

EFFECTOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA GESTACIONAL EN LA
HISTOMORFOMETRÍA DEL CORAZÓN DE CRÍAS LACTANTES DE
LA CEPA CF1

SEMINARIO DE TÍTULO PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN
KINESIOLOGÍA.

AUTORES: VICTOR ARMIJO
ANA MERINO
FELIPE NÚÑEZ

PROFESOR GUIA Klgo. CARLOS VARGAS
PROFESOR COLABORADOR: Klgo. RICARDO HENRIQUEZ

Escuela de Kinesiología
Facultad de Medicina
Universidad de Valparaíso

Valparaíso – Chile 2017



**Universidad
de Valparaíso**
CHILE

Universidad de Valparaíso
Facultad de Medicina
Escuela de Kinesiología

**EFFECTOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA GESTACIONAL EN LA
HISTOMORFOMETRÍA DEL CORAZÓN DE CRÍAS LACTANTES DE
LA CEPA CF1**

**SEMINARIO DE TÍTULO PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN
KINESIOLOGÍA.**

**AUTORES: VICTOR ARMIJO
ANA MERINO
FELIPE NÚÑEZ**

**PROFESOR GUIA: Kigo. CARLOS VARGAS
PROFESOR COLABORADOR: Kigo. RICARDO HENRIQUEZ**

**Escuela de Kinesiología
Facultad de Medicina
Universidad de Valparaíso**

Valparaíso-Chile 2017

Dedicatoria

A mi familia conformada por mis padres, Geraldine y Lucio Merino , a mi hermano Lucio Hernán, que han sido un pilar fundamental en mi formación como persona y como futuro profesional, sobre todo a mi madre que me ha entregado los valores de lucha y perseverancia.

A mis compañeros de tesis por este largo trabajo. Sobre todo a mi amigo Richard Zapata, que por motivos personales no pudo seguir en esta tesis. Felipe.

Dedico de manera especial esta tesis a mi familia, fundamentalmente a mi madre por darme todas las herramientas para poder ser la persona que soy hoy en día, a mis abuelos por su paciencia, sabios consejos y palabras de aliento.

A nuestro compañero Richard quien fue el que nos instó a realizar esta investigación, pero lamentablemente no termino este proceso junto a nosotros.

Para finalizar a todos aquellos que de una u otra forma en el transcurso de este proceso estuvieron ahí con una palabra, una mano y compañía sincera y leal.

Victor.

A mis padres Tomas Merino y Marizta Navia por su apoyo y amor constante durante toda mi vida.

Ana.

IV

Agradecimientos

Agradecemos de manera muy especial a nuestro profesor colaborador Klgo. Ricardo Henríquez, por su apoyo, continua orientación y la fe puesta en nosotros desde el primer momento, también por la facilitación de las muestras, ya que sin estas no habría sido posible la realización de esta investigación.

Además queremos agradecer al Dr. Álvaro Ardiles por la facilitación del microscopio necesario para el estudio de nuestras muestras y a la profesora Marilyn Paz por su Gestión y ayuda en el manejo del equipo.

Por el proceso histológico de las muestras a Edith Méndez.

A Cristian Montenegro y Felipe Quezada por responder cada una de nuestras dudas sobre la metodología estadística y resultados de nuestra tesis y ayudarnos en la elaboración de los gráficos.

Finalmente a todos los animales que han sido parte de investigaciones científicas y que nos otorgan tanto de lo que hoy sabemos.

Índice

Agradecimiento.....	V
Índice.....	VI
Índice tablas y figuras	XI
Abreviaturas y/o Siglas.....	XIV
Abstract.....	XVII
Resumen.....	XVIII
1. Introducción.....	19
2. Marco teórico.....	23
2.1. Actividad física.....	23
2.2. Factores Gestacionales.....	28
2.2.1. Nutrición.....	30
2.2.2. Enfermedades metabólicas e inflamación.....	33
2.2.3. Estrés emocional.....	40
2.2.4. Ejercicio.....	42

2.2.4.1. Ejercicio de intensidad leve.....	44
2.2.4.2. Ejercicio de intensidad moderada.....	46
2.2.4.3. Ejercicio de alta intensidad.....	49
2.3. Sistema cardiovascular.....	54
2.3.1. Desarrollo del corazón	54
2.3.2. Malformaciones.....	61
2.3.3. Histología del miocardio.....	64
2.3.3.1. Endocardio.....	64
2.3.3.2. Miocardio.....	65
2.3.3.2.1 Hipertrofia muscular cardiaca.....	67
2.3.3.3. Epicardio.....	69
2.3.4. Sistema de conducción nerviosa.....	70
2.4. Circulación fetal.....	71
2.4.1 .Regulación de CVO.....	74
2.5. Placenta.....	79
2.5.1. Difusión O2 a través de la membrana placentaria.....	83

3. Hipótesis.....	86
4. Objetivos.....	86
4.1. Objetivos general.....	86
4.2. Objetivo específico.....	86
5. Materiales.....	87
6. Metodología.....	88
6.1. Animales y condiciones de laboratorio.....	89
6.1.1. Manejo y cuidado animal.....	89
6.1.2. Habitación.....	90
6.1.3. Apareamiento.....	90
6.1.4. Protocolo de actividad física voluntaria.....	91
6.1.5. Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio.....	92
6.2. Protocolo histológico.....	93
6. 2.1. Eutanasia, disección, fijación y deshidratación.....	93
6. 2.2. Inclusión en parafina y modelado del bloque.....	93

6. 2.3. Desparafinado, hidratación y tinción específica.....	94
6. 2.4. Deshidratación y montaje.....	94
6. 2.5. Selección de muestra y captura de imagen.....	95
6. 2.6. Medición de la muestra.....	95
6. 2.7. Criterios de exclusión.....	96
6.3 Análisis de la muestra	96
6. 3.1 Peso de la cría.....	96
6.3. 2. Peso del Corazón.....	96
6. 3.3. Ventrículo Derecho.....	97
6. 3.4. Ventrículo Izquierdo.....	98
6. 3.5. Septum.....	99
6.3.6. Longitud del corazón en el plano sagital.....	100
6.4 Análisis Estadístico.....	100
7. Resultados	102
7. 1. Actividad física gestacional: Revoluciones por hora.....	102
7.2. Peso Ratón.....	103

7. 3. Peso del corazón.....	105
7. 4. Variables histomorfométricas.....	105
7. 4.1. Grosor del Septum interventricular (SI).....	105
7.4.2. Grosor del Ventrículo Derecho (VD).....	106
7. 4.3. Grosor del ventrículo izquierdo (VI).....	109
7.4.4.Longitud del corazón de la cría en el plano sagital.....	110
8. Discusión.....	112
9. Conclusión.....	121
10. Bibliografía.....	122
11. Anexos.....	135
Anexo 1.....	135

Índice tablas y/o figuras

Tabla 1.....	88
Resumen variables utilizadas	
Figura 1.....	97
Ventrículo derecho	
Figura 2.....	98
Ventrículo izquierdo	
Figura 3.....	99
Septum Inter Ventricular	
Figura 4.....	102
Promedio de revoluciones por hora del grupo gestacional	
Figura 5	103
Histograma de los promedios del peso del ratón	
Figura 6.....	104
Promedio del peso del ratón	

Figura 7.....	105
Distribución de los datos del peso del corazón	
Figura 8.....	106
Distribución de los datos del septum interventricular	
Figura 9.....	106
Promedio del septum interventricular en el grupo control	
Figura 10.....	107
Distribución de los datos del ventrículo derecho	
Figura 11.....	108
Promedio del grosor del ventrículo derecho	
Figura 12	108
Distribución de los datos del ventrículo izquierdo	
Figura 13.....	110
Promedio del grosor del ventrículo izquierdo	
Figura 14.....	110
Distribución de los datos del Número de cortes	

Figura15.....111

Promedio de la longitud del corazón de la cría en el plano sagital

Abreviaturas y/o siglas

ACV: Accidente cerebro vascular

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

AF: Actividad física

Ang-1: Angiopoyetina 1

ANP: Péptido natriurético auricular

CVO: *Combined ventricular output*

CRH: Hormona liberadora de corticotropina

DG: Desarrollo gestacional

DM II: Diabetes mellitus II.

ECV: Enfermedades Cardiovasculares

EF: Ejercicio Físico

FC: Frecuencia cardíaca

FCF: Frecuencia cardíaca fetal

gr: gramos

GC: Grupo control

GE: Grupo experimental

Gn°: Días de gestación.

HIF-1: Factor inducido por hipoxia

HTA: Hipertensión

IGFs: F° de crecimiento parecido a la insulina

IL: Interleuquina

IMC: Índice de masa corporal

IR: Insuficiencia renal

METS: Medida del índice metabólico o equivalentes metabólicos

MPC-1: Portador de piruvato mitocondrial 1

NC: Número de cortes

NS: Nódulo sinoauricular

SA: Nódulo auriculoventricular

SI: Septo interventricular

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

OMS: Organización mundial de salud

PC: Peso de cría

PCZ: Peso del corazón

PE: Preclampsia

PIGF: Factor de crecimiento placentario

PO₂: Presión de oxígeno

P1: Primer día postnatal

P5: Quinto día postnatal

P7: Séptimo día postnatal

PUCV: Pontificia universidad católica de Valparaíso

RPH: Revoluciones por hora

TNF: Factor de necrosis tumoral

VEGF-A: Factor de crecimiento endotelial vascular

VD: Ventrículo derecho

VI: Ventrículo izquierdo

Abstract

Objective: To analyze the histomorphological effects of gestational physical activity in the developing mouse heart of CF-1 strain

Methodology: The experimental study started with the random division of 6 females in a control group (CG) and an experimental group (GE), the last one had free access to a wheel 24 hours a day during the first 12 days of gestation, corresponding to the first two quarters. 8 male offspring were randomly selected of the GC that will receive the name of Control (C) and 8 offspring of the experimental group that will receive the name of experimental (E). On the seventh day postnatally (P7) the pups were weighed and then sacrificed for the histomorphological study of the ventricular myocardium. The following variables were analyzed: thickness of the left ventricle (LV), thickness of the right ventricle (RV), thickness of the interventricular septum (SI), by means of microphotographs taken with a Leica ICC50 W camera for an electron microscope and analyzed by the Image Software. ProR Plus version 6.0 for Windows R 7 Home Basic and the variables weight of the calf (PC), weight of the heart (PCZ) and number of cephalocaudal ventricular cuts (NC)

Results: A significantly higher cardiac weight was observed in the control group with respect to the physical activity group. Regarding morphometry, no significant differences were observed in the evaluations in the transverse plane of the heart (ventricular walls and interventricular septum). In relation to the morphometry of the sagittal plane the physical activity group presented a caudal cephalous distance from the ventricular area significantly lower respect to the control group.

Conclusion: Gestational physical activity alters the cardiac morphology of the ventricular zone.

Key words: Gestational physical activity - Gestational development - Cardiac morphometry - Fetal programming - Cardiovascular development

Resumen

Objetivo: Evaluar los efectos histomorfológicos de la actividad física gestacional en el corazón en desarrollo de ratón de la cepa CF-1

Metodología: El estudio de tipo experimental inició con la división aleatoria de 6 hembras en un grupo control (GC) y un grupo experimental (GE), este último tuvo acceso libre a una rueda las 24 horas del día durante los 12 primeros días de gestación, correspondientes a los dos primeros trimestres. Fueron seleccionados de manera aleatoria 8 crías machos del GC que recibirán el nombre de Control (C) y 8 crías del grupo experimental que recibirán el nombre de experimental (E). Al séptimo día postnatal (P7) las crías fueron pesadas y posteriormente sacrificadas para el estudio histomorfológico del miocardio ventricular. Se analizaron las siguientes variables: grosor del ventrículo izquierdo (VI), grosor del ventrículo derecho (VD), grosor del septo interventricular (SI), mediante microfotografías tomadas con una cámara Leica ICC50 W para microscopio óptico y fueron analizadas mediante el Software *Image-Pro^R Plus* versión 6.0 para Windows^R 7 Home Basic y las variables peso de la cría (PC), peso del corazón (PCZ) y número de cortes ventriculares cefalocaudales (NC)

Resultados: Se observó un peso cardíaco significativamente mayor en el grupo control con respecto al grupo actividad física. En cuanto a la morfometría, no se observaron diferencias significativas en las evaluaciones en el plano transversal del corazón (paredes ventriculares y septo interventricular), en relación a la morfometría del plano sagital el grupo actividad física presentó una distancia céfalo caudal de la zona ventricular significativamente menor con respecto al grupo control.

Conclusión: La actividad física gestacional altera la morfología cardíaca de la zona ventricular.

Palabras Claves: Actividad física gestacional – Desarrollo gestacional – Morfometría cardíaca - Programación fetal - Desarrollo cardiovascular

1.- INTRODUCCIÓN

La actividad física ha demostrado tener beneficiosos efectos sobre el metabolismo de la glucosa, la función del músculo esquelético, fuerza muscular del sistema ventilatorio, estabilidad ósea, coordinación locomotora, bienestar psicológico y otras funciones orgánicas (Gielen S., *et al.* 2010).

Dentro del ámbito cardiovascular la práctica regular de ejercicio físico es una recomendación establecida para prevenir y tratar los principales factores de riesgo cardiovascular modificables, como la diabetes mellitus (DM II), la hipertensión (HTA) y la dislipemia (Cordero A., *et. al.* 2014). Estas afecciones cardiovasculares representan la primera causa de muerte en el mundo, con 17,5 millones de personas fallecidas el 2012, la cual representa el 31% de todas las muertes registradas en el planeta (OMS).

Aunque las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular (ECV), como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica, aparecen a partir de la mediana edad, el proceso de aterosclerosis puede comenzar tempranamente en la infancia (Hong, Y., 2010).

Estudios patológicos han demostrado que tanto la presencia como extensión de las lesiones ateroscleróticas en la autopsia después de una inesperada muerte de niños y adultos jóvenes se correlacionan positivamente y significativamente con los factores de riesgo cardiovasculares (Kavey R., *et.al.*, 2003). Esto demuestra que el feto es particularmente susceptible a los estímulos internos y externos, muchos de los cuales pueden alterar la trayectoria de desarrollo y la susceptibilidad posterior a la enfermedad (Barrera Reyes R. & Fernández Carrocera, L., 2015). Barker señala que ciertas estructuras y funciones de los órganos realizan una programación durante la vida embrionaria y fetal que determina los puntos de referencia que regularán las respuestas fisiológicas y metabólicas en la etapa adulta.

Actualmente, esta hipótesis se conoce como el origen durante el desarrollo de la salud y enfermedad. (Martínez de Villarreal L., 2008).

Es por esto que el período prenatal es una ventana fisiológica única, durante la cual muchas adaptaciones se requieren del cuerpo de la madre para asegurar el bienestar del feto (Barakat, R., 2015) de hecho, el desarrollo fetal normal es totalmente dependiente de la madre (Perales M., 2015).

Por ende, el ejercicio durante el embarazo ha sido una causa de preocupación porque potencialmente podría desafiar la homeostasis de la unidad materno-fetal, y por lo tanto podría afectar negativamente el curso y el resultado del embarazo (Barakat R. *et. al*, 2010). Sin embargo la mayoría de los estudios plantean que no hay riesgo ni para la madre ni para el feto, y muchos sugieren que es beneficioso para ambos (Barakat R., 2015). Entre ellos podemos destacar: un mejor bienestar físico, mejora en el sueño, en la circulación, en el tono muscular, evita el excesivo aumento de peso, alivia los síntomas del embarazo (mareo, edemas, estreñimiento), disminuye el riesgo de padecer diabetes gestacional, hipertensión y mejora el ánimo proporcionando una actitud positiva (Mataa F., *et al.*2010).

Pero los efectos de la exposición prenatales al ejercicio materno en la descendencia aún no está claro (Akhavan M., *et al.* 2008).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos sugiere que el ejercicio tienen un rol en el manejo y prevención de la diabetes gestacional y promueve el ejercicio en mujeres sedentarias y aquellas con complicaciones obstétricas o médicas luego de una evaluación y aprobación médica, sin embargo el tipo u intensidad del ejercicio no son especificadas y sólo menciona que a pesar de los

cambios anatómicos y fisiológicos producidos en el embarazo, son pocas las instancias en que las mujeres deberían ser excluidas de las recomendaciones generales de ejercicio físico (Artal R & O´toole M, 2003).

Sin embargo, es sabido que el flujo sanguíneo se redistribuye durante el ejercicios hacia los músculos, reduciendo el flujo a los órganos viscerales y podría también comprometer el flujo uterino, una interferencia severa y aguda en el flujo sanguíneo podría causar daño hipóxico, mientras que una interferencia más crónica podría resultar en crecimiento subóptimo del feto (Perales, M., 2015).

Por lo tanto no hay claridad respecto al impacto que podría tener el ejercicio físico como un factor determinante en el desarrollo fetal, y específicamente no hay estudios que hayan medido los cambios en la bomba cardiaca debido a la dificultad que supone estudiar las características histomorfológicas de este órgano en modelos humanos.

2.- MARCO TEÓRICO

2.1. Actividad Física

Internacionalmente la Actividad Física (AF) se encuentra definida como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que tiene como resultado un gasto de energía por encima del metabolismo basal (Kader M & Naim-Shuchana S., 2014). Hay que dejar en claro la diferencia que existe en ejercicio físico (EF), y que esté último se caracteriza como el movimiento corporal estructurado, planificado y repetitivo que tiene como objetivo mejorar la salud y el mantenimiento de uno o más componentes de la condición física. Por lo tanto, la diferencia entre AF y EF radica en la intencionalidad y sistematización.

Como se ha recalcado que la AF presenta un abanico de beneficios en la salud de las personas contribuyendo en mejoras que nos permiten disfrutar de nuestra vida con mayor calidad.

Efectivamente ha sido demostrado el papel que desempeña la realización de EF en la prevención de la preeclampsia, la diabetes gestacional, la ganancia excesiva de peso materno, la mejora en el rendimiento del embarazo, la estabilización del humor de la madre, el menor riesgo de padecer venas varicosas,

el menor riesgo de trombosis venosas, la reducción de los niveles de disnea y la menor aparición de episodios de lumbalgia, entre otros. (Mata F *et al.* 2010).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la AF, es un factor que interviene en el estado de la salud de las personas, y la define como la principal estrategia en la prevención de la obesidad y otras enfermedades crónicas (diabetes, cáncer, hipertensión, obesidad, depresión).

La actividad aeróbica, es decir, aquella actividad que conlleva a un incremento del consumo de oxígeno a lo largo de un tiempo determinado como por ejemplo correr, se ha relacionado con una mejora de la función cardiovascular y una disminución de padecer infartos de miocardio. (Cordero A., *et al.*, 2014).

Durante mucho tiempo se ha sustentado la idea de que existe una relación directa entre cantidad de AF y beneficios para la salud o, en otras palabras, cuanto más AF se practique, mejor será la salud. Sin embargo, hoy día se cuestiona abiertamente sobre la cantidad y la frecuencia de AF que debiera realizar una mujer embarazada, pero en la mayoría de los estudios que se han realizado solo se resalta los beneficios que existen para la salud, sumado a los potenciales efectos en el funcionamiento de los sistemas orgánicos (Cordero A., *et al.* 2014).

Como menciona en el 2002 la *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), la práctica de la AF durante el embarazo ha sido reconocida como una actividad segura, adecuada para todas las mujeres embarazadas sanas. El ACOG preparó entonces una directriz para establecer las contraindicaciones absolutas y relativas a la práctica de ejercicios para mujeres embarazadas y algunas recomendaciones para su práctica. Sin embargo, la indicación de la intensidad, duración, frecuencia y los métodos de ejercicios aún no se establecen de forma exacta, por lo tanto hay que considerar las características de cada mujer gestante para generar un protocolo de ejercicio adecuado. .

En otros estudios como el de Hatoum N *et. al*, en 1997, descubre que mujeres que ejercitan durante el embarazo, pueden experimentar ciertos beneficios, como una menor fase activa de trabajo de parto, menor incidencia de partos operativos abdominal o vaginal y menor incidencia de estrés fetal durante el parto.

El mismo autor además menciona algunos efectos del ejercicio demostrados sobre la madre, como lo son: el incremento del gasto cardíaco, de la temperatura corporal y movilización, tasa metabólica, y utilización de sustrato. Con

este estudio, se afirma que el ejercicio no presenta efectos adversos durante el embarazo, específicamente, no hay evidencia de aumento en pérdidas tempranas de embarazadas corredoras, ni hay efectos adversos en el crecimiento fetal, como tampoco hay aumento de la incidencia de partos de pretérmino, ni asociación con estrés o efectos adversos durante el trabajo de parto o nacimiento.

Reafirmando lo anterior según May L., *et al* 2010 el ejercicio materno realizado durante el embarazo ha demostrado que posee variados beneficios cardiovasculares para el feto: disminuye el riesgo cardiovascular y comorbilidades asociadas con diabetes e hipertensión mediante la disminución de la presión arterial, disminución de la obesidad, de la fibrilación y función endotelial, control del perfil lipídico y la mejora de la tolerancia a la glucosa y el tono autonómico en niños. También se sabe que la exposición crónica a hormonas de ejercicio puede influir en el desarrollo del sistema nervioso autónomo (SNA) en el 2° y 3° trimestre.

Actualmente, tanto entre ginecólogos como entre licenciados en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, existe inquietud respecto a las consecuencias que tiene el ejercicio físico durante el embarazo, como también acerca del tipo de ejercicio físico o el programa más adecuado para un período con tantas particularidades como el embarazo.

Otros estudios mencionan que EF también puede producir efectos negativos para las mujeres embarazadas. Se encontraron resultados en modelos animales (Hatoum N. *et al*, 1997) que apuntan que los posibles riesgos del ejercicio materno incluyen: una reducción en el flujo uterino, menor peso de nacimiento e incremento en el rango de mortalidad fetal.

Dentro de los efectos negativos el ejercicio materno puede producir un menor flujo sanguíneo hacia el útero donde puede disminuir el oxígeno que recibe durante o inmediatamente después de una actividad física de corta duración y de intensidad máxima o cercana al máximo. También se ha relacionado la disminución de la frecuencia cardíaca fetal durante el ejercicio materno. Además se ha visto que estos cambios hemodinámicos son la base para pensar que el ejercicio durante el embarazo puede causar disminución de oxígeno para el feto y posible retardo en el crecimiento de éste cuando la madre realiza AF (Mata F *et al*. 2010).

Por lo tanto existen varios factores que se pueden asociar a un incremento de la frecuencia cardíaca (FC) fetal durante el ejercicio. Primero la excitación del feto a un estado despierto es asociada a un incremento FC y puede que ocurra

durante el ejercicio. Segundo, la transferencia de catecolaminas maternas por la placenta o liberación de catecolaminas secundaria al ejercicio materno. Tercero, incremento de la temperatura fetal durante el ejercicio y finalmente la reducción del flujo uterino durante el ejercicio (May L. *et al.*, 2010).

En la actualidad existen datos que permiten fundamentar y establecer guías de actuación lógicas para la prescripción de ejercicio físico en la mujer gestante, asegurando los mínimos riesgos y máximos beneficios. No obstante, no se puede definir con certeza qué efecto presentará el feto en el ámbito cardiovascular, en una madre que realice AF constante y sin prescripción.

2.2. Factores gestacionales

La programación fetal como lo define Barrera R. & Fernández L. (2015) es un proceso de adaptación por el que la nutrición y otros factores ambientales, alteran las vías de desarrollo durante el periodo de crecimiento prenatal y la susceptibilidad de los adultos a la enfermedad crónica.

Dentro del campo de la biología del desarrollo se piensa que los estímulos o agresiones en las etapas temprana de la vida originan consecuencias

permanentes. Estos estímulos pueden originarse por medios endógenos como la señalización hormonal o exógena en el que entra el medio ambiente. En ciertas estructuras y funciones de órganos se va a realizar su programación durante su vida embrionaria y fetal, los cuales van a determinar los puntos de referencia que regularan las respuestas fisiológicas y metabólicas en la etapa adulta (Martínez de Villarreal L., 2008).

Es así como sabemos que un ambiente fetal subóptimo, producido por algún factor de riesgo, va a exponer al feto a factores hormonales, de crecimiento, citoquinas o adipocinas. Estos factores van a afectar los parámetros de diferentes sistemas en etapas posteriores de la vida, que originan deficiencias en la homeostasis de la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II (DMII), hipertensión (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV), obesidad y enfermedad cardíaca en la etapa adulta (Martínez de Villarreal L., 2008).

Los factores que influyen en el desarrollo fetal son: la malnutrición de la madre, diabetes gestacional, obesidad o factores psicosociales lo que pueden alterar el crecimiento fetal, aumenta el riesgo de obesidad, DM2, enfermedades cardíacas o desórdenes inmunitarios (May L., *et al.*, 2010).

Cada tipo celular diferenciado tiene su propia firma epigenética, que refleja su genotipo, antecedentes de desarrollo e influencias ambientales, y al final señala el fenotipo de la célula y el organismo. Algunas células tienen amplia reprogramación epigenética durante la vida fetal. El tratamiento adecuado e inadecuado en estos periodos puede causar efectos adversos a corto y largo plazo en el recién nacido y su progenie (Martínez de Villarreal L. 2008).

2.2.1. Nutrición

La nutrición, como la define la OMS, es la ingesta de alimentos en relación con las necesidades dietéticas del organismo. En el embarazo, tener una correcta alimentación es aún más importante por todos los efectos que este factor puede significar en el feto. Por lo que la recomendación estándar que se les hace referencia a las madres, es que su peso al comienzo de un embarazo, debiera ser idealmente cercano al normal. Un bajo peso materno se asocia a bajo peso de nacimiento, bajo peso infantil y parto prematuro, mientras que el exceso de peso se asocia a hipertensión, preeclampsia, diabetes gestacional y parto operatorio. Los hijos (as) de mujeres con obesidad presentan un mayor riesgo de anomalías congénitas, así como también una mayor incidencia de macrosomía, distocia de hombros y obesidad infantil (Guía perinatal MINSAL, 2015).

Es así, como algunos estudios realizados en animales por Barrera R. & Fernández L. (2015), demuestran que el feto puede adaptarse a la malnutrición, modificando su producción hormonal o la sensibilidad de los tejidos a hormonas. Por lo que, el feto puede alterar su metabolismo, por ejemplo, cambiando la oxidación de glucosa a la de aminoácidos, también puede redistribuir el flujo sanguíneo para proteger los órganos más importantes como el cerebro e incluso puede adaptarse a un crecimiento más lento para disminuir las exigencias de sustrato.

En cuanto, las deficiencias en la alimentación materna van a originar un mayor riesgo de malformaciones en el feto, como la de ácido fólico y los defectos del tubo neural, inclusive, la nutrición dentro del útero es capaz de cambiar la estructura de la cromatina, alterar la expresión génica y modular la salud durante toda la vida. (Martinez L., 2008).

La malnutrición durante la gestación puede producir defectos persistentes como la reducción del número de células de los tejidos, la modificación estructural de los órganos, la selección de ciertos clones de células y la modificación en el ajuste de ejes hormonales claves. Por lo que hay que tener muy en cuenta que cada órgano y tejido tiene un periodo crítico o sensible de mayor replicación

celular, durante el cual se verá más afectado. La malnutrición origina adaptaciones que producirán finalmente enfermedades coronarias, ACV, DMII y la HTA (Barrera R. & Fernández L., 2015).

Bajo la anterior premisa la malnutrición fetal se postula como un factor asociada al desarrollo de IR (Insulina resistencia), HTA, hiperlipidemia y aumento de los valores de fibrinógeno en plasma (Barrera R. & Fernandez L., 2015).

La hiperglucemia y la hipoglucemia en la embriogénesis precoz, puede asociarse a un bajo peso al nacer. Si se produce una deficiencia en nutrientes en la mitad de la gestación, sobre todo si es moderada afecta al feto pero no a la placenta (Barrera R. & Fernández L., 2015).

La restricción del crecimiento intrauterino se ha identificado como marcador de nutrición fetal deficiente que adapta al feto y programa al individuo para ser propenso a enfermedades en la vida adulta.

El retraso del crecimiento intrauterino por crecimiento fetal deficiente o prematuridad, se asocia con riesgo elevado de padecer síndrome metabólico,

diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular en la etapa adulta (Martínez, L. *et.al*, 2008).

El tamaño pequeño al nacimiento según la edad gestacional se asocia con riesgo elevado de sufrir eventos adversos en la etapa adulta como concentraciones anormales de lípidos, HTA y muerte por ECV. Por lo que los neonatos con peso menor de 2.500 gr al nacimiento tendrían 7.5 más veces de padecer diabetes o intolerancia a la glucosa (Martínez, L. *et al.*, 2008), por su parte Baker DJ. *et.al.*, en 1999 expone que las personas con bajo peso al nacer tenían más altas tasas de DMII.

2.2.2. Enfermedades metabólicas e inflamación

La inflamación tiene un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis tisular, mientras que una reacción inflamatoria exagerada o la falta de respuesta pueden conducir a la enfermedad. De hecho, una desregulación de las redes de citoquinas puede llevar a resultados adversos en el embarazo, incluido el aborto espontáneo, el trabajo de parto prematuro, preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino (Challis J., *et al.*, 2009).

La obesidad en un adulto no grávido puede provocar varias complicaciones relacionadas con la inflamación y consiguiente desregulación inmune. Como el embarazo también induce inflamación y cambios en el sistema inmune, la interacción entre el embarazo, la obesidad, el feto y estos cambios inflamatorios e inmunes pueden ser las causas de las complicaciones múltiples encontradas en estos embarazos. (Schmatz M., *et al.* 2010). Estudios recientes demuestran que las respuestas inflamatorias normales sistémicas y locales del embarazo son exageradas en las mujeres con obesidad pre-grávida. Sistémicamente, esto se refleja en un aumento en los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias incluyendo interleuquina (IL) -6, proteína C-reactiva y leptina. De manera similar, dentro de la placenta, hay una infiltración de macrófagos proinflamatorios que expresan niveles más altos de citoquinas proinflamatorias IL-1, factor de necrosis tumoral – a (TNF-a) e IL-6.

Los bebés nacidos de madres obesas tienen un casi el doble de riesgo de muerte antes del primer año de vida. El parto prematuro también es una preocupación seria en los embarazos que involucran mujeres obesas. Los bebés

nacidos de madres con un $IMC \geq 35$ tienen un riesgo aumentado de todas las causas de nacimiento prematuro y muerte neonatal. (Schmatz M., *et al.* 2010)

La obesidad materna establece un entorno intrauterino subóptimo estableciendo un estado fetal de sobrealimentación, que en última instancia, contribuye al desarrollo de la obesidad infantil, diabetes tipo II y síndrome metabólico (Roberts K. *et al.*, 2011) y por lo tanto, la propagación del ciclo de la obesidad y sus consecuencias adversas en la próxima generación (Roberts K., *et al.* 2011).

Una alteración metabólica destaca como la más frecuente entre las gestantes obesas es la Diabetes Gestacional (DG). La DG es definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que aparece o se detecta por primera vez durante el embarazo. (Cordero Y., *et al.*, 2012) y se asocia con resultados adversos en la salud materna y del hijo y los tratamientos actuales no reducen significativamente el riesgo de eventos neonatales y perinatales, incluyendo cesárea o muerte neonatal o perinatal (Márquez J., *et al.* 2012).

El desarrollo de la resistencia a la insulina materna se asocia con la acumulación de tejido adiposo materno al inicio del embarazo y aumento de la

disponibilidad de nutrientes feto-placentarios en la última etapa gestación, cuando el 70% del crecimiento fetal ocurre (Catalano P., *et al.*, 2003).

Se reconoce que hiperglucemia materna es paralela a la hiperglucemia fetal, lo que estimula el páncreas fetal, produciendo hipertrofia e hiperplasia de las células B lo que resulta en un aumento del contenido y secreción de insulina. El exceso de glucosa también produce una mayor síntesis y depósito de grasa durante el tercer trimestre lo que aporta en gran medida a la macrosomía fetal. (Schwartz R & Teramo K., 2010), lo que hace referencia a un peso al nacer por encima del percentil 90, y se observa en hasta 10% de los recién nacidos (RN), con un 1-2% de los recién nacidos con pesos al nacer sobre los 4500 gramos. (Schaefer-Graf M., *et al*, 2008).

Luego al momento del parto, el feto no es mantenido por la glucosa materna, lo que resulta en hipoglicemia neonatal, produciendo distintas afectaciones orgánicas y sistémicas, por un lado la hiperinsulinemia fetal da como resultado macrosomía, organomegalias y visceromegalia la cual afecta principalmente al corazón e hígado, estas malformaciones son distintivas de la diabetes gestacional. (Ornoy A., 2011). El riesgo de anormalidades congénitas está relacionado al grado de control de los niveles de glucosa durante la

organogénesis la cual ocurre entre las primeras 6-8 semanas de gestación (Catalano P., *et al.*, 2003).

Los recién nacidos con restricción del crecimiento fetal y más que aquellos nacidos macrosómicos, presentan mayor riesgo de desarrollar un síndrome metabólico en etapas adultas.. Estudios en humanos y roedores han asociado la diabetes materna durante la gestación con la obesidad y diabetes en la descendencia (Ornoy A. 2011).

Uno de los mecanismos de la programación de la obesidad en la descendencia es el mecanismo comandado por la leptina. La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo que actúa como un sensor de grasa corporal, se secreta en niveles que se correlacionan directamente con las reservas de grasa corporal. Actúa como una hormona anorexogénica en el cerebro, controlando el comportamiento de alimentación disminuyendo específicamente apetito y por lo tanto ingesta de alimentos (Ornoy A. 2011). Los niveles de leptina también se correlacionan positivamente con la hiperinsulinemia, el peso al nacer y la adiposidad, en lactantes grandes para su edad gestacional las concentraciones de esta hormona son mayores que en los lactantes control, lo que puede indicar

una resistencia hipotalámica adquirida, lo que se asocia al desarrollo de obesidad infantil (Schwartz R & Teramo K. 2008).

Se puede resumir que las alteraciones del crecimiento intrauterino tanto la restricción de éste como la macrosomía, asociado al sobrepeso materno durante el embarazo o la DG materna se asocian con una variedad de efectos a largo plazo en la descendencia que están relacionados con el metabolismo, cambios endocrinos, hipotalámicos y epigenéticos que aparentemente son parte de estas alteraciones del crecimiento intrauterino (Schwartz R & Teramo K. 2010).

Además, las mujeres con sobrepeso y obesidad corren un mayor riesgo de tener varias complicaciones durante el embarazo como hipertensión gestacional y preeclampsia (Hegaard H. *et al.*, 2007).

La preeclampsia (PE) es una enfermedad grave que afecta al 3-10% de todos los embarazos, y se caracteriza por el desarrollo de la hipertensión materna (> 140/90 mm Hg) y proteinuria (≥ 300 mg / 24. La PE por lo general se desarrolla después de las 20 semanas de gestación, y es difícil de tratar, excepto por el parto

temprano, que puede dar lugar a complicaciones neonatales. (Cotechini T. *et al.*, 2014) Es la tercera causa de muerte materna y una de las principales causas de muerte perinatal, en especial de muertes fetales tardías. También es la causa principal de retardo de crecimiento intrauterino (Barreto S., 2002).

Los factores de riesgo para la preeclampsia incluyen una historia previa de preeclampsia, primiparidad, obesidad, historia familiar de preeclampsia, embarazos múltiples y condiciones médicas crónicas tales como a largo plazo hipertensión o diabetes (Redman C. & Sargent L. 2005).

Las investigaciones sobre la etiología de la preeclampsia nos inducen a pensar que en la enfermedad hay una invasión anormal de las arteriolas espirales por el citotrofoblasto, es decir un defecto en la implantación o placentación lo que resulta en disfunción endotelial y reducción de la perfusión uteroplacentaria, asociada a alteraciones locales del tono vascular, del balance inmunológico y del estado inflamatorio, algunas veces con predisposición genética (Pacheco J. 2006).

La preeclampsia además de la disfunción endotelial generalizada se caracteriza por resistencia a la insulina, activación de la cascada coagulación y aumento de la respuesta inflamatoria sistémica (Heggard H *et al.*, 2007) existe

evidencia de que estas complicaciones están asociadas con una respuesta inflamatoria materna aberrante , las mujeres afectadas por PE exhiben un estado inflamatorio elevado; citoquinas proinflamatorias y quimioterapia Las quinasas, como TNF, IL-6 y MCP-1, se elevan sistémica y localmente en la placenta.

Además de aumentar el riesgo materno y el riesgo fetal de morbilidad y mortalidad, el procesos patológicos asociados con PE pueden restringir el crecimiento fetal y perjudicar su desarrollo (Cotechini T. *et al.*, 2014).

La preeclampsia restringe el crecimiento fetal cuando es causado por anomalías de la placenta , que resultan en un suministro reducido de nutrientes para el feto, la restricción del crecimiento fetal grave que acompaña preeclampsia de inicio temprano está asociada a abundantes lesiones vasculares útero-placentarias en el tejido placentario (Ødegard R. *et al.*, 2000), por lo que la principal causa de compromiso fetal ocurre como consecuencia de la reducción de la perfusión útero-placentaria reducida (Cierro M., *et al.* 2003).

En enfermedad grave, particularmente de inicio temprano (antes de las 34 semanas de gestación), el feto puede sufrir insuficiencia nutricional y respiratoria progresiva, asfixia o muerte. (Redman C. & Sargent L., 2005).

2.2.3. Estrés emocional

Un aspecto muy importante en el desarrollo del feto durante el embarazo es el estrés emocional a la que está sometida la madre. Algunos estudios en humanos indican que las mujeres embarazadas con altos niveles de estrés y de ansiedad tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo y parto prematuro y de tener un bebé con malformaciones o con retardo de crecimiento (circunferencia de la cabeza reducida, en particular). (Mulder *et al*, 2002). La evidencia de los trastornos funcionales a largo plazo después de la exposición prenatal al estrés es limitada, variados estudios admiten la posibilidad de tales efectos. Se presenta un modelo integral de interrelaciones entre putativos materno, la placenta y los factores fetales. (Mulder *et al*, 2002).

La Hormona liberadora de corticotropina (CRH) es producida y secretada por el hipotálamo. CRH estimula la producción y secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por la glándula pituitaria, sucesivamente ACTH estimula la producción y secreción de cortisol por la corteza adrenal. Cerca de la 8-10 semanas de gestación, CHR (CRHp) es también producido por la placenta. Se

sabe que el cortisol estimula la síntesis y liberación de CHRp la cual tiene efectos opuestos al cortisol o a CRH producida en el hipotálamo. En la madre la hormona CHRp es inhibida en gran medida por CRH-BP bajo condiciones normales, excepto en las últimas 2 a 4 semanas de embarazo donde se eleva rápidamente. Bajo condiciones anormales (preeclampsia, amenaza de parto prematuro, estrés materno), estas alteraciones serían iniciadas de manera prematura.

2.2.4. Ejercicio

De acuerdo con las pautas de ejercicio en el embarazo y postparto del colegio americano de obstetras y ginecólogos, se anima a todas las mujeres embarazadas sin contraindicación médica (Anexo 1) a estar físicamente activas durante al menos 30 minutos la mayoría de los días de la semana. La recomendación sugiere un posible papel del ejercicio en la prevención y manejo de la diabetes gestacional, está también promueven ejercicio para mujeres sedentarias y aquellos con complicaciones médicas u obstétricas, después de la evaluación y permiso médico (Artal R. & O´Toole M., 2003).

Sin embargo, la dosis óptima para la actividad física durante el embarazo queda por determinar, y el impacto de la prolongación y ejercicio aeróbico repetido sobre los resultados clínicos para madre e hijo aún son desconocidos (Collings C.,

et al. 1983).

El ejercicio aumenta el gasto cardíaco materno, temperatura corporal y la movilización, el metabolismo y la utilización de sustrato. Se asocia con la redistribución del flujo sanguíneo lejos de la circulación visceral hacia la musculatura ejercitada y la piel. El tono vascular aumenta, la presión arterial se eleva, y el volumen de sangre circulante disminuye aproximadamente 20%. El ejercicio también aumenta las catecolaminas y el glucagón, y suprime la liberación de insulina. La magnitud de estos cambios está directamente relacionado con la intensidad y la duración del ejercicio. (Hatoum N *et. al.* 1997)

En cuanto a los efectos en el feto, el ejercicio materno en un embarazo sin complicaciones no produce hipoxia fetal significativa, mejora la crecimiento y función placentaria, y tiene efectos variables en crecimiento fetal dependiendo del tiempo en el embarazo cuando el ejercicio se lleva a cabo y el tipo, frecuencia, intensidad y la duración del régimen de ejercicio. (Clapp F, 2003) Sin embargo no hay duda de que una sesión sostenida pero tolerable de ejercicio durante el embarazo causa una reducción aguda en el suministro de oxígeno y nutrientes al sitio placentario, y en las mujeres sedentarias, la reducción en el suministro de oxígeno es ocasionalmente lo suficientemente grave como para producir

bradicardia fetal, aunque la magnitud de la disminución del flujo sanguíneo varía según el tipo (intermitente versus sostenido, con soporte de peso versus sin soporte de peso, masa muscular utilizada, etc.), intensidad y duración del ejercicio (Clapp F, 2003).

Por lo que los efectos del ejercicio gestacional en el feto dependen en gran medida del momento en la gestación en la cual es realizado, el estado físico de la madre previo al embarazo y del tipo y duración del ejercicio.

Algunos estudios han dado resultados opuestos, equívocos o no han encontrado ningún efecto sobre el papel de la actividad física en el peso del bebe al nacer, principalmente debido a la imprecisión a la hora de medir la frecuencia e intensidad de la actividad física realizada por la gestante. Aun así, es interesante destacar los resultados de algunos estudios.

2.2.4.1. Ejercicio de intensidad Leve

Ejercicio de baile aeróbico para mujeres embarazadas sedentarias parece ser seguro y no estaba asociado con ninguna reducción en el peso al nacer del

recién nacido, tasa de nacimientos prematuros o bienestar neonatal (Clapp F., 1992).

En general, el ejercicio submáximo materno agudo no tiene efectos nocivos sobre las respuestas cardiovasculares fetales a pesar de inducir un estímulo fisiológico para el feto (como se reflejó al aumentar la frecuencia cardiaca fetal (FCF) con el ejercicio). El índice de pulsatilidad de las arterias umbilicales disminuyó solo en el grupo entrenado, sugiriendo una adaptación benéfica al entrenamiento, es decir, disminución en la resistencia de la arteria umbilical con el ejercicio agudo esto indica que la circulación cerebral del feto está bien protegida durante el ejercicio materno en embarazo tardío, al menos si la intensidad del ejercicio es baja o moderada. (Barakat R. *et al.*, 2010).

No así durante la última etapa del embarazo, donde el ejercicio muy leve disminuye flujo sanguíneo uterino en un 20-25%. (Hatoum N., *et al.*, 1997) Por lo que se debe poner especial cuidado en el ejercicio realizado durante el último trimestre del embarazo el cual es necesario para la maduración de los pulmones del feto y otros órganos (Macphail A. *et al.* 2000).

Sin embargo alteraciones inducidas por el ejercicio en la vascularización, desarrollo y la capacidad de transferencia placentaria podrían acentuar o disminuir el impacto de la reducción en la administración y disponibilidad de sustrato para el feto asociada al ejercicio. En mujeres previamente activas, continuar el ejercicio regular a lo largo de los 20 semanas iniciales de embarazo estimula el crecimiento vascular y veloso en la placenta aumentando el flujo placentario lo que ayudaría a mantener la administración y transferencia de oxígeno (Jackson M. & *et al.*, 1995).

Lo mismo no sucede en una población sedentaria en la que el ejercicio sostenido produce bradicardia fetal una proporción significativa del tiempo lo que sugiere que una hay disminución marcada en el flujo sanguíneo placentario y la tensión de oxígeno fetal (Jackson M. & *et al.*, 1995) por lo que no se puede prescribir de igual manera a mujeres previamente activas físicamente que a mujeres sedentarias.

2.2.4.2 Ejercicio de intensidad Moderada

La definición de CDC-ACSM de ejercicio de intensidad moderada es definida de 3-5 equivalentes metabólicos (METS) o el equivalente a una caminata enérgica (Olson D., *et al.* 2009).

El ejercicio físico moderado, realizado durante todo el embarazo, beneficia al feto y garantiza una buena vascularización fetal gracias al aumento del tamaño de la placenta, dando como resultado bebés con un peso ligeramente mayor (González-Colladoa F. & *et al.* 2013).

También se ha demostrado que la actividad física de leve a moderada durante el embarazo puede reducir los niveles de glucosa tanto en mujeres con diabetes mellitus gestacional como en mujeres embarazadas no diabéticas. (Owe K. & *et al.* 2009) lo cual es esencial para aumentar la disponibilidad de nutrientes al feto y se ha asociado con el tamaño en el nacimiento (Navío C. & *et al.* 2013).

En cuanto a la redistribución del flujo sanguíneo, Ertan en el 2004 demostró que existe una vasodilatación cerebral en el feto que conduce a la redistribución del volumen de sangre fetal al cerebro como una respuesta fisiológica al ejercicio materno moderado durante el tercer trimestre del embarazo. En los fetos con retardo del crecimiento intrauterino, la vasodilatación cerebral duró más tiempo que en los fetos de tamaño apropiado para la edad gestacional y no volvió a los niveles iniciales durante el período de la prueba, indicando que la oxigenación fetal está alterada bajo estas circunstancias (Ertan A. & *et al.* 2004). Además, sugieren

que el ejercicio gestacional no altera significativamente la perfusión umbilical y uterina tanto para fetos de tamaño apropiado para la edad gestacional como para los fetos con retardo del crecimiento intrauterino lo que sugieren una ausencia de cambios en la resistencia del lecho vascular uterino (Ertan A. & *et al.* 2004).

Por su parte, en 2013, Gonzales-Colladoa comprobó que durante el ejercicio aumentaba la resistencia vascular útero-placentaria reduciéndose el flujo sanguíneo uterino, sin embargo, el flujo sanguíneo en la arteria umbilical permaneció invariable.

Uno de los parámetros más estudiados para comprobar el bienestar del feto es la frecuencia cardíaca fetal (FCF) (Roldán O. & *et al.* 2015). La FCF aumenta inmediatamente después del ejercicio materno en relación directa con la duración e intensidad del mismo (González-Colladoa F *et al.* 2013).

El aumento de la frecuencia cardíaca fetal observado durante y después del ejercicio regular de la madre en el último trimestre indica que la tensión oxígeno fetal se reduce mínimamente durante las disminuciones del flujo sanguíneo placentario inducidas por el ejercicio en mujeres activas (Jackson M., 1995), aunque el ejercicio se asoció con un aumento en los flujos sanguíneos cerebrales

y del miocardio como se ha informado durante la hipoxia fetal (Bonds D & *et al.* 1985).

Sin embargo, el control autonómico cardíaco puede ser influenciado por el ambiente intrauterino y la FC fue menor y la variabilidad de está mayor en el grupo que recibió entrenamiento físico.

Por otra parte las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y adrenalina encontrada en el último trimestre de embarazo con ejercicio submáximo fue un aumento de sus niveles medios en 139% y 51%, respectivamente, donde se demostró un correlación positiva de los aumentos en plasma niveles de noradrenalina y adrenalina con el aumento en la frecuencia cardíaca materna y en la presión arterial sistólica, la cual comanda la perfusión uterina y placentaria (Rauramo I. & *et al.* 1982). Además un aumento de la secreción de la noradrenalina en asociación con el ejercicio puede estimular las contracciones uterinas, pero un aumento concomitante en la secreción de adrenalina contrarresta este efecto (Rauramo I. & *et al.* 1982).

2.2.4.3. Ejercicio de alta intensidad

El ejercicio de alta intensidad es aquel equivalente a más de 6.0 MET (Superior de 7 kcal / min) (Pate R. *et al.* 1995).

Varios autores declaran el ejercicio intenso como una contraindicación durante el embarazo sobre todo durante el último trimestre de este, indicando que el ejercicio extenuante de la madre involucra cambios metabólicos y cardiovasculares que tienen el potencial de comprometer el bienestar fetal (Macphail A. & *et al.* 2000). Además la gran demanda de sangre uterina y placentaria en el tercer trimestre podría limitar la capacidad de reserva para ejercicio vigoroso, el útero grávido afectando el retorno venoso y el gasto cardíaco, especialmente en aquellos que están de pie y los niveles altos de norepinefrina podrían aumentar la contractilidad uterina y por lo tanto, aumenta el riesgo de un parto prematuro (Bonzini M. & *et al.* 2007).

El ejercicio intenso (4-7 días/semana) en gestantes de entre 25 y 35 semanas podía ocasionar bebés con menor peso que aquellos cuyas madres habían realizado ejercicio moderado o de madres sedentarias que no realizaban ejercicio. Esta diferencia estaba marcada principalmente por una menor masa pero sin afectar a los demás parámetros de crecimiento en los bebés de madres deportistas (González-Colladoa F., *et al.* 2013).

El meta-análisis elaborado por R. Barakat en el año 2010, se observó que el ejercicio intenso durante el tercer trimestre estaba asociado con una reducción de peso al nacer de alrededor de 200-400 gramos en los bebés en comparación con bebés de mujeres que realizaban ejercicio moderado. Sin embargo la asociación entre ejercicio y el peso al nacer se reduce cuando el índice de masa corporal (IMC) preembarazo es tomado en cuenta, ya que la asociación directa entre el IMC antes del embarazo y el peso al nacer es fuerte (Fleten C., *et al.* 2010).

Por otro lado, la capacidad materna para usar carbohidratos y producir ácido láctico durante el ejercicio intenso por encima del punto de compensación respiratoria se reduce en las últimas semanas de gestación. Esto fue atribuido al aumento de la resistencia a la insulina causada por las hormonas gestacionales lo que podría ser un mecanismo importante para mantener disponibilidad de glucosa fetal a partir de la glucosa en sangre materna (Macphail A., 2000). Los efectos combinados de la reducción almacenamiento materno de glucógeno hepático, respuestas simpato-adrenales maternas y reclutamiento de las unidades motoras de fibras rápidas en el músculo esquelético a una intensidad alta de trabajo,

también podrían contribuir a la hipoglucemia materna y a la reducción de la disponibilidad fetal de glucosa después del ejercicio (Macphail A., 2000).

Finalmente, la acumulación de lactato en la sangre materna durante el ejercicio extenuante podría, en teoría, revertir el gradiente transplacentario de concentración de iones de hidrógeno, posiblemente contribuyendo a la asfixia fetal (Macphail A., 2000).

Un deterioro fetal transitorio tiene se ha descrito a altas intensidades de ejercicio (> 90% de FC_{máx}), como se describe por disminución de la frecuencia cardíaca fetal y eventual bradicardia fetal (Barakat R., *et al.* 2010).

La bradicardia es una respuesta vagal refleja a hipoxia debida a hipotensión materna y / o reducción flujo sanguíneo uterino durante la recuperación. Protege al feto al preservar el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno a órganos vitales, incluyendo el cerebro y el corazón.

Los resultados de este estudio confirman que la respuesta común de

frecuencia cardiaca fetal a una serie aguda de ejercicio extenuante es un aumento de la FCF inmediatamente después del ejercicio, siendo una respuesta fetal integrada donde quimiorreceptores, barorreceptor y respuestas suprarrenales pueden influir en los aumentos transitorios en la FCF, lo que resulta en el aumento del gasto cardíaco fetal y, por lo tanto, aumentado disponibilidad de oxígeno (Macphail A. & *et al.*, 2010).

Estudios en animales sugieren que el flujo sanguíneo placentario podría disminuir en un 50% o más durante el ejercicio sostenido en intensidades moderadas a altas con un retorno rápido a los niveles de reposo al cesar el ejercicio. Estímulos aversivos pueden haber llevado a una disminución del flujo sanguíneo uterino mediado por catecolaminas con un shunt en Flujo sanguíneo uterino desde las áreas no placentarias a las áreas de la placenta, lo que se podría considerar una medida de protección (Bonds, D. *et al.*, 1985).

El entrenamiento físico (sesiones regulares y frecuentes de ejercicio sostenido) embota la magnitud de la disminución aguda en el flujo sanguíneo a fines del embarazo, pero siempre hay una disminución aguda asociada en el suministro de oxígeno y nutrientes al sitio placentario (Bonds, D. *et al.*, 1985).

Por lo tanto, el efecto de cualquier régimen de ejercicio en el crecimiento feto-placentario y el tamaño al nacer depende del equilibrio entre los efectos agudos y crónicos del régimen de ejercicio en la entrega global del sustrato. Esto a su vez se rige por el tipo, la frecuencia, la intensidad y la duración del ejercicio, así como por el momento del embarazo cuando se realiza el ejercicio. (Clapp F. & *et al.*, 2003).

2.3.- Sistema cardiovascular.

2.3.1.- Desarrollo del corazón

El corazón está originalmente constituido por dos esbozos laterales distintos que luego se unen en la línea media y forman un tubo cardiaco único, este tubo está rodeado por una cavidad serosa de origen celómico, la cavidad pleuropericárdica, que envuelve todo el tubo cardiaco excepto por dorsal donde de forma el mesocardio dorsal que une el corazón con la pared ventral del tubo digestivo (Rovier H & Delmas A., 2005).

El extremo caudal del tubo cardiaco recibe a las venas vitelinas,

umbilicales y cardinales comunes y se su extremo craneal de originan las dos aortas primitivas (Rovier H & Delmas A., 2005).

Desde su formación el tubo cardiaco presenta irregularidades de calibre y que se acentúan y permiten distinguir tres segmentos abultados, separados entre sí por estrechamientos: el bulbo cardíaco, el ventrículo primitivo y el atrio primitivo. En el atrio primitivo se abre el seno venoso. Se denomina así el reservorio resultante de la confluencia de los diferentes troncos venosos que se dirigen al corazón (Rovier H & Delmas A., 2005).

El bulbo cardiaco está unido al ventrículo primitivo por un estrechamiento bulbo ventricular o estrecho de haller. El ventrículo primitivo comunica con el atrio primitivo por medio de otro estrechamiento, el estrechamiento atrioventricular. Por último, entre el atrio primitivo y el seno venoso se encuentra un estrechamiento que se traduce, en la superficie externa del tubo cardiaco, por un surco más marcado a la derecha que a la izquierda (Rovier H & Delmas A., 2005).

Desde su formación el tubo cardiaco sigue una dirección craneocaudal, pero dado que se alarga más rápido que la cavidad que lo contiene, se repliega sobre sí mismo: así, el extremo caudal, venoso, del tubo cardiaco se dirige craneal y dorsalmente, de tal manera que el atrio primitivo y el seno venoso se sitúan

dorsales al ventrículo primitivo y al bulbo cardiaco (Rovier H & Delmas A., 2005).

Muy tempranamente, el atrio primitivo da nacimiento a dos prolongaciones una derecha y otra izquierda, las orejuelas derechas e izquierdas.

Al principio, el seno venoso es prolongación directa del atrio primitivo, pero como consecuencia de una incurvación y descompensación del crecimiento de las partes derecha e izquierda del atrio primitivo, el seno venoso se desplaza hacia la derecha y se abre en la porción del atrio primitivo, que se convertirá en el atrio derecho (Rovier H & Delmas A., 2005).

El primer esbozo del septo o tabique interatrial aparece al final de la tercera semana o al comienzo de la cuarta.

Un surco vertical interatrial se excava en la superficie del atrio primitivo, forma el límite superficial de los atrios derechos e izquierdos.

Enfrente de este surco se desprende de la pared dorsocraneal de la cavidad atrial una lámina denominada septum primun. Este se extiende hacia el conducto auriculoventricular, el cual en este estadio tiene forma de una hendidura transversal bordeada por dos rodetes endocárdicos, el septum primun se suelda a estos rodetes, al mismo tiempo que estos se unen entre sí por su parte media,

formando así un tabique denominado septum intermedium, que divide el conducto auriculoventricular en dos orificios distintos: los orificios atrioventriculares derecho e izquierdo (Rovier H & Delmas A., 2005).

El septo intermedium rebasa a cada lado el septo interatrial en forma de un repliegue endocárdico que constituye el primer esbozo de la valva septal de las válvulas atrioventriculares.

El septum primun no constituye un septo interatrial completo, puesto que antes de que se sulte al septum intermedium se desgarran y reabsorben, esto origina una abertura denominada agujero oval. que persiste hasta el nacimiento (Rovier H & Delmas A., 2005).

Hemos descrito anteriormente que un surco más profundo a la derecha que a la izquierda marca, de la superficie externa del corazón, el límite entre el seno venoso y el atrio primitivo. En el interior del tubo cardíaco este límite está indicado por dos válvulas: una a la derecha y otra más pequeña a la izquierda. Ambas se unen en su sólo repliegue, el septum spurium, este fija las dos válvulas del seno venoso e impide su inversión hacia la cavidad del seno (Rovier H & Delmas A., 2005).

En la secuencia del desarrollo, el atrio derecho y el seno venoso se

ensanchan; este último es englobado poco a poco en la pared del atrio derecho, del cual forma la totalidad de la parte dorsal.

Por esta razón, las venas que desembocan en el seno venoso se abren separadamente del atrio derecho por orificios distintos.

En el interior del atrio derecho, el seno venoso está limitado a lo largo de su borde derecho por la válvula derecha del seno venoso, que se divide en dos partes: una, la válvula de la vena cava inferior, y la otra, la válvula del seno coronario (Rovier H & Delmas A., 2005).

En el atrio izquierdo se abre dorsalmente el tronco de las venas pulmonares, a medida que el atrio crece, el tronco se distiende, lo mismo ocurre en la parte inicial de las dos ramas, derecha e izquierda, que el tronco recibe de los pulmones, de tal manera que en definitiva no es sólo un tronco pulmonar el que desemboca en el atrio, sino cuatro venas, dos a la derecha y dos a la izquierda.

Mientras se lleva a cabo la tabicación del atrio primitivo, un tabique denominado septum inferius, se desprende de la parte dorsocaudal del ventrículo primitivo (Rovier H & Delmas A., 2005).

El septum inferius se eleva en la cavidad ventricular hacia el septum intermedium y se suelda a el. Mientras el septo interatrial se une a la parte media del septum intermedium, el septo inferius se suelda a la mitad derecha. por consiguiente, entre el septo interatrial y el borde dorsocraneal del septum inferius, se observa un segmento del septo intermedium que contribuye a formar a la derecha la pared del atrio derecho y a la izquierda la pared del ventrículo izquierdo. Es el segmento atrioventricular del septo. este segmento es membranoso, pues todo los elementos del corazón derivados del septum intermedium siguen siendo membranosos, es decir, no presentan elementos musculares (Rovier H & Delmas A., 2005).

Frente al bulbo cardiaco y al extremo ventral del septum intermedium, el septum inferius deja de crecer una vez se sitúa un poco inferiormente al cono arterial del bulbo. la parte restante del septo interventricular está formada por el tabique del bulbo (Rovier H & Delmas A., 2005).

La porción del bulbo comprendida entre el origen del sexto arco aórtico izquierdo y el ventrículo se divide en dos troncos, que son el tronco pulmonar y la arteria aorta, por medio de un tabique denominado septum spiroideum o septum aorticopulmonar, resultante de la unión de dos rodetes endocárdicos de la pared del bulbo que crecen dirigiéndose uno hacia otro, retorcidos en espiral.

Desde un principio, las paredes de los ventrículos están constituidas por fascículos musculares que forman, en cada ventrículo, una capa superficial continua. Dentro de esta delgada envoltura, los fascículos musculares se anastomosan y limitan entre ellos hendiduras, en comunicación con las cavidades ventriculares y tapizadas al igual que ellas por el endocardio (Rovier H & Delmas A., 2005).

En conjunto, el miocardio ventricular presenta entonces un aspecto esponjoso.

En el curso del desarrollo, las trabéculas más superficiales de la red muscular ventricular aumentan de espesor y se unen entre sí y con la envoltura muscular del ventrículo, cuyo grosor aumenta.

En profundidad, por el contrario, los fascículos musculares disminuyen de número. Aquellos que persisten cobran grosor en su parte caudal, en la mayor parte de su extensión a partir de la pared ventricular, y forman así las trabéculas carnosas; cranealmente, cerca de los orificios atrioventriculares, estos mismos fascículos se atrofian y sufren una regresión fibrosa que los convierte en cuerdas tendinosas que prolongan las trabéculas carnosas de primer orden o pilares del corazón hasta las válvulas atrioventriculares. Las cuerdas tendinosas terminan por

su extremo valvular en una lámina fibrosa, que procede de la atrofia de los elementos musculares que anastomosan los extremos de las trabéculas carnosas que dan nacimiento a las cuerdas tendinosas. Esta lámina fibrosa forma el anillo fibroso de la válvula (Rovier H & Delmas A., 2005).

El orificio que comunica el bulbo con el ventrículo primitivo presenta, antes de que el bulbo se divida, cuatro valvas: una ventral, una dorsal y dos laterales. En el extremo inferior del bulbo, los rodetes longitudinales que forman el septo spiroideum están situados lateralmente, frente a la parte media de las valvas laterales primitivas; estos rodetes, orientándose uno frente a otro, dividen cada una de las valvas laterales en dos partes, una ventral y otra dorsal, que dan origen a las valvas derecha e izquierdas del tronco pulmonar y de la aorta. (Rovier H & Delmas A., 2005).

2.3.2.- Malformaciones

En cualquier estadio del desarrollo se pueden producir trastornos que dan origen a las malformaciones más diversas, las más frecuentes e importantes desde un punto de vista patológico tienen que ver con la tabicación del atrio primitivo, del ventrículo primitivo y del bulbo (Roviere H. & Delmas A., 2005).

El trastorno del desarrollo del septo interatrial puede producirse cuando el septum primum no ha alcanzado aún los rodetes endocárdicos. En este caso no solamente persiste, ventralmente el septo, un orificio de comunicación entre los dos atrios, sino que los dos rodetes endocárdicos quedan separados uno del otro. Así, sólo puede formarse un único orificio atrioventricular (Roviere H. & Delmas A., 2005).

El agujero oval puede no obliterarse después del nacimiento, y las dimensiones del orificio interatrial varían según esté más o menos desarrollada la válvula del agujero oval.

El septum infeirus puede no formarse o detenerse en su desarrollo antes de haber alcanzado el septo intermedium. menos raro es que el septum spiroideum no se extienda, caudalmente a las valvas semilunares, hasta el borde craneal del septum inferius. De estos trastornos del desarrollo resulta la formación de un orificio de comunicación entre los dos ventrículos (Roviere H. & Delmas A., 2005).

Otra anomalía del desarrollo del septum spiroideum tiene por efecto una división del bulbo en dos troncos desiguales, de tal manera que uno de los dos es bastante más estrecho.

Probablemente está malformación se deba a que las columnas sanguíneas

que proceden de los ventrículos sean de importancia desigual. Cuando se produce esta anomalía, el tronco pulmonar es el más estrecho (Roviere H. & Delmas A., 2005).

La estenosis del tronco pulmonar puede coincidir con un trastorno del desarrollo del septo interventricular o bien con la existencia de un agujero oval más o menos abierto.

En este caso, el ventrículo izquierdo y, por consiguiente, la aorta reciben no solamente sangre arterial de la aurícula izquierda, sino también un aparte de la sangre venosa del ventrículo derecho, si el septo interventricular está incompleto, o del atrio derecho si el agujero oval persiste (Roviere H. & Delmas A., 2005).

Cuando se produce una estenosis del tronco pulmonar y el agujero oval y el conducto arterioso quedan abiertos, la anomalía del desarrollo es compatible con la vida, porque la circulación pulmonar puede verse asegurada en parte por el tronco pulmonar y en parte por el conducto arterioso, que conduce al tronco pulmonar sangre a la vez arterial y venosa transportada por la aorta y por las arterias bronquiales, que se dilatan (Roviere H. & Delmas A., 2005).

Sí, por el contrario, la estenosis del tronco pulmonar coincide con un tabicamiento perfecto de los ventrículos y de los atrios, la malformación conduce a

la muerte en un breve plazo (Roviere H. & Delmas A., 2005).

2.3.3 Histología del miocardio

El corazón desarrollado, está compuesto por cuatro cámaras: dos aurículas y dos ventrículos. Después de recibir la sangre de las venas pulmonares, las venas cavas y el seno coronario, las aurículas la vierten en los ventrículos. La contracción de los ventrículos impulsa entonces la sangre desde el ventrículo derecho hacia el tronco pulmonar, para su distribución a los pulmones, o desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta, para su distribución por el resto del organismo. Si bien las paredes de los ventrículos son más gruesas que las aurículas, estas cámaras tienen características comunes, dado que se componen de tres capas: epicardio externo, miocardio intermedio y endocardio interno. El miocardio representa la mayor parte de la masa de la pared (Gartner & Hiatt, 2003).

2.3.3.1 Endocardio

El endocardio recubre como una membrana brillante la superficie interna de las aurículas y los ventrículos. Es más gruesa en las aurículas, por lo que en su interior es más blanco que el de los ventrículos, donde la musculatura cardiaca se

visualiza a través de este. En la transición a las arterias y las venas, el endocardio se continúa en la túnica íntima vascular (Geneser F., 2002).

El endocardio se compone de una capa de células endoteliales poligonales aplanadas. Por debajo del endotelio se encuentra una capa de tejido conectivo denso, que contiene muchas fibras elásticas y haces de células musculares lisas. En la mayor parte del corazón hay una capa subendotelial compuesta por tejido conectivo, pero falta en los músculos papilares y las cuerdas tendinosas. Esta capa fija el verdadero endocardio al miocardio, dado que se continúa en el tejido conectivo entre las fibras musculares cardíacas. La capa subendotelial contiene vasos sanguíneos, nervios y ramificaciones del sistema de transmisión de impulso (Geneser F., 2002).

2.3.3.2 Miocardio

La musculatura cardíaca evoluciona a partir de mioblastos que difunden desde la porción del mesodermo esplácnico que rodea los tubos cardíacos limitados por endotelio. Las células continúan su división por mitosis durante y después de finalizada la diferenciación hasta poco antes del nacimiento, lo cual indica condiciones bien distintas de las que rodean el desarrollo de la musculatura

esquelética, en la cual las células ya diferenciadas ya no se dividen, ni siquiera durante la vida fetal (Geneser F., 2002).

Después del parto, el corazón sólo crece por aumento de tamaño de cada célula muscular cardíaca, dado que como se mencionó antes no haya mitosis en la vida extrauterina (Geneser F., 2002).

Los detalles estructurales del corazón están organizados durante el período embrionario, pero dependen del entorno físico, incluido el flujo sanguíneo, en para desarrollarse normalmente (Kiserud T., 2005).

Las fibras musculares cardíacas se unen mediante tejido conectivo para formar un tejido denso que compone el miocardio. Sobre la superficie interna de las paredes ventriculares el miocardio forma relieve de haces de fibras musculares aisladas recubiertos por endocardio denominados trabéculas carnosas. El miocardio de los ventrículos contiene sólo cantidades ínfimas de fibras elásticas, mientras que en el miocardio de las aurículas parece una red extendida (Geneser F., 2002).

En algunas de las células musculares cardíacas auriculares aparecen gránulos limitados por membrana de un diámetro de unos 0,4 μm , los gránulos auriculares. Las células que contienen estos gránulos se denominan células mioendocrinas.

Los gránulos auriculares contienen precursores de la hormona péptido natriurético auricular (ANP), que causa aumento de la eliminación de sodio y agua por la orina y disminución de la presión arterial (Geneser F., 2002).

2.3.3.3.1. Hipertrofia muscular cardiaca

En el adulto las células musculares alcanzan un diámetro de unos 15 μ m, pero en condiciones patológicas (o en caso de entrenamiento muy intenso y prolongado) con mayor sobrecarga cardiaca se produce hipertrofia del corazón por aumento de la masa muscular. Está tiene lugar por incremento del espesor de las fibras hasta casi 20 μ m y también por aumento de la longitud de cada fibra (Geneser F., 2002).

En fetos la densidad de las miofibrillas aumenta particularmente durante el inicio del embarazo y la contractibilidad continúa mejorando durante la segunda mitad del embarazo. (Guyton y Hall., 2016).

La hipertrofia del músculo cardíaco es uno de los mecanismos más importantes por los que el corazón se adapta al aumentó de trabajo, tanto si la carga está provocada por el aumento de presión contra la cual debe contraerse el músculo cardíaco como sí se debe al aumento del gasto cardíaco que se debe

bombear. Algunos médicos creen que el aumento de fuerza de contracción del músculo cardíaco provoca la hipertrofia, mientras otros creen que el aumento del metabolismo del músculo es el estímulo principal. Independientemente de cual sea el mecanismo correcto, se puede calcular aproximadamente el grado de hipertrofia que sufrirá cada cámara cardíaca si se multiplica el gasto ventricular por la presión contra la que debe trabajar el ventrículo, y hacemos hincapié en la presión. Es decir, la hipertrofia se produce en la mayoría de los tipos de cardiopatía valvular y congénita, alcanzándose a veces pesos del corazón hasta 800 g en lugar de los 300 g normales (Guyton y Hall., 2016).

Aunque la causa más común de hipertrofia cardíaca es la hipertensión, casi todas formas de cardiopatías, incluida la enfermedad valvular y congénita, pueden estimular un aumento de tamaño del corazón (Guyton y Hall., 2016).

La hipertrofia cardíaca “fisiológica” se considera en general una respuesta compensatoria del corazón a un incremento de la carga de trabajo y, por lo general, es beneficiosa para mantener el gasto cardíaco frente a anomalías que deterioran la eficacia del corazón como bomba. No obstante, grados extremos de hipertrofia pueden conducir a insuficiencia cardíaca. Uno de los motivos que lo explica es que la vasculatura coronaria normalmente no aumenta en la misma medida en que lo hace la masa del músculo cardíaco. La segunda razón reside en

que a menudo se desarrolla fibrosis en el músculo, especialmente en el músculo subendocárdico en el que el flujo sanguíneo coronario es deficiente, con tejido fibroso que sustituye a las fibras musculares en fase de degeneración. Debido al aumento desproporcionado de la masa muscular con respecto al flujo sanguíneo coronario puede desarrollarse isquemia relativa, que es posible que se siga de hipertrofias musculares cardíacas e insuficiencia del flujo sanguíneo coronario. El aumento de tamaño del corazón se asocia también con un mayor riesgo de desarrollar arritmias, lo que a su vez puede conducir a un mayor deterioro de la función cardíaca y a muerte súbita debida a fibrilación (Guyton y Hall, 2016).

2.3.3.3. Epicardio

El epicardio es la capa visceral del pericardio y recubre la superficie externa del corazón bajo la forma de una membrana serosa delgada, que junto con la lámina parietal constituye la bolsa pericárdica en que se encuentra el corazón. El epicardio está compuesto por una única capa de células mesoteliales y una única capa delgada submesotelial de tejido conectivo laxo, que contiene vasos sanguíneos y nervios. En el tejido conectivo subendotelial a menudo se observan cantidades importantes de tejido adiposo (Geneser F., 2002).

La capa parietal del epicardio es una membrana serosa común, es decir, una capa de células mesoteliales con una delgada capa subyacente de tejido conectivo. Debido a las superficies lisas y húmedas, el epicardio y el pericardio parietal se deslizan casi sin fricciones entre sí durante los movimientos cardiacos (Geneser F., 2002).

2.3.4. Sistema de conducción nerviosa

Algunas fibras musculares cardiacas estas especializadas para regular la secuencia de las contracciones auriculares y ventriculares (Geneser F., 2002). Son los nódulos sino auricular y auriculoventricular así como el Haz de Hiss y las fibras de Purkinje. El nódulo sino auricular (SA) o marcapasos cardíaco se localiza en la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha. Los impulsos generados en este punto son conducidos hacia el nódulo auriculoventricular (AV), localizado sobre la pared medial del ventrículo derecho, cerca de la válvula tricúspide, y hacia el miocardio auricular. El Haz de Hiss se origina del nódulo AV y se bifurca en el tabique membranoso para estimular ambos ventrículos. Cuando estas fibras llegan al subendocardio, se ramifican y se denominan fibras de Purkinje, que más tarde se fusionan con las células del miocardio y se tornan

indistinguibles de ellas. El ritmo intrínseco del nódulo SA es modulado por el sistema nervioso autónomo ya que las fibras parasimpáticas derivadas del nervio vago disminuyen la frecuencia cardiaca, mientras que las fibras derivadas de los ganglios simpáticos la aumentan (Roviere H. & Delmas A. (2005).

2. 4.- Circulación Fetal.

Durante la vida fetal, la placenta sirve como sitio de intercambio gaseoso, y la sangre que es casi completamente oxigenada retorna al cuerpo del feto a través de las venas umbilicales (Guyton y hall 2016; Rudolph A., 1985).

Dado que los pulmones básicamente no funcionan durante la vida fetal y que la función del hígado sólo es parcial, no es necesario que el corazón fetal impulse demasiada sangre hacia los pulmones y el hígado. En cambio, debe bombear grandes cantidades de sangre a través de la placenta. Por consiguiente, existen algunas características anatómicas especiales por las cuales el aparato circulatorio fetal funciona de forma muy distinta al de los recién nacidos (Guyton y Hall 2016).

En primer lugar, la sangre que regresa desde la placenta a través de la vena umbilical atraviesa el conducto venoso, evitando en gran parte el paso por el hígado. La conexión entre las venas umbilicales, vena porta, ductus venoso y la vena cava inferior proveen un sitio de mezcla entre la sangre bien oxigenada proveniente de las venas umbilicales y la sangre pobremente oxigenada del sistema venoso en el feto (Rudolph A., 1985).

A continuación, casi toda la sangre que penetra en la aurícula derecha procedente de la vena cava inferior accede directamente a la aurícula izquierda a través de la cara posterior de la aurícula derecha y del agujero oval. Así pues, la sangre oxigenada procedente de la placenta penetra mucho más en el lado izquierdo del corazón que en el derecho y es bombeada por el ventrículo izquierdo sobre todo a las arterias de la cabeza y las extremidades superiores (Guyton & Hall, 2016).

La sangre que llega a la aurícula derecha desde la vena cava superior desciende al ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide. Se trata, en su mayor parte, de sangre desoxigenada de la cabeza del feto, que el ventrículo derecho bombea a la arteria pulmonar y después, a través sobre todo del conducto arterioso, a la aorta descendente y a las dos arterias umbilicales hasta llegar a la placenta, donde está sangre pobre en oxígeno se oxigena (Guyton &

Hall. 2016).

En adultos, el gasto cardíaco representa el volumen de sangre que fluye en serie a través de la circulación pulmonar y sistémica, cada ventrículo eyecta volúmenes similares. En fetos, no se puede aplicar el concepto de gasto cardíaco por la presencia de shunts y combinación de sangre oxigenada y venosa. El término “*combined ventricular output (CVO)*” ha sido aplicado para hacer referencia a la salida de los dos ventrículos, y que representa el retorno venoso total del corazón fetal, el cual es 210 ml/min a las 8-9 semanas de gestación y 190 ml/min a las 38 semanas (Rudolph A., 1985; Rasanen J. *et al.*, 1996).

Por lo tanto, la circulación fetal sistémica es alimentada por el ventrículo izquierdo y derecho en paralelo. El ventrículo izquierdo eyecta entre un 35-40% del CVO y está dedicado principalmente a la circulación coronaria con el 3% CVO y de los miembros superiores con el 20% del CVO. Mientras que el ventrículo derecho eyecta un 60-65% del CVO y es el mayor distribuidor a las partes bajas del cuerpo, la placenta que recibe un 40% CVO y los pulmones que reciben un 7-8% (Rudolph A., 1985).

El ventrículo izquierdo y derecho están sometidos a la misma presión de llenado ya que las presiones atriales son casi idénticas debido a la presencia del

foramen oval y mismas presiones sistólicas y diastólicas en los ventrículos y grandes arterias. Pero aunque las presiones de llenado son iguales, las resistencias a las que se oponen los volúmenes de eyección son distintas. El ventrículo derecho es opuesto a la gran resistencia de la circulación pulmonar a través del ductus arterioso, y el ventrículo izquierdo a la resistencia del cuerpo inferior incluyendo la placenta. Cabe mencionar que la resistencia de la circulación umbilico-placentaria es mínima (Rychik J. 2004).

El ventrículo izquierdo es opuesto a la resistencia de la circulación de los miembros superiores y cabeza y del istmo aórtico (lugar en el arco aórtico localizado entre la arteria subclavia izquierda y la desembocadura del ductus arterioso).

2.4.1 Regulación de *combined ventricular output*

Los factores que influyen en el volumen de eyección de ambos ventrículos son la frecuencia cardíaca, la presión de llenado o precarga, compliance de los ventrículos, postcarga y la contractilidad del miocardio (Rudolph A., 1985).

La frecuencia cardíaca es considerada un importante indicador de bienestar fetal, especialmente durante el tercer trimestre de embarazo. Está cambia según la activación eléctrica, la etapa del sueño o la actividad fetal (Perales M. *et al.*,

2015).

Un incremento espontáneo en la frecuencia cardiaca está asociada a un incremento en el volumen sistólico, mientras que una disminución en la frecuencia cardiaca resulta en una caída considerable del volumen sistólico.

Riemann MK *et al.* (2000) indica que un incremento en la frecuencia cardiaca fetal de entre 5-25 latidos por minuto en respuesta al ejercicio materno está establecida como una reacción normal

May L., *et al* (2012) describió que la FC fetal tiene una correlación inversa con la intensidad del ejercicio y no tuvo asociación significativa con la duración del ejercicio. y plantea que los efectos de las hormonas maternas podrían ejercer efectos directos sobre la placenta y su función endocrina.

Los resultados de Perales M., *et al.* (2015) mostraron que los fetos de madres que realizaron caminatas a baja y media intensidad (40 y 60% de la frecuencia cardiaca de reserva respectivamente) tuvieron un menor incremento en la Frecuencia cardiaca fetal en reposo que los fetos del grupo control.

Kiserud T., (2005) describe que ante un insulto hipóxico en etapas tardías del embarazo activan un reflejo químico mediante los cuerpos carotídeos

causando un efecto vagal inmediato que reduce la frecuencia cardiaca y genera una vasoconstricción simpática.

Otro factor que influye en el gasto cardíaco es la precarga, Rudolph A., (1985) demostró que disminuir la precarga bajo los niveles de reposo resulta en una caída dramática del gasto cardíaco y que el incremento de la presión de llenado (presión de final de diástole) de hasta 20 mmHg produce sólo pequeños incrementos en el volumen de eyección.

Rychik J. (2004) fundamenta este fenómeno ya que, el miocardio fetal es más rígido que el miocardio adulto lo que explica en parte la limitación de éste para aumentar el volumen de eyección.

El miocardio fetal sigue la ley de Frank-Starling el cual predice un aumento en el volumen sistólico al aumentar la precarga y esto ocurre hasta un punto donde cualquier aumento de la precarga resulta en una mínima variación en el volumen de eyección después del cual éste no puede aumentar más (Guadalajara J., 2006).

El miocardio fetal funciona en el punto de quiebre de esta curva y puede aumentar el volumen de eyección en un pequeño grado frente a cambios en la precarga. Por lo tanto el miocardio fetal tiene un bajo volumen de reserva cardiaca

(Kiserud T., 2005).

Este fenómeno está argumentado en las propiedades inherentes al miocardio y que su arquitectura inmadura posee una pobre compliance.

Grant DA (1999) explica este fenómeno no por las características del miocardio sino por la restricción de los ventrículos provocada por los tejidos que rodean el corazón como la pared torácica, pulmones y pericardio, la cual limita la precarga cardíaca y determina una limitación en su función. La liberación de esta restricción en el nacimiento por la entrada de aire a los pulmones y salida del líquido pulmonar propio de los pulmones fetales son la clave del incremento de la precarga y el volumen de eyección en recién nacidos en comparación con los fetos.

La función cardíaca fetal es además muy sensible a la postcarga debido a que la presión atrial normal posiciona al feto muy cerca del plateau en la curva de función cardíaca.

Guadalajara J., (2006) describió que la función ventricular tiene una relación inversa con la postcarga, lo cual se ha demostrado tanto en forma experimental como en la práctica clínica, así a mayor postcarga menor función ventricular.

Gilbert (2010) demostró que una infusión de metoxamina un agonista del receptor alfa-1 adrenérgico que produce una rápida y sostenida elevación de la presión arterial por el incremento de las resistencias periféricas, deprime la función cardiaca.

Sin embargo Rychik J. (2004) describe que las variaciones en la postcarga no afectan de igual modo a ambos ventrículos.

Ambos ventrículos fetales poseen un grosor equivalente y poseen la misma presión de llenado debido a la comunicación interatrial (foramen oval), pero eyectan diferentes porcentajes de la eyección ventricular combinada (CVO).

El ventrículo derecho eyecta mayor porcentaje de sangre que el izquierdo ya que es de mayor tamaño lo que resulta un mayor radio. Esto determina que el ventrículo derecho sufre mayor estrés en sus paredes según la ley de Laplace la cual describe que el estrés de las paredes es directamente proporcional a la presión transmural y radio pero inversamente proporcional al grosor de la pared.

Esto nos indica que el ventrículo derecho es más sensible a los cambios en la postcarga como un incremento en la resistencia vascular que el ventrículo izquierdo y a sufrir cambios en su desarrollo fetal como hipertrofia, dilatación o disfunción.

Kiserud T., (2005) postula que un incremento en la resistencia o presión en el hemicorazón izquierdo produce inmediatamente un incremento de la desviación de la sangre hacia el hemicorazón derecho a través del foramen oval con el consecuente desarrollo de hipoplasia del corazón izquierdo y crecimiento compensatorio del ventrículo derecho.

2.5.- Placenta

Durante la segunda mitad del ciclo menstrual la progesterona posee un efecto especial sobre el endometrio, al convertir las células del estroma endometrial en grandes células hinchadas que contienen cantidades suplementarias de glucógeno, proteínas, lípidos e incluso de algunos minerales necesarios para el desarrollo del embrión, luego, cuando el óvulo fecundado se implanta en el endometrio, la secreción continua de progesterona hace que las células endometriales se hinchen todavía más y acumulen incluso mayor cantidad de nutrientes. Estas células se llaman entonces células deciduales y la masa total de estas células reciben el nombre de decidua.(Guyton & Hall, 2016).

A medida que las células trofoblásticas (células que forman la capa externa del blastocisto) invaden la decidua, dirigiéndola y reabsorbiéndola, el embrión

utiliza los nutrientes almacenados en ella para su crecimiento y desarrollo. En la semana siguiente a la implantación éste es el único medio que dispone el embrión para nutrirse y continúa empleandola para conseguir al menos parte de su nutrición durante 8 semanas.(Guyton & Hall, 2016).

Aunque los cordones trofoblásticos del blastocito están unidos al útero, los capilares sanguíneos procedentes del sistema vascular del embrión en desarrollo crecen dentro de esos cordones y hacia el 21° día de la fecundación, la sangre comienza a circular por ellos. Al mismo tiempo, alrededor de los cordones trofoblasticos se forman los senos sanguíneos, por donde circula la sangre materna. Las células trofoblásticas emiten números crecientes de proyecciones hasta convertirse en las vellosidades placentarias, dentro de las cuales se desarrollan los capilares fetales. Por tanto, las vellosidades que transportan la sangre fetal están rodeadas por los semos que contienen la sangre materna (Guyton & Hall, 2016).

La sangre fetal llega a través de dos arterias umbilicales, avanza luego por los capilares de las vellosidades y regresa luego al feto por una sola vena umbilical. Al mismo tiempo, el flujo sanguíneo de la gestante, que procede de sus arterias uterinas, penetra en los grandes senos maternos que rodean las vellosidades y retorna después a ella por las venas uterinas maternas.(Guyton &

Hall, 2016).

En una placenta madura, la superficie total de vellosidades mide tan sólo algunos metros cuadrados, mucho menos que la superficie de la membrana pulmonar. Pese a ello, los nutrientes y otras sustancias atraviesan esta membrana placentaria principalmente por difusión y, en gran medida, de la misma manera que se produce difusión a través de las membranas alveolares del pulmón y de las membranas capilares de otras localizaciones del organismo (Guyton & Hall, 2016).

La principal función de la placenta radica en lograr la difusión de los productos nutritivos y del oxígeno desde la sangre de la madre hasta la sangre del feto y la difusión de los productos de desecho del feto desde éste a la madre (Guyton & Hall, 2016).

El factor materno ambiental primario que regula el crecimiento feto-placentario es la entrega de nutrientes y oxígeno a la placenta, esto se calcula como el producto del flujo sanguíneo de la cama placentaria y la concentración de nutrientes en la sangre arterial (Clapp III J, 2006).

Los diversos factores que aumentan el flujo sanguíneo placentario y/o la concentración de glucosa estimulan el crecimiento feto-placentario, como así mismo, los factores que disminuyen cualquiera de estas dos variables lo

disminuyen (Clapp III J., 2003).

Es probable que un similar mecanismo estímulo - respuesta sea también producido por los cambios en la entrega de oxígeno en el crecimiento feto-placentario, es difícil separar los efectos de la disminución del oxígeno de los efectos de la disminución de la disponibilidad de glucosa, ya que, ambos aumentan o disminuyen con los cambios del flujo sanguíneo, por lo que es difícil identificarlos de manera individual (Clapp III J., 2003).

Los trofoblastos sensan la disponibilidad de sustrato y oxígeno, lo cual altera la expresión de genes locales y produce múltiples péptidos supresores o estimulantes de crecimiento. Estos son liberados en la circulación fetal y suprimen o estimulan la producción de IGFs (f^o de crecimiento parecido a la insulina) con efectos recíprocos en la producción de IGFBPs (Proteína de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina) para aumentar o disminuir el crecimiento feto-placentario en un tejido específico (Clapp J., 2006).

También han sido reconocidos otros péptidos que responden a los cambios en los niveles de oxígeno, se ha demostrado que la sobreexpresión de VEGF-A (factor de crecimiento endotelial vascular), Ang-1 (angiopoyetina 1) y PlGF (Factor de crecimiento placentario) producen un aumento en el número de vasos y

permeabilidad vascular (Charnock D, Kaufmannb P. & Mayhewc T., 2004).

Otro factor reconocido por ser un factor de transcripción asociado a respuestas fisiológicas ante la hipoxia es HIF-1 (factor inducido por hipoxia) en mamíferos (de Marcoa C .& Caniggiaa I., 2002).

2.5.1. Difusión de oxígeno a través de la membrana placentaria

El oxígeno disuelto en la sangre de los grandes senos maternos llega hasta la sangre fetal por difusión simple, gracias a un gradiente de presión existente entre la sangre materna y la sangre fetal. La presión parcial de oxígeno en la sangre de madre contenida en los senos venosos es de unos 50mmHg hacia el final del embarazo y la presión de oxígeno (P_{O_2}) en la sangre fetal después de su oxigenación en la placenta es de unos 30mmHg. Por tanto el gradiente medio de presión para la difusión de oxígeno a través de la membrana placentaria es aproximadamente 20 mmHg (Guyton & Hall, 2016).

Esta presión es suficiente debido a características especiales del feto, en primer lugar la hemoglobina del feto es principalmente hemoglobina fetal, una forma de hemoglobina que sintetiza el feto antes de nacer, este tipo de

hemoglobina es capaz de transportar del 20 al 50% más oxígeno que la hemoglobina materna (Guyton & Hall, 2016).

En segundo lugar, la concentración de hemoglobina es alrededor de 50% más elevada en la sangre fetal que en la sangre materna (Guyton & Hall, 2016).

En tercer lugar, la hemoglobina puede vehicular más oxígeno cuando la P_{CO_2} es baja que cuando es alta “Efecto bohr”. La sangre fetal que llega a la placenta lleva grandes cantidades de dióxido de carbono, pero gran parte difunde desde la sangre fetal a la sangre materna. La pérdida de dióxido de carbono hace que la sangre fetal sea más alcalina, mientras que el aumento del dióxido de carbono de la sangre materna la vuelve más ácida (Guyton & Hall, 2016).

Estos cambios favorecen la capacidad de combinación de la sangre fetal con el oxígeno, que al mismo tiempo disminuye en la sangre materna y, de este modo, facilitan el paso del oxígeno desde la sangre materna a la fetal, al tiempo que su captación aumenta en esta última. Por tanto, la desviación de Bohr actúa en una dirección en la sangre materna y en dirección opuesta en la sangre fetal “doble efecto bohr” (Guyton & Hall, 2016).

Gracias a estos tres mecanismos el feto puede recibir una cantidad de oxígeno más que suficiente a través de la placenta (Guyton & Hall, 2016).

Además de los mecanismos del feto, El volumen de sangre de la madre aumenta un 45% (1800 ml), tanto por un incremento de la volemia (más o menos 1500 ml) como de la citemia (más o menos 350 ml). Esta “hemodilución” mantendrá el flujo útero-placentario adecuado (Barakat R., *et al.*, 2015).

Además la madre se ve enfrentada a una capacidad residual funcional respiratoria disminuida producto del cambio posicional de los pulmones, acompañado con un incremento del consumo de oxígeno disminuyendo la reserva de oxígeno, a esto se le suma el aumento en la carga del diafragma. Por otro lado el estrógeno y la progesterona aumentan la ventilación produciendo alcalosis respiratoria que es compensada por una acidosis metabólica manteniendo el Ph cercano a 7.44.

La mayoría de estos mecanismos respiratorios tienen como objetivo disminuir la Pco₂ para crear un alcalosis media, lo que asegura el intercambio gaseoso y previene la acidosis fetal (Barakat R., *et al.*, 2015).

3. HIPÓTESIS

El ejercicio voluntario durante la gestación produce cambios histomorfologicos en el miocardio en las crías de ratones de la cepa CF-1

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar los efectos de la actividad física gestacional en la histomorfología del corazón en crías de ratón de la cepa CF-1

4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Valorar peso de las crías de ratón entre el GE y GC
- Valorar peso del corazón entre el GE y GC
- Medir grosor de pared ventricular izquierda, derecha y septum interventricular en cortes histológicos de corazón en crías de ratón del GE y GC

- Medir longitud en el plano sagital de los ventriculos entre GE y GC

5. Materiales

Para esta investigación se utilizaron los siguientes materiales:

- Mecanismo de tinción
- Corazones de crías de ratas de la cepa CF1
- Microscopio electrónico con cámara Leica ICC50 W incorporada
- Micrótomo Leica RM2235
- Balanza de laboratorio digital Gram FH - 2000
- Software *Image-Pro^R Plus* versión 6.0 para Windows^R 7 *Home Basic*.
- Software programa R Studio 1.1.383

6. Metodología

Diseño de Estudio:

Es un estudio de tipo experimental, que está compuesto de dos grupos; grupo experimental y el grupo control, ambos de 8 crías de la cepa CF-1 que fueron aleatoriamente asignadas.

Tabla 1 Resumen variables utilizadas

Variables	Definición	Tipos de Variables	Medidas
Peso del ratón	Masa corporal total del ratón al 7mo día de vida	Dependiente	Gr
Peso del corazón	Masa total del corazón diseccionado	Dependiente	gr

Grosor ventrículo derecho	Distancia transversal entre el borde externo al borde interno del ventrículo derecho	Dependiente	µm
Grosor ventrículo izquierdo	Distancia transversal entre el borde externo al borde interno del ventrículo izquierdo	Dependiente	µm
Grosor septum interventricular	Distancia entre el borde interno del VI a borde interno del VD	Dependiente	µm
Longitud céfalo-caudal corazón de la cría	Distancia entre la base de los ventrículos hasta su vértice	Dependiente	µm
Actividad Física	Volumen de actividad física realizada	Independiente	rph

6.1 Animales y condiciones de laboratorio:

Se utilizaron 6 ratones hembras, pertenecientes al bioterio del Laboratorio de Técnicas Anatómicas del Instituto de Biología de la Facultad de Ciencias de la PUCV

6.1.1. Manejo y Cuidado Animal:

Ratones hembra de la cepa CF1 fueron alojadas de a pares en jaulas plexiglas con ambiente controlado y ciclo luz-oscuridad 12:12 hr. Cada jaula fue aseada 2 veces por semana, manteniendo a los animales con agua y alimento *ad libitum*. Cabe destacar que todos los protocolos de manejos y cuidado de los animales están acorde a la guía para cuidado y manejo de animales de experimentación. Aprobado por el comité de bioética animal de la PUCV.

6.1.2. Habitación:

Durante 5 días consecutivos se llevó a cabo el proceso de habituación de todas las hembras incluidas en el estudio, el cual consistió en traspasar a cada hembra desde la caja de plexiglas donde se encontraban, a una jaula que incluía una rueda. Permanecieron en este lugar durante dos horas diarias, hasta completar los 5 días.

6.1.3. Apareamiento:

Posterior al proceso de habituación se alojó en una misma jaula dos hembras con un macho. El tiempo de apareamiento fue de 7 días y la confirmación de la fecundación fue a través de frotis vaginal sumado a un control de peso corporal durante el periodo gestacional.

Las hembras preñadas fueron separadas aleatoriamente en dos grupos: un grupo control (GC) y un grupo ejercicio (GE). Posteriormente las crías machos de los ratones fue llamada como crías grupo control (C) y crías grupo experimental (E).

Se evaluó el peso y la cantidad de alimento consumido por la hembra gestante día a día desde el comienzo de la gestación.

Entre los días postnatal 1 (P1) y postnatal 7 (P7) se evaluó el peso de la camada cada 2 días, la cantidad de alimento consumido a diario y el comportamiento materno con una videograbación en el día postnatal 5 (P5).

6.1.4. Protocolo de Actividad física voluntaria:

Los ratones del grupo GE tuvieron implementado en sus jaulas una rueda, a la cual tuvieron acceso durante las 24 hrs del día. Se contaron las revoluciones

por día por medio de un sensor electromagnético y por un periodo de 12 días desde el inicio del periodo gestacional, correspondiente a los primeros dos trimestres de gestación.

En el último periodo del grupo GE se realizó un cambio de jaula, la cual no incluía rueda para actividad física.

Los datos arrojados fueron registrados cada 24 horas, durante los primeros 12 días del período de gestación.

6.1.5. Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio

Cabe destacar que el protocolo de cuidado y uso animal incluyendo el manejo del medio ambiente, alojamiento, manejo de conducta, manejo de eutanasia, alimentación, agua, lecho, sanidad, eliminación de desechos y condiciones éticas están de acuerdo a la Guía para el Cuidado y Uso de los Animales del Instituto de Recursos de Animales de Laboratorio, Comisión de Ciencias de la Vida del Consejo nacional de investigación

6.2. Protocolo histológico

6.2.1. Eutanasia, disección, fijación y deshidratación.

Al séptimo día de haber nacido (P7) todas las crías utilizadas fueron pesadas para luego eutanasiar mediante una inyección de Tiopental de forma intraperitoneal. Para verificar y corroborar su estado, se procedió a decapitarlas. Luego, se diseccionó el corazón a la altura de los ventrículos, y con especial cuidado para que los grandes vasos quedaran indemnes. Se procedió a fijar postmortem en Bouin (71% solución saturada de ácido pícrico, 24% formaldehído y 5% ácido acético) y realizar otro pesaje de cada corazón. Posterior a la extracción, las muestras se deshidrataron en una seguidilla de alcoholes crecientes: 70%, 96% y 100%, para luego embeber en xilol y finalmente proceder a la impregnación del tejido cardiaco con parafina.

6.2.2. Inclusión en parafina y modelado del bloque.

Se realizó el *Histosec* - procedimiento que consiste en 3 inclusiones seguidas en parafina a 60 °C-. Luego se montó cada pieza en un molde para formar así el bloque de parafina con los ventrículos en su interior. A continuación, con un micrótopo Leica RM2235, se efectuaron cortes histológicos en láminas con un grosor de 5µm, para formar y montar las placas.

6.2.3. Desparafinado, hidratación y tinción específica.

Para lograr desparafinar los cortes, se procedió a ocupar una batería de alcoholes descendente para progresivamente hidratar las muestras. Terminado este proceso, se prosiguió a realizar la tinción específica, los colorante seleccionado fueron Hematoxilina-Eosina, siguiendo las instrucciones del fabricante para su utilización.

6.2.4. Deshidratación y montaje

Con las muestras teñidas, se procedió a deshidratarlas con alcoholes seriados ascendentes: 70%, 96% y 100% 3 veces por 5 minutos cada uno.

Finalmente se pasaron por xilol, para aclarar las muestras. Luego se montaron las muestras y se sellaron con *Entellan (Merck)*.

6.2.5. Selección de muestra y captura de imagen.

Las muestras utilizadas fueron los cortes histológicos seriados de corazón tanto de las crías machos de las camadas correspondientes a los grupos C y E. Para medir los parámetros propuestos en este estudio, como lo son el peso de la cría y el peso del corazón de la cría, además de los grosores del septum interventricular, ventrículo izquierdo y derecho y de la longitud del corazón en el plano sagital.

La captura de la microfotografía se realizó con el modelo de cámara Leica ICC50 W para microscopio óptico.

6.2.6. Medición de la muestra

La medición de las muestras se llevó a cabo mediante el Software *Image-Pro^R Plus* versión 6.0 para Windows^R 7 *Home Basic*.

6. 2.7. Criterios exclusión

El criterio de exclusión de las microfotografías utilizadas para las mediciones de cada una de las variables es la indemnidad del tejido en el corte histológico.

6. 3. Análisis de la muestra

6.3.1 Peso de la cría:

Al séptimo día desde su nacimiento (eutanasia), todas las crías fueron puestas sobre la balanza de laboratorio digital Gram FH – 2000 para la consiguiente obtención del peso de cada cría.

6.3.2. Peso del Corazón:

Luego la eutanasia, se procedió a diseccionar el corazón de la cría a analizar. Para obtener el peso efectivo del órgano, este se posicionó sobre la Balanza de laboratorio digital Gram FH – 2000, la cual nos arrojó el dato.

6,3.3. Ventrículo Derecho: (VD)

Para calcular el grosor del VD (Figura 1), se utilizaron cinco mediciones por corte en cada una de las imágenes útiles. En primer lugar se identificaron en la muestra los extremos del VD y se trazaron dos líneas hacia los bordes externos del corazón (D1 y D2), luego entre el punto medio de estos (Trazo 1-2) se traza la tercera recta hacia el borde externo del corazón (D3). Finalmente las rectas 4 (D4) y 5 (D5) se sacan de la distancia media entre la recta 1 - 3 (Trazo 1-3) y 2 - 3 (Trazo 2-3) respectivamente, las cuales también serán proyectadas hacia el borde externo del corazón. Posterior a la medición se obtiene el promedio de los datos obtenidos por corte y luego por cada una de las 16 crías.

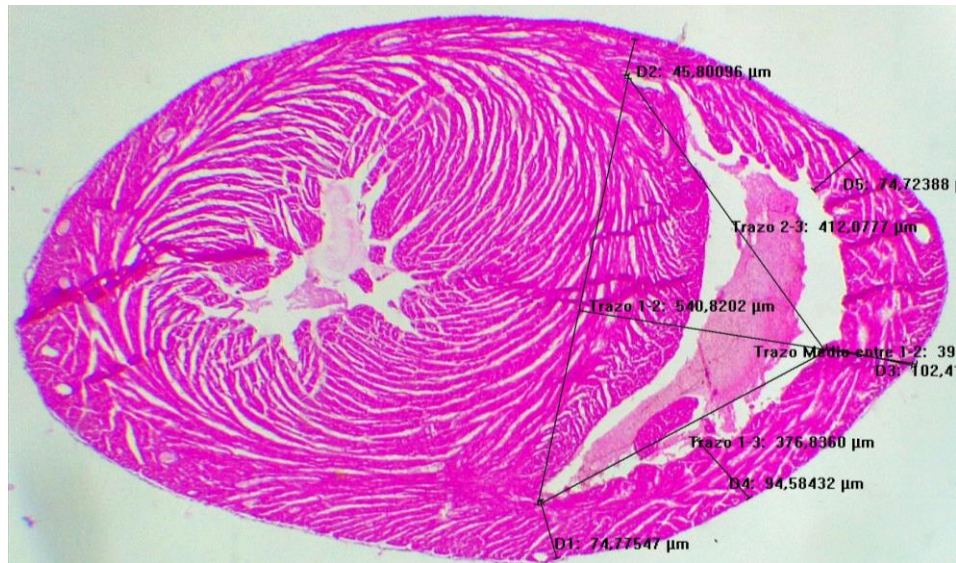


Figura 1. Corte de corazón de cría de ratón cepa CF1. Medición VD.
6.3.4. Ventrículo Izquierdo (VI)

Para valorar el grosor del VI (Figura 2), se utilizaron cinco mediciones por corte en cada una de las imágenes útiles: Inicialmente se tomaron los extremos del VI proyectándolos hacia el borde externo del corazón (D1 y D2), luego entre el punto medio de estos (Trazo 1-2) se traza la tercera recta hacia el borde externo del corazón (D3). Finalmente las rectas 4 (D4) y 5 (D5) se sacan de la distancia media entre la recta 1 - 3 (Trazo 1-3) y 2 - 3 (Trazo 2-3) respectivamente, las cuales también serán proyectadas hacia el borde externo del corazón. Posterior a la medición se obtiene el promedio de los datos obtenidos por corte y luego por cada una de las 16 crías.

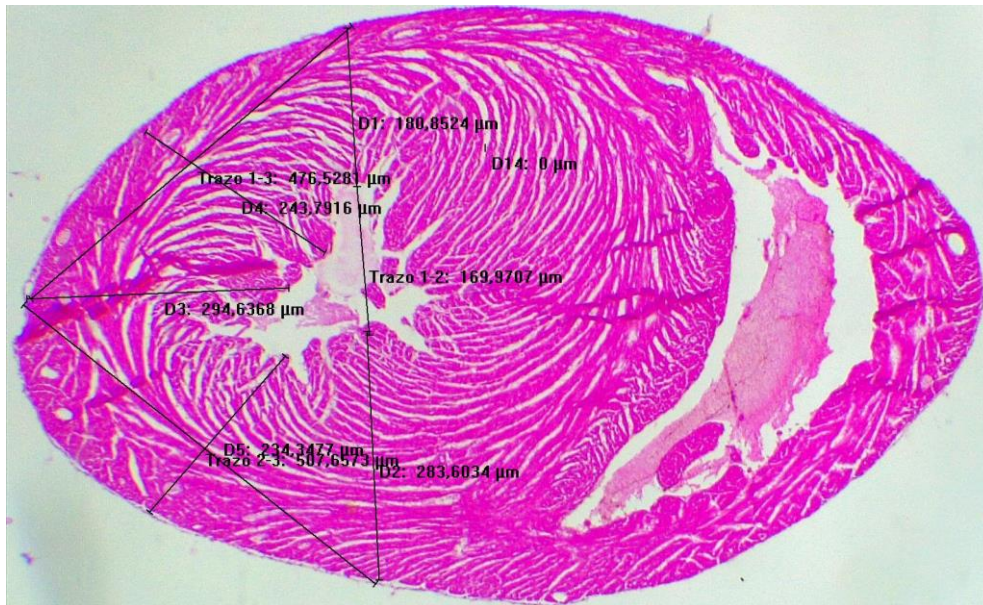


Figura 2. Corte de corazón de cría de ratón de la cepa CF1. Medición VI.
6.3.5. Septum Interventricular (SI):

Para calcular el grosor del SE (Figura 3), se utilizaron tres mediciones por corte en las imágenes útiles. Tomándose como referencia ambos bordes del VD (D1 y D2), proyectándolos hacia el centro del VI, además se utilizó la distancia media de estos, para sacar la tercera medición. Posterior se sacó el promedio del corte y luego de cada una de las 16 crías.

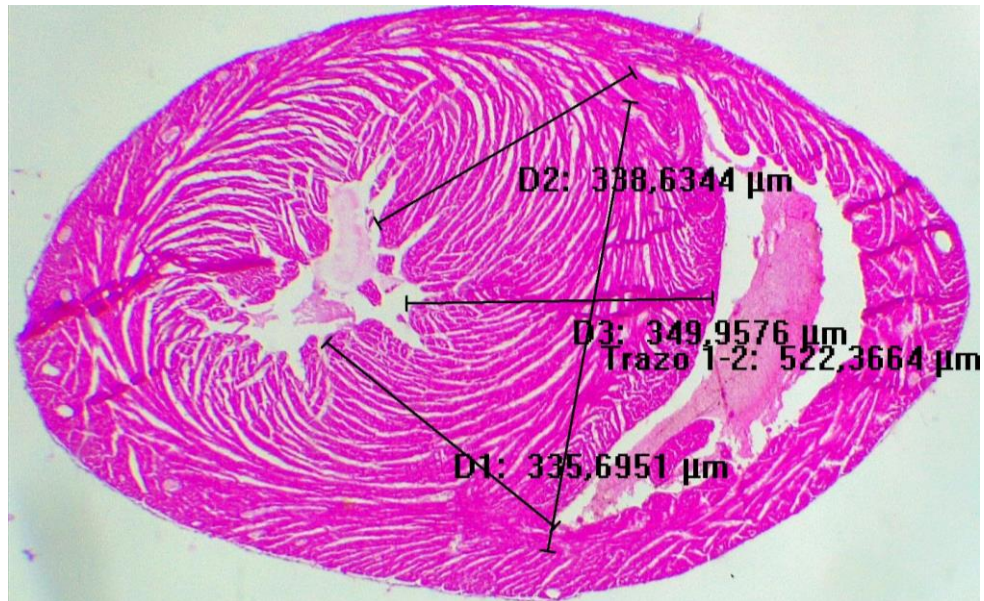


Figura 3 Corte de corazón ratón de la cepa CF1. Medición SI.
*Trazo 1-2 se trasladó para que no se superponga y se pueda visualizar correctamente

6.3.6.: Longitud del corazón de la cría en el plano sagital:

Los cortes histológicos iniciaron en la zona más craneal de los ventrículos tras la disección de las aurículas y grandes vasos, estos fueron sacados a una distancia de 5 µm en toda la extensión cráneo-cefálico de los ventrículos.

6. 4. Análisis Estadístico:

Para realizar la comparación de los promedios del peso de las variables peso del corazón y peso de las crías, y el promedio del diámetro de las variables pared ventricular izquierda y derecha, septum interventricular y longitud del corazón en el plano sagital de las crías de ratones de la cepa CF1. Inicialmente se analizó la distribución de las variables en estudio, en donde se utilizó el test de Shapiro-Wilk, el cual se usa para contrastar normalidad de un conjunto de datos, el cual plantea la hipótesis de que los datos provienen de una población con distribución normal.

Posterior a esto, se realizaron pruebas t de Student en el caso de que las variables provengan de una población con distribución normal y la prueba U de Wilcoxon, Mann y Whitney en el caso de que las variables no presenten una distribución normal. En el caso de la prueba t de Student, ésta considera como hipótesis que los promedios poblacionales son iguales entre los grupos; y en el caso de la prueba U de Wilcoxon, Mann y Whitney, considera como hipótesis que las medianas poblacionales son iguales. Se consideró un nivel de significancia de 0,05.

Para el análisis estadístico realizado en el presente trabajo, se utilizó el software programa R Studio 1.1.383.

7. Resultados

7. 1. Actividad física gestacional: Revoluciones por hora

Los sujetos de estudio tuvieron acceso libre a una rueda las 24 horas del día los primeros 12 días correspondientes a los dos primeros trimestre de gestación, en la figura 4 podemos observar el promedio de revoluciones por hora del grupo experimental, que fue de $939,20 \pm 255,64$ revoluciones por hora (rph) con una tendencia a la estabilización a partir del día cuatro (G4).

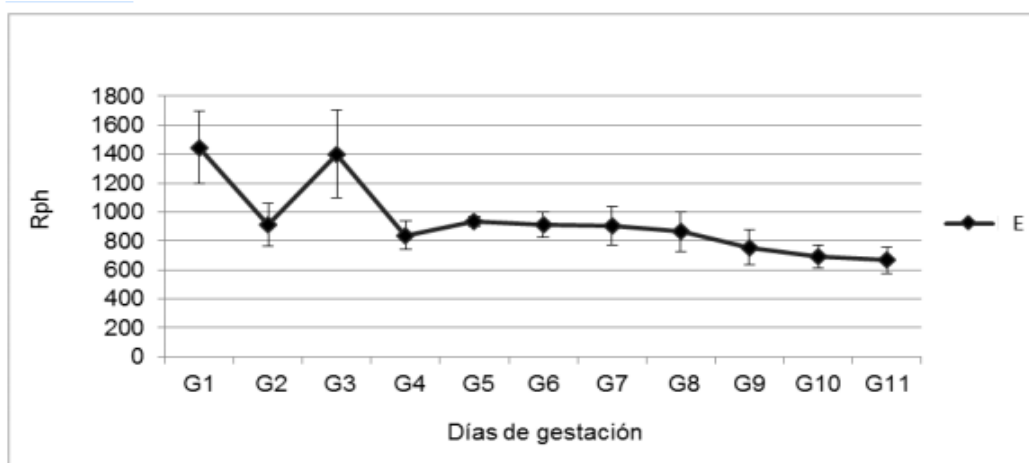


Figura 4.- Promedio de revoluciones por día del grupo ejercicio durante los dos primeros trimestres de gestación, Gn°: día gestacional. Valores expresados en revoluciones por hora (Rph)

7. 2. Peso Ratón

El peso del ratón del grupo experimental (E) ($4,989 \pm 0,30$ g) y del grupo control (C) ($5,825 \pm 0,5629$) no presentaron una diferencia estadísticamente significativa.

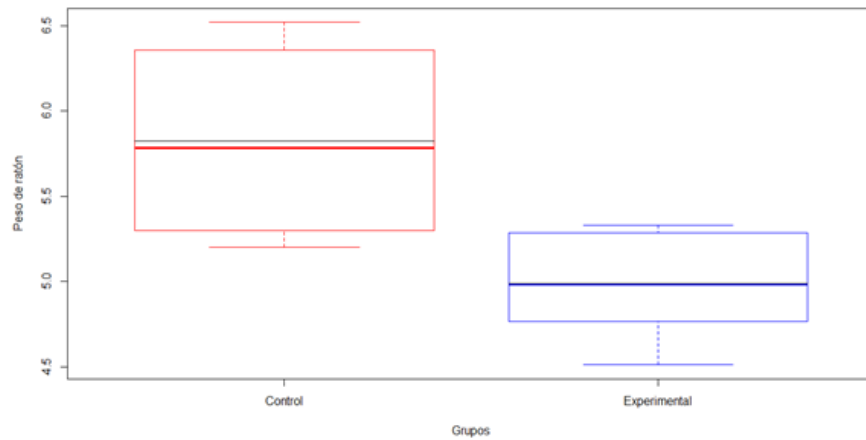


Figura 5.- Distribución de los datos del peso del ratón en el grupo control (C) y grupo experimental (E). Valor medido en gramos.

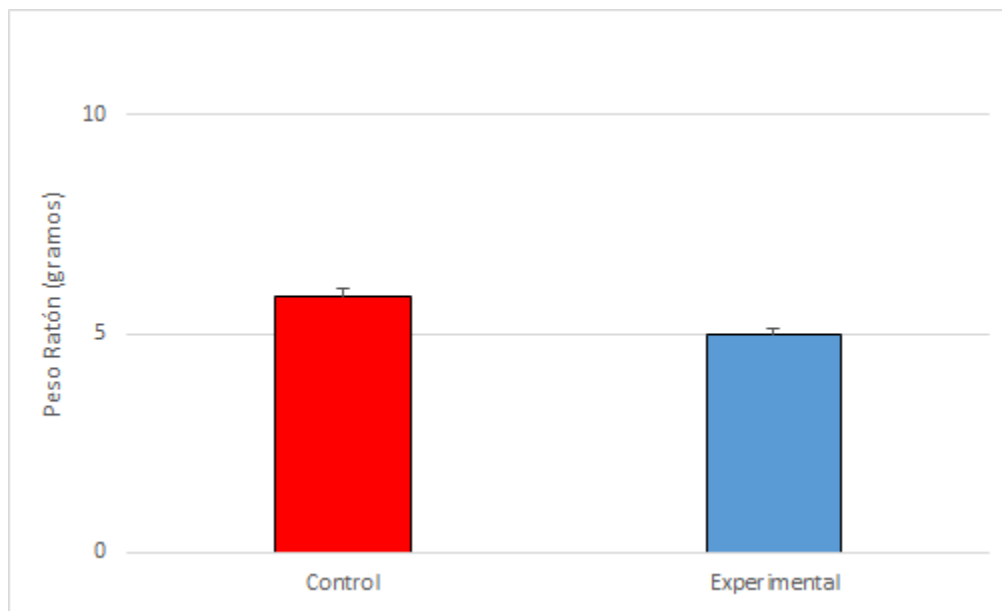


Figura 6. Promedio del peso de las crías machos P7 del grupo control versus grupo experimental (promedio \pm SEM) valores en gramos (Gr)

7.3.- Peso del corazón

En este caso la diferencia entre el promedio del peso del corazón entre el grupo Control (C) ($0,025 \pm 0,004$) y el grupo Experimental (E) ($0,018 \pm 0,003$) muestra una notoria diferencia.

El resultado de la prueba t de Student (valor $p= 0,005$) permite concluir que existe evidencia estadística para decir que existe una diferencia altamente

significativa en el peso del corazón de los ratones, debido a que la probabilidad de significación es menor a 0,01 (Figura 7).

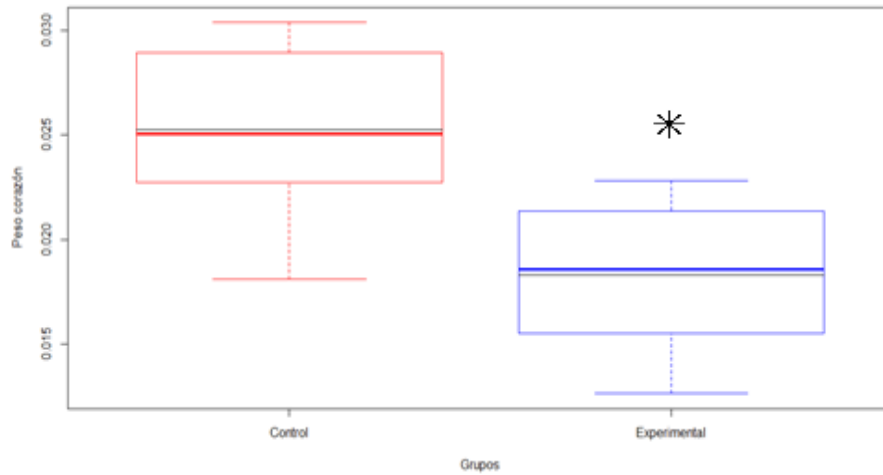


Figura 7.- Distribución de los datos del peso del corazón (PCZ) en crías machos P7 del grupo control versus grupo experimental (promedio \pm SEM, * = $p \leq 0,05$). Valores en gramos (Gr). * Diferencias estadísticamente significativas

7.4.- Variables histomorfométricas

7.4.1.- Grosor del Septum interventricular (SI)

El promedio del grosor del septo interventricular del C ($317,215 \pm 32,85$) y del grupo experimental E ($306,512 \pm 38,97$) son similares, como se puede observar en la figura 8, los datos del grupo control presentan simetría, no así el

grupo experimental. Destacando un valor atípico en el grupo control tras la aplicación de la prueba U de Wilcoxon, Mann y Whitney se puede concluir que no existen diferencias significativas entre los grupos estudiados (valor $p = 0,562$)

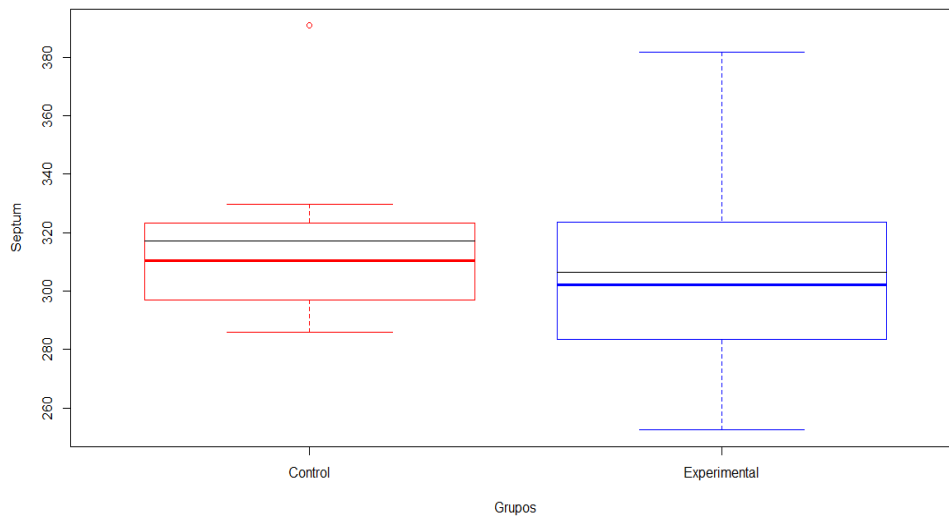


Figura 8-. Distribución de los datos del septum interventricular en el grupo control (GC) y grupo experimental (GE). Valor medido en micrones.

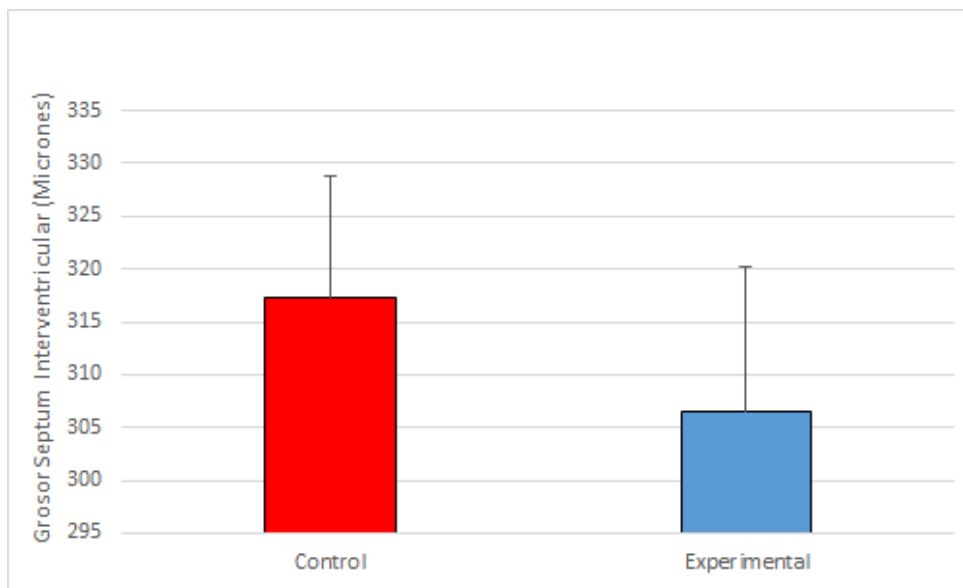


Figura 9-. Promedio del grosor del septum interventricular en crías macho P7 del grupo control versus el grupo experimental (promedio \pm SEM). Valores en micrones (μm)

7.4.2 Grosor del Ventrículo Derecho (VD)

Ambos grupos tienen una distribución normal de los datos (grupo E valor $p=0,769$, grupo C valor $p=0,666$), el grupo experimental está levemente sobre el grupo control (promedio grupo C: 131,397, promedio grupo E: 139,480) pero esto no significó diferencias estadísticamente significativas demostrada con la prueba t de student (valor $p=0,327$).

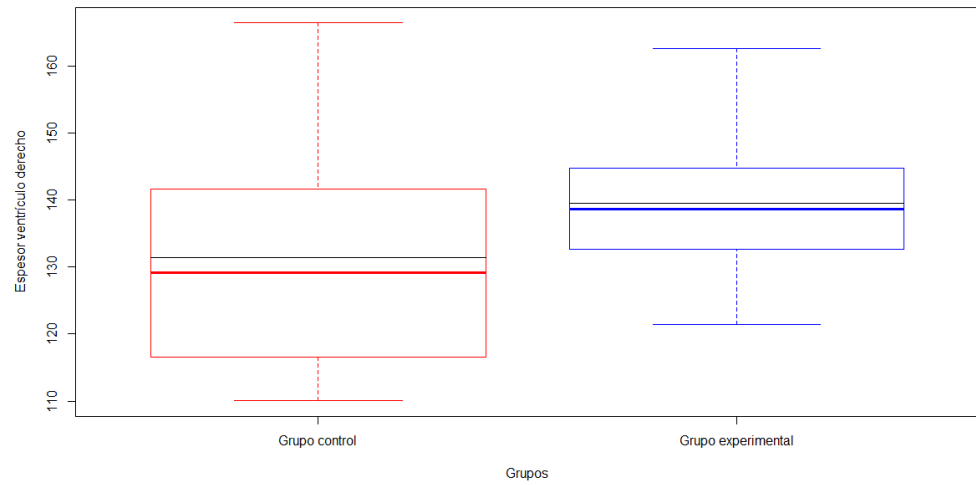


Figura 10.- Distribución de los datos del ventrículo derecho (VD) en el grupo control (GC) y grupo experimental (GE). Valor medido en micrones

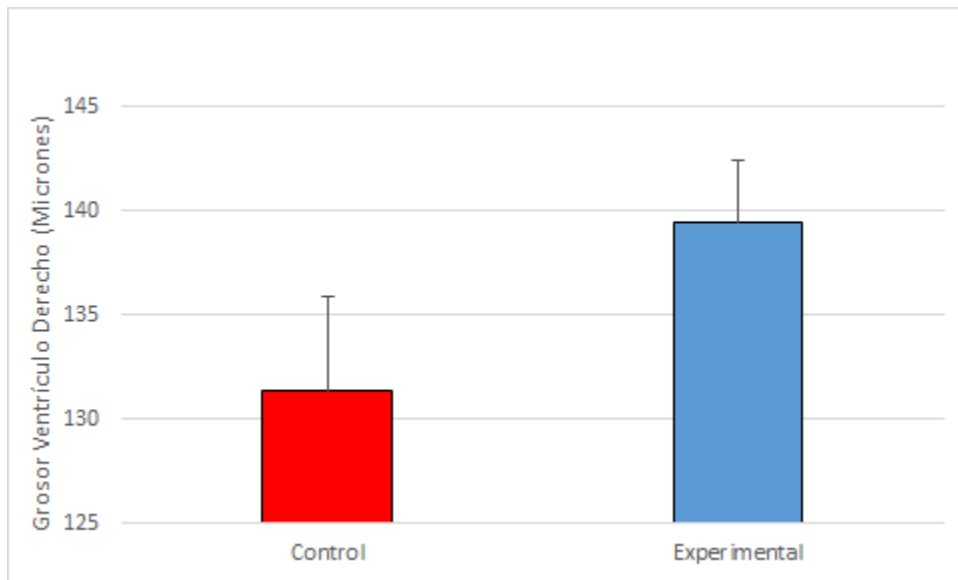


Figura 11.- Promedio del grosor del ventrículo derecho en crías macho P7 del grupo control versus el grupo experimental (promedio \pm SEM). Valores en micrones (μm).

7.4.3. Grosor del ventrículo izquierdo (VI)

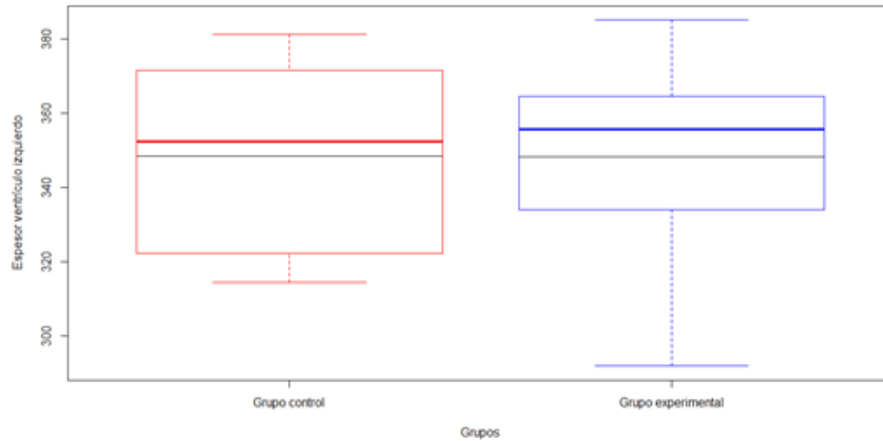


Figura 12.- Distribución de los datos del ventrículo izquierdo (VI) en el grupo control (GC) y grupo experimental (GE). Valor medido en micrones.

Los promedios son similares (C: $348,50 \pm 27,03$; E: $348,182 \pm 29,02$) y mediante la aplicación de la prueba T de Student se demuestra que no poseen una diferencia estadísticamente significativa (valor $p= 0,982$).

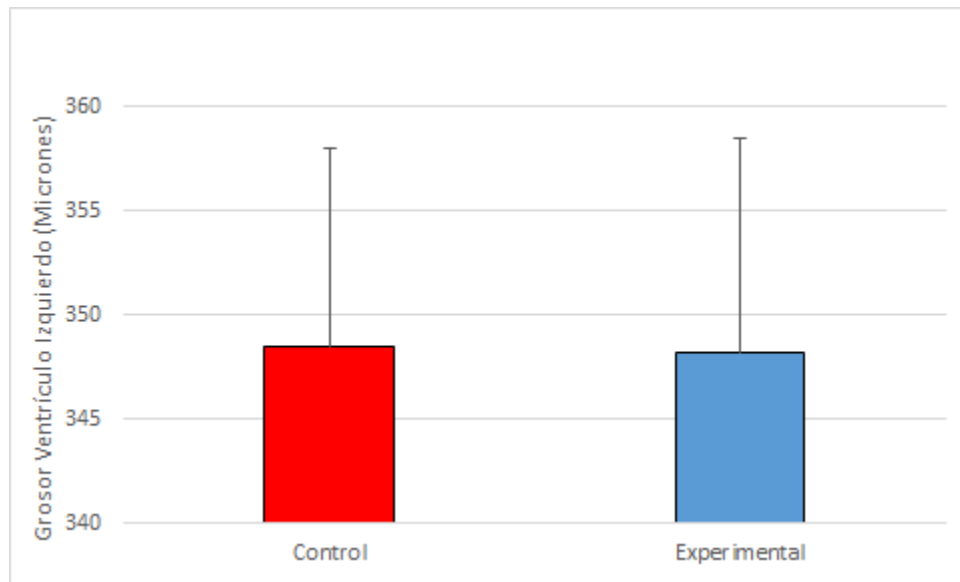


Figura 13. Promedio del grosor del ventrículo izquierdo en crías macho P7 del grupo control versus el grupo experimental (promedio \pm SEM). Valores en micrones (μm).

7.4.4 Longitud corazón de la cría en el plano sagital

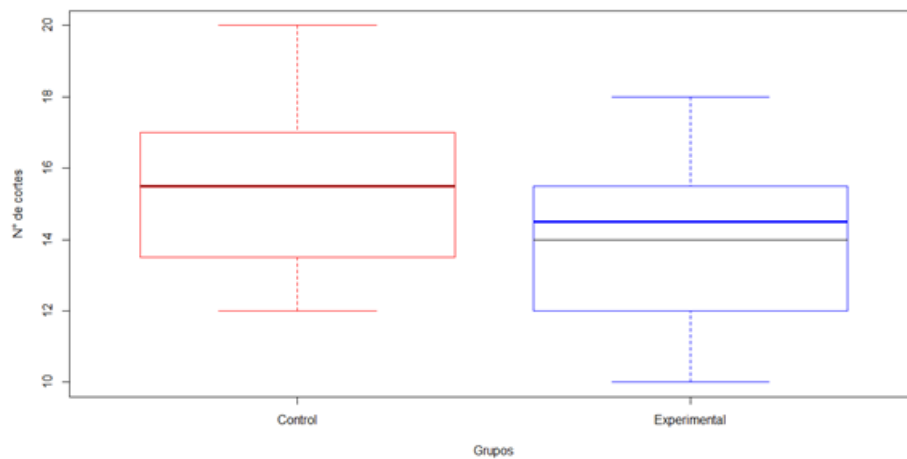


Figura 14.- Distribución de los datos del Número de cortes (NC) en el grupo control (GC) y grupo experimental (GE).

Adicionalmente, se calculó el Coeficiente de Correlación de Spearman, para medir la asociación entre las variables peso del corazón y los cortes realizados. Se obtuvo que el coeficiente de correlación asociado al peso del corazón, respecto al número de cortes, donde se obtiene una correlación positiva moderada de 0,57.

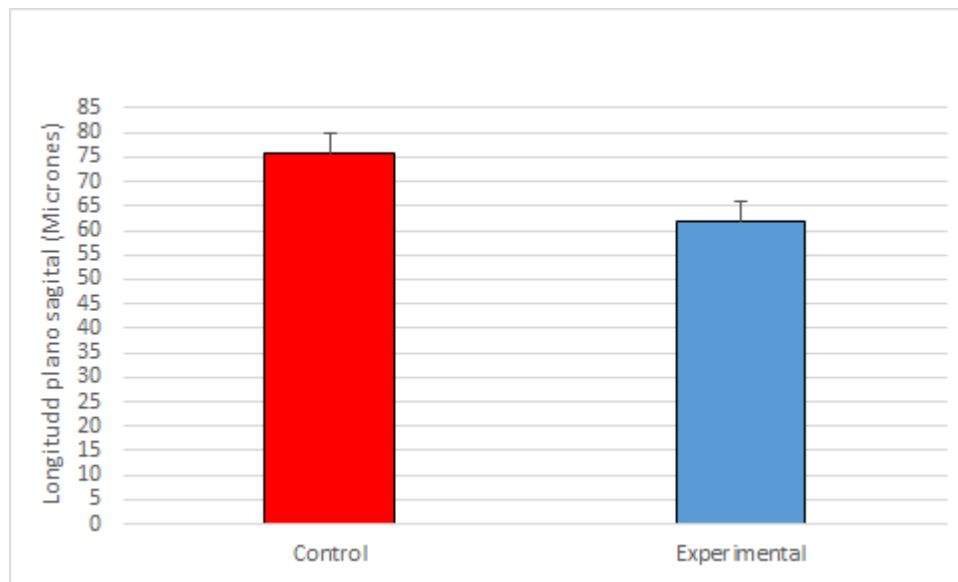


Figura15. - Promedio de la longitud del corazon de la cría en el plano sagital en el eje Y. Valor en micrones. Grupo control y grupo experimental en el eje X.

8. Discusión

El objetivo general de este estudio fue analizar los efectos histomorfológicos de la actividad física gestacional en el corazón en desarrollo de ratones de la cepa CF-1. La programación fetal es una hipótesis que plantea un origen gestacional de muchas de las enfermedades crónicas de la adultez, tal es el caso de la hipertensión arterial, donde posiblemente alteraciones en el desarrollo cardíaco jueguen un rol importante en la etiología y fisiopatología de esta enfermedad.

El siguiente estudio fue realizado en un modelo animal, específicamente con ratones de la cepa CF-1 que realizaron actividad locomotriz voluntaria en una rueda de actividad, aprovechando la actividad instintiva de esta cepa en este tipo de instrumentos, convirtiéndose en una medida de actividad física sencilla y fácilmente cuantificable (Sherwin C., 1998). La rueda de correr se usa a menudo en estudios científicos para evaluar los niveles de actividad física general, y otras veces para modelar los efectos del ejercicio, considerando que estos elementos parecen ser muy llamativas y gratificantes para los roedores (Haskell-Luevano C. et al., 2009; Eikelboom R., 1998). La actividad física fue cuantificada en número de revoluciones por día, una actividad homogénea dentro del grupo.

El hecho de que este tipo de roedor se mueve espontáneamente por la rueda y tenga libre acceso al equipamiento a partir de la jaula, permite que realice AF de forma voluntaria, sin causar estrés y ansiedad como lo hace la AF forzada, teniendo un total control sobre periodos de ejercicio y descanso (Leasure J., 2008).

Como lo han demostrado estudios anteriores la distancia recorrida total por un entrenamiento voluntario sobre la rueda no debería ser muy distante a un entrenamiento forzado, solo varia la velocidad y el tiempo en la que se desarrolla. (Leasure J., 2008; Melo S., 2009).

Al evaluar los resultados obtenidos entre el peso del ratón del grupo experimental (E) y del grupo control (C) al séptimo día postnatal, en esta no existe una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo se presenta una leve tendencia a un menor peso del grupo experimental.

En distintos estudios donde se realizaron protocolos de AF similares al nuestro en roedores hembras preñadas, se pudieron encontrar que el peso de las crías del grupo experimental fue menor en comparación al grupo control (Denadai B., et al, 1994; Houghton P., et al., 2000; Treadway J., 1986; Oliveira A., 2004).

Por su parte, un estudio realizado por Rosa, B. y cols en 2013 se encontró que la diferencia entre crías de GC y GE fueron similar, no existiendo diferencias significativas. Resultados similares arrojó el trabajo realizado por Mottola y cols. el año 1983, en el que los pesos de las crías del GC y GE tampoco tienen diferencias significativas.

Además, con los resultados expuestos, surge la teoría de que el menor peso de la cría de ratón del grupo experimental (en la que la madre se somete a EF), se debe a una reducción de la cantidad de masa grasa que está presente en el periodo neonatal de la cría (Oliveira A., 2004).

Este tipo de resultado también se ha evidenciado en protocolos de ejercicio desarrollados en seres humanos. Fleten. C en el 2010 reclutó a 43,705 mujeres embarazadas, las cuales tuvieron una frecuencia de ejercicio de 6 veces por semana hasta llegar a la semana 17 de gestación, y 4 veces por semana hasta la semana 30 de gestación, sus resultados arrojaron que el peso promedio de la descendencia fue de 3,677 gr y la asociación directa explicada por el ejercicio fue

de 0.3 gramos de aumentó en el peso al nacer, donde la autora concluye como de mínimo impacto.

En un ensayo aleatorio controlado que fue llevado a cabo por de Oliveira A. en el 2012 donde se compararon 171 mujeres en 3 grupos, el grupo A inicio el ejercicio en la semana 13 de gestación, el grupo B en la semana 20 de gestación y el grupo 3 fue el grupo control. El protocolo de ejercicio consistió en una caminata a intensidad moderada tres veces por semana, El peso promedio al nacer fue de 3,279453 g (grupo A), 3,285477 g (grupo B) y 3,378593 g (grupo C; P.53) en esta ocasión el peso al nacer tuvo diferencias significativas ($p: 0.53$).

Clapp F. en el 2006 concluyó que el resultado de diferentes regímenes de ejercicio modifican el crecimiento fetoplacentario, y que la magnitud y dirección del efecto está determinada por su efecto promedio en 24 horas sobre el oxígeno y la disponibilidad del sustrato en los diferentes momentos del embarazo, donde el ejercicio en el embarazo temprano y medio estimulan el crecimiento placentario, mientras que el ejercicio al final del embarazo produce un crecimiento fetal tardío. Además, estudios de Gonzales-Colladoa F. (2013) apoyan esto, concluyendo que el ejercicio físico moderado, realizado durante todo el embarazo, beneficia al feto y

garantiza una buena vascularización fetal gracias al aumento del tamaño de la placenta, dando como resultado bebés con un peso ligeramente mayor mientras que el ejercicio físico intenso no se debe realizar durante el tercer trimestre de embarazo, ya que está relacionado con el nacimiento de bebés de menor peso y con un índice de masa grasa menor. Por su parte, Hopkins S. en el 2010 reunió 84 mujeres embarazadas que hicieron ejercicio moderado durante 40 minutos 5 veces por semana desde la semana 20 de gestación hasta el momento del parto, la descendencia de las deportistas tuvieron un peso al nacer más bajo, en cambio cuando el ejercicio fue intenso, como en el estudio de Bell R. que incluyó a 99 mujeres que realizaron ejercicio vigoroso al menos 3 veces por semana desde la semana 25 hasta el parto, se encontró que el peso promedio al nacer de los bebés nacidos de mujeres en el GE disminuyó con la cantidad de sesiones a la semana, el peso promedio al nacer de los bebés nacido de mujeres que hacen ejercicio 5 a 7 veces por semana fue significativamente menor que el peso promedio al nacer de bebés nacidos de controles y bebés nacidos de mujeres que hacen ejercicio 3 veces por semana.

Como lo menciona Pivarnik JM (1996) los resultados diversos sobre los efectos del EF materno en el feto probablemente se deben a las diferentes intensidades a las que se sometieron las madres al plan de trabajo, por otra parte

a la familiaridad del modelo con el EF o a las diferentes especies de modelo utilizados.

Por lo que los resultados encontrados en la bibliografía acerca del peso de nacimiento de la crías deben ser categorizados por la intensidad de EF realizado y de la semana de gestación en la cual se realizó.

Al analizar los resultados del peso del corazón de la crías machos en el GC y GE, estos demostraron tener diferencias altamente significativas. Donde se aprecia la tendencia en la que el GC obtiene valores más altos que el GE.

Cruz Álvarez Y. en el 2007 utilizo 40 ratas adultas de la cepa sprague dawley divididas en dos grupos, el GC y el GE, al que se le practicó una intervención quirúrgica de ligadura de las arterias uterinas. Las crías fueron pesadas en el séptimo día de vida y presentaron diferencias significativas en el peso del corazón donde el grupo control obtuvo pesos más altos. Resultados similares al que llegó Joffre C. en el 2015 usando el mismo protocolo de ligación de las arterias uterinas en el GE arrojando diferencias estadísticamente

significativas. A pesar de que en nuestro estudio no se evaluó la posibilidad de una restricción del crecimiento intrauterino, el factor inducido por el ejercicio más debatido, es la disminución flujo sanguíneo placentario, ya que la actividad física modifica varias de las adaptaciones fisiológicas del embarazo que son importantes reguladores agudos y crónicos de la disponibilidad de oxígeno y sustrato en la interfase materno-fetal.

El peso total del corazón en el estudio de Barrera A en el 2000 fue mayor en el GE que poseía una presión sistólica aumentada, junto con hiperplasia e hipertrofia en el VD. Por el contrario, en la investigación de Joffre C. encontró que el grosor del VI del corazón fue mayor en el GE con restricción en el flujo sanguíneo por ligadura de las arterias uterinas. Estos resultados no fueron los observados en el presente estudio, ya que las variables del grosor de la pared del VI, VD y septum no mostraron diferencias significativas, lo que puede ser fundamentado debido a que el VI y VD están sometidos a la misma presión de llenado, ya que las presiones atriales son casi idénticas debido a la presencia del foramen oval y a las mismas presiones tanto sistólicas como diastólicas en los ventrículos y grandes arterias. Aunque las presiones de llenado son iguales, las resistencias a las que se oponen los volúmenes de eyección no son diferentes, el VD es opuesto a la gran resistencia de la circulación pulmonar y el VI a la

resistencia del cuerpo inferior incluyendo la placenta, la cual opone una resistencia mínima (Rychik J., 2004). Cabe destacar que la naturaleza plástica del desarrollo del miocardio le da la capacidad de adaptarse a la carga hemodinámica provocada por una ampliación sistema vascular periférico propio del desarrollo. Un aumento en la postcarga, o elevación de la presión requerida para expulsar sangre a tejidos sistémicos, requiere un crecimiento compensatorio del pared del miocardio. La ley de Laplace explica la relación entre el espesor de la pared y aumentos en la postcarga, lo que afirma que cuando se aumente la presión intraluminal, se producirá un mayor estrés en la pared para un radio específico. Esto es compensado por un aumento en el grosor de la pared o con una disminución del radio interno, por lo que la masa muscular de la pared ventricular está influenciada por el estrés hemodinámico bajo el cual se desarrolla (Pattersoon A. & Zhand L., 2010), por lo que podemos dilucidar que no hubo un aumento que fuera significativo ni en las presiones de llenado ni en la postcarga que produjeran cambios en los grosores de los ventrículos o septo interventricular.

Por otro lado, la longitud sagital de los ventrículos presentó un promedio mayor en el GC en comparación al GE, sin tener diferencias estadísticamente significativas.

La investigación de Joffre C. (2015) estudió las variables macroscópicas del corazón de ratas, tras haber sido gestadas con una disminución del flujo sanguíneo uterino y su consecuente retardo del crecimiento. Él observó que el GE obtuvo una longitud del corazón mayor, lo que se relacionó con el peso del corazón que también fue mayor en este grupo. Lo que serían resultados inversos al nuestro, ya que en nuestro estudio tanto el peso, como el número de cortes histológicos fue menor en el grupo experimental lo que nos señala que todas las dimensiones del corazón de las crías fueron menores y que no hubo cambios morfológicos distintos entre los ventrículos.

Dentro de la limitación que existió en nuestro estudio, se encuentra la escasa literatura disponible sobre los efectos morfométricos en los corazones de las crías inducidos por el ejercicio físico en la madre durante la gestación.

Al no existir trabajos previos relacionados con nuestro estudio, este puede sentar bases para seguir con la línea de estudio de los efectos del EF sobre la morfometría y así poder dilucidar todas las interrogantes que aún quedan por descubrir en este campo. Por lo que, se hace necesario la realización de más trabajos y estudios para seguir expandiendo el conocimiento de esta área y poder consolidar los resultados obtenidos en esta investigación.

9. Conclusión

A partir de la información obtenida durante el transcurso de la investigación, es posible sostener que la práctica de un protocolo de actividad física voluntaria gestacional durante los dos primeros trimestres de la gestación produce en crías machos de ratón de la cepa CF1-1:

- Disminución del peso de la cría
- Disminución del peso del corazón de las crías
- No existieron diferencias en VI,VD y SI
- Disminución de la longitud del plano sagital

Por lo que, podemos sostener que a la actividad física gestacional altera el desarrollo de la bomba cardíaca en el ratón CF1.

Si bien se deja en claro en la literatura que el ejercicio es beneficioso para las mujeres en gestación, aún no se comprenden cuáles son los reales beneficios o complicaciones que podría presentar el corazón del feto en las diferentes etapas de su desarrollo gestacional, y la real influencia de las distintas intensidades de AF que podría realizar la madre en el tiempo.

Bibliografía

- Aguilar Cordero, M. J., Sánchez López, A. M., Rodríguez Blanque, R., Noack Segovia, J. P., Cano, P., López-Contreras, G., & Mur Villar, N. (2014). Actividad física en embarazadas y su influencia en parámetros materno-fetales: revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 30(4), 719-726.
- Akhavan, M. M., Emami-Abarghoie, M., Safari, M., Sadighi-Moghaddam, B., Vafaei, A. A., Bandegi, A. R., & Rashidy-Pour, A. (2008). Serotonergic and noradrenergic lesions suppress the enhancing effect of maternal exercise during pregnancy on learning and memory in rat pups. *Neuroscience*, 151(4), 1173-1183.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2002). Exercise during pregnancy and the postpartum period. Committee Opinion N° 267. *Obstet Gynecol*, 99, 1711-1713
- Artal, R. & O'Toole, M. (2003). Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *British Journal of Sports Medicine*, 37 (1), 6-12.
- Barakat, R., Lucía, A., & Ruiz, J. (2014). Exercise and pregnancy. *Handbook of Sports Medicine and Science: The Female Athlete*, 110-119.
- Barakat R., Ruiz J., Rodríguez-Romo G., Montejo-Rodríguez R & Lucía A. (2010). Does exercise training during pregnancy influence fetal cardiovascular responses to an exercise stimulus? Insights from a randomised, controlled trial. *Br J Sports Med*, 44, 762–764.

- Barker, D. J. P., & Clark, P. M. (1997). Fetal undernutrition and disease in later life. *Reviews of reproduction*, 2(2), 105-112.
- Barrera R. & Fernandez L. (2015). Programación metabólica fetal. *Perinatología y Reproducción Humana*, 29 (3), 99-105.
- Barreto S. (2002). Preeclampsia severa, eclampsia y síndrome hellp: características maternas y resultado neonatal. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá*, 21, 17-23
- Bonds D. & Delivoria M. (1985). Exercise during pregnancy- potencial fetal and placental metabolic effects. *Annals of clinical and laboratory science*, 15, 91-99.
- Bonzini, M., Coggon, D. & Palmer K. (2007). Risk of prematurity, low birthweight and pre-eclampsia in relation to working hours and physical activities: a systematic review *Occup Environ Med*, 64, 228–243
- Carpensen C, Powell K, Christenson G. (1985) Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*.; 100: 126-131
- Catalano, P. M., Kirwan, J. P., Haugel-de Mouzon, S., & King, J. (2003). Gestational diabetes and insulin resistance: role in short-and long-term implications for mother and fetus. *The Journal of nutrition*, 133(5), 1674S-1683S.
- Challis, J. R., Lockwood, C. J., Myatt, L., Norman, J. E., Strauss III, J. F., & Petraglia, F. (2009). Inflammation and pregnancy. *Reproductive sciences*, 16(2), 206-215..

- Charnock D, Kaufmannb P. & Mayhewc T.(2004). Aspects of HumanFetoplacental Vasculogenesis and Angiogenesis. *Molecular Regulation . Placenta*, 25, 103–113.
- Ciero M., Rodriguez D. & Fernandez(2003). Hipertensión arterial: riesgos para la madre y el bebé. *Pharmacy Practice*, 1(3), 91-98
- Clapp J. (2003). The effects of maternal exercise on fetal oxygenation and fetoplacental growth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 110, S80–S85.
- Clapp J. (2006). Influence of Endurance Exercise and Diet on Human Placental Development and Fetal Growth ,. *Placenta* , Vol. 27, 527-534.
- Clapp, J. F., & Rizk, K. H. (1992). Effect of recreational exercise on midtrimester placental growth. *American journal of obstetrics and gynecology*, 167(6), 1518-1521.
- Collings, C. A., Curet, L. B., & Mullin, J. P. (1983). Maternal and fetal responses to a maternal aerobic exercise program. *American journal of obstetrics and gynecology*, 145(6), 702-707.
- Cordero, Y., Peláez M., Perales M. & Barakat R. (2012). ¿Puede el ejercicio físico moderado durante el embarazo actuar como. *International Journal of Sport Science*, 8, 3-19.
- Cordero, A., Masiá, M. D., & Galve, E. (2014). Physical exercise and health. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 67(9), 748-753.

- Cotechini, T., Komisarenko, M., Sperou, A., Macdonald-Goodfellow, S., Adams, M.A., & Graham, C. H. (2014). Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling leading to fetal growth restriction and features of preeclampsia. *Journal of Experimental Medicine*, jem-20130295.
- Cruz Álvarez, Y., Tomé López, O., Selva Silva, S., & Cruz García, M. A. (2007). Estudio morfométrico de los órganos de crías de rata con crecimiento intrauterino retardado. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 26(1), 0-0.
- De Marcoa C .& Caniggiaa I. (2002). Mechanisms of Oxygen Sensing in Human Trophoblast Cells . *Placenta*, 16,, S58–S68.
- De Oliveria Melo, A. S., Silva, J. L. P., Tavares, J. S., Barros, V. O., Leite, D. F., & Amorim, M. M. (2012). Effect of a physical exercise program during pregnancy on uteroplacental and fetal blood flow and fetal growth: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 120(2, Part 1), 302-310.
- Denadai B, Picarro C, Madjian S, Bergamaschi C, Santos V, Da Silva A, Russo A. (1994) High intensity exercise during pregnancy of rats. Effects on mother and offspring. *Comparative Biochemistry and Physiology*. 1994; 109: 727-740.
- Eikelboom, R., & Mills, R. (1988). A microanalysis of wheel running in male and female rats. *Physiology & Behavior*, 43(5), 625-630.
- Ertan, A. K., Schanz, S., Tanriverdi, H. A., Meyberg, R., & Schmidt, W. (2004). Doppler examinations of fetal and uteroplacental blood flow in AGA and IUGR fetuses before and after maternal physical exercise with the bicycle ergometer. *Journal of perinatal medicine*, 32(3), 260-265.

- Fleten, C., Stigum, H., Magnus, P., & Nystad, W. (2010). Exercise during pregnancy, maternal prepregnancy body mass index, and birth weight. *Obstetrics & Gynecology*, 115(2, Part 1), 331-337.
- Gartner & Hiatt. (2003). Aparato Circulatorio. En Atlas color de Histología(147). lippincott Williams & Wilkins: Editorial medica panamericana.
- Geneser F. (2002). Aparato Circulatorio. En Histología (392-393). Editorial Medica Panamericana S.A
- Geneser F. (2002). Tejido Muscular. En Histología (325). Editorial medica Panamericana.
- Gielen S, Schuler G. & Adams V. (2010). Cardiovascular Effects of Exercise Training Molecular Mechanisms . *Circulation*. , 122, 1221-1238
- Gilbert R . (2010). Effects of afterload and baroreceptors on cardiac function in fetal sheep. *Journal of Developmental Physiology*,, 4(5), 299-309.
- González-Collado, F., Ruiz-Giménez, A., & Salinas-Salinas, G. J. (2013).Indicaciones y contraindicaciones del ejercicio físico en la mujer embarazada. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 40(2), 72-76.
- Grant D. (1999). Ventricular constraint in the fetus and newborn. *Can J Cardiol* 15:95–104

Guadalajara J. (2006). Understanding heart failure. *Arch. Cardiol. México*, 76, 431 -447.

Guyton & Hall. (2016). Embarazo y lactancia. En *Tratado de fisiología médica* (1056-1057). Elsevier

Guyton y Hall. (2016). Fisiología fetal y neonatal. En *En tratado de fisiología médica* (1074-1075). Elsevier

Guyton y Hall. (2016). Válvulas y tonos cardiacos; cardiopatías valvulares y congénitas. En *tratado de fisiología médica* (290-294). Elsevier:

Haskell-Luevano, C., Schaub, J. W., Andreasen, A., Haskell, K. R., Moore, M. C., Koerper, L. M., ... & Litherland, S. A. (2009). Voluntary exercise prevents the obese and diabetic metabolic syndrome of the melanocortin-4 receptor knockout mouse. *The FASEB journal*, 23(2), 642-655.

Hatoum, N., Clapp, J. F., Newman, M. R., Dajani, N., & Amini, S. B. (1997). Effects of maternal exercise on fetal activity in late gestation. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 6(3), 134-139.

Hegaard, H. K., Pedersen, B. K., Bruun Nielsen, B., & Damm, P. (2007). Leisure time physical activity during pregnancy and impact on gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, preterm delivery and birth weight: a review. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 86(11), 1290-1296.

- Hong, Y. M. (2010). Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circulation Journal*, 40(1), 1-9.
- Hopkins, S. A., Baldi, J. C., Cutfield, W. S., McCowan, L., & Hofman, P. L. (2010). Exercise training in pregnancy reduces offspring size without changes in maternal insulin sensitivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(5), 2080-2088.
- Houghton P, Mottola M, Plust J, Schachter C. Effect of maternal exercise on fetal and placental glycogen storage in the mature rat. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 2000; 25: 443-452.
- Jackson, M. R., Gott, P., Lye, S. J., Ritchie, J. K., & Clapp, J. 3. (1995). The effects of maternal aerobic exercise on human placental development: placental volumetric composition and surface areas. *Placenta*, 16(2), 179-191.
- Joffre Friaz, C., Nunez Lopez, N., Lopez Marin, L., Antonia Cruz, M., & Alonso Padilla, L. (2015). Heart Morphometry in Rats with Intrauterine Growth Restriction. *MEDISUR-REVISTA DE CIENCIAS MEDICAS DE CIENFUEGOS*, 13(6), 755-762.
- Kavey, R. E. W., Daniels, S. R., Lauer, R. M., Atkins, D. L., Hayman, L. L., & Taubert, K. (2003). American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*, 107(11), 1562-1566.
- Kiserud T. (2005). Physiology of the fetal circulation. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 10, 493-503

- Leasure, J. L., & Jones, M. (2008). Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behavior. *Neuroscience*, 156(3), 456-465.
- MacPhail, A., Davies, G. A., Victory, R., & Wolfe, L. A. (2000). Maximal exercisetesting in late gestation: fetal responses. *Obstetrics & Gynecology*, 96(4), 565-570.
- Márquez J ,García V. & Ardila R. (2012). Ejercicio y prevención de obesidad y diabetes mellitus gestacional. *REV CHIL OBSTET GINECOL* , 77(5), 401 - 406.
- Martínez de Villarreal L. (2008). Programación fetal de enfermedades expresadas en la etapa adulta. *Medicina Universitaria* ;, 10(39), 108-13.
- Mata, F., Chulvi, I., Roig, J., Heredia, J. R., Isidro, F., Benítez Sillero, J. D., & Guillén del Castillo, M. (2010). Prescripción del ejercicio físico durante el embarazo. *Revista andaluza de medicina del deporte*, 3(2), 68-79.
- May, L. E., Glaros, A., Yeh, H. W., Clapp, J. F., & Gustafson, K. M. (2010). Aerobic exercise during pregnancy influences fetal cardiac autonomic control of heart rate and heart rate variability. *Early human development*, 86(4), 213-217..
- M May, L. E., Suminski, R. R., Langaker, M. D., Yeh, H. W., & Gustafson, K. M. (2012). Regular maternal exercise dose and fetal heart outcome. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 44(7), 1252-1258.
- Medeiros, A., Oliveira, E.M., Gianolla, R., Casarini, D.E., Negrão, C.E., & Brum,P.C.. (2004). Swimming training increases cardiac vagal activity

and induces cardiac hypertrophy in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37(12), 1909-1917

Melo, S. F. S., Lunz, W., Fontes, E. P. B., Dias, C. M. G. C., Júnior, M. A. C., de Moura, A. G., ... & Natali, A. J. (2009). Niveles Distintos de Hsp72 en el Miocardio de Ratas en Respuesta a los Ejercicios Voluntario y Forzado. *Arq Bras Cardiol*, 93(5), 448-454.

Mottola M, Bagnall K, McFadden K. The effects of maternal exercise on developing rat fetuses. *British Journal of Sports Medicine*. 1983; 17: 117-121.

Mulder, E. J., De Medina, P. R., Huizink, A. C., Van den Bergh, B. R., Buitelaar, J.K., & Visser, G. H. (2002). Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early human development*, 70(1), 3-14.

Navío, C.; Miranda, M.D.; Rodríguez, V. (2013). Exploring the relationship between the fetus weight gain and the practice of physical activity. *Journal of Sport and Health Research*. 5(3):319-323.

Ødegård, R. A., Vatten, L. J., Nilsen, S. T., Salvesen, K. Å., & Austgulen, R. (2000). Preeclampsia and fetal growth. *Obstetrics & Gynecology*, 96(6), 950-955.

Oliveira, A. O., Fileto, C., & Melis, M. S. (2004). Effect of strenuous maternalexercise before and during pregnancy on rat progeny renal function. *Brazilian journal of medical and biological research*, 37(6), 907-911.

Olson, D., Sikka, R. S., Hayman, J., Novak, M., & Stavig, C. (2009). Exercise in pregnancy. *Current sports medicine reports*, 8(3), 147-153.

OMS. Enfermedades Cardiovasculares. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>

Ornoy A. (2011). Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. / *Reproductive Toxicology* , 32, 205–212

Owe, K. M., Nystad, W., & Bø, K. (2009). Association between regular exercise and excessive newborn birth weight. *Obstetrics & Gynecology*, 114(4), 770-776.

Pacheco J. (2006). Preeclampsia/eclampsia: Reto para el ginecoobstetra. *Acta Med Per.*, 23(2), 100-111.

Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N., Haskell, W. L., Macera, C. A., Bouchard, C. & Kriska, A. (1995). Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama*, 273(5), 402-407.

Patterson A.& Zhang L. (2010). Hypoxia and Fetal Heart Development . *Current Molecular Medicine* , 10, 653-666 .

Perales M., Mateos S., Vargas M., Sanz I., Lucia A. & Barakat R. (2015). Fetal and maternal heart rate responses to exercise in pregnant women. A randomized Controlled Trial. *Arch Med Deporte*, 32(6), 361-367

- Pivarnik, J. M. (1996). Cardiovascular responses to aerobic exercise during pregnancy and postpartum. In *Seminars in perinatology* (Vol. 20, No. 4, pp. 242-249). WB Saunders.
- Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. (1996). Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation*; 94: 1068-73.
- Rauramo, I., Andersson, B., Laatikainen, T., & Pettersson, J. (1982). Stress hormones and placental steroids in physical exercise during pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 89(11), 921-925.
- Redman C. & Sargent L. (2005). Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science*, 308 , 1592-1594.
- Riemann MK, Kanstrup Hansen IL. (2000). Effects on the foetus of exercise in pregnancy. *Scand J Med Sci Sports*.10 (1):12-9.
- Roberts, K. A., Riley, S. C., Reynolds, R. M., Barr, S., Evans, M., Statham, A., & Denison, F. C. (2011). Placental structure and inflammation in pregnancies associated with obesity. *Placenta*, 32(3), 247-254.
- Roldán, O., Perales, M., Mateos, S., & Barakat, R. (2015). El ejercicio físicosupervisado durante el embarazo mejora la respuesta cardiaca fetal. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y del Deporte/International Journal of Medicine and Science of Physical Activity and Sport*, 15(60).

- Rosa, B. V., Blair, H. T., Vickers, M. H., Dittmer, K. E., Morel, P. C., Knight, C. G., & Firth, E. C. (2013). Moderate exercise during pregnancy in Wistar rats alters bone and body composition of the adult offspring in a sex-dependent manner. *PloS one*, 8(12), e82378.
- Roviere H. & Delmas A. (2005). Corazón y vasos del tronco. En *Anatomía Humana Descriptiva, topográfica y funcional* (166). Masson: Elsevier.
- Rudolph.A. (1985). Distribution and Regulation of Blood Flow in the Fetal and Neonatal Lamb. *Circulation Research*, 57, 811-821
- Rychik J. (2004). Fetal Cardiovascular Physiology. *Pediatr Cardiol*, 25, 201–209, Schaefer-Graf U. & Teramo K. (2008). Maternal Lipids as Strong Determinants of Fetal Environment and Growth in Pregnancies With Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 31, 1858–1863.
- Schaefer-Graf U. & Teramo K. (2008). Maternal Lipids as Strong Determinants of Fetal Environment and Growth in Pregnancies With Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 31, 1858–1863.
- Schmatz, M., Madan, J., Marino, T., & Davis, J. (2010). Maternal obesity: the interplay between inflammation, mother and fetus. *Journal of Perinatology*, 30(7), 441-446.
- Schwartz R and Kari A. Teramo. (2000). Effects of Diabetic Pregnancy on the Fetus and newborn. *Seminars in Perinatology* , Vol 24, 120-135.
- Sherwin, C M. (1998). Voluntary wheel running: a review and novel interpretation. *Animal behaviour*, 56(1), 11-27

Subsecretaría de Salud Pública División Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Ciclo Vital Programa Nacional Salud de la Mujer. (2015). Guía Perinatal. MINSAL, 38-41.

Treadway, J., Dover, E. V., Morse, W., Newcomer, L., & Craig, B. W. (1986). Influence of exercise training on maternal and fetal morphological characteristics in the rat. *Journal of Applied Physiology*, 60(5), 1700-1703.

Vidarte Claros, J. A., Vélez Álvarez, C., Sandoval Cuellar, C., & Alfonso Mora, M. L. (2011). Actividad física: estrategia de promoción de la salud. *Revista Hacia la Promoción de la Salud*, 16(1).

Anexos:

Tabla 2.- Contraindicaciones al ejercicio y signos de alarma para la detención de la actividad física durante el embarazo

Contraindicaciones Absolutas	Contraindicaciones Relativas	Signos de alarma para la detención de la actividad física
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiaca hemodinámicamente significativa • Enfermedad pulmonar restrictiva • Cuello uterino incompetente / cerclaje • Múltiples gestaciones en riesgo de parto prematuro • Segundo o tercer trimestre con sangrado persistente • Placenta previa después de la semana 26 de gestación • Trabajo de parto prematuro durante el embarazo • Membranas rotas • Hipertensión inducida por el embarazo • Gestaciones múltiples (trillizos) • Restricción del crecimiento intrauterino 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia severa • Arritmia cardiaca materna no evaluada • Bronquitis crónica • DM I mal controlada • Obesidad mórbida extrema • Peso extremadamente bajo (IMC <12) • Historial de estilo de vida extremadamente sedentario • Restricción del crecimiento intrauterino en el embarazo actual • HTA mal controlada / preeclampsia • Limitaciones ortopédicas • Enfermedad tiroidea mal controlada • Fumador crónico • Trastorno respiratorio suave a moderado • Aborto espontáneo previo • Embarazo gemelar después de la 28 semanas de gestación 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado vaginal • Disnea antes del esfuerzo • Mareos • Dolor de cabeza • Dolor de pecho • Debilidad muscular • Dolor o hinchazón de la pantorrilla (necesidad de descartar tromboflebitis) • Trabajo parto prematuro • Disminución del movimiento fetal • Fuga de líquido amniótico

