



**universidad
de león**



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

UNIVERSIDAD DE LEÓN

**Causas y consecuencias de un parto
prematuro desde un punto de vista celular y
fisiológico**

**Causes and consequences of preterm birth
from a cellular and physiological point of
view**

Autora: Olivia Pérez Arranz

Tutor: Felipe Martínez Pastor

Cotutor: Manuel Álvarez Rodríguez

GRADO EN BIOLOGÍA

Julio, 2023

Índice

1.Introducción.....	1
2.Metodología.....	1
3.Generalidades del proceso de parto	1
A. Principales moléculas implicadas en el proceso del parto:	2
B. Vista general del proceso del parto a término:	3
4.Parto prematuro	7
A. Causas.....	8
B. Consecuencias	12
5.Diagnóstico del parto prematuro y su abordaje.	17
A. Diagnóstico	18
B. Abordaje de un parto prematuro.....	19
6.Conclusión.....	23
7.Referencias bibliográficas	24

RESUMEN:

El parto prematuro, definido como aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación, representa un desafío en el ámbito neonatal. Este problema tiene una naturaleza multifactorial, ya que puede ser causado por diversos factores ambientales, biológicos, físicos y mentales, muchos de los cuales afectan principalmente al correcto funcionamiento de la placenta y el útero. Además, las consecuencias asociadas presentan una amplia variedad y están estrechamente vinculadas con el desarrollo neurológico del neonato. Este Trabajo de Fin de Grado (TFG) tiene como objetivo explicar el proceso del parto prematuro, analizar las razones de su adelantamiento y enumerar las posibles repercusiones en el desarrollo de los recién nacidos, así como su pronóstico y diagnóstico. La elaboración de este trabajo se ha basado en una búsqueda bibliográfica, empleando bases de datos disponibles y artículos científicos especializados en este campo. Cabe destacar que, al igual que en la mayoría de los campos de investigación científica, aún existen muchos aspectos por estudiar y abordar con el fin de mejorar este campo específico de estudio.

Palabras clave: parto, parto prematuro, contracciones, neonato, útero, complicaciones, terapias.

ABSTRACT:

Preterm birth, defined as birth before 37 weeks of gestation, represents a challenge in the neonatal field. This problem with a multifactorial nature, as it can be caused by a variety of environmental, biological, physical, and mental factors, many of which primarily affect the proper functioning of the placenta and uterus. In addition, the associated consequences present a wide variety and are closely linked to the neurological development of the neonate. This Final Degree Project (TFG) aims to explain the process of preterm birth, analyze the reasons for its early onset, and enumerate the possible repercussions on the development of newborns, as well as their prognosis and diagnosis. The elaboration of this work has been based on a bibliographic search, using available databases and specialized scientific articles in this field. It should be noted that, like in most fields of scientific research, there are still many aspects to be studied and addressed in order to improve this specific area of study.

1. Introducción

El parto prematuro, es un grave problema obstétrico que afecta al 11% de los embarazos en todo el mundo. Representa la principal causa de muerte infantil, así como un grave riesgo que puede provocar problemas de salud tanto a largo como a corto plazo. Se trata de un adelantamiento del proceso normal del parto, el cual se debería producir a las 37-42 semanas, debido a cambios en los sistemas bioquímicos habituales y a alteraciones hormonales.

Sus causas principales siguen siendo indefinidas y permanecen en investigación. Algunos de los motivos que pueden estar relacionados con un parto prematuro son: enfermedades, roturas de membranas, estrés y el estado mental, entre otras. Por otro lado, las consecuencias son mucho más claras. Los niños prematuros presentan tasas más elevadas de morbilidad a largo plazo, incluidas discapacidades neurológicas y del desarrollo, en comparación con los nacidos a término. Por tanto, esta complicación debe estar bien controlada y en constante estudio.

Actualmente, la investigación sobre partos prematuros se encuentra en constante avance. Sin embargo, sigue siendo uno de los mayores riesgos durante el proceso del parto tanto para la madre, como para el recién nacido. De aquí, mi fascinación por este asunto: cómo un proceso tan específico como una vida puede llevarse a cabo aún sin cumplir los tiempos establecidos por la naturaleza, y cómo nuestra sociedad ha conseguido controlarlo y sacar a estos niños adelante.

2. Metodología

La elaboración de este TFG bibliográfico se ha centrado en la recopilación de información principalmente de la base de datos de ciencias de la salud PubMed, así como algún artículo de Google académico. La información fue filtrada por año de publicación poniendo el límite como mínimo el 2018, aunque cabe destacar que algún apartado del presente trabajo bibliográfico ha sido basado en una selección en relación con la complejidad y relevancia del artículo, y no sólo en el año de publicación. Por otro lado, también he tenido en cuenta la reputación e importancia de las revistas seleccionadas, descartando las poco conocidas o de información en disputa. Además, he procurado seleccionar la mayoría de información de artículos en inglés, usando palabras clave como preterm birth, diagnosis, diagnosis, uterus, delivery, placenta, entre otras.

3. Generalidades del proceso de parto

El parto es un proceso de múltiples etapas que incluye vías fisiológicas, bioquímicas, endocrinológicas e inmunológicas de la madre y el feto. Serán los componentes extrauterinos e intrauterinos los que culminarán en un parto satisfactorio (Pique-Regi *et al.*, 2022).

El inicio del parto requiere la maduración e interacción entre el feto y la placenta para que pongan en marcha una serie de señales. La placenta es un órgano que se encuentra conectado al bebé mediante el cordón umbilical y tiene un papel crucial en el suministro oxígeno y nutrientes, así como en la eliminación de los desechos del feto (Mayo Clinic, 2023). Estas señales actúan conjuntamente hasta acabar produciendo los cambios necesarios para que se produzca el proceso del parto. Los cambios son esencialmente dos: el inicio de las contracciones uterinas y que los tejidos maternos se hagan mucho más elásticos, permitiendo el paso del feto (Grupo iNatal, 2023).

A. Principales moléculas implicadas en el proceso del parto

Progesterona: se trata de una hormona esencial en el proceso de reproducción, ya que interviene en el ciclo menstrual, la implantación y el mantenimiento del embarazo (Di Renzo *et al.*, 2016). Entre sus principales funciones, se destaca: una influencia catabólica sobre el metabolismo, una estimulación del crecimiento de las glándulas mamarias, una prevención de las contracciones uterinas prematuras y una regulación de los genes responsables de la contracción de los músculos lisos del útero (Costa, 2016).

Estrógenos: se trata de hormonas lipofílicas, derivadas del colesterol, provenientes principalmente de la síntesis de células de la granulosa de los ovarios o de la aromatización de andrógenos en tejidos periféricos y en el cerebro. El estrógeno E2 es la hormona esteroide sexual femenina más relevante (Nappi *et al.*, 2022). Entre las funciones principales de los estrógenos, destaca: su participación en la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos) proporcionando vasodilatación con un aumento del flujo sanguíneo uteroplacentario, preparación del útero, para la contracción y participación en el crecimiento de la glándula mamaria, y el metabolismo catabólico (Costa, 2016).

Relaxina: es una hormona peptídica que se produce en el cuerpo lúteo y posteriormente en la placenta y la decidua. La relaxina actúa como un potente vasodilatador y prepara el endometrio para un parto precoz (Conrad, 2011). Además, esta hormona tiene otras funciones: controla los cambios estructurales y bioquímicos en las células del parénquima endometrial, regula la angiogénesis, modula la actividad de la metaloproteinasa de matriz y

aumenta la concentración de las células inmunitarias locales necesarios para la implantación (Goldsmith y Weiss, 2009).

Oxitocina: es un nonapéptido cíclico producido en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo o, localmente, en partes de la placenta y el feto. Se libera en el lóbulo posterior de la hipófisis y desempeña un papel importante en el periodo de expulsión. Actúa como un estímulo principal para que el útero se contraiga de forma fuerte y regular, y permita la salida del feto. Además, la oxitocina afecta a la lactancia, al comportamiento madre-hijo, a las interacciones sociales y al acto sexual (Kohlhepp *et al.*, 2018).

Hormona liberadora de corticotropina (CRH): se trata de un péptido activo y potente de 41 aminoácidos que permite la secreción de hormona adrenocorticotrópica y β -endorfina. Este péptido presenta mayor abundancia en las neuronas parvocelulares y alcanza sus concentraciones máximas durante el tercer trimestre del embarazo (Caruso *et al.*, 2022). Se sintetiza en la placenta e hipotálamo y favorece la quiescencia miometrial durante la mayor parte del embarazo. También ayuda a las contracciones miometriales cuando inicia el parto (Cunningham *et al.*, 2019).

Prostaglandinas: las prostaglandinas son una familia de lípidos oxidados e insaturados con un ciclo de oxígeno y dos cadenas alifáticas. Están implicadas en la señalización de vida media corta, ya que actúan como mensajeros autocrinos y paracrinos (Martínez-Canabal y Rivas-Arancibia, 2005). Además, están involucradas en el control de numerosos procesos de la gestación. Participan en operaciones como la regulación de la vida útil del cuerpo lúteo, el crecimiento y la diferenciación de las células endometriales, el flujo sanguíneo uterino, la permeabilidad vascular, el espaciamiento de los embriones en el útero y la implantación (MSD Salud Animal, s.f.).

B. Vista general del proceso del parto a término

El parto es un proceso muy complejo donde se produce una importante transición en la fisiología tanto de la madre como del feto que termina con su alumbramiento. Durante esta transición, ocurren acontecimientos como la ruptura de la tolerancia inmunitaria fetomaterna, la ruptura de las membranas fetales, dilatación cervical y aumento de la contractilidad uterina (Stelzer *et al.*, 2021). Aunque no se sabe a ciencia cierta qué determina el momento del parto, se han descrito tres teorías que podrían explicar el inicio del parto: la pérdida funcional de los

factores de mantenimiento del embarazo, una serie de factores inductores del parto o mediante una señal inicial para el inicio del parto.

Lo que es indudable es que el inicio del parto tiene lugar por una serie de cambios bioquímicos, que se puede separar en 3 fases principales y una fase de recuperación (Fig. 1), los cuales son el resultado de las señales endocrinas y paracrinas que emanan tanto de la madre como del feto. Cuando el parto es anormal y se producen cambios en uno de estos tres inicios, puede dar lugar a parto prematuro y, entre otros problemas, distocia o embarazo postérmino (Cunningham *et al.*, 2019).

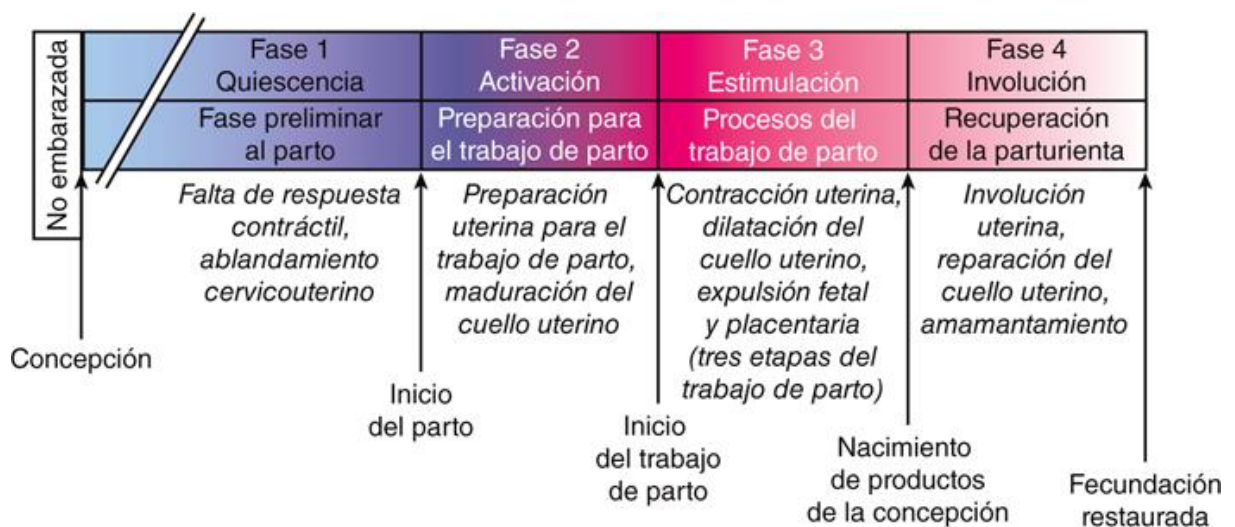


Figura 1. Fases principales del proceso del parto. Se representan cuatro fases principales de un parto: siendo la primera la fase anterior al proceso del parto, que se caracteriza por su quiescencia uterina y comienzo de cambios en el útero. La segunda una preparación a este, en la cual se produce la maduración del cuello del útero y cambios miométriales. La tercera la expulsión del bebe y de la placenta. Esta figura también muestra una cuarta fase de recuperación de la madre, la cual restaura el útero y lo prepara para un siguiente embarazo (Cunningham *et al.*, 2019).

Fases principales del proceso del parto:

Fase 1 del parto. Quiescencia uterina y ablandamiento del cuello uterino

Es probable que la fase 1 del parto humano sea el resultado de muchos factores, como las acciones de estrógeno y progesterona a través de receptores intracelulares, el aumento del cAMP mediado por receptores en la membrana plasmática de las células miométriales y la generación de cGMP, entre otros. En esta fase, se produce la quiescencia uterina donde el músculo liso se mantiene estable y con una integridad estructural en el cuello uterino.

Mientras, el miometrio se mantiene relajado y el músculo uterino pierde su capacidad de

respuesta a los estímulos naturales. El útero debe iniciar los cambios extensos en su tamaño y vascularidad con el objetivo de prepararse para las contracciones uterinas (Cunningham *et al.*, 2019). Así, se producen cambios estructurales de reblandecimiento del cuello del útero debidos al aumento de la vascularidad, hipertrofia estromal, hipertrofia e hiperplasia glandulares, y a los cambios lentos y progresivos de la composición o estructura de la matriz extracelular (Mahendroo, 2012). La conservación de la integridad anatómica y estructural del cuello uterino es esencial para que la gestación continúe hasta el final. Por consiguiente, la dilatación del cuello uterino prematura y la incompetencia estructural pueden anticipar el parto (Iams *et al.*, 1996).

Fase 2 del parto. Preparación para el trabajo de parto

Durante esta fase, se producen varios cambios miométriales, ya que el miometrio debe prepararse para las contracciones. La contracción miométrial está controlada por la transcripción de genes clave que codifican proteínas capaces de intensificar las interacciones entre las proteínas actina y miosina, responsables de la contracción muscular. Estas proteínas aumentan la excitabilidad de las células miométriales individuales y facilitan la comunicación intracelular para desarrollar contracciones sincrónicas (Sáez *et al.*, 2005).

En esta fase, los receptores en la superficie celular desempeñan un papel importante al regular directamente el estado contráctil del miocito. Estos receptores pertenecen a tres clases principales: vinculados con proteína G, con conductos iónicos y enzimas. Además, se produce un aumento de la irritabilidad uterina y de la capacidad de respuesta a las uterotoninas, sustancias que también estimulan las contracciones. Otro cambio importante es la formación del segmento uterino inferior a partir del istmo, lo que permite que la cabeza fetal descienda hasta la entrada pélvica o incluso a través de ella (Havelock *et al.*, 2005).

Por otro lado, el cuello uterino también experimenta un proceso de maduración conocido como maduración cervicouterina, en el cual se producen cambios en el tejido conjuntivo. Estos cambios incluyen alteraciones en la cantidad total y en la composición de los proteoglicanos (Cunningham *et al.*, 2019).

Fase 3 del parto. Trabajo de parto

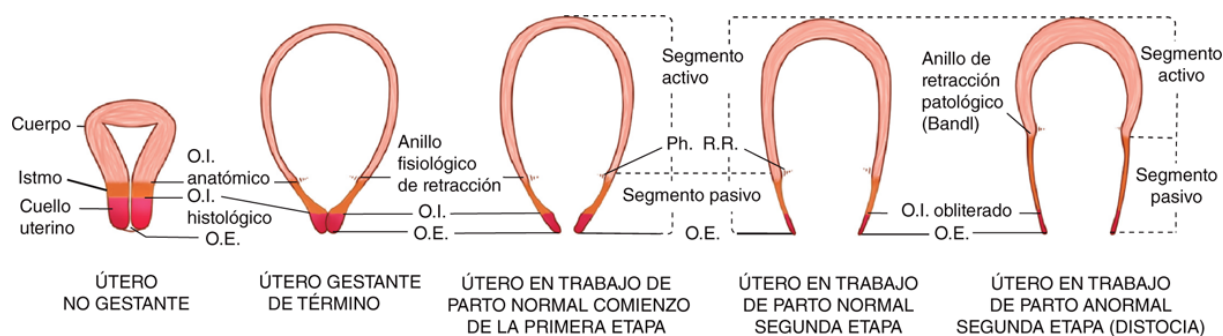
Esta fase representa el trabajo de parto activo y, por lo general, se divide en tres etapas. La primera es la etapa de borramiento y dilatación del cuello uterino. Esta comienza cuando se producen contracciones uterinas espaciadas con frecuencia, intensidad y duración suficientes

para iniciar el estiramiento y adelgazamiento del cérvix. Se conoce como borramiento y finaliza cuando el cérvix está dilatado por completo. La segunda etapa es la etapa de expulsión fetal. Comienza cuando la dilatación del cuello uterino está completa y termina con el nacimiento. Por último, la tercera etapa es la etapa de la separación y expulsión de la placenta. Se inicia justo después del nacimiento del feto y concluye con el alumbramiento de la placenta (Cunningham *et al.*, 2019).

Fisiológicamente, la fase 3 se caracteriza por el aumento de la activación de receptores acoplados a la proteína G. El miometrio contiene varios receptores acoplados a la proteína G e interactúan con las prostaglandinas de manera específica. Estos receptores son los principales receptores de la superficie celular e inhiben la formación de adenosín monofosfato cíclico (cAMP) para aumentar las reservas de calcio intracelular y favorecer la interacción de la actina y la miosina.

Por otro lado, se aumenta la elasticidad del cuello uterino (Fig. 2) gracias a cambios en la composición de glucosaminoglicanos, proteoglucanos y fibrillas de colágeno que permiten la reorganización y recuperación de la estructura cervicouterina. También permiten otros procesos como la entrada de leucocitos al estroma cervicouterino, para proporcionar protección, las respuestas inflamatorias, apoptosis y activación de proteasa que degrada la matriz extracelular y la estructura del colágeno que inicia las contracciones miométriales. Estos procesos están controlados por muchos ligandos reguladores que varían desde hormonas como la oxitocina, hasta prostaglandinas de síntesis local.

Además, es importante el papel del músculo liso, que se encarga de la eficiencia de la contracción uterina y el nacimiento del feto. Debido al grado de acortamiento de sus células musculares, que pueden ejercer fuerzas en múltiples direcciones y que no están organizadas de la misma forma que el músculo esquelético, tienen mayor capacidad de generar fuerza y permite que el músculo liso pueda actuar de manera eficiente (Cunningham *et al.*, 2019).



Fuente: F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, Catherine Y. Spong, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey, Jeanne S. Sheffield: *Williams. Obstetricia*, 24e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 2: Desarrollo del útero a lo largo del embarazo y del parto. Se muestra como el útero va aumentando a lo largo del embarazo, presentando al inicio una luz con forma triangular si es no gestante y ovalándose al ser gestado. Al inicio de la primera etapa, se produce la separación de la parte inferior del útero. Primero, se separa y se alarga el orificio interno, el cual va hacia el istmo, que es un paso que conecta el cuello del útero con el cuerpo del mismo. Una vez que se inicia el trabajo del parto, se separa el orificio externo, el cual va hacia la vagina. Así, ambos orificios permiten la salida del feto. Además, el anillo de retracción (Ph.R.R.), que es el lugar donde se producen las contracciones, sube de posición. Esto es debido a que el segmento pasivo (formado por el orificio externo e interno) se hace más largo y delgado, mientras que el segmento activo (formado por el cuerpo del útero) se acorta y engorda (Cunningham *et al.*, 2019).

Fase 4 del parto. Puerperio

El periodo posparto o puerperio, definido como las 12 semanas posteriores al parto, es un momento importante para la nueva madre y su familia ya que se trata de un proceso de muchos cambios y adaptaciones del cuerpo de la madre. Por ejemplo, se trata de la fase donde se produce la lactogénesis y el descenso de leche en las glándulas mamarias. Además, es un periodo de alto riesgo por complicaciones en la madre, ya que se han observado problemas como endometritis, trastornos tromboembólicos, trastornos hipertensivos, trastornos tiroideos, depresión posparto, diabetes mellitus (Paladine *et al.*, 2019).

Fisiológicamente, en esta fase, el miometrio con el fin de prevenir una hemorragia comprime los vasos uterinos, permitiendo una trombosis de su luz y formando así un vaso de sangre. A continuación, se producen procesos de remodelación y reparación uterinas para evitar infecciones en los órganos reproductores, resolver respuestas inflamatorias y retirar glucosaminoglicanos, proteoglucanos y el colágeno con estructura alterada (Cunningham *et al.*, 2019).

4. Parto prematuro

El parto prematuro, aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación, es la causa más frecuente de muerte neonatal y la segunda causa más frecuente de muerte en niños <5 años en todo el mundo (Frey y Klebanoff, 2016). Dentro de los recién nacidos prematuros, destacamos tres grupos: los extremadamente prematuros (menos de 28 semanas), los muy prematuros (de 28 a 32 semanas) y los prematuros entre moderados y tardíos (de 32 a 37 semanas). Este último grupo es el más numeroso, pero también es el más escaso en el ámbito de investigación. En la práctica obstétrica y pediátrica, los recién nacidos prematuros tardíos suelen considerarse maduros desde el punto de vista funcional y del desarrollo, y a menudo se tratan con los mismos protocolos que a los recién nacidos a término. Sin embargo, son precisamente estos los que tienen un riesgo 2-3 veces mayor de sufrir morbilidades como hipotermia, hipoglucemia, retraso en la eliminación de líquido pulmonar, dificultad respiratoria, mala alimentación, ictericia, sepsis y tasas de reingreso tras el alta hospitalaria inicial (Sharma *et al.*, 2021).

A. Causas

La mayor parte de los partos prematuros son espontáneos e idiopáticos, y sus causas son en gran medida indefinidas, siendo un conjunto de problemas con una serie de factores de influencia superpuestos (Behrman y Butler, 2007). Estas causas pueden incluir factores conductuales y psicosociales a nivel individual, exposiciones ambientales, condiciones médicas, tratamientos de infertilidad, genética, entre otros (Humberg *et al.*, 2020).

Actualmente, se cree que múltiples factores han contribuido al aumento de la tasa de partos prematuros, como el aumento de la edad materna, el uso más frecuente de técnicas de reproducción asistida, el aumento de las gestaciones múltiples no relacionadas con la infertilidad y el aumento de las tasas de inducciones prematuras y partos por cesárea (Frey y Klebanoff, 2016). Algunos detonantes que pueden producir este adelanto del parto son los siguientes:

Colestasis intrahepática: se trata de una enfermedad hepática específica del embarazo producida en el tercer trimestre. Puede ser causada por factores genéticos y ambientales. Se caracteriza por presentar un aumento en los ácidos biliares en la sangre materna y fetal. La colestasis intrahepática causa picor en la piel de la madre y aumenta el riesgo a complicaciones en el parto, pudiendo resultar en un parto prematuro (Pizarro Madrigal *et al.*, 2022).

Rotura prematura de membranas: se refiere a la rotura prematura de membranas amnióticas antes de las 37 semanas, lo cual aumenta el riesgo de infección en la madre (corioamnionitis) o el neonato (sepsis). También aumenta el riesgo de presentaciones fetales anormales y al desprendimiento de placenta. Los estreptococos del grupo B y *Escherichia coli* son causas comunes de infección. El 90% de las mujeres con rotura prematura de membranas comienzan con el proceso de parto dentro de las 24 horas siguientes, con un promedio del período de latencia de 4 días (Campos Martínez y Villafuerte Fuentes, 2018).

Placenta previa sangrante: La placenta previa sangrante es un importante factor de riesgo de hemorragia posparto y ocurre cuando la placenta cubre total o parcialmente el orificio cervical interno del útero. La mayoría de los casos se diagnostican al principio del embarazo mediante ecografía, pero otros pueden presentarse con una hemorragia vaginal indolora en el segundo o tercer trimestre del embarazo (Anderson-Bagga y Sze, 2022). En ocasiones, este problema puede corregirse por sí solo, pero si persiste, el bebé deberá nacer por cesárea, lo que puede resultar en un parto prematuro. Aunque no se conoce causa exacta de la placenta previa, existen varios factores que pueden aumentar su aparición, como haber tenido partos previos, haber tenido cesáreas anteriores, antecedentes de placenta previa en un embarazo anterior, ser fumadoras, entre otros (Mayo Clinic, 2023).

Desprendimiento prematuro de la placenta: el desprendimiento prematuro de placenta, definido clásicamente como la separación prematura de la placenta antes del parto, es una de las principales causas de hemorragia vaginal en la segunda mitad del embarazo. Tiene causas multifactoriales y puede tener consecuencias perinatales graves, como bajo peso al nacer, parto prematuro, asfixia, muerte fetal y muerte perinatal (Tikkanen, 2011).

Infección intrauterina: se refiere a la infección que ocurre dentro del útero durante el embarazo. Puede ser causada por diversos patógenos, como virus (Rubivirus, Citomegalovirus, virus del herpes, varicela-zóster, atc.), bacterias (*Treponema pallidum*) y parásitos (*Toxoplasma gondii*) (Sánchez Gómez de Orgaz y Sánchez Luna, 2014). Estos microorganismos entran en el útero e infectan los tejidos que rodean al feto por varias vías. Cuando se produce esta infección, el moco en el cuello uterino, las membranas alrededor del feto y la placenta actuarán como las principales barreras protectoras de la infección. Una vez producida la infección, se produce un aumento del riesgo de problemas tanto para la madre como para el feto. Este problema es tratado con antibióticos y medicamentos, y programando el parto tan pronto como sea posible (Manual MSD, 2022).

Isquemia uteroplacentaria: una isquemia es la falta o disminución de circulación sanguínea entre el útero y la placenta, lo que limita la entrega de oxígeno y nutrientes al feto. El feto puede responder a esta complicación dejando de crecer o de moverse correctamente (Clínica Las Condes, 2020). La isquemia uterina también aumenta la producción de renina (proteína producida en el riñón, relacionada con la regulación de la hipotensión) en el útero, y las membranas fetales presentan un sistema renina-angiotensina funcional. Cuando la isquemia uteroplacentaria es severa, conduce a la necrosis decidual y hemorragia, que puede activar la vía común del parto antes de tiempo (Huertas Tacchino, 2018).

Distensión uterina excesiva: durante el embarazo, el útero experimenta una distensión gradual a medida que el feto crece. Sin embargo, su distensión puede aumentar la contractilidad miometrial, la secreción de prostaglandinas y la expresión de conexina, que actúa como proteína de unión y manda señales, así como la expresión del receptor de oxitocina en el miometrio. Si esto se produce antes de término, puede ser causa de parto prematuro (Espinoza, 2008).

Fenómenos alérgicos: el útero es una fuente rica de mastocitos, cuya desgranulación farmacológica induce contractilidad miometrial. Se ha detectado eosinófilos en líquido amniótico de pacientes en trabajo de parto pretérmino, lo que sugiere una respuesta inmunológica anormal producto de una reacción alérgica (Huertas Tacchino, 2018).

Trastorno endocrino: se trata de un conjunto de alteraciones en las concentraciones séricas maternas de estrógenos, progesterona, cortisol y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAs). Estas sustancias están involucradas en la génesis del parto pretérmino, ya sea en forma primaria o como consecuencia de procesos infecciosos (Huertas Tacchino, 2018). Los síntomas más comunes durante el embarazo son la diabetes mellitus, seguida de trastornos tiroideos, lo cual puede complicarse y acabar en abortos, partos prematuros y bajo peso al nacer (Serrano Berrones, 2013).

Estrés materno: un nuevo elemento que últimamente ha sido añadido a esta lista. Se trata de una reacción natural del organismo ante situaciones adversas que perturban su homeostasis o equilibrio. Nuestro cuerpo responde a este estado con alteraciones físicas y emocionales. El embarazo es un periodo de cambios emocionales, el cual se ve afectado por factores tanto sociales y psicológicos, así como por las típicas alteraciones hormonales (Clarke *et al.*, 2020). Tener esta patología durante el embarazo aumenta el riesgo de depresión postparto,

crecimiento intrauterino restringido y parto pretérmino. Se cree que la causa está relacionada con la interacción entre las hormonas de estrés y la respuesta inflamatoria (Staneva *et al.*, 2015).

La permeabilidad placentaria y la transferencia inmunitaria, incluida la transferencia de anticuerpos maternos, dependen del estado físico y mental de la madre. Así, las madres con trastornos depresivos presentaran un aumento las citocinas proinflamatorias circulantes y de sus respectivos receptores. Esto afecta a las funciones normales de la placenta, pudiendo provocar una disfunción inmunitaria placentaria, así como una mayor expresión de genes mediadores de estrés. Teniendo en cuenta la importancia de la placenta, estos efectos pueden ser duraderos en la expresión génica placentaria, provocar una desregulación del sistema inmunitario del feto y afectar a algunos de los componentes neuropsicológicos de la salud del recién nacido (Martínez *et al.*, 2022).

El estrés también se relaciona con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), cuyas hormonas participan en una red con otras hormonas y mediadores inflamatorios, y determinan el momento del parto. Durante la gestación normal, el eje HPA materno se activa progresivamente (Clarke *et al.*, 2020). Este se puede activar antes de tiempo, dando lugar al inicio del parto por un aumento de los niveles séricos de estrógenos (que estimulan contracción miometrial), o disminuyendo la progesterona (que mantiene la quiescencia uterina) (Alves *et al.*, 2021).

Por ejemplo, una causa destacable que puede producir estrés es el racismo. Actualmente, la tasa de nacimientos prematuros para mujeres negras no hispanas es 1.6 veces más alta que la tasa de nacimientos prematuros para mujeres caucásicas, y el rango de mortalidad infantil relacionada con el parto prematuro es 3 veces más alta en mujeres negras en comparación con mujeres caucásicas. Las causas son en su mayoría desconocidas, pero se relacionan con una mayor exposición a factores estresantes crónicos que experimentan las mujeres de minorías raciales y étnicas. El nacimiento prematuro, el bajo peso al nacer o el tamaño pequeño para la edad gestacional presenta una asociación significativa entre la raza y la edad gestacional (Alhusen *et al.*, 2016).

Finalmente, respecto a las causas anteriormente mencionadas, hay que señalar que estas no son excluyentes, por lo que pueden interactuar entre ellas compartiendo una vía final común que es el parto pretérmino (Huertas Tacchino, 2018).

B. Consecuencias

Las complicaciones de estos nacimientos son múltiples e incluyen problemas tanto físicos como cognitivos y conductuales. Problemas respiratorios, gastrointestinales, inmunológicos, auditivos, visuales y socioemocionales son algunos de los problemas que puede presentar un niño prematuro (Ream y Lehwald, 2018). Además, los bebés prematuros están predispuestos a sufrir trastornos neurológicos de por vida debido a la inmadurez de su cerebro, que se asocia con múltiples desencadenantes inflamatorios perinatales. Los riesgos son inversamente proporcionales a la madurez al nacer (Ophelders *et al.*, 2020).

Daño cerebral: el tercer trimestre del embarazo es un periodo crítico para el establecimiento, refinamiento y maduración de la conectividad cerebral humana, que determinará el potencial cognitivo del recién nacido (Matthews *et al.*, 2018). Los bebés extremadamente prematuros nacen al borde de este tercer trimestre y, por lo tanto, sus circuitos neuronales se establecen frente a múltiples señales ambientales asociados con la vida extrauterina prematura. De esta manera, se puede provocar con mayor facilidad un daño cerebral, siendo una de las principales consecuencias adversas del nacimiento prematuro (Stoecklein *et al.*, 2020). Entre estas señales ambientales está la colonización postnatal inmediata del cuerpo por microorganismos, en la cual, el microbiota intestinal que se establece está en contacto con una pluralidad de neuronas del sistema nervioso entérico (Cryan *et al.*, 2019). Estos microorganismos entéricos participan en la señalización bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el cerebro, permitiendo una comunicación entre los procariontes y el sistema nervioso central humano mediante el eje intestino-cerebro (Bonaz *et al.*, 2018). En concreto, se habla de un crecimiento excesivo de *Klebsiella* en el intestino, el cual puede exacerbar la lesión cerebral, tal vez desencadenando cambios en el desarrollo inmunológico, como niveles elevados de linfocitos T $\gamma\delta$. Este tipo de linfocitos son un tipo celular básico del sistema inmunológico innato y adaptativo que actúa contra agentes infecciosos o incluso contra células tumorales. Además, tiene funciones importantes, como su capacidad para producir citoquinas y quimiocinas, y provocar la citólisis de las células diana (perforinas, granzimas, TRAIL) (Muñoz Ruiz, 2016; British Society for immunology, s.f.)

Estas alteraciones inmunológicas, combinadas con el precedente agotamiento de los agentes neuroprotectores, pueden afectar al desarrollo neurofisiológico y a la maduración del neurodesarrollo (Seki *et al.*, 2021). A parte de esto, en el desarrollo de lesiones cerebrales del recién nacido prematuro pueden influir muchos factores, como la asfixia perinatal, la

infección/inflamación, la hipoxia crónica y tratamientos como la ventilación mecánica y los corticosteroides (Yates *et al.*, 2021).

Las principales lesiones encefálicas en los prematuros son:

Lesiones de la sustancia blanca (SB). Son las más conocidas y están asociadas a alteraciones neuronales y axonales en la corteza cerebral y otras zonas de sustancia gris (Vinces Menéndez *et al.*, 2022). La forma más grave de lesión de la sustancia blanca perinatal es la leucomalacia periventricular quística, "Leuco": es la materia blanca del cerebro. "Periventricular": zona alrededor de los ventrículos. Se trata de la muerte de pequeñas zonas de tejido cerebral alrededor de los ventrículos, creando cavidades en el cerebro. Se cree que una causa importante de esta afección son los cambios en el flujo sanguíneo al área alrededor de los ventrículos del cerebro. Esta zona es frágil y propensa a las lesiones, especialmente antes de las 32 semanas de gestación (Medlineplus, 2021). Estas lesiones pueden provocar espasticidad en los músculos, resistencia y tensión durante los movimientos, y en los casos más graves puede llegar a producir una parálisis cerebral (Molina Albán, 2021).

Además, las lesiones de sustancia blanca pueden dar lugar a ventriculomegalia, que se caracteriza por un aumento anormal del tamaño de los ventrículos cerebrales y un incremento en el perímetro cefálico (Hedderich *et al.*, 2021). Entre las causas asociadas a la ventriculomegalia se destacan los antecedentes de madre con polihidramnios y niveles elevados de alfa feto proteína sérica materna o del líquido amniótico (Peñaherrera Ron *et al.*, 2018). La ventriculomegalia puede manifestarse con síntomas como un crecimiento rápido de la cabeza, irritabilidad o somnolencia, alimentación deficiente, movimiento anormal de los ojos, vómitos y retraso en el desarrollo (Nicklaus Children's hospital, 2020)

Hemorragias intracraneales (HIC). Incluyen las hemorragias de la matriz germinal, las intraventriculares y las intraparenquimatosas. Las HIC se dividen en cuatro grados (Vinces Menéndez *et al.*, 2022);

El grado 1 de HIC se limita a la matriz germinal subependimaria, una estructura transitoria del cerebro fetal que desaparece hacia las 32-34 semanas de gestación. Su localización es adyacente a los ventrículos laterales, en la cabeza del núcleo caudado, donde se presenta como una estructura muy vascularizada y de consistencia gelatinosa (García de Sánchez y Hernández de Ramírez, 2016). En este grado, el sangrado se produce solamente en una pequeña zona de los ventrículos.

El grado 2 de HIC implica un sangrado dentro de los ventrículos sin dilatación ventricular.

El grado 3 de HIC implica un sangrado dentro de los ventrículos. La presencia de sangre ejerce presión sobre el tejido cerebral, lo que lleva a la dilatación de los ventrículos.

El grado 4 de HIC implica una hemorragia parenquimatosa, donde la sangre ingresa en los tejidos cerebrales alrededor de los ventrículos, comprometiendo directamente al tejido cerebral. La causa es que al afectar al parénquima afecta a su vez a las neuronas, células gliales y vasos sanguíneos que lo componen (Marcelo *et al.*, 2013).

Los grados 1 y 2 de HIC no suelen presentar complicaciones a largo plazo. Sin embargo, los grados 3 y 4 pueden formar coágulos de sangre que bloquean el flujo de líquido cefalorraquídeo aumentando la cantidad de líquido en el cerebro y produciendo hidrocefalia (MedlinePlus, 2021).

Lesiones del cerebelo. Por ejemplo, la infección perinatal y la inflamación asociada que se relacionan con los bebés prematuros están implicadas en la fisiopatología de la lesión de difusa de sustancia blanca. De este modo, pueden empeorar el resultado de estas lesiones cerebrales. Aparecen morbilidades de por vida, como retraso cognitivo y motor, parálisis cerebral, alteraciones neurosensoriales y anomalías conductuales, como trastorno por déficit de atención con hiperactividad y problemas de aprendizaje (Woodward *et al.*, 2006). Por otro lado, la leucomalacia periventricular nombrada anteriormente también es causada como una lesión del cerebelo.

Estas lesiones se pueden evitar con un monitoreo prenatal continuo, pues la tecnología médica disponible en la actualidad permite identificar las anomalías presentes a tiempo. Las consecuencias pueden ser minimizadas gracias a un enfoque preventivo y terapéutico, que incluye el pinzamiento en el momento adecuado del cordón umbilical, el monitoreo de los cambios fisiológicos durante la reanimación en sala de partos mediante oximetría de pulso, el monitoreo de la función respiratoria, etc. Además, se ha investigado la administración postnatal de cafeína u otros tratamientos nuevos potenciales que podrían mejorar la evolución a largo plazo del neurodesarrollo en los niños prematuros. Ejemplos de estos nuevos tratamientos son uso de proangiogénicos, antioxidantes, hormonas o células madre (Ávila, 2019).

Hiperglucemia-Hipoglucemia: Los escasos depósitos de glucógeno, junto con la interrupción de los aportes de glucosa materna al nacer, hacen que se produzca un descenso brusco de la glucemia, produciendo hipoglucemia. Además, los prematuros más extremos tienen una pobre capacidad de regulación de la insulina, lo que condiciona la hiperglucemia y la necesidad de aporte de insulina. Una menor edad gestacional, un menor peso al nacer, la

presencia de una enfermedad grave y una mayor ingesta de glucosa parenteral aumentan este riesgo. Por el contrario, el suministro de mayores cantidades de aminoácidos y lípidos en la nutrición parenteral, y el inicio precoz y la consecución más rápida de una alimentación enteral completa disminuyen el riesgo (Matos-Alviso *et al.*, 2020).

La hiperglucemia se asocia a una mayor mortalidad y morbilidad en el periodo neonatal. Además, presenta efectos adversos a largo plazo sobre el crecimiento, el desarrollo neurológico y la salud cardiovascular y metabólica. Existen dos opciones de tratamiento con riesgos asociados:

-La reducción de la velocidad de infusión de glucosa, que podría provocar déficits calóricos y efectos adversos a largo plazo sobre el crecimiento y el neurodesarrollo.

-La administración de insulina, que aumenta el riesgo de hipoglucemia y requiere una estrecha monitorización de la glucemia y ajustes frecuentes de la infusión de glucosa y la dosis de insulina (Ramel y Rao, 2020).

La hiperglucemia también se asocia a la retinopatía de la prematuridad (ROP), una enfermedad vascular proliferativa de la retina en desarrollo que afecta principalmente a los neonatos prematuros. Su secuela principal es la ceguera total o una pérdida sensible de la visión. Esto se explica por un aumento en la formación de diacilglicerol y la proteína quinasa C, la cual tiene efecto sobre diferentes factores de crecimiento, permitiendo la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos nuevos) y el aumento de la permeabilidad vascular (Sandoval Pérez, 2019).

Problemas en el lenguaje: la exposición temprana al entorno extrauterino puede ser perjudicial para el neurodesarrollo del bebé, afectando diferentes aspectos del desarrollo como la cognición, el lenguaje y el comportamiento. El neurodesarrollo de los bebés prematuros está limitado por estructuras cerebrales subyacentes que, a su vez, se ven afectadas por procesos dependientes de la experiencia.

Los niños nacidos con prematuridad muestran un mayor riesgo de padecer dificultades conductuales y de atención, así como problemas de lenguaje y comunicación social. Se han encontrado déficits en el lenguaje expresivo, el lenguaje receptivo, la recuperación de palabras y la memoria auditiva a corto plazo. La magnitud de los déficits que estos niños pueden experimentar en la vida está asociada a la compleja interacción entre múltiples condicionantes biológicos y ambientales tras el nacimiento. La causa principal es que esta

interacción se produce durante un periodo crítico del desarrollo cerebral y, por tanto, conduce a un desarrollo atípico (Vandormael *et al.*, 2019).

Diferencias en el desarrollo del lenguaje entre niños nacidos a término y prematuros:

Durante el periodo de desarrollo del lenguaje, el recién nacido pasa por varias fases en las que aprenderá a comprender la lengua materna y a responder en consecuencia. Las habilidades prelingüales, como las vocalizaciones, los gestos y las miradas, así como la atención compartida con los padres o el cuidador, son una parte importante de ese proceso.

Vitamina D: durante el período gestacional, se produce la transferencia de nutrientes de la madre al feto, y los niños prematuros pueden experimentar una pérdida de nutrientes, entre los que se encuentra la vitamina D (Koiodziejczyk *et al.*, 2017). La vitamina D es una vitamina liposoluble importante para la absorción activa transcelular del calcio y para la salud del esqueleto (Abrams, 2020). También desempeña una importante función antiinflamatoria, antiinfecciosa, anticancerosa, protectora cardiovascular y cerebral (Vierge *et al.*, 2017). La deficiencia de la vitamina D en lactantes aumenta el riesgo de mineralización ósea deficiente, y puede producir enfermedades óseas, como raquitismo en niños prematuros. Esto se debe a que la vitamina D es fundamental para procesos de absorción, ya que se convierte en su forma activa, la 1,25 dihidroxivitamina D. La vitamina D, tanto obtenida a través de la dieta como por exposición solar, se convierte en el hígado en la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), que es la forma circulante y de almacenamiento primario. Luego, esta forma se convierte en 1,25 dihidroxivitamina D en el riñón, que es esencial para el mantenimiento óseo (Abrams, 2020). La deficiencia en vitamina D en lactantes prematuros también puede aumentar las probabilidades de infecciones de las vías respiratorias y el desarrollo de morbilidades respiratorias crónicas, como el síndrome de dificultad respiratoria y la displasia broncopulmonar (Koiodziejczyk *et al.*, 2017).

Existen diferencias entre las recomendaciones de administración de vitamina D para lactantes entre Estados Unidos y Europa. Una ingesta menor de calcio puede utilizarse con una ingesta mayor de vitamina D para aumentar la absorción total de calcio hasta los niveles necesarios, para favorecer la mineralización ósea del lactante prematuro. Pero este tema aún se encuentra muy discutido (Abrams, 2020).

Una enfermedad relacionada con esto es la enfermedad ósea metabólica (EOM) que es una causa importante de morbilidad en niños prematuros de muy bajo peso al nacer y enfermos. Puede provocar deformidades estructurales y fracturas espontáneas. Las causas incluyen reservas insuficientes de calcio y fósforo durante la fase de crecimiento acelerado, el uso de

algunos medicamentos como la cafeína o los esteroides, la nutrición parenteral prolongada y la inmovilización crónica. El aumento de la actividad física en los recién nacidos prematuros podría facilitar la mineralización ósea y el aumento de peso, reduciendo así la aparición de esta enfermedad (Chacham *et al.*, 2020).

Hernias inguinales: una hernia se refiere a la protrusión de un órgano interno o tejido a través de un área muscular débil, mayoritariamente en el abdomen (Medlineplus, 2020). Las hernias inguinales son más comunes en recién nacidos prematuros y su riesgo aumenta a medida que disminuye la edad gestacional. Además, la incidencia de hernias inguinales es mayor en varones, ya que el canal inguinal permanece abierto más tiempo en comparación con las niñas, lo cual permite el descenso final de los testículos. Asimismo, se observa una disminución en la incidencia a medida que aumenta el peso (Ramachandran *et al.*, 2020).

Aunque se desconoce con precisión la causa del desarrollo de hernias inguinales en prematuros, se ha postulado que el aumento de la presión abdominal predispone a los lactantes a la formación de hernias, dificultad respiratoria crónica y estreñimiento. Un estudio realizado por Brooker y colaboradores halló una relación entre el desarrollo de una hernia y la exposición a la dexametasona (glucocorticoides antiinflamatorios), el uso de ventilación de alta frecuencia y la duración de la ventilación mecánica (Brooker y Keenan, 2006).

Aunque la reparación de la hernia inguinal es uno de los procedimientos más frecuentes que realizan los cirujanos pediátricos generales, existen variaciones sobre el momento de realización. Entre los tratamientos, se puede optar por una reparación precoz para evitar episodios de encarcelamiento (estrangulación de la hernia) tras el alta de la UCI, o bien retrasar la cirugía hasta después del alta, para minimizar las complicaciones anestésicas y disminuir el riesgo de hernias recurrentes. La reparación precoz, antes de las 55 semanas de edad postmenstrual, puede asociarse a una mayor recurrencia de la hernia y a complicaciones respiratorias. Las técnicas laparoscópicas para reparar la hernia inguinal en lactantes son tan eficaces como las operaciones abiertas, aunque aún se necesitan estudios prospectivos para recomendaciones definitivas sobre el momento ideal de la reparación quirúrgica (Ramachandran *et al.*, 2020).

5. Diagnóstico del parto prematuro y su abordaje.

En la actualidad, no existe ninguna estrategia totalmente eficaz para prevenir los nacimientos prematuros. Es cierto que el avance médico actual ha desarrollado alguna sumamente importante, dadas las enormes repercusiones personales, económicas y sanitarias del nacimiento prematuro. De esta manera, se ofrece a las mujeres con mayor riesgo de este tipo

de parto intervenciones profilácticas y se les ayuda a orientar las decisiones de gestión prenatal (Suff *et al.*, 2019).

Son destacables, por ejemplo, las terapias farmacológicas que se dirigen a inhibir las contracciones del miometrio para prolongar el parto. Algunos fármacos, plantas medicinales y microorganismos también son útiles en la prevención del parto prematuro debido a sus propiedades mio-relajantes, antiinflamatorias e inmunomoduladores (Muñoz-Pérez *et al.*, 2019).

A. Diagnóstico

Inspección visual: esta técnica se realiza principalmente con el uso de un espéculo, que es un instrumento de metal o de plástico que abre la cavidad o el conducto a examinar. Permite al ginecólogo tomar una muestra vaginal con el objetivo de realizar un diagnóstico o hacer un examen de la vagina o cuello del útero (iberomed, 2018). Se realiza un examen con espéculo en caso de pérdida de líquido para determinar si las membranas amnióticas se han roto. Los indicadores positivos durante este examen influirán en la gestión de la atención del paciente. La evaluación incluye la observación de la acumulación de líquido amniótico, así como el color y el olor de este (Hosny *et al.*, 2020).

Examen vaginal-cervical: aunque los resultados del examen vaginal son subjetivos, se puede obtener información valiosa que incluye la posición del cuello uterino, la consistencia, la dilatación, la estación fetal y la presentación del parto entre otras (Di Tommaso, 2015). La ecografía transvaginal para la medición del cérvix suele ser la herramienta más usada para predecir el riesgo de un parto prematuro, sobre todo si la paciente presenta un cérvix menor a 25mm con una edad gestacional menor a las 24 semanas, ya que después de la semana 24 de gestación este dato será menos predictivo (Mareco Martínez, 2018).

Determinación del pH en el líquido amniótico: el líquido amniótico suele tener un pH de 7,1-7,3, mientras que las secreciones vaginales normales tienen un pH de 4,5-6,0. La prueba del pH puede realizarse mediante el uso de tiras de nitrazina, que pasan de azul oscuro a amarillo en fluidos con un pH superior a 6,5 (Olarinoye *et al.*, 2021). La nitrazina se trata por tanto de una sustancia que evalúa el pH en las paredes vaginales y confirma la ruptura de las membranas. Es importante tener en cuenta que los valores de pH alcalino de la sangre, el moco vaginal y ciertas secreciones de infecciones vaginales pueden hacer que el papel de nitrazina se lea como un resultado falso positivo (Rodríguez-Bosch *et al.*, 2018).

Detección de Fibronectina Fetal: la fibronectina fetal (FFN) es una glicoproteína de la matriz extracelular que se encuentra en las membranas amnióticas, la decidua y los citotrofoblastos (Son y Miller, 2017). Es producida por las células fetales y puede detectarse en las secreciones vaginales maternas desde el comienzo de la gestación hasta el comienzo del segundo trimestre. Su concentración va disminuyendo gradualmente hasta ser indetectable en un embarazo con bajo riesgo de parto prematuro. Cuando se recolecta una muestra de líquido entre las semanas 22 y 34 de gestación y se determina que es negativa para fibronectina fetal (fFN), significa que el parto espontáneo no ocurrirá dentro de los 14 días precedentes. Las muestras se pueden obtener siempre que no haya evidencia de sangrado, no haya lesiones cervicales o vaginales abiertas, una dilatación del cuello uterino menor de 3 cm y las membranas amnióticas estén intactas, sin evidencia de abultamiento (Berghella y Saccone, 2019).

Evaluación de la actividad uterina: la actividad uterina produce modificaciones en el cuello del útero, como borramiento, dilatación y expulsión de los limos (que es un tipo de secreción del cuello del útero). Esto permite la formación del segmento inferior del útero, el cual nace a partir del istmo y va adquiriendo elasticidad a lo largo del embarazo facilitando la expulsión del bebé (Báez Suárez, 2019). La evaluación de la actividad uterina se realiza mediante un monitoreo cardíaco fetal. Esta técnica observa la frecuencia cardíaca del bebé y evalúa las contracciones, su presencia o ausencia, su frecuencia, duración y fuerza palpada. El peso materno o un útero más pequeño relacionado con una edad gestacional temprana pueden dificultar la detección de las contracciones uterinas, dificultando esta evaluación (Fidalgo *et al.*, 2022).

B. Abordaje de un parto prematuro

Tratamientos para la madre:

Corticosteroides prenatales para la madurez pulmonar fetal. Los corticosteroides prenatales se recomiendan para mujeres en riesgo y en casos de amenaza de parto prematuro o en parto prematuro en curso (Yates *et al.*, 2021). Los esteroides han reducido significativamente la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante y muerte neonatal, debido a que mejoran la formación de surfactante en los pulmones fetales (Haas, 2014). Un metaanálisis reciente en el que se examinaron 30 ensayos de glucocorticoides prenatales para mujeres con riesgo de parto prematuro halló una reducción de la muerte perinatal infantil, la muerte neonatal, el síndrome de dificultad respiratoria, la necesidad de ventilación mecánica y el tratamiento de

infecciones, con una menor incidencia de hemorragia intraventricular (Yates *et al.*, 2021). Por lo general, se administra un ciclo único de corticosteroides entre las 24 y 33 semanas de gestación (Haas, 2014). Las dosis repetidas, administradas con más de 7 días de intervalo, parecen mejorar los resultados a corto plazo, sin aumentar la mortalidad. También se ha planteado efectos adversos del uso de glucocorticoides, por ejemplo, en la reducción de la mielinización en múltiples regiones cerebrales en ovejas (Antonow-Schlorke *et al.*, 2009).

Profilaxis antibiótica perinatal del Estreptococo del grupo B (EGB). El género *Streptococcus* coloniza habitualmente las vías genitourinarias y gastrointestinales del humano sin afectar su bienestar. Sin embargo, las mujeres gestantes colonizadas pueden transmitir esta bacteria a sus hijos, favoreciendo el desarrollo de infección neonatal temprana en 1% a 2 % de los neonatos (Berríos Téllez, 2022). Esta infección es muchas veces factor de riesgo que tiene como solución el adelantamiento del parto. Estos recién nacidos prematuros, si no son tratados, tienen alta probabilidad de desarrollar infección neonatal precoz, produciendo septicemia, neumonía o meningitis. Las consecuencias de la infección pueden prolongarse más allá del periodo neonatal, con pérdidas de audición, visión y retraso mental (Alós Cortés *et al.*, 2012). Este tratamiento es necesario para aquellas madres con menos de 37 semanas de gestación que aún no han sido evaluadas. Se debe obtener un cultivo recto vaginal o una prueba rápida de estreptococos, y debe iniciarse la profilaxis. La profilaxis antibiótica completa está indicada en pacientes con cultivo positivo y que tenían EGB prenatalmente, o que tenían un recién nacido previamente infectado (Sayres, 2010).

Uso de Tocolíticos. Los fármacos tocolíticos tienen como objetivo retrasar el parto prematuro, reduciendo las contracciones uterinas. Así, se conseguirá tiempo para la administración de corticosteroides para la maduración pulmonar del feto, sulfato de magnesio para la neuroprotección y al transporte a un centro equipado para atender a un paciente de alto riesgo (Wilson *et al.*, 2022). El éxito de tocolíticos puede verse afectado por el estado de la dilatación de la madre. Las mujeres que tienen una dilatación cervical más avanzada no son candidatas óptimas para el tratamiento, ya que existe una relación inversa entre la dilatación cervical y el momento de la admisión al parto. El tratamiento oportuno con tocólisis se asocia con menos admisiones a la unidad de cuidados intensivos neonatales y puede estar asociado con una menor incidencia de síndrome de dificultad respiratoria neonatal, enterocolitis necrosante y hemorragia intraventricular (Hanley, 2019). Sin embargo, ningún tocolítico actualmente en uso se ha desarrollado específicamente para tratar el parto prematuro. Por lo

tanto, la mayoría tiene efectos secundarios multiorgánicos. Además, sigue habiendo incertidumbre sobre su efectividad y seguridad (Lamont *et al.*, 2016).

Entre los medicamentos tocolíticos generalmente empleados se encuentran los agonistas betaadrenérgicos, los bloqueadores de los canales de calcio e inhibidores de prostaglandinas.

Tratamientos para el neonato:

Anticonvulsivos. Las convulsiones en neonatos prematuros son especialmente frecuentes y se asocian a un desarrollo neurológico deficiente y peores resultados en comparación con los niños nacidos a término que experimentan convulsiones (Ronen *et al.*, 2007). Sin embargo, la causa de estos datos y su tratamiento aún no se comprenden completamente. Los barbitúricos fenobarbital y fenitoína son los fármacos anticonvulsivantes más utilizados para controlar las convulsiones neonatales, aunque también se relacionan con efectos adversos en el desarrollo cerebral (Khanna *et al.*, 2013). Las pruebas preclínicas en el cerebro en desarrollo de ratas sugieren que muchos anticonvulsivos son neurotóxicos en dosis clínicas y subclínicas (Bittigau *et al.*, 2002).

Momento de pinzamiento del cordón umbilical. El momento del pinzamiento del cordón umbilical es una técnica que se realiza tras el nacimiento del recién nacido para interrumpir la circulación feto-placentaria. El método consiste en colocar dos pinzas de Kocher próximas entre sí a lo largo del cordón y cortar entre ellas. Sin embargo, realizar el pinzamiento de forma precoz (10-15 segundos) puede provocar diversos trastornos (González-Merlo *et al.*, 2006). En las dos últimas décadas, varias investigaciones han demostrado los considerables beneficios del pinzamiento diferido del cordón umbilical (2-3 minutos) (Cerani Cernadas, 2021).

Un pinzamiento retardado permite que el neonato reciba el volumen de sangre que debería de tener, ya que durante los primeros minutos de vida se produce una transfusión placentaria que redistribuye la sangre entre la placenta y el neonato. Cuando se produce sufrimiento fetal en fases avanzadas del parto, la sangre transferida al feto disminuye. En estas situaciones, realizar el pinzamiento tardío del cordón umbilical puede ser beneficioso, ya que permite que el neonato reciba sangre adicional de la placenta y se recupere. Además, la espera en el momento de pinzamiento mejora la aireación pulmonar y aumenta el flujo sanguíneo pulmonar, favoreciendo la transición circulatoria del neonato. También es importante destacar que la sangre del cordón umbilical contiene diversas células madre hematopoyéticas y células madre de linaje multipotente, que pueden tener efectos beneficiosos en el desarrollo y salud del neonato (Cerani Cernadas, 2021).

Leche materna. La alimentación con leche materna se ha recomendado como la alimentación natural de los recién nacidos prematuros y como una estrategia rentable para reducir la morbilidad y la carga económica. La leche materna se ha asociado con una mejor recuperación de la composición corporal, a través de la promoción de la deposición de masa libre de grasa, lo que conduce a mejores resultados metabólicos y de neurodesarrollo (Cerasani *et al.*, 2020). Sin embargo y aunque las ventajas relacionadas con su uso sean muy positivas, la toma excesiva de leche materna también se relaciona con un aumento de peso más lento en comparación con los alimentados con leche artificial. Diferentes estudios indican que un porcentaje superior al 75% de leche materna se asocia con un menor aumento de peso y un mayor riesgo de retraso del crecimiento en comparación con los lactantes que reciben una combinación de leche materna y artificial (Colaizy *et al.*, 2012). La leche donante tiene que estar además controlada y enriquecida para asegurar su calidad nutricional, ya que los prematuros requieren una mayor cantidad de nutrientes (Piemontese *et al.*, 2018).

Terapias experimentales: existen también diferentes terapias que se encuentran actualmente en estudio para tratar a los recién nacidos prematuros, entre ellas se destacan dos:

Musicoterapia La música tiene la capacidad de producir cambios tanto emocionales como físicos en las personas, debido a su capacidad de desencadenar respuestas en el cerebro y en el sistema autónoma. Por tanto, la musicoterapia es una técnica que hace uso de estos beneficios de la música con el propósito principal de interrumpir la respuesta al estrés (Umbrello *et al.*, 2019).

Los resultados del uso de musicoterapia respaldan la estabilización a corto plazo de las constantes vitales de los lactantes prematuros y añaden nuevas pruebas de que las constantes vitales se estabilizan durante la intervención. Además, se han demostrado efectos beneficiosos sobre parámetros fisiológicos (como en la frecuencia respiratoria infantil), estados conductuales, las tasas de alimentación oral y el dolor entre los recién nacidos. La musicoterapia también se ha asociado con la facilitación de la regulación sensorial del lactante y la promoción de su desarrollo neurológico. Sin embargo, es importante destacar que se requiere una investigación más rigurosa para comprender completamente los beneficios y los mecanismos de acción de la musicoterapia en los recién nacidos prematuros (Bieleninik *et al.*, 2016).

Método canguro. El método canguro, es una de las intervenciones más eficaces para prevenir la mortalidad de los recién nacidos con bajo peso al nacer. Consiste en un contacto

continuo piel con piel del bebé con el pecho de la madre, una lactancia materna frecuente y exclusiva o casi exclusiva, y un alta hospitalaria temprana (Conde-Agudelo *et al.*, 2011).

El objetivo es mejorar el estado de salud de los bebés prematuros, creando un entorno cálido y seguro, así como fortaleciendo el vínculo materno-fetal. Fisiológicamente, este método ha mostrado resultados beneficiosos en la frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria del bebé. Además, se han observado efectos positivos en aspectos cognitivos, emocionales, conductuales y sociales (Wang *et al.*, 2022).

El momento de realización de este procedimiento es variable y puede llevarse a cabo en cualquier momento del día o de la noche. Según la Organización Mundial de la Salud (WHO, World Health Organization en inglés), se recomienda realizar sesiones cortas e intermitentes de Método Canguro cuando el estado del lactante empieza a estabilizarse, y de manera continua cuando está totalmente estable (Mekonnen *et al.*, 2019; WHO immediate KMC Group, 2021).

Este procedimiento es seguro, natural a la vez que económico, ya que permiten racionar el uso de recursos caros como calentadores e incubadoras (Mekonnen *et al.*, 2019).

6. Conclusiones

El parto prematuro es un problema neonatal grave que ocurre antes de las 37 semanas de gestación y es bastante común en nuestra sociedad. Es la principal causa de muerte neonatal y se asocia con numerosos problemas físicos y mentales tanto para los recién nacidos como para las madres. Las causas principales del parto prematuro siguen siendo objeto de debate y están influenciadas por diversos factores, como ambientales, biológicos, físicos, mentales, salud de la madre entre otros. En la actualidad, nos encontramos en una sociedad en constante progreso y evolución en el campo de la medicina, y disponemos de varios métodos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de este parto prematuro. Así, habituales métodos como el uso de tocolíticos o anticonvulsivos son utilizados junto con nuevas alternativas como la musicoterapia y el efecto canguro. Sin embargo, como en cualquier investigación científica, aún existen muchos aspectos por estudiar y abordar, con el objetivo de lograr una mejoría en este ámbito.

7. Referencias bibliográficas

- Abrams, S. A. (2020) “Vitamin D in Preterm and Full-Term Infants”, *Annals of Nutrition and Metabolism*, 76 (Suppl. 2), pp. 6–14.
- Alhusen, J. L., Bower, K. M., Epstein, E. y Sharps, P. (2016) “Racial Discrimination and Adverse Birth Outcomes: An Integrative Review”, *Journal of Midwifery & Women’s Health*, 61(6), pp. 707–720.
- Wang, F., Zhang, Q., Ni, Z. H. y Lv, H. T. (2022) “Effects of kangaroo care on pain relief in premature infants during painful procedures: A meta-analysis”, *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, 27(4).
- Alós Cortés, J.I., Andreu Domingo, A., Arribas Mir, L., Cabero Roura, L. et al. (2012) “Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas 2012”, *Revista Española de Quimioterapia*, 25(1), pp. 79-88.
- WHO immediate KMC Group (2021) “Immediate “Kangaroo Mother Care” and Survival of Infants with Low Birth Weight”, *New England Journal of Medicine*, 384(21), pp. 2028–2038.
- Alves, A. C., Cecatti, J. G. y Souza, R. T. (2021) “Resilience and Stress during Pregnancy: A Comprehensive Multidimensional Approach in Maternal and Perinatal Health”, *The Scientific World Journal*, 2021, pp. 1–7.
- Anderson-Bagga, F. M. y Sze, A. (2022) *Placenta previa*. Florida: StatPearls Publishing.
- Antonow-Schlorke, I., Helgert, A., Gey, C., Coksaygan, T. et al. (2009) “Adverse Effects of Antenatal Glucocorticoids on Cerebral Myelination in Sheep”, *Obstetrics y Gynecology*, 113(1), pp. 142–151.
- Ávila, A. (2019) *Reduciendo la lesión cerebral en los recién nacidos prematuros en la sala de partos*. Comentario de artículo. Revista Enfermería Neonatal.
- Báez Suárez, A. (2019) *Evaluación de la actividad analgésica de la Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea (TENS) durante el trabajo del parto*. Tesis doctoral. Universidad de las Palmas de Gran Canarias.
- Behrman, R. E. y Butler, A. S. (2007) *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington: National Academies Press.
- Berghella, V. y Saccone, G. (2019) “Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019 (9).
- Berrios Téllez, T. V. (2022) *Prevalencia de colonización recto-vaginal de serotipos antibiótico-resistentes de Streptococcus agalactiae del grupo B en mujeres embarazadas con ≥ 35 semanas del Sector de Salud Mántica Berio*. Monografía para optar al Título de Licenciatura en Bioanálisis Clínico. Universidad Nacional Autónoma De Nicaragua, León.
- Bieleninik, L., Ghetti, C. y Gold, C. (2016) “Music Therapy for Preterm Infants and Their Parents: A Meta-analysis”, *Pediatrics*, 138(3).
- Bittigau, P., Sifringer, M., Genz, K., Reith, E. et al. (2002) “Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(23), pp. 15089–15094.

- Bonaz, B., Bazin, T. y Pellissier, S. (2018) “The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis”, *Frontiers in Neuroscience*, 12.
- British Society for immunology (sin fecha) *Células T Gamma Delta ($\gamma\delta$)*. Disponible en: [https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/celulas/celulas-t-gamma-delta-gd#:~:text=Las%20c%C3%A9lulas%20T%20%CE%B3%CE%B4%20poseen,TRAIL\)%2C%20e%20interaccionar%20con%20otras](https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/celulas/celulas-t-gamma-delta-gd#:~:text=Las%20c%C3%A9lulas%20T%20%CE%B3%CE%B4%20poseen,TRAIL)%2C%20e%20interaccionar%20con%20otras) (Accedido: 15 de mayo de 2023).
- Brooker, R. W. y Keenan, W. J. (2006) “Inguinal hernia: relationship to respiratory disease in prematurity”, *Journal of Pediatric Surgery*, 41(11), pp. 1818–1821.
- Campos Martinez, H. M. y Villafuerte Fuentes, G. N. (2018) *Rotura prematura de membranas en el hospital Hipólito Unanue de Tacna*. Trabajo académico. Universidad autónoma de Ica.
- Caruso, A., Gaetano, A. y Scaccianoce, S. (2022) “Corticotropin-Releasing Hormone: Biology and Therapeutic Opportunities”, *Biology*, 11(12): 1785.
- Cerani Cernadas, M. J. (2021) “Umbilical cord clamping in preterm infants”, *Archivos Argentinos de Pediatría*, 119(4), pp. e315-e321.
- Cerasani, J., Ceroni, F., De Cosmi, V., Mazzocchi, A. et al. (2020) “Human Milk Feeding and Preterm Infants’ Growth and Body Composition: A Literature Review”, *Nutrients*, 12(4), 1155.
- Chacham, S., Pasi, R., Chegondi, M., Ahmad, N. y Mohanty, S. B. (2020) “Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge”, *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 12(4), pp. 332–339.
- Clarke, L. S., Corwin, E. J., Dunlop, A. L., Hankus, A. et al. (2020) “Glucocorticoid receptor sensitivity in early pregnancy in an African American cohort”, *American Journal of Reproductive Immunology*, 84(1).
- Clínica Las Condes (2020) *¿Qué es la insuficiencia placentaria?*. Disponible en: <https://www.clinicalascondes.cl/BLOG/Listado/Ginecologia/que-es-la-insuficiencia-placentaria> (Accedido: 12 de marzo de 2023).
- Colaizy, T. T., Carlson, S., Saftlas, A. F. y Morriss, F. H. Jr. (2012) “Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: A retrospective cohort study”, *BMC Pediatrics*, 12, 124.
- Conde-Agudelo, A., Belizán, J.M. y Díaz-Rossello, J. (2011) “Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16(3).
- Conrad, K. P. (2011) “Emerging Role of Relaxin in the Maternal Adaptations to Normal Pregnancy: Implications for Preeclampsia”, *Seminars in Nephrology*, 31(1), pp. 15–32.
- Costa, M. A. (2016) “The endocrine function of human placenta: an overview”, *Reproductive BioMedicine Online*, 32(1), pp. 14–43. Cryan, J. F., O’Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V. et al. (2019) “The Microbiota-Gut-Brain Axis”, *Physiological Reviews*, 99(4), pp. 1877–2013.

- Cunningham, G. (2019) *Williams Obstetricia*. 25.^a ed. Texas: McGraw-Hill/Education
- Di Renzo, G. C., Giardina, I., Clerici, G., Brillo, E. y Gerli, S. (2016) “Progesterone in normal and pathological pregnancy”, *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 27(1), pp. 35-48.
- Di Tommaso, M. S. (2015) “Relationship between cervical dilation and time to delivery in women with preterm labor”, *Journal of Research in Medical Sciences*, 20(10), pp. 925- 929.
- Espinoza J. (2008) “Fisiopatología del síndrome de parto pretérmino”, *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 54, pp. 15-21.
- Fidalgo, D. S., Borges, M., Pouca, M. C. P. V., Oliveira, D. A. et al. (2022) “On the effect of irregular uterine activity during a vaginal delivery using an electro-chemo-mechanical constitutive model”, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 131, 105250.
- Frey, H. A. y Klebanoff, M. A. (2016) “The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth”, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), pp. 68–73.
- García de Sánchez, R. H. y Hernández de Ramírez, D. (2016) *Incidencia de hemorragia intracraneana en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos en el hospital nacional de la mujer “Dra. Maria Isabel Rodríguez”, julio a diciembre 2015*. Tesis para optar al grado de maestro en gestión hospitalaria. Universidad del Salvador.
- Goldsmith, L. T. y Weiss, G. (2009) “Relaxin in Human Pregnancy”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1160(1), pp. 130–135.
- González-Merlo J, Lailla Vicens J.M, Fabre González E. y González Bosquet E. (2006) *Obstetricia*. 5.a ed. Barcelona:Masson.
- Grupo iNatal (2023) *La activación del parto: ¿cuándo se produce?*. Disponible en: <https://inatal.org/el-parto/37-parto-normal-paso-a-paso/557-la-activacion-del-parto-cuando-se-produce.html> (Accedido: 20 de enero de 2023).
- Haas, D. M. (2014) “Shortterm tocolytics for preterm delivery: Current perspectives”, *International Journal of Women’s Health*, 6, pp. 343-349.
- Hanley, M. S. (2019) “Tocolysis: A review of the literature”, *Obstetrical y Ginecology*, 74(1), pp. 50-55.
- Havelock J, Keller P, Muleba N. et al (2005) “Human myometrial gene expression before and during parturition”, *Biol Reprod* 72:707.
- Hedderich, D. M., Boeckh-Behrens, T., Bäuml, J. G., Menegaux, A. et al. (2021) “Sequelae of Premature Birth in Young Adults”, *Clinical Neuroradiology*, 31(2), pp. 325–333.
- Hosny, A., Fakhry, M., El-khyat, W. y Kashef, M. (2020) “Risk factors associated with preterm labor, with special emphasis on preterm premature rupture of membranes and severe preterm labor”, *Journal of the Chinese Medical Association*, 83(3), pp. 280- 287.
- Huertas Tacchino, E. (2018) “Parto pretérmino: causas y medidas de prevención”, *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(3), pp. 399–404.
- Humberg, A., Fortmann, I., Siller, B., Kopp, M. V. et al. (2020) “Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate”, *Seminars in Immunopathology*, 42(4), pp. 451–468.

- Iams J.D., Goldenberg R.L., Meis P.J. et al (1996) “The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery”, *N Engl J Med*, 334:567.
- Iberomed (2018) *¿Qué es un espéculo vaginal y para qué sirve?*. Disponible en: <https://iberomed.es/blog/2018/01/25/que-es-especulo-vagina-para-que-sirve/> (Accedido: 25 de marzo de 2023).
- Khanna, A., Walcott, B. P. y Kahle, K. T. (2013) “Limitations of Current GABA Agonists in Neonatal Seizures: Toward GABA Modulation Via the Targeting of Neuronal Cl⁻ Transport”, *Frontiers in Neurology*, 4.
- Kohlhepp, L. M., Hollerich, G., Vo, L., Hofmann-Kiefer, K. et al. (2018) “Physiological changes during pregnancy”, *Anaesthetist*, 67(5), pp. 383–396.
- Kołodziejczyk, A., Borszewska-kornacka, M.K. y Seliga-Siwecka, J. (2017) “Monitored supplementation of Vitamin D in preterm infants (MOSVID trial): study protocol for a randomised controlled trial”, *Trials*, 18 (1), pp.1-8.
- Lamont, C. D., Jørgensen, J. S. y Lamont, R. F. (2016) “The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour”, *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(9), pp. 1163–1173.
- Mahendroo M. (2012) “Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model”, *Reproduction*, 143(4):429
- Manual MSD (2022) Infección intraamniótica. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/anomal%C3%ADas-del-embarazo/infecci%C3%B3n-intraamni%C3%B3tica> (Accedido: 04 de febrero de 2023)
- Marcelo, G. M., Gonzalo, R. C., Jorge, C. M., Jaime, C. E. y Takeshi, A. K. (2013) “Estrategias para mejorar la visualización de lesiones en pacientes con epilepsia refractaria”, *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(6), pp. 958–972.
- Mareco Martínez, R. (2018) “Medición ecográfica de la longitud cervical y riesgo de parto prematuro”, *Revista del Nacional (Itauguá)*, 10(1), pp. 57-67.
- Martínez, C. A., Marteinsdottir, I., Josefsson, A., Sydsjö, G. et al. (2022) “Prenatal stress, anxiety and depression alter transcripts, proteins and pathways associated with immune responses at the maternal-fetal interface”, *Biology of Reproduction*, 106(3), pp. 449–462.
- Martínez-Canabal, A. y Rivas-Arancibia, S. (2005) “Funciones de las prostaglandinas en el sistema nervioso central”, *Revista Facultad de Medicina UNAM*, 48(5), pp.2010-2016
- Matos-Alviso, L.J., Reyes-Hernández, K.L., López-Navarrete, G.E., Reyes-Hernández, M.U. et al. (2020) “La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad”, *Revista Médico-Científica de la Secretaría de Salud Jalisco*, 3, pp.179-183.
- Matthews, L. G., Walsh, B. H., Knutsen, C., Neil, J. J. et al. (2018) “Brain growth in the NICU: critical periods of tissue-specific expansion”, *Pediatric Research*, 83(5), pp 976–981.

- Mayo Clinic (2023) *Placenta: cómo funciona, qué es lo normal*. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/pregnancy-week-by-week/in-depth/placenta/art-20044425#:~:text=Desprendimiento%20de%20placenta-.La%20placenta%20es%20un%20%C3%B3rgano%20que%20se%20desarrolla%20en%20el,del%20%C3%BAtero%20antes%20del%20parto> (Accedido: 23 de marzo de 2023).
- Medlineplus (2020) *Hernia*. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/hernia.html> (Accedido: 18 de marzo de 2023).
- Medlineplus (2021) *Hemorragia intraventricular del recién nacido*. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007301.htm> (Accedido: 16 de mayo de 2023).
- Medlineplus (2021) *Leucomalacia periventricular*. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007232.htm> (Accedido: 18 de marzo de 2023).
- Mekonnen, A. G., Yehualashet, S. S. y Bayleyegn, A. D. (2019) “The effects of kangaroo mother care on the time to breastfeeding initiation among preterm and LBW infants: a meta-analysis of published studies”, *International Breastfeeding Journal*, 14(1), 12.
- Molina Albán, A.S. (2021) *Paciente masculino diagnosticado con leucomalacia periventricular de 2 años con complicaciones en su desarrollo*. Análisis de caso clínico. Universidad técnica de Ambato.
- MSD Salud Animal (s.f.) Usos de prostaglandinas en cerdas. Disponible en: <https://www.3tres3.com/es-ar/guia333/empresas/msd-salud-animal-argentina/posts/6332#:~:text=El%20uso%20m%C3%A1s%20com%C3%BAn%20es%20la%20inducci%C3%B3n%20y%20sincronizaci%C3%B3n%20de%20los%20partos>. (Accedido: 10 de enero de 2023)
- Muñoz Ruiz, M. (2016) *Papel del TCR en el desarrollo y función de los linfocitos T $\gamma\delta$ efectores*. Tesis. Universidad Complutense de Madrid
- Muñoz-Pérez, V. M., Ortiz, M. I., Cariño-Cortés, R., Fernández-Martínez, E. et al. (2019) “Preterm Birth, Inflammation and Infection: New Alternative Strategies for their Prevention”, *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 20(5), pp. 354–365.
- Nappi, R. E., Tiranini, L., Sacco, S., De Matteis, E. et al. (2022) “Role of Estrogens in Menstrual Migraine”, *Cells*, 11(8): 1355.
- Nicklaus Children´s hospital (2020) *Ventriculomegalia*. Disponible en: <https://www.nicklauschildrens.org/condiciones/ventriculomegalia#:~:text=Sin%20embargo%2C%20si%20los%20ventr%C3%ADculos,ojos%20que%20miran%20siempre%20hacia> (Accedido: 18 de marzo de 2023).
- Olarinoye, A.O., Olaomo, N.O., Adesina, K.T., Ezeoke, G.G. y Aboyeji, A.P. (2021) “Comparative diagnosis of premature rupture of membrane by nitrazine test, urea, and creatinine estimation”, *International Journal of Health Sciences*, 15(6), pp. 16-22.
- Ophelders, D. R. M. G., Gussenhoven, R., Klein, L., Jellema, R. K. et al. (2020) “Preterm Brain Injury, Antenatal Triggers, and Therapeutics: Timing Is Key”, *Cells*, 9(8), 1871.

- Paladine, H.L., Blenning C.E. y Strangas, Y. (2019) “Postpartum Care: An Approach to the Fourth Trimester”, *American Family Physician*, 100(8), pp. 485-491.
- Peñaherrera Ron, M.T., Villalobos Inciarte, N.E., Arráiz de Fernández, C., Fernández Soto, G. et al. (2018) “Diagnóstico prenatal de ventriculomegalia e hidrocefalia fetal”, *Enfermería Investiga*, 3(4), pp. 215-222.
- Piemontese, P., Liotto, N., Mallardi, D., Roggero, P. et al. (2018) “The Effect of Human Milk on Modulating the Quality of Growth in Preterm Infants”, *Frontiers in Pediatrics*, 6, 291.
- Pique-Regi, R., Romero, R., Garcia-Flores, V., Peyvandipour, A. et al. (2022) “A single-cell atlas of the myometrium in human parturition”, *JCI Insight*, 7(5): e153921
- Pizarro Madrigal, M., Guerrero Hines, C. y Chacón Campos, N. (2022) “Colestasis intrahepática del embarazo”, *Revista Médica Sinergia*, 7(3), e771.
- Ramachandran, V., Edwards, C. F. y Bichianu, D. C. (2020) “Inguinal Hernia in Premature Infants”, *NeoReviews*, 21(6), pp. e392–e403.
- Ramel, S. y Rao, R. (2020) “Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants” *NeoReviews*, 21(2), pp. e89–e97.
- Ream, M. A. y Lehwald, L. (2018) “Neurologic Consequences of Preterm Birth”, *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(8), 48.
- Rodríguez-Bosch, M., Miranda-Araujo, O. y Reséndiz-Rosetti, A. (2018) “Management of premature preterm rupture of membranes (24-33.6 weeks): Recent scientific evidence”, *Ginecología y Obstetricia de México*, 86(5), pp.319-334.
- Ronen, G.M., Buckley, D., Penney, S. y Streiner, D.L. (2007) “Long-term prognosis in children with neonatal seizures: A population-based study”, *Neurology*, 69, pp. 1816–1822.
- Sáez J.C., Retamal M.A., Basilio D. et al. (2005) “Connexin-based gap junction hemichannels: gating mechanisms”, *Biochim Biophys Acta*, 1711:215.
- Sánchez Gómez de Orgaz, M. y Sánchez Luna, M. (2014) “Infecciones intrauterinas”, *Anales de Pediatría Continuada*, 12(4), pp. 157-64.
- Sandoval Pérez, F.A. (2019) Hiperglucemia neonatal como factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad. Tesis. Universidad privada Antenor Orrego.
- Sayres, W. (2010) “Preterm Labor”, *American Family Physician*, 81(4), pp. 477-484.
- Seki, D., Mayer, M., Hausmann, B., Pjevac, P. et al. (2021) “Aberrant gut-microbiota-immune-brain axis development in premature neonates with brain damage”, *Cell Host & Microbe*, 29(10), pp. 1558-1572.
- Serrano Berrones, M.A. (2013) “Alteraciones de tiroides y embarazo: resultados perinatales”, *Revista de especialidades médico-quirúrgicas*, 18, pp. 200-205.
- Sharma, D., Padmavathi, I. V., Tabatabaai, S. A. y Farahbakhsh, N. (2021) “Late preterm: a new high-risk group in neonatology”, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 34(16), pp. 2717–2730.

- Son, M. y Miller, E. S. (2017) “Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin”, *Seminars in Perinatology*, 41(8), pp. 445–451.
- Staneva, A., Bogossian, F., Pritchard, M. y Wittkowski, A. (2015) “The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review”, *Women and Birth*, 28(3), pp. 179–193.
- Stelzer, I. A., Ghaemi, M. S., Han, X., Ando, K. et al. (2021) “Integrated trajectories of the maternal metabolome, proteome, and immunome predict labor onset”, *Science Translational Medicine*, 13(592).
- Stoecklein, S., Hilgendorff, A., Li, M., Förster, K. et al. (2020) “Variable functional connectivity architecture of the preterm human brain: Impact of developmental cortical expansion and maturation”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(2), pp. 1201–1206.
- Suff, N., Story, L. y Shennan, A. (2019) “The prediction of preterm delivery: What is new?”, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 24(1), pp. 27–32.
- Tikkanen M. (2011) “Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences”, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 90(2), pp. 140-9.
- Umbrello, M., Sorrenti, T., Mistraletti, G., Formenti, P. et al (2019) “Music therapy reduces stress and anxiety in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials”, *Minerva Anestesiologica*, 85(8).
- Vandormael, C., Schoenhals, L., Hüppi, P. S., Filippa, M. y Borradori Tolsa, C. (2019) “Language in Preterm Born Children: Atypical Development and Effects of Early Interventions on Neuroplasticity”, *Neural Plasticity*, pp.1–10.
- Vierge, M., Laborie, S., Bertholet-Thomas, A., Carlier, M.-C. et al. (2017) “Intoxication néonatale à la vitamine D chez des anciens prématurés : une série de 16 cas”, *Archives de Pédiatrie*, 24(9), pp. 817–824.
- Vinces Menéndez, C.V., Rivera Calderón, V.D., Tierra Auquilla, R.E. y Vaca Moreno, M.P. (2022) “Neonatología. Lesiones cerebrales en prematuros”, *ReciMundo*, pp.470-477.
- Wilson, A., Hodgetts-Morton, V. A., Marson, E. J., Markland, A. D. et al. (2022) “Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924)” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(8).
- Woodward, L. J., Anderson, P. J., Austin, N. C., Howard, K. y Inder, T. E. (2006) “Neonatal MRI to Predict Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants”, *New England Journal of Medicine*, 355(7), pp. 685–694.
- Yates, N., Gunn, A.J., Bennet, L., Dhillon, S.K. y Davidson, J.O. (2021) “Preventing Brain Injury in the Preterm Infant—Current Controversies and Potential Therapies”, *Molecular Sciences*, 22:1671.