amplia gama de técnicas de ultrasonidos para valorar dicha función, tales como, imagen 2D, modo M, Doppler, entre otras. Hay que considerar que, debido al pequeño tamaño del órgano cardiaco en los fetos, las estimaciones de dimensiones de este o de los vasos sanguíneos son menos precisas, y generalmente se basan en formulas, como las expuestas por Crispi et al¹² en una revisión sistemática sobre la evaluación cardiaca fetal.

La imagen 2D nos permite obtener la mayoría de dimensiones cardiacas, como el diámetro de las válvulas o el tamaño de ventrículos y aurículas. Con una vista apical o plano en cuatro cámaras, y la aplicación del Doppler debajo de las válvulas auriculoventriculares se puede obtener dos ondas: onda E y onda A. La primera corresponde a la relajación miocárdica, y la segunda a la contracción auricular con el consiguiente llenado ventricular. La relación entre ambas se obtiene de la división de las velocidades máximas de E sobre la forma de la onda de A, y su valor es inferior a 1, aunque a medida que aumenta el embarazo se incrementa, siendo superior en la válvula tricúspide que en la mitral¹³. También, en este mismo plano se pueden obtener otros tiempos como los de contracción y relajación isovolumétrica, y el tiempo de eyección. Y así, como se observa en la Figura 4, mediante la suma de los primeros, y la posterior división entre el último, obtendremos el índice de rendimiento miocárdico.

Otra herramienta muy usada es el modo M, que permite la evaluación del movimiento (longitudinal y radial) de las estructuras cardiacas, especialmente de las válvulas y las paredes cardiacas. Si lo aplicamos en un plano de cuatro cámaras nos permite obtener dos parámetros muy sensibles para evaluar la disfunción cardiaca en determinadas patologías fetales como es el crecimiento intrauterino restringido (CIR), estos son la medida de desplazamiento sistólico del anillo tricúspide (TAPSE), y del anillo mitral (MAPSE)¹⁴. Ambas corresponden a la excursión máxima del área de unión del anillo con la pared libre del ventrículo correspondiente desde el final de la diástole hasta el final de la sístole (Figura 5).

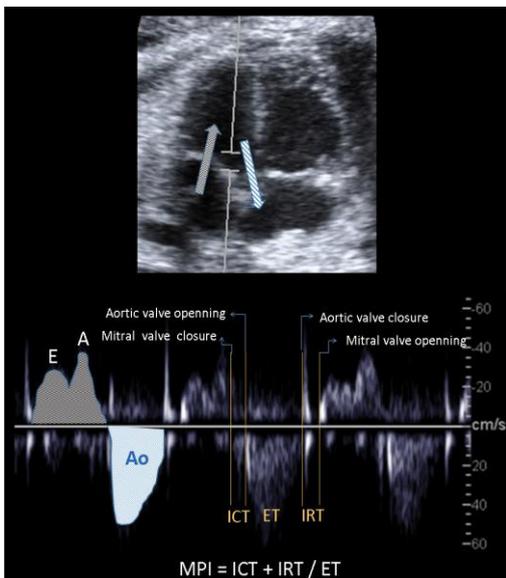


Figura 4: Doppler en un plano ecográfico de cuatro cámaras. Se observa el tiempo de contracción isovolumétrica (ICT), el tiempo de eyección (ET) y el tiempo de relajación isovolumétrica (IRT), y la fórmula de cálculo del índice de rendimiento miocárdico (MPI)¹².

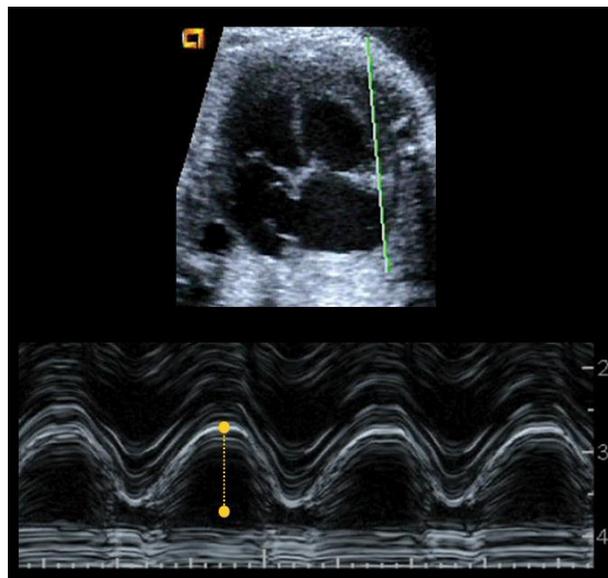


Figura 5: Modo M en una vista apical, que muestra la medición de TAPSE¹².

Estos dos parámetros, TAPSE y MAPSE, junto con las velocidades son los primeros en alterarse, en contraposición con la fracción de eyección o el gasto cardiaco que no se alteran hasta las últimas etapas de deterioro cardiaco. A pesar de ello, para una correcta evaluación se deben integrar los diferentes componentes de la función sistólica y diastólica.

A su vez la ecocardiografía también permite estudiar el tamaño y la geometría, tanto auricular como ventricular, lo cual es esencial para el estudio de patrones de remodelación cardiaca que pueden estar presentes en circunstancias severas como son: CIR, diabetes, exposición a fármacos antirretrovirales, concepción por técnicas de reproducción asistidas, estenosis pulmonar o diversas cardiopatías congénitas¹⁵.

Por una parte, la evaluación del tamaño incluye la medición de los diámetros y el área de aurículas y ventrículos (Figura 6)¹⁶. Por otra parte, para la valoración de la geometría cardiaca se calculan los índices de esfericidad cardiaco, auricular y ventricular, mediante la división los diámetros longitudinales entre los diámetros transversos correspondientes (Figura 7). También se valoran los grosores tanto de la pared septal, como de las paredes libres izquierda y derecha, estableciendo como fórmula para el cálculo de los grosores de pared relativos, tanto izquierdo como derecho, la suma del grosor de la pared septal y de la pared libre correspondiente, dividida entre el diámetro transversal ventricular.

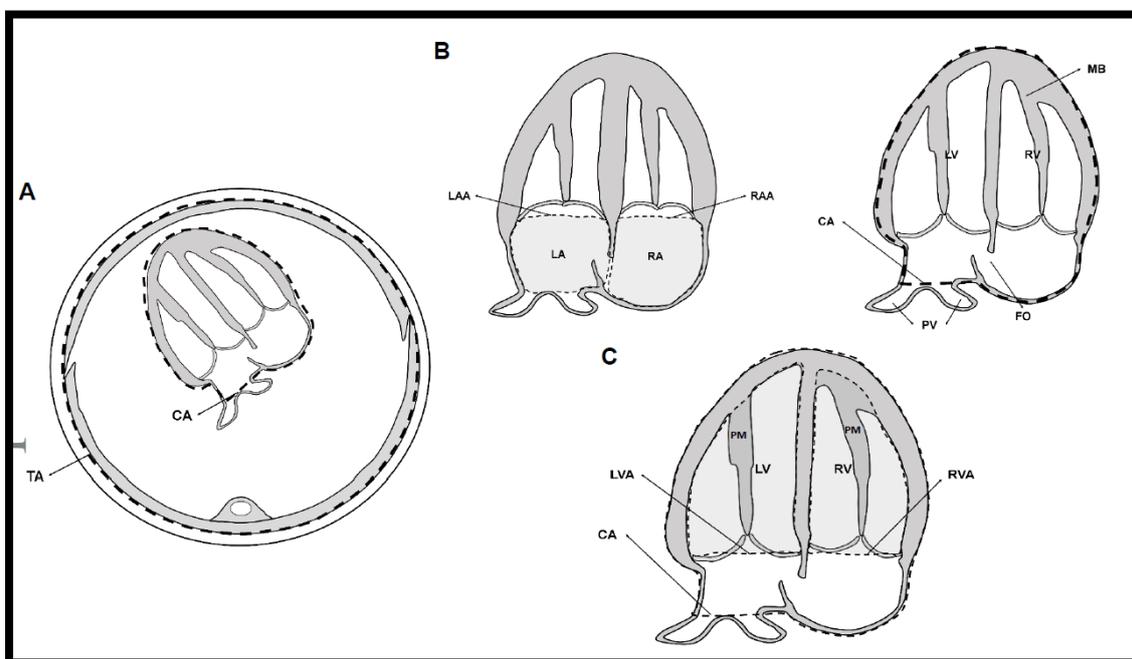


Figura 6: Medición de la relación cardiorádica (A), aurícula-corazón (B) y ventrículo-corazón (C)¹⁶. CA: área cardiaca. TA: área torácica. LA: aurícula izquierda. RA: aurícula derecha. LV: ventrículo izquierdo. DV: ventrículo derecho. LAA: área de la aurícula izquierda. RAA: área aurícula derecha. PV: venas pulmonares. FO: foramen oval. MB: banda moderadora. LVA: área del ventrículo izquierdo. RVA: área del ventrículo derecho. PM: músculos papilares.

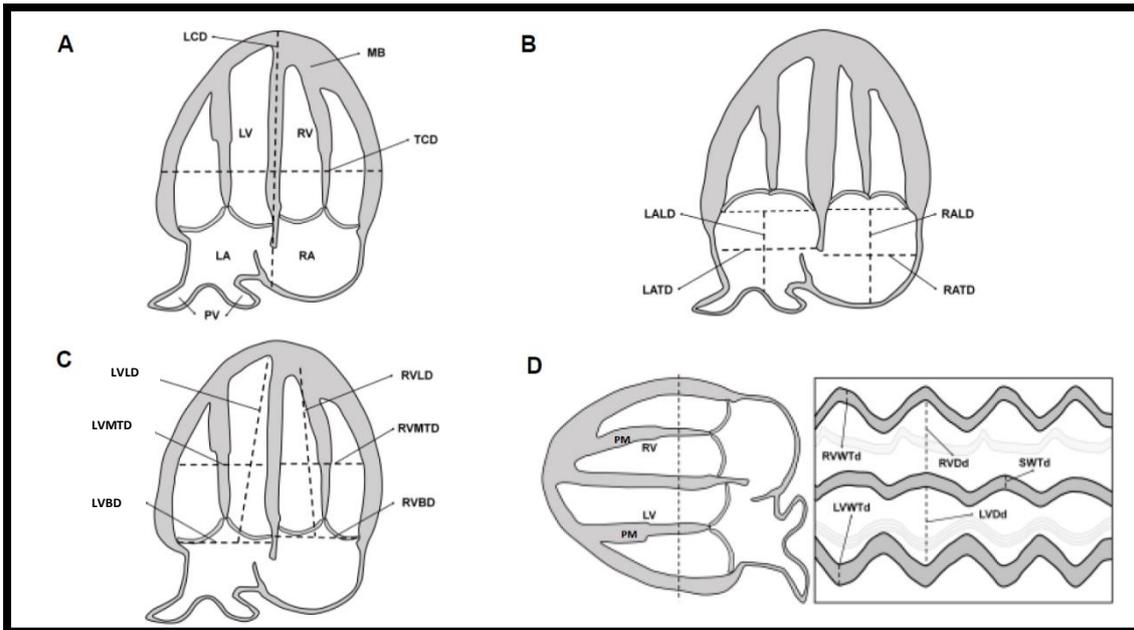


Figura 7: Medición de la geometría cardíaca (A), auricular (B) y ventricular (C) del feto mediante índices de esfericidad, espesores de pared relativos y asimetría del espesor de la pared septal a libre (D)¹⁶. LA: aurícula izquierda. RA: aurícula derecha. LV: ventrículo izquierdo. RV: ventrículo derecho. MB: banda moderadora. PV: venas pulmonares. PM: músculos papilares. LCD: diámetro cardíaco longitudinal. TCD: diámetro cardíaco transverso. LALD: diámetro longitudinal de aurícula izquierda. LATD: diámetro transverso de aurícula izquierda. RALD: diámetro longitudinal de aurícula derecha. RATD: diámetro transverso de aurícula derecha. LVLD: diámetro longitudinal de ventrículo izquierdo. LVMTD: diámetro transverso medio del ventrículo izquierdo. LVBD: diámetro basal del ventrículo izquierdo. RVLD: diámetro longitudinal del ventrículo derecho. RVMTD: diámetro transverso medio del ventrículo derecho. RVBD: diámetro basal del ventrículo derecho. LVWTd: grosor de la pared del ventrículo izquierdo. RVWTd: grosor de la pared del ventrículo derecho. SWTd: grosor de la pared septal. LVVDd: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. RVVDd: diámetro diastólico del ventrículo derecho.

Todas estas mediciones permiten valorar la función cardíaca fetal, lo cual es crucial para evaluar el correcto desarrollo cardíaco, y en su caso, diagnosticar o monitorizar patologías que puedan surgir durante el desarrollo intrauterino. Pero, sin duda, la ecocardiografía también tiene un papel muy importante durante la infancia para el diagnóstico y manejo de aquellos niños con problemas cardiovasculares¹⁷.

En este campo, recientemente, ha surgido una técnica novedosa denominada ecocardiografía de seguimiento de marcas o speckle tracking, cuya finalidad es la evaluación objetiva y cuantitativa de la función miocárdica y regional independientemente del ángulo de insonación miocárdico y de los movimientos de traslación cardíacos¹⁸. Se basa en el análisis del movimiento de marcas (generadas por interacción del haz de ultrasonido con las fibras miocárdicas) obtenidas en ecografías bidimensionales rutinarias. Gracias a ello, sin utilizar el Doppler, se pueden calcular el desplazamiento, la tasa de desplazamiento o velocidad, la deformación o strain (%) y la tasa de deformación o strain rate (%/s)¹⁹, ya sea de forma longitudinal, radial o circunferencial. El strain longitudinal representa la deformación del miocardio desde la base hasta el vértice, y se obtiene mediante el análisis de un plano apical de 2,3 o 4 cámaras, tanto

de forma general como local en cada uno de los segmentos del ventrículo izquierdo (Figura 8). Concretamente el strain longitudinal global ha sido validado como índice cuantitativo de la función global del ventrículo izquierdo²⁰.

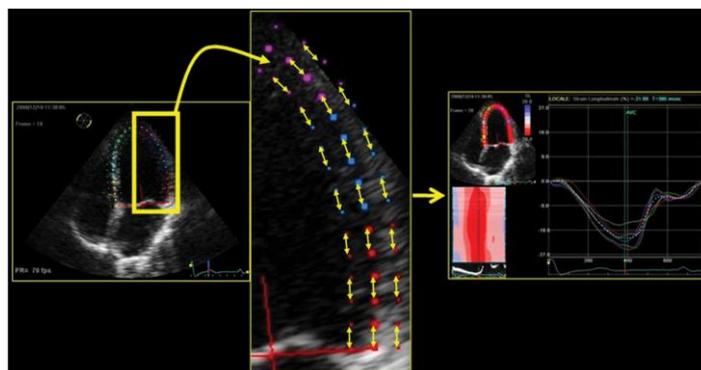


Figura 8: Análisis ecocardiográfico mediante speckle tracking de la deformación longitudinal o strain longitudinal, en un plano apical. La imagen esta extraída del artículo publicado por Modillo et al¹⁸.

El análisis de speckle tracking ha permitido detectar una disfunción cardíaca subclínica de forma precoz en niños con diabetes mellitus tipo 1 o con enfermedad inflamatoria intestinal, a pesar de que su ecocardiografía convencional no tenga alteraciones^{21,22}. Además, están surgiendo múltiples estudios sobre su utilidad en la distrofia muscular de Duchenne²³, en la evaluación del fallo renal crónico²⁴ o en la tiroiditis de Hashimoto²⁵.

F. IMPACTO DE LAS PATOLOGÍAS DURANTE LA GESTACIÓN EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR: PREMATURIDAD Y CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO.

A pesar de tener un método de gran utilidad como es la ecografía cardíaca fetal, no existen estudios que evalúen el impacto de la APP en el desarrollo cardiovascular. Sin embargo, existen numerosos estudios que demuestran el impacto la prematuridad en el sistema cardiovascular. Se ha reportado una asociación entre la prematuridad y la hipertrofia y alteración en la maduración de los miocitos, además de un mayor depósito de colágeno, generando un remodelado cardíaco²⁶ que parece generar cierta vulnerabilidad cardíaca para el fallo cardíaco precoz y desarrollo de eventos cardiovasculares a largo plazo²⁷. En este sentido, se ha considerado la prematuridad como un factor que incrementa el riesgo de desarrollo de cardiopatía isquémica²⁸, hipertensión²⁹ e insuficiencia cardíaca en la edad adulta. En este último caso, como se muestra en la Figura 9³⁰, el riesgo de insuficiencia cardíaca en la edad infantil y adolescencia se relaciona con la edad gestacional al nacimiento. Otros estudios que comparan a adultos jóvenes nacidos a término con aquellos que fueron pretérmino, demuestran que estos tienen una cámara cardíaca de menor tamaño, aunque con función ventricular conservada y sin respuesta hipertrófica³¹.

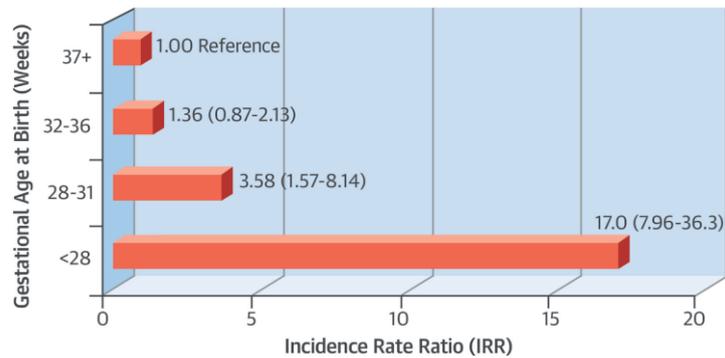


Figura 9: Gráfico que relaciona la tasa de incidencia (IRR) de insuficiencia cardiaca en edad infantil y juvenil en función de la edad gestacional de nacimiento, ajustada por diferentes covariables que pueden generar sesgo de confusión³⁰.

En segundo lugar, se ha comprobado también que aquellos fetos que sufren un CIR durante la gestación, presentan una disfunción cardiaca desde etapas tempranas, que aumenta conforme mayor es el compromiso fetal³². La morfología cardiaca de estos niños es diferente, ya que desarrollan una cardiomegalia con tres fenotipos diferentes (alargado, globular e hipertrófico), debido a la alteración del desarrollo cardiovascular por las condiciones de hipoxia crónica, desnutrición y aumento de la resistencia vascular placentaria a las que está expuesto dicho corazón fetal. Así, las formas tempranas que producen mayor compromiso fetal desarrollan una respuesta hipertrófica, mientras que las formas tardías tienden a desarrollar hipoplasia³³. También existe un remodelado vascular, aumentando el grosor de la pared de ciertas arterias, lo cual generara una mayor resistencia periférica con la consiguiente elevación de la presión arterial durante la infancia, que será superior en aquellos que hayan tenido mayor compromiso fetal³⁴.

Por todo ello, este estudio pretende determinar si la APP tiene algún impacto en el sistema cardiovascular fetal y si persiste en la infancia, como ya fue demostrado a nivel del neurodesarrollo. Si definimos cuales son las situaciones y/o patologías prenatales que incrementan el riesgo cardiovascular en la edad adulta, podremos seleccionar aquellos pacientes en los que se deberá aplicar de forma más enérgica las estrategias de prevención.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. HIPÓTESIS.

Hipótesis principal

Sufrir una APP durante la gestación tiene un impacto sobre el desarrollo cardiovascular fetal que persiste en la infancia (hasta los 6-8 años).

Hipótesis secundaria

- Sufrir una APP durante la gestación asocia un remodelado en la estructura cardíaca y función cardiovascular en la época prenatal que persiste en la infancia (hasta los 6-8 años).
- Los diferentes tipos clínicos de APP asocian alteraciones de la tensión arterial en la infancia (6-8 años).
- Sufrir una APP durante la gestación condiciona un mayor porcentaje de obesidad durante la infancia.
- Los diferentes tipos clínicos de APP asocian alteraciones en la condición física durante la infancia.

B. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Objetivo principal

Evaluar el impacto de la APP durante la gestación en la programación cardiovascular fetal y posteriormente en la infancia (hasta los 6-8 años).

Objetivo secundario

- Describir los patrones de remodelado cardiovascular en la época prenatal y en la infancia (hasta los 6-8 años) asociados a la APP.
- Determinar la tensión arterial sistólica y diastólica de los niños nacidos tras sufrir una APP.
- Describir el porcentaje de obesidad en la infancia asociados a la APP.
- Evaluar la fuerza muscular en la infancia de los diferentes tipos clínicos de APP.

Objetivos personales

- Realizar un trabajo de investigación en un área de conocimiento que, desde mi punto de vista, tiene un gran interés por su relevancia científica en la actualidad.
- Integrarme en un equipo de investigación, donde mediante el trabajo en equipo se favorezca la comunicación, la motivación, y el crecimiento personal y colectivo.
- Aprender a obtener información científica de forma crítica del tema abordado, mediante la búsqueda en las distintas fuentes, organizarla, interpretarla y comunicarla.

- Elaborar bases de datos, para posteriormente poder aprender a realizar un análisis estadístico que responda a las hipótesis de investigación planteadas anteriormente.
- Realizar una exposición escrita y oral del estudio realizado utilizando las diferentes tecnologías para facilitar su comprensión.

C. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo de sujetos expuestos y no expuestos a un episodio de APP durante la gestación. Se han evaluado de forma simultánea, una cohorte de fetos expuestos a una APP durante la gestación (población prenatal n=108), y otra de niños (6-8 años) con el antecedente de una APP durante la gestación (población postnatal n=104).

D. SUJETOS DEL ESTUDIO.

Población prenatal

La cohorte expuesta (n=82) se compone de gestaciones únicas que ingresan en el Servicio de Medicina Materno-Fetal del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU) de Zaragoza con diagnóstico de APP, definida por la presencia de contracciones regulares y dolorosas registradas por cardiotocografía acompañadas de acortamiento cervical (longitud cervical menor a 25mm) en presencia de membranas intactas entre las semanas de gestación 24 y 36+6. Dicha cohorte se subdividió posteriormente en dos grupos:

- ❖ Nacidos pretérminos moderados/tardíos (entre las semanas de gestación 32 y 37).
- ❖ Nacidos a término (a partir de la semana 37), a pesar de haber tenido una APP, es decir, “falsas APP”.

La cohorte no expuesta (n=26) se compone de aquellos nacidos a término que no habían sufrido una APP. Para ambas cohortes (expuestos y no expuestos) los criterios de exclusión han sido: gestaciones múltiples, malformaciones, cromosopatías o infecciones prenatales.

Población postnatal

Procede de una cohorte bien caracterizada (Paules C et al. Am J Obstet Gynecol. 2017 y Oros D et al. Placenta. 2017)^{8,9} de niños nacidos entre los años 2011-2013 (n=104). La cohorte expuesta (n=69), al igual que en la población prenatal, quedo dividida en:

- ❖ Nacidos pretérminos moderados/tardíos.
- ❖ Nacidos a término, a pesar de haber tenido una APP, es decir “falsas APP”.

La cohorte no expuesta (n=35) procedió de aquellos nacidos a término, pero sin haber sufrido una APP. Los criterios de exclusión en ambas cohortes fueron: gestaciones múltiples, malformaciones, cromosopatías, infecciones prenatales o diagnóstico de patología grave

durante de la infancia que impida la realización de la evaluación. Todos ellos, junto con los considerados para la población prenatal quedan resumidos en la Tabla 2.

Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión para las poblaciones estudiadas.

		POBLACIÓN PRENATAL	POBLACIÓN POSTNATAL
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	DE	Gestaciones que ingresan en el HCU con un diagnóstico de APP.	Niños nacidos entre 2011-2013 que sufrieron una APP durante la gestación, procedentes de una cohorte bien caracterizada.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	DE	<ul style="list-style-type: none"> - Gestaciones múltiples. - Malformaciones. - Cromosomopatías. - Infecciones prenatales. 	<ul style="list-style-type: none"> - Gestaciones múltiples. - Malformaciones. - Cromosomopatías. - Infecciones prenatales. - Diagnóstico de patología durante la infancia que impida la evaluación.

E. VARIABLES ANALIZADAS

Variable de exposición

La principal variable de exposición fue el diagnóstico de APP y sus diversos tipos clínicos definidos según el momento del parto: pretérmino moderado/tardío y “falsa APP”.

Variable resultado

En función de la población estudiada, las principales variables resultado fueron:

- ❖ Población prenatal: presencia de remodelado cardiovascular fetal mediante ecocardiografía funcional fetal (morfometría y función cardíaca con 2D y modo-M) y la evaluación del Doppler fetal.
- ❖ Población postnatal: presencia de alteración cardiovascular en la infancia y en su caso el tipo de esta, valoradas mediante:
 - Tensión arterial sistólica y/o diastólica.
 - Presencia y tipo de remodelado cardíaco mediante ecocardiografía (morfometría y función cardíaca con análisis speckle-tracking).

Covariables

Al mismo tiempo, debido a que existen múltiples factores de base que podrían condicionar la salud cardiovascular, se tuvieron en cuenta en ambas poblaciones las siguientes covariables:

- 1) **Características basales y socioeconómicas**: Edad, etnia, patología de base, nivel socioeconómico y nivel educacional de los padres.

- 2) **Características perinatales:** Paridad (número de partos > 22 semanas), antecedentes de fracaso reproductivo, antecedentes de APP, complicaciones de la gestación (preeclampsia, diabetes gestacional, CIR), administración de corticoesteroides prenatales, administración de tocolíticos durante la gestación, tipo de parto, peso y longitud al nacimiento, test de Apgar, pH umbilical, necesidad de ingreso y complicaciones neonatales (displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizantes, sepsis, hemorragia interventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía, ductus arterioso persistente).
- 3) **Hábitos de vida de la madre durante la gestación:** Hábito tabáquico, consumo de alcohol u otras drogas de la madre. Índice de masa corporal al inicio y final de la gestación.
- 4) **Alimentación en los primeros dos años de vida del niño:** tipo de lactancia, duración de la lactancia materna, edad introducción de alimentación complementaria.
- 5) **Dieta y estilo de vida del niño:** encuesta nutricional rellenada por los padres a través de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de alimentos (FFQ), que había sido previamente utilizado y validado en el estudio ToyBox^{35,36}. En resumen, el FFQ consiste en una lista de alimentos y bebidas con categorías de respuesta para indicar la frecuencia habitual de consumo durante el período de tiempo seleccionado. A partir de ahí, se calcula el Índice de calidad de la dieta (DQI), que es un índice muy utilizado, en cohortes con características similares para evaluar la dieta en términos de tres subcomponentes: diversidad, calidad y equilibrio de la dieta³⁷. La actividad física y el sedentarismo también serán rellenados por los padres mediante cuestionarios IPAQ-C³⁸.
- 6) **Procesos intercurrentes:** Infecciones, intervenciones quirúrgicas, procesos traumatológicos.
- 7) **Valoración antropométrica y condición física del niño:** peso, talla, perímetros de cintura y cuello, fuerza muscular isométrica de los niños y fuerza dinámica de tren inferior de los niños.

F. ETAPAS DEL ESTUDIO.

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo cuatro etapas en ambas poblaciones:

- Etapa I: Obtención del CEIC, puesta en marcha del circuito y captación de las pacientes. Una vez aceptan participar en el estudio y firman el consentimiento informado, se recogen variables basales y se procede a la realización de la evaluación. Durante esta etapa he participado activamente en la captación de los pacientes de la cohorte prenatal y en la recogida de las variables basales.
- Etapa II:
 - a) Población prenatal: Evaluación fetal en el momento del ingreso mediante ecografía incluyendo ecocardiografía, crecimiento y Doppler fetal. Finalmente, tras el parto

se recogen los datos perinatales. Durante esta etapa he presenciado la realización de las ecografías fetales y he sido la encargada de la recogida de los datos ecográficos y perinatales.

- b) Población postnatal: Evaluación cardiológica global de los niños a los 6-8 años. Se realizó durante el año 2019 una visita en la Unidad de Cardiología Pediátrica del Hospital Miguel Servet donde se llevó a cabo la ecocardiografía estructural y funcional, antropometría y toma de TA. En dicha visita se completaron los diferentes cuestionarios socioeconómicos, nutrición, ejercicio y hábitos de vida.
- **Etapa III:** Postprocesado y análisis de imágenes de ecocardiografía, valoración de encuestas y cuestionarios. Registro de todos los resultados en una base de datos específica para el estudio y análisis de los datos mediante SPSS incluyendo análisis multivariado para valorar la interacción de las múltiples variables valoradas, riesgo atribuible a la variación de exposición y patrones de remodelado cardiovascular. Mi trabajo se ha centrado principalmente en esta etapa, realizando la digitación de los datos, el postprocesado y el análisis estadístico.
 - **Etapa IV:** Difusión de los resultados a través del trabajo fin de grado, la presentación en congresos nacionales e internacionales y su publicación en revistas de alto impacto.

A continuación, en la Figura 10 se muestran las etapas con las principales intervenciones que se realizaron en ellas.

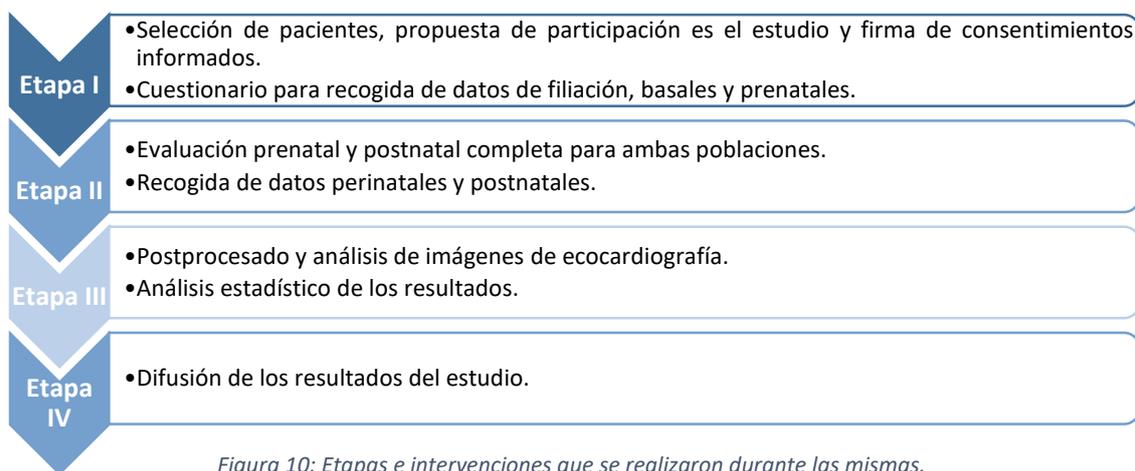


Figura 10: Etapas e intervenciones que se realizaron durante las mismas.

G. METODOLOGÍA.

En cuanto a los métodos utilizados, durante el estudio se han empleado:

1. **Ecocardiografía fetal:** Se realizaron ecografías transabdominales con un equipo de ultrasonido obstétrico (Voluson E8). Inicialmente se realizó una evaluación completa 2D y Doppler de la integridad estructural cardíaca siguiendo las guías de la International Society

on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Posteriormente se procedió a las siguientes mediciones morfométricas y funcionales en planos estándar de ecocardiografía incluyendo usando 2D, modo M y Doppler convencional:

- Morfometría cardíaca: diámetro cardíaco longitudinal y transversal, área de aurículas y ventrículos, con sus respectivos diámetros longitudinales y transversos, y grosor de la pared ventricular, tanto izquierda como derecha.
 - Función sistólica: Tiempo de contracción isovolumétrica, diámetros, velocidades y tiempos de eyección arteriales. MAPSE y TAPSE.
 - Función diastólica: ratios E/A, tiempo de relajación isovolumétrica, motilidad longitudinal (E' y A').
 - Función global: índice de rendimiento miocárdico (TEI).
2. **Doppler fetal**: Ecografía transabdominal con un equipo de ultrasonido obstétrico (Voluson E8). Medición de Doppler fetal incluyendo medición del índice de pulsatilidad (IP) de arteria umbilical, arteria cerebral media, arterias uterinas y ductus venoso, además del pico sistólico de arteria cerebral media.
 3. **Antropometría de los niños**: Se ha medido talla con un estadiómetro con precisión 0,1 cm (SECA 225, SECA, Hamburgo, Alemania), y peso con una báscula precisión 0,1 kg (SECA 861, SECA, Hamburgo, Alemania); también se han medido los perímetros de cintura y cuello siguiendo el protocolo y técnica de medición ISAK con una cinta antropométrica (Holtain).
 4. **Fuerza muscular isométrica de los niños**: Se evaluó la fuerza isométrica de los músculos flexores del antebrazo y de la mano, con un dinamómetro electrónico (Takei) con rango de medición de 5 a 100 kg ajustando la empuñadura a la medida óptima para desarrollar la mayor fuerza. El participante estaba de pie, con los brazos extendidos a lo largo del cuerpo y se le indicó que hiciera la mayor fuerza posible sin apoyar el brazo en el cuerpo. Se efectuaron 3 intentos en cada mano alternativamente, con un descanso de 1 minuto aproximadamente, y se tomó el valor más elevado³⁹.
 5. **Fuerza dinámica de tren inferior de los niños**: Se midió mediante el cálculo de la altura de vuelo durante el salto con una plataforma de fuerza (Kistler force platform). Cada participante realizó tres tipos diferentes de saltos verticales máximos: squat jump en el que el participante parte de la situación de rodillas a 90 grados y sin contra movimiento intentó saltar verticalmente lo más alto posible; el salto con contra movimiento (CMJ) en el que se parte de la posición de pie con las manos apoyadas en las caderas y se realizó un contra movimiento flexionando rápidamente hasta unos 90° para conseguir impulso previo.

Igualmente se realizó un salto similar al CMJ pero en el que se permite la contribución de los brazos (Abalakov).

6. **Tensión arterial en niños:** Se midió la tensión arterial sistólica y diastólica, por triplicado, en ayunas y en reposo con un tensiómetro (Omron M3). Posteriormente se realizó una nueva medición por triplicado tras una prueba de esfuerzo. La presión arterial media se calculó como $((2 \times \text{diastólica}) + \text{sistólica}) / 3$.
7. **Ecocardiografía en población postnatal:** Se realizó una valoración cardiaca estructural y funcional con ecógrafo Siemens (General Electric Healthcare). El análisis de las imágenes se realizó offline tras ser procesadas mediante el software VVI de Siemens para speckle-tracking bidimensional configurado para el análisis de speckle-tracking endocárdico. Se incluyeron el estudio de los siguientes parámetros:
 - **Morfometría cardiaca:** diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; z-score del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; grosor máximo del septo interventricular en diástole; grosor máximo de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole.
 - **Función diastólica:** cociente E/A mitral; cociente mitral medial E/E'; cociente mitral lateral E/E'; tiempo de relajación isovolumétrica izquierdo.
 - **Función sistólica:** velocidad máxima de la onda S' a nivel del anillo lateral mitral; fracción de eyección izquierda, tanto Teicholz como Simpson; tiempo de contracción isovolumétrico izquierdo; tiempo de eyección izquierdo; strain global longitudinal plano apical 2,3 y 4 cámaras; strain rate global longitudinal plano apical 2,3 y 4 cámaras,
 - **Función global:** índice de rendimiento miocárdico.

H. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico de ambas poblaciones se realizó con el software IBM® SPSS® Statistics (versión 25.0 IBM, Armonk, NY, EE.UU). El primer paso fue comprobar si las variables a analizar seguían una distribución normal o no, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, puesto que en el caso de que siguieran una distribución normal se aplicarían los test paramétricos, mientras que en caso contrario los no paramétricos.

A continuación, se realizó un estudio descriptivo de los parámetros a estudio. En el caso de la población prenatal, se valoraron características sociodemográficas, perinatales y valoración ecográfica. Mientras que, en el caso de la postnatal, además de las sociodemográficas, perinatales y ecocardiográficas, también se valoraron las características alimentarias, antropométricas, físicas, la tensión arterial y frecuencia cardiaca. Los datos de las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación típica o bien mediana (rango

intercuartílico), y por el contrario los datos procedentes de variables cualitativas se expresan como número de sujetos o porcentaje (%).

Posteriormente, se realizaron comparaciones entre controles y casos (aquellos que estuvieron expuestos a una APP durante la gestación, incluidos tanto las falsas APP como los prematuros), y también entre los tres grupos de forma independiente. Para ello se emplearon diferentes pruebas, aunque en todas ellas el valor que se ha considerado estadísticamente significativo es p inferior a 0,05. El test Chi-cuadrado fue empleado para comparar variables categóricas entre los grupos. La prueba T de Student (paramétrica) o U de Mann-Whitney (no paramétrica) se utilizó para comparar variables cuantitativas (discretas y continuas) entre dos grupos (casos-controles). Mientras que, para comparar dichas variables entre los tres grupos fue necesario aplicar el análisis de la varianza (ANOVA) (paramétrica) o el test de Kruskal Wallis (no paramétrico).

Por último, en el caso de la población postnatal se realizó un análisis multivariante para controlar factores que pudieran influir generando confusión. Concretamente se valoró si los parámetros antropométricos (peso, longitud, índice de masa corporal, perímetro de cintura y cadera) y los físicos (fuerza muscular isométrica de extremidad superior derecha e izquierda y dinámica de tren inferior) eran dependientes del sexo, etnia, alimentación con lactancia exclusiva hasta los cuatro meses, PEG o antecedente de sufrir una APP.

RESULTADOS

A. POBLACIÓN PRENATAL

Nuestra muestra se compone de 108 gestantes. Entre ellas, 82 tuvieron un episodio de APP durante la gestación y 26 han sido controles. De los 82 casos, en 47 el nacimiento fue a término (falsas APP) y en 35 fue pretérmino.

- **Características maternas basales y resultados perinatales de la población a estudio.**

La edad de las gestantes fue similar tanto en los controles como en aquellos que tuvieron el antecedente de APP, es decir, falsas APP y prematuros. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas en la raza caucásica, siendo el porcentaje de madres caucásicas superior en los controles (96%), tanto si se compara con falsas APP y prematuros de forma conjunta (74,2%), como si se analizan los tres grupos por separado.

En lo que respecta, a la nuliparidad, el tabaquismo o la patología materna previa no se encontraron diferencias significativas. Por otro lado, al comparar el índice de masa corporal (IMC) entre controles y gestantes que tuvieron un episodio de APP, se observó que este era superior en las últimas, siendo 24,6 frente a 22,42 de los controles, aunque no de forma significativa ($p=0,064$). Sin embargo, si el análisis se realiza entre los tres grupos sí que se observan diferencias ($p=0,012$), siendo el IMC superior en aquellas gestantes que tuvieron un parto prematuro, tal y como se puede apreciar en la Figura 11. En esta línea, también es llamativo que las gestantes que tuvieron una APP tienen una puntuación en la valoración alimentaria inferior a los controles, hallándose diferencias entre ambos grupos ($p=0,026$).



Figura 11: Medias del índice de masa corporal de las gestantes en los 3 grupos.

Durante la gestación, aquellas que tuvieron un episodio de APP desarrollaron en mayor porcentaje diabetes mellitus, concretamente 14,8% frente a 0% de los controles, siendo el nivel de significación (p) 0,041. Sin embargo, ni en la hipertensión gestacional ni en la preeclampsia se encontraron diferencias. Por otro lado, la edad gestacional al parto, el peso neonatal y el peso de la placenta, como cabía esperar, es inferior en aquellas gestantes que sufrieron un episodio de APP puesto que en este grupo se incluyen los prematuros. A su vez, también por el mismo motivo, es superior el porcentaje de cesáreas, de ingresos en la unidad de cuidados intensivo

neonatal (UCI), de complicaciones y de hipoglucemia. A continuación, en la Tabla 3 se muestran todas las características maternas basales y perinatales analizadas.

Tabla 3: Características maternas basales y resultados perinatales en la población estudiada en función de si sufrieron un episodio de APP. Las variables cualitativas se muestran como porcentajes, y las cuantitativas como medias o medianas, con su correspondiente desviación típica o rango intercuartílico. El nivel de significación (p) ha sido calculado mediante Chi-cuadrado, T de Student y U de Mann Whitney.

	Control (N=26)	Amenaza de parto pretérmino (N=82)	Nivel de significación (p)
Características maternas basales			
Edad de la madre (años)	34 (23-42)	33 (17-44)	0,258
Raza caucásica (%)	96	74,2	0,020
Fumadora (%)	16	22,7	0,481
Patología materna previa (%)	38,5	43,9	0,625
Índice de masa corporal (kg/m ²)	22,42 (18,34-36,33)	24,6 (16,42-51,42)	0,064
Puntuación dieta	10 (0-13)	8 (2-14)	0,026
Puntuación personal	32 (0-41)	31,5 (0-43)	0,762
Puntuación estado	25 (0-30)	27 (0-39)	0,061
Puntuación rasgo	22 (0-30)	24,5 (0-39)	0,034
Nulípara (%)	57,7	56,1	0,886
Técnica de reproducción asistida (%)	11,5	8,6	0,659
Características perinatales			
Hipertensión gestacional (%)	0	1,2	0,569
Preeclampsia (%)	3,8	2,5	0,711
Diabetes gestacional (%)	0	14,8	0,041
Tratamiento tocolítico (%)	0	50	0,000
Edad gestacional al parto (semanas)	39,5 (38-41)	35 (24-40)	0,000
Sexo femenino (%)	50	40,2	0,395
Peso neonatal (gramos)	3292,5 (2580-4000)	2567,5 (710-3930)	0,000
Peso placenta (gramos)	552,08 ± 115,193	470,22 ± 128,391	0,006
pH arteria umbilical	7,28 (7-7,4)	7,3 (6,28-7,44)	0,451
Inducción (%)	20,8	25,6	0,632
Cesárea (%)	0	18,3	0,024
Crecimiento intrauterino restringido (%)	3,8	4,9	0,946
Pequeño para edad gestacional (%)	0	2,4	0,422
Ingreso en UCI neonatal (%)	4,2	57,3	0,000
Complicaciones en el recién nacido (%)	0	30,5	0,001
Hipoglucemia (%)	0	20,7	0,011
APGAR al primer minuto	8,63 (6-9)	8,33 (3-9)	0,711
APGAR al quinto minuto	9,79 (8-10)	9,45 (5-10)	0,096

- **Valoración ecográfica cardiometabólica de la población fetal a estudio.**

La Tabla 4 muestra la valoración ecocardiográfica fetal de las pacientes que sufrieron una APP comparado con los controles. La Figura 12 muestra los parámetros ecocardiográficos más significativos en función del tipo de APP.

De las 108 pacientes incluidas en el estudio, en 70 de ellas se realizó la ecocardiografía prenatal, siendo 25 controles y 45 APP. De estos casos, 15 son prematuros y 30 fueron una falsa APP. La edad gestacional de realización de la ecografía fue similar en controles y en gestantes con antecedente de APP. La valoración de los diferentes diámetros y perímetros para el cálculo del peso fetal estimado, tampoco mostró diferencias significativas. En lo que respecta al Doppler

fetal, se encuentran diferencias significativas en el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media, siendo inferior en aquellos que tuvieron un antecedente de APP. Dichas diferencias se conservan si comparamos entre los tres grupos, con un nivel de significación (p) de 0,003.

En la valoración ecocardiográfica, se aprecian diferencias significativas en la morfometría cardíaca, ya que aquellos fetos que sufrieron una APP presentan diámetros longitudinales superiores a los controles, tanto cardíaco como a nivel de ventrículo izquierdo y derecho. Por su parte en los diámetros transversos no se encontraron diferencias significativas, aunque si se realizaba la comparación entre los tres grupos, se observaba que estos eran superiores en los prematuros.

Tabla 4: Valoración ecográfica cardiometabólica de la población a estudio. Las variables cuantitativas se muestran como medias o medianas, con su correspondiente desviación típica o rango intercuartílico. El nivel de significación (p) ha sido calculado mediante T de Student y U de Mann Whitney.

	Control (N=25)	Amenaza de parto pretérmino (N=45)	Nivel de significación (p)
Edad gestacional a la realización de ecografía (semanas)	32 (27-34)	31,5 (27-35)	0,893
Valoración fetal			
Diámetro biparietal (mm)	79,755 ± 4,461	80,543 ± 5,584	0,555
Perímetro cefálico (mm)	291,64 ± 15,36	293,162 ± 18,777	0,736
Perímetro abdominal (mm)	276,167 ± 21,653	278,034 ± 25,884	0,765
Longitud fémur (mm)	59,651 ± 4,789	61,880 ± 4,889	0,075
Peso fetal estimado (gramos)	1749 (1057-6071)	1914,5 (1090-3003)	0,355
Percentil fetal	52,79 ± 27,216	49,2 ± 28,97	0,620
Doppler fetal			
Índice pulsatilidad arteria umbilical	0,975 ± 0,14	0,929 ± 0,222	0,361
Índice pulsatilidad arteria cerebral media	2,272 ± 0,468	1,918 ± 0,358	0,001
Pico sistólico arteria cerebral media	50,258 ± 9,536	47,055 ± 11,53	0,258
Índice pulsatilidad medio de arterias uterinas	0,767 ± 0,162	0,77 ± 0,212	0,352
Índice pulsatilidad ductus venoso	0,454 ± 0,147	0,379 ± 0,165	0,068
Morfometría cardíaca			
Diámetro cardíaco longitudinal (mm)	39,249 ± 3,988	41,421 ± 4,733	0,056
Diámetro cardíaco transverso (mm)	35,057 ± 3,969	36,378 ± 4,494	0,234
Área aurícula izquierda (mm ²)	1,425 ± 0,384	1,418 ± 0,390	0,945
Diámetro longitudinal de aurícula izquierda (mm)	12,48 ± 1,989	12,815 ± 1,983	0,513
Diámetro transverso de aurícula izquierda (mm)	12,491 ± 2,122	12,098 ± 2,192	0,404
Área aurícula derecha (mm ²)	1,624 ± 0,377	1,660 ± 0,466	0,743
Diámetro longitudinal de aurícula derecha (mm)	12,434 ± 2,038	12,598 ± 1,883	0,740
Diámetro transverso de aurícula derecha (mm)	14,06 (11,79-20,05)	14,74 (8,87-21,34)	0,817
Área ventrículo izquierdo (mm ²)	2,860 ± 0,729	3,028 ± 0,840	0,414
Diámetro basal del ventrículo izquierdo (mm)	12,740 ± 2,601	12,369 ± 2,166	0,535
Diámetro transverso medio del ventrículo izquierdo (mm)	13,854 ± 2,956	13,443 ± 2,637	0,560
Diámetro longitudinal del ventrículo izquierdo (mm)	25,175 ± 3,388	27,449 ± 3,860	0,019
Área ventrículo derecho (mm ²)	2,49 (1,9-3,89)	2,92 (1,55-6,19)	0,154
Diámetro basal del ventrículo derecho (mm)	13,880 ± 2,334	14,010 ± 2,663	0,843
Diámetro transverso medio del ventrículo derecho (mm)	12,91 (10,43-18,95)	13,33 (7,18-19,69)	0,789
Diámetro longitudinal del ventrículo derecho (mm)	24,190 ± 3,169	26,156 ± 3,732	0,033
Grosor de la pared del ventrículo izquierdo (mm)	2,770 ± 1,012	2,589 ± 0,629	0,376
Grosor de la pared del ventrículo derecho (mm)	2,954 ± 1,241	2,801 ± 0,730	0,533

Función sistólica			
Tiempo de contracción isovolumétrica (ms)	32 (17-64)	31 (14-44)	0,840
Tiempo de eyección (ms)	166,35 ± 13,683	166,67 ± 14,923	0,932
Diámetro aorta (mm)	5,949 ± 0,977	6,015 ± 0,736	0,758
Velocidad aorta (cm/s)	77,033 ± 12,293	84,768 ± 87,3	0,044
Integral de la velocidad tiempo aorta	68,18 (6,5-119,1)	11,2 (5,2-146,38)	0,771
Tiempo de eyección aórtica (ms)	173,93 ± 16,581	166,73 ± 22,834	0,279
Diámetro pulmonar (mm)	7,475 ± 1,127	7,592 ± 0,921	0,647
Velocidad pulmonar (cm/s)	71,082 ± 12,376	74,384 ± 13,822	0,331
Integral de la velocidad tiempo pulmonar	64,76 (7,5-121)	11,7 (5,4-125,59)	0,520
Tiempo de eyección pulmonar (ms)	178,94 ± 15,468	172,65 ± 19,808	0,274
Diámetro istmo (mm)	3,7 (2,88-6,2)	3,8 (2,7-5,5)	0,588
Índice de pulsatilidad del istmo	2,63 (2,11-3,25)	2,645 (1,9-5,4)	0,890
Desplazamiento sistólico del anillo mitral (MAPSE)	5,417 ± 1,233	5,278 ± 0,927	0,607
Desplazamiento sistólico del anillo tricúspide (TAPSE)	7,555 ± 1,369	8,475 ± 1,366	0,010
Función diastólica			
Tiempo de relajación isovolumétrica (ms)	49,35 ± 8,783	49,36 ± 9,417	0,997
Onda E izquierdo	40,855 (30,4-93,01)	39,29 (21,22-70,4)	0,516
Onda A izquierdo	54,765 ± 8,514	53,699 ± 11,070	0,683
E/A izquierdo	0,783 ± 0,185	0,752 ± 0,131	0,414
Onda E derecho	41,583 ± 6,119	39,411 ± 7,960	0,256
Onda A derecho	57,903 ± 7,661	57,966 ± 12,397	0,982
E/A derecho	0,722 ± 0,093	0,687 ± 0,097	0,161
Diámetro ductus (mm)	4,26 (3,2-6)	4,31 (3,32-6,5)	0,199
Índice de pulsatilidad del ductus	2,337 ± 0,309	2,357 ± 0,374	0,818
Tiempo de llenado de ventrículo izquierdo (ms)	186 ± 25,766	173,15 ± 22,644	0,081
Tiempo de llenado de ventrículo derecho (ms)	174,53 ± 24,871	162,27 ± 25,263	0,124
Función global			
Frecuencia cardiaca (lpm)	138,5 ± 6,487	140,27 ± 11,055	0,474
Tiempo del ciclo de ventrículo izquierdo (ms)	428,44 ± 30,349	423,09 ± 28,279	0,547
Tiempo de ciclo de ventrículo derecho (ms)	435,6 ± 22,687	425,79 ± 28,918	0,252
Tiempo de ciclo aórtica (ms)	442,2 ± 20,365	419,64 ± 32,535	0,017
Tiempo de ciclo pulmonar (ms)	430 (237-527)	420 (360-580)	0,374
Índice de rendimiento miocárdico (TEI)	0,503 ± 0,110	0,493 ± 0,076	0,652

Además, al analizar la motilidad valvular se apreciaron diferencias en TAPSE, siendo superior en aquellos que tenían el antecedente de APP. Al comparar entre los tres grupos las diferencias persistieron con un nivel de significación de 0,033. Sin embargo, el MAPSE fue inferior en este grupo de gestantes, aunque no de forma significativa. También este grupo presento mayor velocidad aortica con un tiempo de ciclo aórtico inferior, ambos de forma significativa.

Por otro lado, al analizar comparar los tres grupos entre sí, se encontraron diferencias en los diámetros longitudinales de ventrículo izquierdo y derecho, aunque no de forma significativa ($p=0,063$ y $p=0,071$), pero sí que existía un nivel de tendencia lineal, siendo p lineal 0,043 y 0,022 respectivamente. También, se encontraron diferencias en otros parámetros, como son, las ondas E correspondientes a la relajación miocárdica. En estas, tanto al lado izquierdo como al lado derecho, se observó que en los prematuros disminuía y sin embargo en las falsas APP se incrementaba, con un nivel de significación de 0,04 para el lado izquierdo y 0,013 para el lado derecho. A su vez, los tiempos de llenado de ventrículo izquierdo y derecho también

disminuyeron progresivamente desde los controles a los prematuros. Por su parte, el tiempo de eyección también mostró diferencias significativas ($p=0,018$) siendo superior en el grupo de falsa APP.

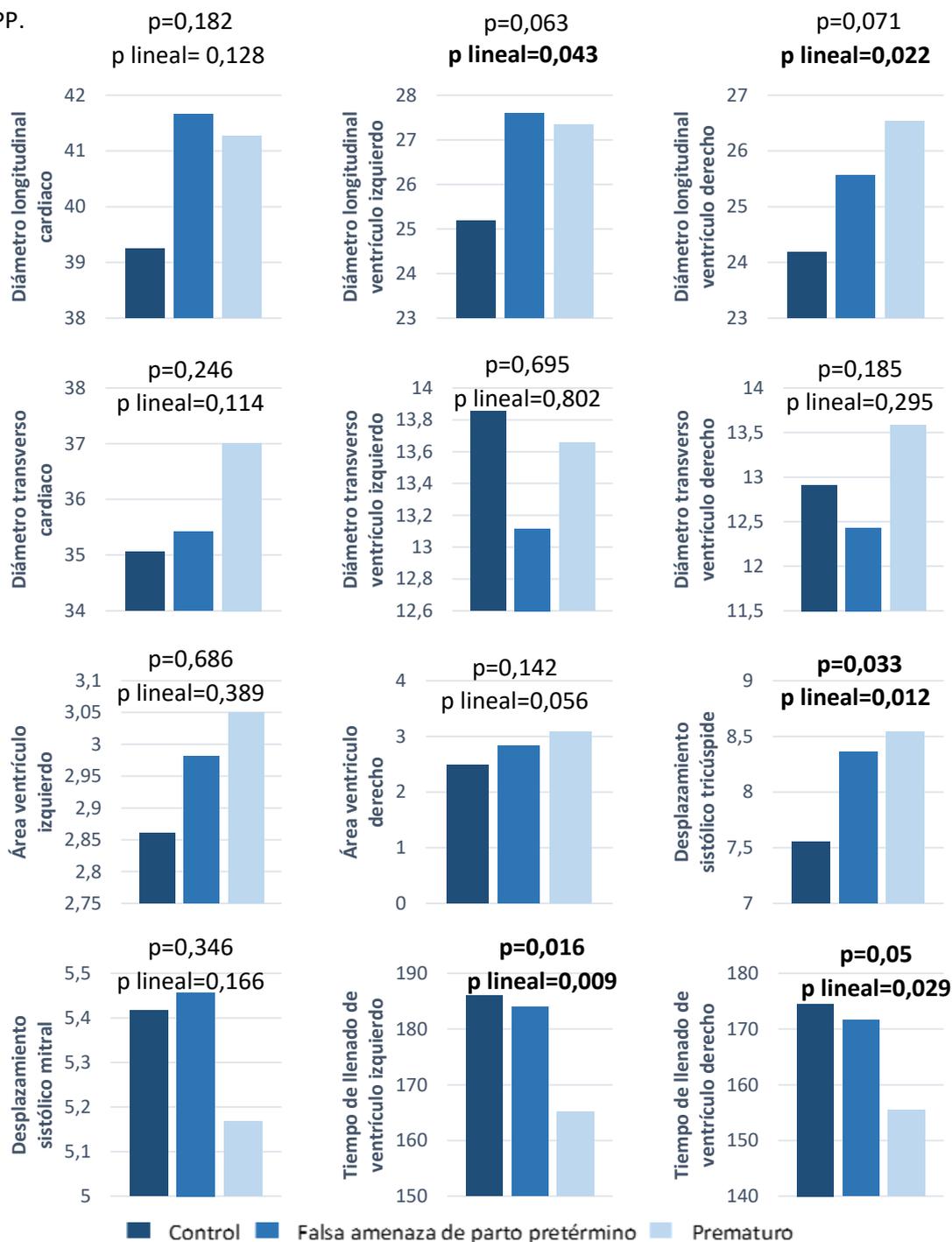


Figura 12: Parámetros más significativos en la ecocardiografía prenatal en función del tipo de APP, y con su correspondiente nivel de significación (p).

B. POBLACIÓN POSTNATAL

Nuestra muestra de población postnatal se compone de 104 niños. Entre ellos, 33 tienen como antecedente haber sufrido una APP durante la gestación, aunque nacieron a término, 36 nacieron pretérmino y 35 son controles.

- **Características sociodemográficas y perinatales de la población postnatal (6-8 años). (Tabla 5)**

En nuestra muestra un 72,2% de las madres de los niños que nacieron pretérmino son de raza caucásica. Un porcentaje muy inferior al de las madres de los niños controles y de los que sufrieron una APP, siendo estos respectivamente 94,3% y 97% (Figura 13) con un nivel de significación (p) de 0,003.

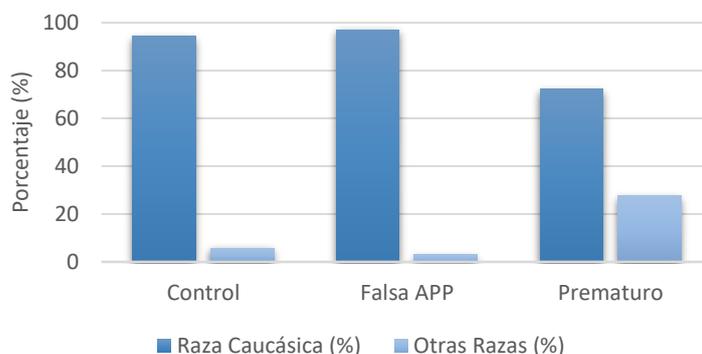


Figura 13: Porcentaje de madres de raza caucásica u otras razas en función del tipo de caso.

Las madres presentaban enfermedad de base en un 40% en el grupo de los controles, en un 30,3% en el grupo de falsas APP y en un 50% en el caso de los pretérmino. Además, el porcentaje de fumadoras fue mayor en el grupo de los controles, siendo un 20% frente a un 15,2% en las falsas APP y a un 5,6% en los nacidos pretérmino. Sin embargo, no existen diferencias significativas entre los tres grupos.

Durante la gestación, se valoró el porcentaje de gestantes que desarrollaron preeclampsia o diabetes gestacional en función del grupo. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los mismos. Por otra parte, el tratamiento con tocolíticos y con corticoides fue recibido principalmente en el grupo de falsas APP ya que su intención es frenar el parto y conseguir una maduración pulmonar adecuada. En el caso de los pretérmino, su porcentaje es inferior puesto que en la mayoría no dio tiempo a administrar la pauta completa al producirse el parto antes. Mientras que los controles no recibieron ninguno de estos tratamientos ya que no están indicados.

El porcentaje de cesáreas es mayor en el grupo control, siendo un 17,1%, frente a un 12,1% de las falsas APP y a un 11,1% de los pretérmino. A pesar de ello, el porcentaje de cesáreas realizadas por riesgo de pérdida de bienestar fetal, como cabría esperar, es más elevado en las falsas APP (3%) y en los prematuros (2,8%), frente a un 0% de los controles.

Por último, cabe destacar que el porcentaje de niños PEG es superior en el grupo de falsas APP (18,2%), aunque no se encuentran diferencias significativas entre los tres grupos.

Tabla 5: Características sociodemográficas y perinatales de la población postnatal a estudio (6-9 años). Las variables cualitativas se muestran como porcentajes, y las cuantitativas como medias o medianas, con su correspondiente desviación típica o rango intercuartílico. El nivel de significación (p) ha sido calculado mediante Chi-cuadrado, ANOVA y Kruskal-Wallis. RPBF: Riesgo de pérdida de bienestar fetal.

	Control (N=35)	Falsa amenaza de parto pretérmino (N=33)	Prematuro (N=36)	Nivel de significación (p)
Características maternas basales				
Raza caucásica (%)	94,3	97	72,2	0,003
Tabaquismo (%)	20	15,2	5,6	0,192
Patología Materna (%)	40	30,3	50	0,249
Características perinatales				
Preeclampsia (%)	0	0	2,8	0,385
Diabetes Gestacional (%)	5,7	12,1	8,6	0,645
Tratamiento tocolítico (%)	0	87,9	35,5	0,000
Tratamiento corticoides (%)	0	97	36,7	0,000
Edad gestacional al parto (semanas)	40 (37-41)	38,5 (37-40)	35 (25-36)	0,000
Sexo femenino (%)	51,4	42,4	50	0,729
Peso neonatal (gramos)	3289,14±388,787	3048,03±355,506	2329,72±507,855	0,000
Cesárea (%)	17,1	12,1	11,1	0,419
Cesárea por RPBF(%)	0	3	2,8	0,594
Pequeño para la edad gestacional (PEG) (%)	5,7	18,2	8,3	0,214
Patología Fetal (%)	5,7	9,1	11,1	0,717

- **Características basales, alimentarias, antropométricas y valoración física de la población postnatal a estudio (6-8 años). (Tabla 6)**

La valoración antropométrica, alimentaria y de condición física se realizó entre los 6 y 8 años, siendo la media de edad en el momento de la valoración similar en los tres grupos. Se preguntó sobre el número de ingresos de los niños y si tenían alguna enfermedad crónica, aunque el porcentaje fue muy similar en los tres grupos, no encontrándose diferencias en ninguna de estas variables.

En lo que respecta a la alimentación, el índice de calidad de la dieta es similar en los tres grupos. Sin embargo, un dato llamativo es que el 56,3% de los controles recibieron lactancia exclusiva hasta los 4 meses, frente un 38,7% de las falsas APP y un 17,6% de los prematuros (Figura 14), pero no se han encontrado diferencias significativas (p=0,071). Aunque se obtiene un nivel de tendencia lineal significativo (p lineal= 0,023).

En la valoración antropométrica se observó que el porcentaje de sobrepeso y obesidad, se incrementa de forma llamativa en las falsas APP y sobre todo en los prematuros (Figura 15). A pesar de ello, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, en la valoración de la condición física, la fuerza muscular en el tren superior, tanto izquierda como derecha, fueron similares en los tres grupos, no encontrándose diferencias.

Tampoco hubo diferencias en la fuerza dinámica de tren inferior, aunque en este caso es llamativo que en los controles la media de salto máximo fue 110,03 cm, frente a 103,42 cm de las falsas APP y a 102,17 cm de los prematuros.

Sin embargo, si en vez de comparar los tres grupos entre sí, únicamente diferenciamos los controles (n=35) de los que sufrieron una APP durante la gestación (n=69), tanto falsas APP como prematuros, sí que se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,042$), siendo el salto máximo en controles.

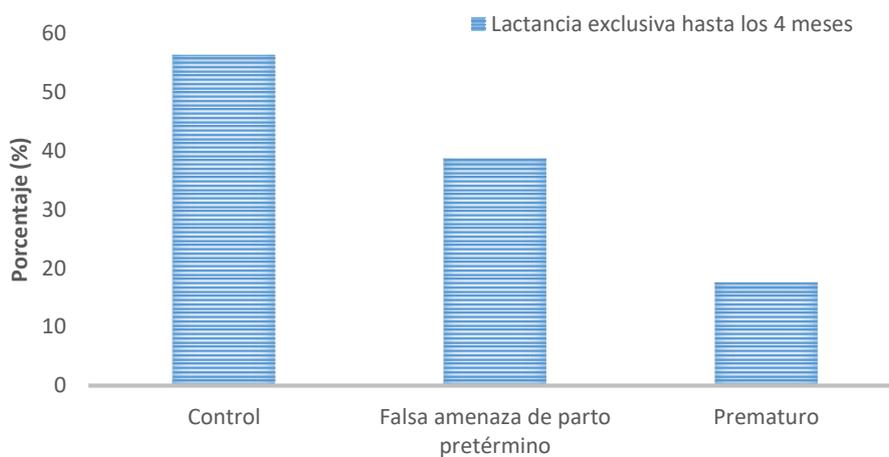


Figura 14: Porcentaje de niños que recibieron lactancia exclusiva hasta los cuatro meses en función del tipo de caso.

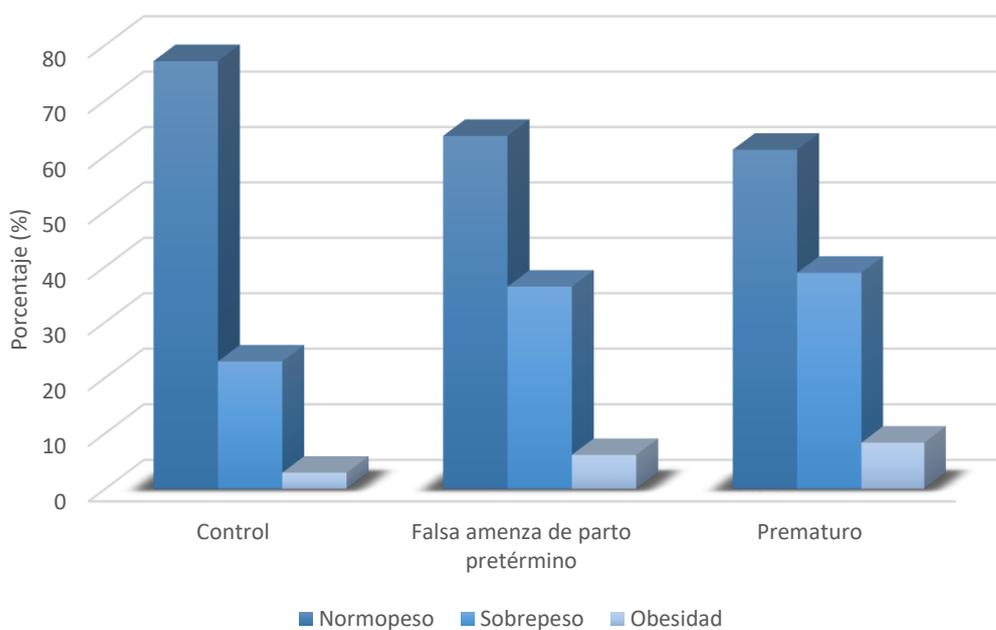


Figura 15: Porcentaje de normopeso, sobrepeso y obesidad en función del tipo de caso.

Tabla 6: Características basales, alimentarias, antropométricas y valoración física de la población postnatal a estudio (6-9 años). Las variables cualitativas se muestran como porcentajes, y las cuantitativas como medias o medianas, con su correspondiente desviación típica o rango intercuartílico. El nivel de significación (p) ha sido calculado mediante Chi-cuadrado, ANOVA y Kruskal-Wallis.

	Control (N=35)	Falsa amenaza de parto pretérmino (N=33)	Prematuro (N=36)	Nivel de significación (p)
Características basales en el niño/a				
Edad de Valoración (años)	7,448 ± 0,501	7,505 ± 0,582	7,471 ± 0,398	0,895
Enfermedad Crónica (%)	8,8	9,1	11,8	0,904
Ingresos (%)	20,6	24,2	29,4	0,699
Valoración de la alimentación				
Lactancia exclusiva hasta los 4 meses (%)	56,3	38,7	17,6	0,071
Calidad de la dieta	6,886 (-7,55-32,61)	6,905 (-14,47-29,03)	8,207 (-13,7-24,39)	0,526
Diversidad de la dieta	244,444 (200-244,44)	244,444 (211,11-244,44)	244,444 (177,78-244,44)	0,473
Índice de calidad de alimentación	82,710 (67,19-92,35)	82,487 (69,25-89,17)	81,479 (61,49-89,61)	0,504
Valoración Antropométrica				
Peso (kg)	25,651 ± 4,791	27,312 ± 5,167	26,200 ± 4,939	0,378
Z-score peso	0,339 ± 1,058	0,718 ± 1,134	0,464 ± 1,038	0,341
Longitud (cm)	125,549 ± 5,788	126,212 ± 5,746	124,856 ± 6,110	0,634
Z-score longitud	0,312 ± 0,924	0,366 ± 0,798	0,160 ± 0,901	0,599
Índice masa corporal (kg/m ²)	15,69 (12,33-22,77)	16,58 (14,2-27,16)	16,34 (13,25-22,64)	0,470
Z-score índice masa corporal	0,212 ± 1,050	0,661 ± 1,240	0,478 ± 1,115	0,265
Sobrepeso (%)	22,9	36,4	38,9	0,306
Obesidad (%)	2,9	6,1	8,3	0,611
Perímetro Cintura (cm)	56,366 ± 4,846	57,358 ± 6,079	55,756 ± 5,274	0,468
Perímetro Cadera (cm)	59,00 (52,4-79)	62,30 (50-78,9)	62,45 (52,5-73,5)	0,670
Índice Cintura- Cadera	0,925 (0,833-1,160)	0,911 (0,822-1,144)	0,910 (0,830-1,135)	0,225
Valoración Física				
Fuerza muscular isométrica izquierda (kg)	10,10 (6-16)	10,5 (7,9-14,8)	9,45 (5,9-15,2)	0,259
Fuerza muscular isométrica derecha (kg)	10,9 (7-17)	11 (7,4-15,2)	10,5 (5,7-14,9)	0,293
Fuerza dinámica de tren inferior (cm)	110,03 ± 18,331	103,42 ± 17,618	102,17 ± 15,125	0,122

- **Valoración de la función cardíaca de la población postnatal (6-9 años).**

La valoración ecocardiográfica de la morfometría cardíaca, función diastólica, función sistólica y función global demostró que no existían diferencias significativas entre los tres grupos en ninguno de los parámetros valorados, siendo todos los niveles de significación superiores a 0,05 (Tabla 7-Anexo I).

Al analizar la tensión arterial según si habían sufrido una APP o no, se observó de forma significativa que la tensión arterial sistólica de esfuerzo, su correspondiente percentil y la tensión arterial media de esfuerzo eran superiores en aquellos que tenían el antecedente de APP frente a los controles (Tabla 8).

A su vez, la tensión arterial diastólica de esfuerzo y su correspondiente percentil también son superiores en dicho grupo, pero no de forma significativa. En lo que respecta al reposo, no se encontraron diferencias de tensión arterial entre estos dos grupos, pero sí en el caso de la frecuencia cardiaca, siendo la media 84,85 latidos por minuto (lpm) para los controles, y 80,19 lpm para aquellos que sufrieron una APP ($p=0,037$). Por último, en la Figura 16 se muestran las diferencias de tensión arterial entre los tres grupos.

Tabla 8: Valoración de la tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD, media (TAM) y frecuencia cardiaca de la población postnatal a estudio (6-9 años) según si sufrieron o no una APP en la gestación. Las variables cuantitativas como medias o medianas, con su correspondiente desviación típica o rango intercuartílico. El nivel de significación (p) ha sido calculado mediante T de Student y U de Mann Whitney.

	Control (N=35)	Amenaza de parto prematuro (N=69)	Nivel de significación (p)
Reposo			
TAS reposo (mm Hg)	101,785 ± 6,393	102,875 ± 8,870	0,521
Percentil TAS reposo	76 (11-93,5)	70,75 (15-99)	0,547
TAD reposo (mm Hg)	64,857 ± 4,953	62,977 ± 6,57	0,141
Percentil TAD reposo	76 (31-95)	69,5 (19,5-94)	0,137
TAM reposo (mm Hg)	83,321 ± 5,180	82,926 ± 7,052	0,770
Frecuencia cardiaca reposo (lpm)	84,857 ± 10,781	80,198 ± 10,472	0,037
Esfuerzo			
TAS esfuerzo (mm Hg)	106,944 ± 7,598	112,3 ± 9,597	0,041
Percentil TAS esfuerzo	83 (34-98,5)	92,5 (39,5-99)	0,030
TAD esfuerzo (mm Hg)	71,583 ± 7,366	75,287 ± 8,116	0,104
Percentil TAD esfuerzo	90,75 (55,5-98,5)	93,25 (63,5-99)	0,158
TAM esfuerzo (mm Hg)	89,263 ± 6,760	93,793 ± 8,107	0,043
Frecuencia cardiaca esfuerzo (lpm)	96,694 ± 10,146	101,037 ± 12,916	0,213

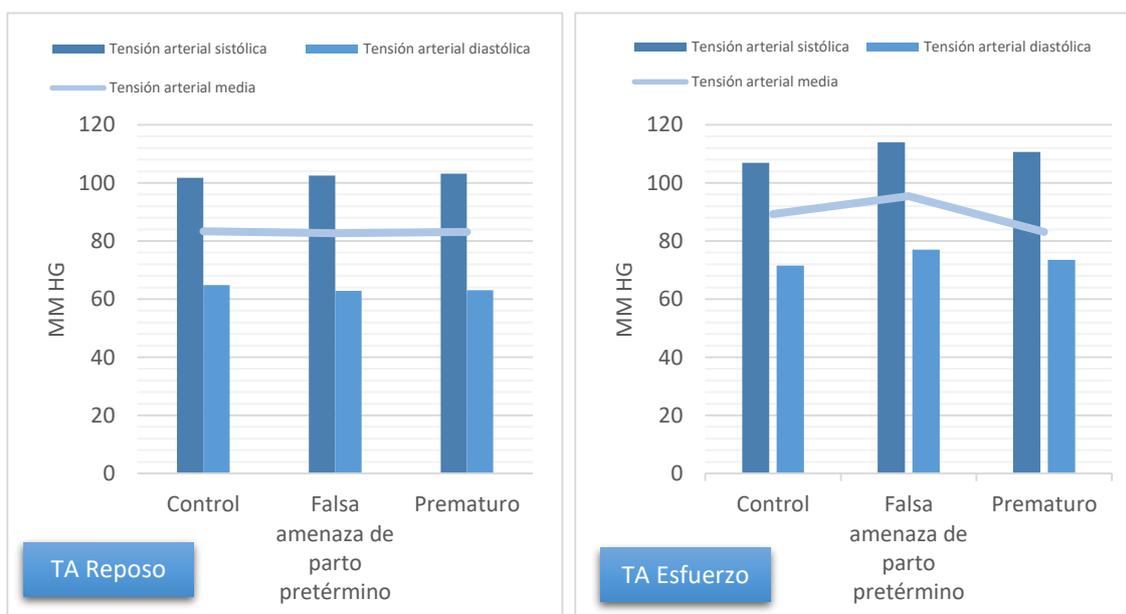


Figura 16: Valoración de la tensión arterial sistólica, diastólica y media en función del tipo de grupo, tanto en reposo (izquierda) como en esfuerzo (derecha).

DISCUSIÓN

A. HALLAZGOS PRINCIPALES. DIFERENCIAS Y SIMILITUDES CON ESTUDIOS PREVIOS.

Se trata del primer estudio que evalúa el impacto cardiometabólico de la APP en la vida fetal y posteriormente en la infancia. Además, el estudio se ha focalizado en el estudio de los prematuros tardíos y las “falsas APP”, dos entidades muy raramente estudiadas. Como hallazgo principal se ha encontrado que los fetos que sufrieron una APP durante la gestación, independientemente de que nazcan a término o pretérminos tardíos, presentan diferencias en la morfología y función cardíaca. Sin embargo, dichos cambios no persisten en la infancia. Como hallazgos secundarios, se han objetivado alteraciones en la tensión arterial y en el porcentaje de sobrepeso y obesidad en los niños que habían sufrido una APP durante la gestación.

Los cambios en la morfología cardíaca y ventricular fetal observados se correlacionan con dos fenotipos previamente descritos en otras patologías fetales como el CIR. Las “falsas APP” presentan un fenotipo “alargado” con aumento del diámetro longitudinal del corazón y ambos ventrículos sin modificaciones en los diámetros transversos. Por otro lado, los prematuros presentan un fenotipo “alargado-globuloso” con aumento tanto de los diámetros longitudinales como de los transversos y la consiguiente área ventricular, sobre todo a nivel izquierdo. Además de estos fenotipos, en investigaciones previas en fetos con CIR se describió un tercer fenotipo más severo, el “hipertrófico”⁴⁰. El patrón hipertrófico presenta un aumento del grosor de las paredes cardíacas, siendo así el fenotipo que presenta peores resultados perinatales y postnatales.

El remodelado cardíaco fetal presenta una progresión previamente descrita (Figura 17)^{33,40}. Inicialmente, el ventrículo derecho adquiere una forma más globular que empuja al ventrículo izquierdo, generando el fenotipo alargado. Posteriormente, ambos ventrículos adquieren una morfología globular para mantener el volumen sistólico con menor fuerza de contracción, pero en casos severos o prolongados esto no es suficiente y es necesario que el corazón se hipertrofie para aumentar la contractilidad³³. En nuestro estudio sólo se encontraron los dos primeros fenotipos, alargado y globular, posiblemente debido a la inclusión de un espectro de pacientes menos severos (prematuros tardíos y “falsas APP”). Sin embargo, estudios realizados en prematuros precoces-extremos han mostrado que estos presentan dimensiones ventriculares inferiores con una masa ventricular superior y tabique engrosado, lo que sugiere un patrón globular-hipertrófico⁴¹.

En lo que respecta a la infancia, en nuestro estudio se aprecia que estos cambios no se mantienen, no encontrándose diferencias en la ecocardiografía. A diferencia de nuestro trabajo,

en otros estudios realizados en prematuros los cambios permanecen hasta la edad adulta generando eventos cardiovasculares, como hipertensión o insuficiencia cardíaca²⁷. En un metaanálisis se encontró, que los prematuros presentaban un strain longitudinal de ventrículo derecho inferior a los recién nacidos a término, aunque era proporcional al grado de prematuridad⁴¹. Si bien es verdad, al igual que en prenatal, la mayoría de estudios incluyen a prematuros extremos, es decir, nacidos por debajo de la semana 32. Mientras que nuestro estudio los nacimientos pretérmino se produjeron de forma tardía, fundamentalmente entre las semanas 32 y 36.

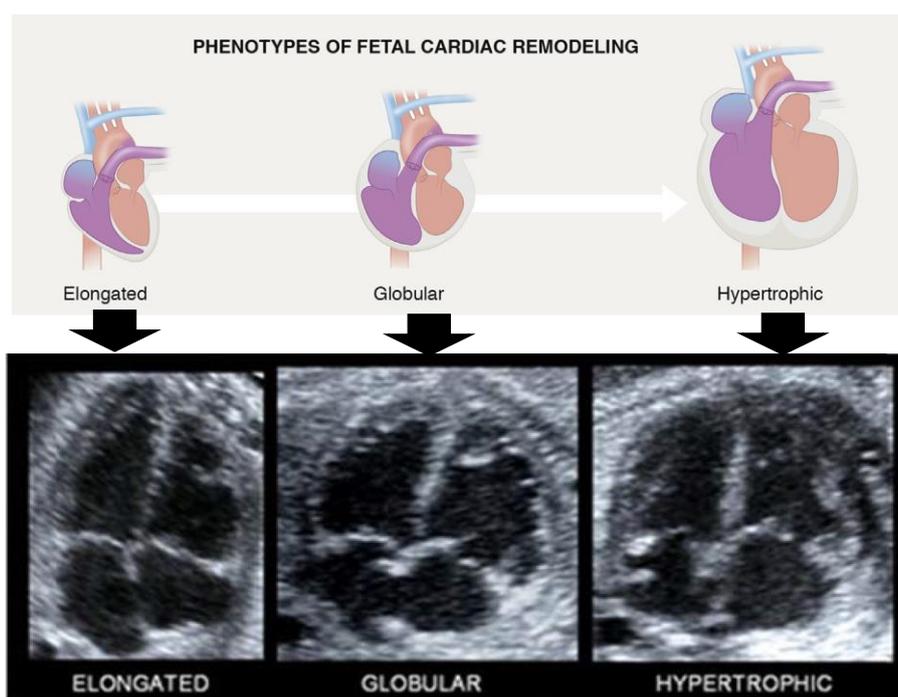


Figura 17: Progresión de los diferentes fenotipos de remodelado cardíaco en función de la duración del compromiso fetal^{33,40}.

También durante la infancia, nuestro estudio muestra cifras de tensión arterial sistólica superiores tras realizar una prueba de esfuerzo en aquellos que sufrieron una APP. Sin embargo, no se han encontrado estudios que confirmen ni contradigan este hallazgo. A su vez en nuestro estudio se encuentran diferencias en la frecuencia cardíaca en reposo, aunque no en la tensión arterial. Este hecho ya había sido demostrado en un estudio que comparo la tensión arterial y la frecuencia cardíaca de niños entre 9 y 10 años, en función de si su nacimiento se produjo a término o no⁴². Aunque en contraposición a esto, una investigación que valoraba la tensión arterial en niños de 10 años en función de la edad gestacional a la que habían nacido, reportó de forma significativa cifras de tensión arterial sistólica superiores en aquellos prematuros nacidos entre la semana 25 y 32. Sin embargo, en los prematuros nacidos a partir de la semana

32 no se encontraron diferencias significativas, aunque sí que existía una tendencia lineal significativa en la tensión arterial sistólica con la disminución de la edad gestacional ($p < 0,001$)⁴³.

Por último, en lo que se refiere a la esfera metabólica un metaanálisis publicado por la revista Plos One⁴⁴ obtuvo como resultado que los niños nacidos prematuros tenían mayor probabilidad de obesidad infantil, entre los 6 y 16 años, en comparación con los niños nacidos a término ($p < 0,001$), siendo está definida por un percentil de IMC superior al 95 ajustado para la edad y sexo. En nuestro estudio también se observa que el porcentaje de sobrepeso y obesidad es mucho mayor en el caso de los prematuros, aunque no de forma significativa posiblemente por el tamaño muestral. No solo es más elevado en este grupo, sino que también lo es en el grupo de “falsas APP”, siendo más similar sus porcentajes a los pretérmino que al de los controles. Además, diferentes estudios proponen que la lactancia materna es un factor protector contra la obesidad infantil⁴⁵, y que parece tener un impacto importante en la prevención de enfermedades crónicas, tales como la diabetes mellitus, ya que los niños que reciben lactancia materna tienen mayor sensibilidad a la insulina que aquellos alimentados con leche de fórmula⁴⁶. En nuestro estudio el porcentaje de niños alimentados con lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses es superior en el caso de los controles comparado con las APP, lo cual ha podido actuar como un factor protector adicional para ese menor porcentaje de obesidad en dicho grupo.

B. HIPÓTESIS.

La APP parece alterar el desarrollo cardiovascular fetal, generando un remodelado cardíaco con diferentes fenotipos según la severidad del cuadro. La APP produciría una inflamación intrauterina que en los casos más severos condicionaría un parto prematuro precoz-extremo con su fenotipo cardíaco hipertrófico, en los casos moderados un parto prematuro tardío con el fenotipo cardíaco globular y en los casos más leves, una inflamación crónica hasta el final de la gestación que condicionaría un fenotipo cardíaco alargado. Aunque esta parecería la hipótesis con la plausibilidad biológica más probable, también hay que considerar otros factores que pueden influir en el desarrollo fetal, como por ejemplo los diferentes tratamientos que se administran a estas pacientes como son los tocolíticos o los corticoides. Aunque se ha demostrado que aquellos niños que tienen una exposición excesiva a corticoides presentan mayor riesgo cardiovascular⁴⁷, su efecto a dosis bajas sigue siendo controvertido⁴⁸.

A pesar de todo, el remodelado cardíaco presente en la vida fetal parece no persistir en la infancia. Seguramente, esto se deba a que existen múltiples factores que interactúan y mejoran la remodelación cardíaca de estos fenotipos más leves. Tal y como se demostró en varios

estudios realizados en fetos con CIR, la lactancia materna y una dieta equilibrada con alta proporción de grasas polinsaturadas-saturadas en la primera infancia mejoran el remodelado cardiaco^{49,50}.

C. IMPLICACIONES CLÍNICAS.

La APP conduce a un remodelado cardiaco fetal que en nuestra investigación no persiste en la infancia, probablemente al tratarse de formas leves dentro del espectro de la prematuridad, “falsa APP” y prematuros tardíos. Además, hay muchos factores o condicionantes como la lactancia, la alimentación y el ejercicio físico que posibilitan su corrección. Sin embargo, como ya se ha postulado en otras investigaciones, al igual que hay factores que mejoran este remodelado, también existen factores que lo empeoran pudiendo convertir un remodelado subclínico en una enfermedad cardiovascular clínicamente relevante. Por ello, es importante investigar cuales son estos factores de riesgo y protectores para aplicar medidas preventivas precozmente, ya que a medida que recién nacido se vuelve adulto la probabilidad de que las intervenciones sean eficaces es menor. Algunas de estas intervenciones ya han sido mencionadas con anterioridad, como son, la lactancia materna o el mantenimiento de un peso saludable. Respecto a la lactancia materna, sería importante promoverla más enérgicamente en las APP ya que se han reportado mayores porcentajes de sobrepeso y obesidad en este grupo con menores tasas de lactancia materna exclusiva.

En definitiva, es importante identificar los factores perinatales y postnatales que pueden mejorar o empeorar el remodelado cardiaco, para poder aplicar las medidas preventivas oportunas y disminuir el riesgo cardiovascular de esta población.

D. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.

La principal fortaleza de nuestro estudio es que es el primer estudio que evalúa el impacto de la APP en el desarrollo cardiovascular. Además, a diferencia de la mayor parte de los estudios realizados en prematuros precoces y extremo, nuestro estudio se ha focalizado en los prematuros tardíos, mucho menos estudiados. El estudio ha sido realizado con bases de datos muy completas para ambas poblaciones. En el caso de la población prenatal, se recogieron datos sociodemográficos maternos, evolución de la gestación y una valoración ecocardiográfica muy exhaustiva. Por otro lado, la población postnatal es una cohorte muy bien caracterizada desde la vida fetal, en la que se recogieron datos de valoración física, antropométrica, dietética, vascular y ecocardiográfica de los niños. Además, otra de las fortalezas es que dentro de cada población las cohortes están muy bien diferenciadas, según la edad gestacional al parto tras sufrir un antecedente de APP.

En cuanto a las limitaciones, cabe destacar que el estudio ideal sería aquel en el que la población prenatal y postnatal fuera la misma, ya que nos permitiría analizar si los cambios que se producen en la vida fetal también están o no presentes en la infancia con mayor seguridad. Sin embargo, para realizar ese tipo de estudio se necesitan muchos años, ya que hay que esperar a que los recién nacidos lleguen a la infancia (6-9 años), y en este caso no disponíamos de dicho tiempo. Por último, en nuestro estudio el tamaño muestral no es excesivamente grande, y por ello en muchas ocasiones no nos permite llegar a conclusiones consistentes. De tal manera que serían necesarios estudios con muestras mayores para determinar la remodelación cardíaca que se produce en la vida fetal tras un episodio de APP y cómo evoluciona durante la infancia.

CONCLUSIONES

- La amenaza de parto pretérmino durante la gestación condiciona un remodelado cardiaco fetal, caracterizado por el fenotipo alargado en las “falsas APP” y globular en los prematuros tardíos, que no persiste en la infancia.
- Los niños que sufrieron una APP durante la gestación presentan alteraciones de la tensión arterial tras el esfuerzo comparado con los controles.
- La APP durante la gestación condiciona un perfil metabólico diferente con un mayor porcentaje de obesidad y sobrepeso, sin significación estadística posiblemente por el tamaño muestral.
- Sería recomendable realizar estudios con un tamaño muestral mayor para confirmar estos resultados y definir los diferentes factores prenatales y postnatales que modifican este remodelado.

CONCLUSIÓN PERSONAL

La realización del trabajo de fin de grado ha sido una gran oportunidad para iniciarme en el mundo de la investigación dentro de un área que realmente me interesa. Durante la realización del mismo he conocido a un gran equipo de obstetras y ginecólogos que me ha guiado en la elaboración del mismo. Además, he adquirido múltiples habilidades, como la realización de bases de datos, el manejo de programas informáticos de análisis estadístico o la comparación de los resultados con la evidencia existente disponible en las principales bases de datos. Gracias al mismo, he podido aplicar a la práctica los conocimientos adquiridos durante la carrera universitaria. Finalmente, todo ello me ha supuesto un crecimiento tanto personal como profesional, ya que me he dado cuenta de que el campo de la investigación despierta en mí un gran interés, y además no tengo duda de que todo lo aprendido será de gran ayuda a lo largo de mi trayectoria profesional, la cual comenzará muy pronto.

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Delorme P, Goffinet F, Ancel PY, Foix-L'Hélias L, Langer B, Lebeaux C, Marchand LM, Zeitlin J, Ego A, Arnaud C, Vayssiere C, Lorthe E, Durrmeyer X, Sentilhes L, Subtil D, Debillon T, Winer N, Kaminski M, D'Ercole C, Dreyfus M, Carbonne B, Kayem G. Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality. *Obstet Gynecol.* 2016 Jan;127(1):40-48. doi: 10.1097/AOG.0000000000001179. PMID: 26646125.
- (2). McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, Savitz DA, Kaufman JS, Garrett JM, Thorp JM. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Apr;192(4):1325-9; discussion 1329-30. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.055. PMID: 15846230.
- (3). Salazar L, de Guirior C, Díaz D, Alcalde P, Bermejo R, Nieto C, Palacio M. Alternativas terapéuticas para la tocólisis en el manejo de la amenaza de parto pretérmino. *Prog Obstet Ginecol.* 2016;59(2):112-8.
- (4). Romero R, Erez O, Maymon E, Pacora P. Is an episode of suspected preterm labor that subsequently leads to a term delivery benign? *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;216(2):89-94. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.030. PMID: 28148450; PMCID: PMC5575861.
- (5). van Vliet EO, Boormans EM, de Lange TS, Mol BW, Oudijk MA. Preterm labor: current pharmacotherapy options for tocolysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Apr;15(6):787-97. doi: 10.1517/14656566.2014.889684. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24533566.
- (6). Espinoza J, Kusanovic JP, Kim CJ, Kim YM, Kim JS, Hassan SS, Gotsch F, Gonçalves LF, Erez O, Friel L, Soto E, Romero R. An episode of preterm labor is a risk factor for the birth of a small-for-gestational-age neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Jun;196(6):574.e1-5; discussion 574.e5-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.023. PMID: 17547901; PMCID: PMC2041912.
- (7). Zoabi L, Weintraub AY, Novak L, Rafaeli-Yehudai T, Katz O, Beer-Wizel R, Kleitman-Meir V, Mazor M, Erez O. Do patients who deliver at term after being hospitalized for preterm contractions have an increased risk for obstetrical complications? *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Sep;288(3):537-42. doi: 10.1007/s00404-013-2811-2. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23529685.
- (8). Paules C, Pueyo V, Martí E, de Vilchez S, Burd I, Calvo P, Oros D. Threatened preterm labor is a risk factor for impaired cognitive development in early childhood. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;216(2):157.e1-157.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.022. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27780701.
- (9). Oros D, Strunk M, Breton P, Paules C, Benito R, Moreno E, Garcés M, Godino J, Schoorlemmer J. Altered gene expression in human placenta after suspected preterm labour. *Placenta.* 2017 Jul;55:21-28. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.025. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28623969.
- (10). French NP, Hagan R, Evans SF, Mullan A, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behavior. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Mar;190(3):588-95. doi: 10.1016/j.ajog.2003.12.016. PMID: 15041985.
- (11). Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, Baschat AA, Sarafidis K, Makrydimas G. Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015 Jun;125(6):1385-1396. doi: 10.1097/AOG.0000000000000748. PMID: 26000510.

-
- (12). Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M, Gratacós E. Ultrasound assessment of fetal cardiac function. *Australas J Ultrasound Med.* 2013 Nov;16(4):158-167. doi: 10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x. Epub 2015 Dec 31. PMID: 28191192; PMCID: PMC5030052.
- (13). Rizzo G, Pietropolli A, Capponi A, Cacciatore C, Bufalino L, Arduini D, Romanini C. Echocardiographic studies of the fetal heart. *J Perinat Med.* 1994;22 Suppl 1:46-50. doi: 10.1515/jpme.1994.22.s1.46. PMID: 7932001.
- (14). Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Figueras F, Sitges M, Gómez O, Bijmens B, Gratacós E. Value of annular M-mode displacement vs tissue Doppler velocities to assess cardiac function in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Aug;42(2):175-81. doi: 10.1002/uog.12374. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23280816.
- (15). Crispi F, Sepúlveda-Martínez Á, Crovetto F, Gómez O, Bijmens B, Gratacós E. Main Patterns of Fetal Cardiac Remodeling. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(5):337-344. doi: 10.1159/000506047. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32213773.
- (16). García-Otero L, Soveral I, Sepúlveda-Martínez Á, Rodríguez-López M, Torres X, Guirado L, Nogué L, Valenzuela-Alcaraz B, Martínez JM, Gratacós E, Gómez O, Crispi F. Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Sep;58(3):388-397. doi: 10.1002/uog.23127. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Nov;58(5):788. PMID: 32959925.
- (17). Kamińska H, Werner B. Three-dimensional echocardiography in the assessment of ventricular function in children: pros, cons, and hopes. *Kardiol Pol.* 2019;77(1):12-17. doi: 10.5603/KP.a2018.0244. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575007.
- (18). Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, Ballo P, D'Andrea A, Muraru D, Losi M, Agricola E, D'Errico A, Buralli S, Sciomer S, Nistri S, Badano L; Echocardiography Study Group Of The Italian Society Of Cardiology (Rome, Italy). Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011 Jan;30(1):71-83. doi: 10.7863/jum.2011.30.1.71. PMID: 21193707.
- (19). Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009 May;5(2):133-48. doi: 10.2174/157340309788166642. PMID: 20436854; PMCID: PMC2805816.
- (20). Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* 2009 Jan;157(1):102.e1-5. doi: 10.1016/j.ahj.2008.08.032. PMID: 19081404.
- (21). Hensel KO, Grimmer F, Roskopf M, Jenke AC, Wirth S, Heusch A. Subclinical Alterations of Cardiac Mechanics Present Early in the Course of Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus: A Prospective Blinded Speckle Tracking Stress Echocardiography Study. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2583747. doi: 10.1155/2016/2583747. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26839891; PMCID: PMC4709644.
- (22). Hensel KO, Abellan Schneyder FE, Wilke L, Heusch A, Wirth S, Jenke AC. Speckle Tracking Stress Echocardiography Uncovers Early Subclinical Cardiac Involvement in Pediatric Patients

with Inflammatory Bowel Diseases. *Sci Rep.* 2017 Jun 7;7(1):2966. doi: 10.1038/s41598-017-03255-1. PMID: 28592829; PMCID: PMC5462781.

(23). Song G, Zhang J, Wang X, Zhang X, Sun F, Yu X. Usefulness of speckle-tracking echocardiography for early detection in children with Duchenne muscular dystrophy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Cardiovasc Ultrasound.* 2020 Jul 10;18(1):26. doi: 10.1186/s12947-020-00209-y. PMID: 32650783; PMCID: PMC7353706.

(24). Kizilca O, Ozmen D, Demircan T, Yilmaz N, Kir M, Soylu A, Unal N, Kavukcu S. Evaluation of left ventricular systolic functions in two-dimensional speckle-tracking echocardiography in children with chronic renal failure. *Cardiol Young.* 2021 Mar;31(3):421-428. doi: 10.1017/S1047951120004205. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33308338.

(25). Azak E, Uçaktürk SA, Çetin İ, Gürsu HA, Mengen E, Pamuk U. Subclinical Myocardial Dysfunction Demonstrated by Speckle Tracking Echocardiography in Children with Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019 Nov 22;11(4):410-418. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0273. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31218876; PMCID: PMC6878337.

(26). Bensley JG, Stacy VK, De Matteo R, Harding R, Black MJ. Cardiac remodelling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2010 Aug;31(16):2058-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehq104. Epub 2010 May 7. PMID: 20453064.

(27). Burchert H, Lewandowski AJ. Preterm Birth Is a Novel, Independent Risk Factor for Altered Cardiac Remodeling and Early Heart Failure: Is it Time for a New Cardiomyopathy? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019 Feb 14;21(2):8. doi: 10.1007/s11936-019-0712-9. PMID: 30762137.

(28). Crump C, Howell EA, Stroustrup A, McLaughlin MA, Sundquist J, Sundquist K. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood. *JAMA Pediatr.* 2019 Aug 1;173(8):736-743. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.1327. PMID: 31157896; PMCID: PMC6547251.

(29). Flahault A, Paquette K, Fernandes RO, Delfrate J, Cloutier A, Henderson M, Lavoie JC, Mâsse B, Nuyt AM, Luu TM; HAPI collaborating group*. Increased Incidence but Lack of Association Between Cardiovascular Risk Factors in Adults Born Preterm. *Hypertension.* 2020 Mar;75(3):796-805. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14335. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31983307.

(30). Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy AK. Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 30;69(21):2634-2642. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.572. PMID: 28545637.

(31). Goss KN, Haraldsdottir K, Beshish AG, Barton GP, Watson AM, Palta M, Chesler NC, Francois CJ, Wieben O, Eldridge MW. Association Between Preterm Birth and Arrested Cardiac Growth in Adolescents and Young Adults. *JAMA Cardiol.* 2020 Aug 1;5(8):910-919. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1511. PMID: 32432648; PMCID: PMC7240643.

(32). Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelters MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Glatz JF, Nicolaidis KH, Gratacos E. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;199(3):254.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.056. PMID: 18771973.

-
- (33). Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S869-S879. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.012. PMID: 29422215.
- (34). Crispi F, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Gratacós E. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*. 2010 Jun 8;121(22):2427-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937995. Epub 2010 May 24. PMID: 20497977.
- (35). Manios Y., Androutsos O., Katsarou C., Iotova V., Socha P., Geyer C., Moreno L., Koletzko B., De Bourdeaudhuij I. Designing and implementing a kindergarten-based, family-involved intervention to prevent obesity in early childhood: The ToyBox-study. *Obes. Rev*. 2014;15(Suppl. 3):5–13.
- (36). Mouratidou T., Miguel M.L., Androutsos O., Manios Y., De Bourdeaudhuij I., Cardon G., Kulaga Z., Socha P., Galcheva S., Iotova V., et al. Tools, harmonization and standardization procedures of the impact and outcome evaluation indices obtained during a kindergarten-based, family-involved intervention to prevent obesity in early childhood: The ToyBox-study. *Obes. Rev*. 2014;15(Suppl. 3):53–60.
- (37). Huybrechts I., Vereecken C., De Bacquer D., Vandevijvere S., Van Oyen H., Maes L., Vanhauwaert E., Temme L., De Backer G., De Henauw S. Reproducibility and validity of a diet quality index for children assessed using a FFQ. *Br. J. Nutr*. 2010;104:135–144.
- (38). Santaliestra-Pasías AM, Mouratidou T, Verbestel V, Bammann K, Molnar D, Sieri S, Siani A, Veidebaum T, Mårild S, Lissner L, Hadjigeorgiou C, Reisch L, De Bourdeaudhuij I, Moreno LA; IDEFICS Consortium. Physical activity and sedentary behaviour in European children: the IDEFICS study. *Public Health Nutr*. 2014 Oct;17(10):2295-306.
- (39). De Miguel-Etayo P, Gracia-Marco L, Ortega FB, Intemann T, Foraita R, Lissner L, Oja L, Barba G, Michels N, Tornaritis M, Molnár D, Pitsiladis Y, Ahrens W, Moreno LA; IDEFICS consortium. Physical fitness reference standards in European children: the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Sep;38 Suppl 2:S57-66.
- (40). Rodríguez-López M, Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, Garcia-Otero L, Sitges M, Bijmens B, Gratacós E, Crispi F. Descriptive analysis of different phenotypes of cardiac remodeling in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Aug;50(2):207-214. doi: 10.1002/uog.17365. Epub 2017 Jul 6. PMID: 27859818.
- (41). Telles F, McNamara N, Nanayakkara S, Doyle MP, Williams M, Yaeger L, Marwick TH, Leeson P, Levy PT, Lewandowski AJ. Changes in the Preterm Heart From Birth to Young Adulthood: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2020 Aug;146(2):e20200146. doi: 10.1542/peds.2020-0146. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32636236.
- (42). Johansson S, Norman M, Legnevall L, Dalmaz Y, Lagercrantz H, Vanpée M. Increased catecholamines and heart rate in children with low birth weight: perinatal contributions to sympathoadrenal overactivity. *J Intern Med*. 2007 May;261(5):480-7. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01776.x. PMID: 17444887.
- (43). Edwards MO, Watkins WJ, Kotecha SJ, Halcox JP, Dunstan FD, Henderson AJ, Kotecha S. Higher systolic blood pressure with normal vascular function measurements in preterm-born

children. *Acta Paediatr.* 2014 Sep;103(9):904-12. doi: 10.1111/apa.12699. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24861771.

(44). Ou-Yang MC, Sun Y, Liebowitz M, Chen CC, Fang ML, Dai W, Chuang TW, Chen JL. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2020 May 5;15(5):e0232238. doi: 10.1371/journal.pone.0232238. PMID: 32369502; PMCID: PMC7199955.

(45). Zarrati M, Shidfar F, Moradof M, Nasiri Nejad F, Keyvani H, Rezaei Hemami M, Razmpoosh E. Relationship between Breast Feeding and Obesity in Children with Low Birth Weight. *Iran Red Crescent Med J.* 2013 Aug;15(8):676-82. doi: 10.5812/ircmj.11120. Epub 2013 Aug 5. PMID: 24578834; PMCID: PMC3918191.

(46). Manco M, Alterio A, Bugianesi E, Ciampalini P, Mariani P, Finocchi M, Agostoni C, Nobili V. Insulin dynamics of breast- or formula-fed overweight and obese children. *J Am Coll Nutr.* 2011 Feb;30(1):29-38. doi: 10.1080/07315724.2011.10719941. PMID: 21697536.

(47). Meyer K, Lubo Zhang. Fetal programming of cardiac function and disease. *Reprod Sci.* 2007 Apr;14(3):209-16. doi: 10.1177/1933719107302324. PMID: 17636233.

(48). Bal MP, de Vries WB, Steendijk P, Homoet-van der Kraak P, van der Leij FR, Baan J, van Oosterhout MF, van Bel F. Histopathological changes of the heart after neonatal dexamethasone treatment: studies in 4-, 8-, and 50-week-old rats. *Pediatr Res.* 2009 Jul;66(1):74-9. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181a283a0. PMID: 19287345.

(49). Rodriguez-Lopez M, Osorio L, Acosta-Rojas R, Figueras J, Cruz-Lemini M, Figueras F, Bijmens B, Gratacós E, Crispi F. Influence of breastfeeding and postnatal nutrition on cardiovascular remodeling induced by fetal growth restriction. *Pediatr Res.* 2016 Jan;79(1-1):100-6. doi: 10.1038/pr.2015.182. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26372518.

(50). Gregório BM, Souza-Mello V, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Maternal fish oil supplementation benefits programmed offspring from rat dams fed low-protein diet. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jul;199(1):82.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.12.016. Epub 2008 Feb 15. PMID: 18279825.

ANEXO

A. ANEXO I.

Tabla 7: Valoración ecocardiográfica de la población postnatal a estudio (6-9 años) en función de tipo de caso. Las variables cuantitativas se muestran como medias o medianas, con su correspondiente desviación típica o rango intercuartílico. El nivel de significación (p) ha sido calculado mediante Chi-cuadrado, ANOVA y Kruskal-Wallis. La onda E corresponde a la fase de llenado pasivo de ventrículo izquierdo (inicio de diástole) medido con Doppler pulsado. La onda A corresponde a la fase de llenado activo (contracción auricular, final de diástole) de ventrículo izquierdo medido con Doppler pulsado. La onda E' corresponde velocidad pico máxima al inicio de la diástole. La onda S' corresponde con la velocidad máxima anular sistólica.

	Control (N=35)	Falsa amenaza de parto pretérmino (N=33)	Prematuro (N=36)	Nivel de significación (p)
Morfometría cardíaca				
Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (mm)	39,625 ± 3,613	39,316 ± 3,195	39,629 ± 2,864	0,924
Z-score del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo	-0,248 ± 0,801	-0,438 ± 0,679	-0,312 ± 0,683	0,631
Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (mm)	24,332 ± 2,505	24,284 ± 3,140	24,368 ± 2,479	0,994
Grosor máximo del septo interventricular en diástole (mm)	5,839 ± 0,865	6,088 ± 1,315	5,561 ± 1,283	0,264
Grosor máximo de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (mm)	5,671 ± 1,355	5,884 ± 1,362	5,629 ± 1,342	0,768
Función diastólica				
Cociente E/A mitral	1,925 (1,3-2,9)	1,83 (1,2-3,4)	1,87 (1,6-3,3)	0,253
Cociente mitral medial E/E'	6,702 ± 0,984	6,753 ± 0,929	7,114 ± 1,426	0,360
Cociente mitral lateral E/E'	4,907 ± 0,915	4,680 ± 1,148	4,929 ± 1,220	0,668
Tiempo de relajación isovolumétrica izquierdo (ms)	48,5 (14-75)	50 (19-77)	44 (30-94)	0,609
Función sistólica				
Velocidad máxima de la onda S' a nivel del anillo medial mitral (cm/s)	8,55 (7,1-11,4)	8,3 (6,5-10,6)	8,2 (6,8-13,9)	0,142
Velocidad máxima de la onda S' a nivel del anillo lateral mitral (cm/s)	10,9 ± 1,617	11,08 ± 2,566	10,589 ± 1,589	0,650
Fracción de eyección izquierda Teicholz %	69,146 ± 5,669	69,54 ± 5,586	68,75 ± 4,606	0,864
Fracción de eyección izquierda SIMPSON %	66,354 ± 4,157	64,228 ± 4,736	65,200 ± 3,851	0,195
Tiempo de contracción isovolumétrico izquierdo (ms)	52 (30-97)	55 (39-88)	52 (25-88)	0,654
Tiempo de eyección izquierdo (ms)	285 (257-360)	286 (227-340)	291,5 (260-323)	0,851
Strain global longitudinal plano apical 2 cámaras (%)	24,924 ± 3,631	26,191 ± 3,429	25,368 ± 2,989	0,412
Strain rate global longitudinal plano apical 2 cámaras (%/s)	1,675 (0,85-2,96)	1,72 (1,2-2,73)	1,6 (1,22-2,45)	0,516
Strain global longitudinal plano apical 3 cámaras (%)	23,15 ± 3,986	22,68 ± 2,809	22,991 ± 2,271	0,858
Strain rate global longitudinal plano apical 3 cámaras (%/s)	1,641 ± 0,416	1,519 ± 0,359	1,688 ± 0,314	0,248
Strain global longitudinal plano apical 4 cámaras (%)	22,111 ± 3,158	22,867 ± 3,110	22,335 ± 1,756	0,615
Strain rate global longitudinal plano apical 4 cámaras (%/s)	1,526 ± 0,311	1,585 ± 0,224	1,546 ± 0,291	0,759
Función global				
Índice de rendimiento miocárdico (TEI)	0,344 (0,22-0,47)	0,358 (0,23-0,48)	0,342 (0,17-0,5)	0,846