



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

## Desencadenantes del parto prematuro.

*Antonio Galán Contreras*

*10 de Enero de 2019*

### **INTRODUCCIÓN**

El parto prematuro es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal en el mundo industrializado. Entre un 5% (Europa) y un 18% (Africa) de los partos que se producen en el mundo son prematuros, unos 15 millones de niños cada año. Existe una variación de prevalencia por regiones geográficas, encontrándose las tasas más altas en África y en Norte América. En nuestro centro, alrededor del 10 % de los partos son prematuros.

El parto prematuro es una lacra a nivel social, con importante repercusión en el neurodesarrollo fetal (parálisis cerebral, deficiencias intelectuales, etc), maduración pulmonar o gastrointestinal, constituyendo una de las principales causas de pérdida de años de vida ajustados por calidad de vida para el neonato. No menos importante es el impacto económico que tiene a nivelsocial, estimándose un gasto anual de unos 26,2 billones de dólares en EEUU o unas 2,9 billones de libras en Reino Unido, teniendo en cuenta los gastos materiales y humanos que conlleva.

Aún a pesar de los años de investigaciones, no hay evidencia sólida de que la inhibición de la actividad uterina *per se* disminuya la tasa de parto prematuro o mejore los resultados neonatales, sino que consiguen la

administración de esteroides y eventuales traslados a centros de referencia. En la mayoría de casos, la terapia tocolítica se dirige a un síntoma y no a la causa subyacente que activa el proceso del parto.

Es por esto que el conocimiento del proceso patológico que está detrás del parto prematuro es, a día de hoy, uno de los retos en la investigación en Obstetricia. El objetivo de esta clase es intentar comprender cuáles son las cascadas celulares que conllevan al desencadenamiento de un parto a término, y qué factores provocan un parto prematuro, para así poder entender de forma global este proceso.

### **¿CÓMO SE INICIA EL PARTO NORMAL?**

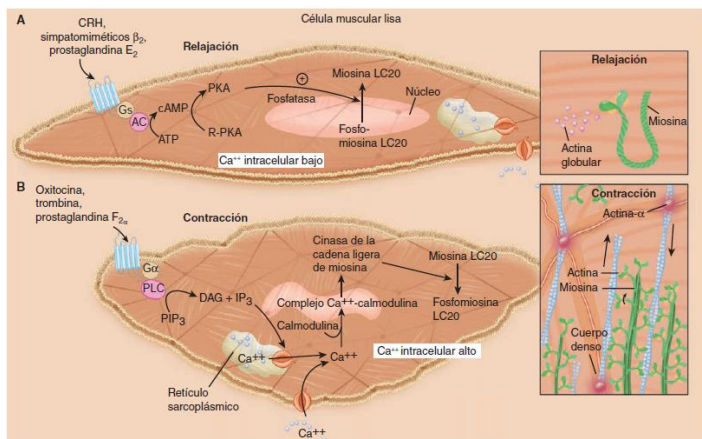
La progresión entre la gestación y el parto no es brusca, y en el conocimiento científico la hemos dividido en cuatro fases consecutivas que corresponden a las transiciones fisiológicas del miometrio y el cuello uterino durante el embarazo. La primera de ellas es la fase de quiescencia uterina, preludio al parto, con falta de respuesta contráctil y relativo ablandamiento cervical.

A continuación, la segunda fase, en la que hay una preparación uterina para el trabajo de parto, con la maduración del cuello uterino. Después, la tercera fase, que es propiamente el trabajo de parto, en la que hay contracciones establecidas, dilatación del cuello del útero, y expulsión fetal y placentaria. Finalmente, la cuarta fase, de recuperación, concordante con el puerperio.

Esta división en fases nos debe hacer pensar que el proceso intrínseco de un parto prematuro ha comenzado probablemente semanas antes de la detección clínica del mismo, por lo que hemos de indagar sobre acontecimientos que quizás lleven varias semanas ocurriendo.

Son numerosos los factores que intervienen en el parto, todos ellos entrelazados de forma compleja.

El **miometrio**, el tejido muscular que compone el útero, es un tejido con una disposición en filamentos gruesos y delgados en haces largos, aleatorios y entrelazados que genera fuerzas en múltiples sentidos y con alta intensidad. La contracción se produce gracias a la interacción entre la miosina y la actina en puntos focales del tejido. Esta interacción entre ambas supone la activación del trifosfato de adenosina, la hidrólisis de éste y la generación de fuerza. Esta fosforilación se produce gracias a una enzima (cinasa) activada gracias a la entrada de calcio al citoplasma.



El aumento de la concentración de calcio se produce a través de canales de calcio regulados por ligandos externos como la oxitocina o las prostaglandinas, que también producen la liberación de calcio intracelular de los retículos sarcoplásmicos. Las condiciones que disminuyen la concentración de calcio aumentan la concentración de AMPc o GMPc, ergo favorecen la relajación uterina.

Es importante también tener en cuenta los conductos proteicos de unión intercelular miometrial, las conexinas. Estos conductos permiten el paso bidireccional de moléculas e iones que genera una contracción sincrónica y coordinada de todo el miometrio. Hasta 21 genes las codifican, siendo la 26, la 40, la 43 y la 45 de las más importantes. La progesterona inhibe la formación de estas comunicaciones mientras que los estrógenos las estimulan.

Las señales externas que modifican la contracción miometrial son traducidas al interior celular mediante receptores acoplados con proteína G, actuando a través de ellos medicamentos como el ritodrine o la terbutalina, que producen relajación miometrial (beta-miméticos).

Otra de las hormonas clave en el inicio del trabajo de parto es la **hormona liberadora de corticotropina (CRH)**. Es el eje central en la teoría del “gran reloj placentario”, una de las teorías sobre el inicio del parto y que se desarrolla a continuación. Los niveles de CRH circulantes en plasma materno aumentan progresivamente en las últimas 6-8 semanas del embarazo. Se ha demostrado que la medición de la velocidad de elevación de CRH puede predecir en cierta parte el desencadenamiento de un parto, aunque es una medida poco fiable por la variabilidad entre sujetos.

Durante la gestación, el efecto de la CRH está anulado por la unión a una proteína neutralizante (CRH-BP). Ésta cae en las últimas semanas, permitiendo el efecto biológico de la CRH. Las citoquinas inflamatorias, las catecolaminas o la oxitocina favorecen la secreción placentaria de CRH, mientras que la progesterona o el óxido nítrico la inhiben.

La CRH estimula la producción fetal suprarrenal de sulfato de dehidroepiandrorenona (DHEA-S), que estimula la producción de CRH placentaria, induciendo una retroalimentación positiva que intensifica la producción hormonal suprarrenal esteroidea. La CRH también estimula la vía de las proteínas G, favoreciendo la contracción miometrial, así como potencia las prostaglandinas en el amnios, el corion y la decidua, y potencia el efecto del óxido nítrico en útero y cérvix. Las PG, por su parte, inducen a la formación de más CRH por la placenta, creando una segunda retroalimentación positiva

Estos círculos de retroalimentación están encargados de la activación del parto, y pueden ser los responsables del desencadenamiento del parto prematuro.

En el momento del parto la CRH placentaria intensifica la producción fetal de cortisol, modificando **la proporción estrógeno-progesterona**. Siempre se ha creído que la eliminación de progesterona producía el parto, pero aunque sí ha demostrado ser así en algunas especies, como la oveja, no es únicamente así en humanos.

El efecto de la supresión de progesterona no está clara en humanos y no es un prerrequisito indispensable para el parto. Sin embargo, es un factor importante en el inicio del parto, puesto que la administración de antiprogestina esteroidea mifepristona produce maduración del cuello uterino, abortos y aumento de sensibilidad a las uterotoninas. En los últimos estudios se hipotetiza sobre la participación de los cambios en las isoformas de los receptores de progesterona, que quizás puedan ser los responsables del efecto supresor en miometrio, decidua y corion.

Otras hormonas cruciales en el proceso del parto son **las prostaglandinas**. Las fosfolipasas A2/C liberan ácido araquidónico de las membranas celulares y enzimas como la COX, a partir de ahí, se encargan de fabricar los metabolitos activos, prostaglandinas E2 (dinoprostona), PGF2alfa o PGI2. Se sintetizan a nivel decidual y miometrial, produciendo contracciones.

Su concentración es mayor en la decidua al término y probablemente este sea el paso regulador en la acción de prostaglandinas en el útero. Durante el embarazo, el paso de PG desde amnios a los tejidos maternos está limitada por las enzimas desactivadoras, mientras que en el parto, éstas disminuyen y así provocan contractilidad uterina y rotura de membranas.

Las prostaglandinas también tienen la capacidad de activar proteasas que degradan matriz extracelular (cérvix y membranas) y cambios celulares en los receptores de progesterona (de aquellas isoformas anti-parto a otras pro-parto)

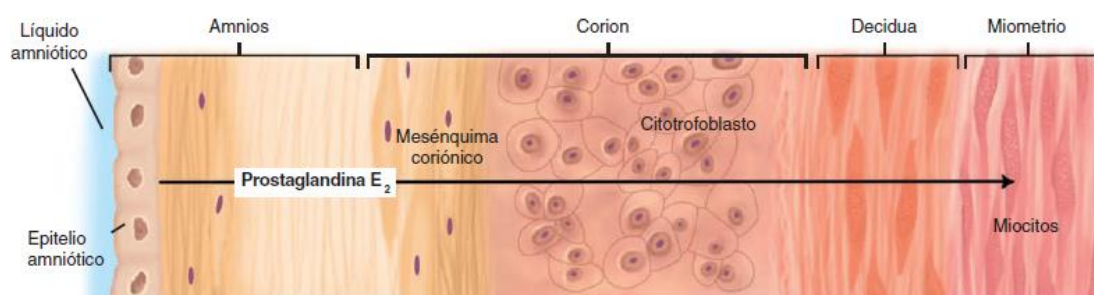
Finalmente, **la oxitocina**, es otra de las uterotoninas imprescindibles para el trabajo de parto. Al final del embarazo hay un aumento de 50 veces de los receptores miometriales para esta hormona. La oxitocina actúa directamente sobre el miometrio, y sobre el tejido decidual liberando prostaglandinas. Es liberada tanto por la madre como por el feto.

Existen numerosas señales a nivel bioquímico responsables del proceso del parto. Las **citoquinas** proinflamatorias (IL -1, IL-6, TNF- alfa) aumentan a nivel sérico materno antes del inicio de parto espontáneo.

El **feto** también produce señales físicas y hormonales que inducen la activación de macrófagos y su migración al útero, con la consecuente activación de la cascada inflamatoria, produciendo IL-8, la cual induce la activación de colagenasas con la consecuente modificación cervical.

Es evidente que el feto puede ser considerado un órgano endocrino durante el proceso del parto puesto que induce cambios en los niveles de hormona circulante, y establece un diálogo bioquímico dinámico con el resto de la unidad materno-placentaria.

Así mismo, el **amnios** también es responsable de la síntesis de varios péptidos bioactivos y prostaglandinas, y tiene un papel claro en la activación de las cascadas que fomentan la rotura de membranas. El **corion**, aparte de la protección que otorga, está enriquecido con enzimas que degradan uterotoninas, como las dehidrogenasas de prostaglandinas. Con su rotura, se permitiría el paso de prostaglandinas a la decidua y el miometrio, favoreciendo la contractilidad, así como la activación de las metaloproteinasas de la matriz relacionadas con la rotura de la membrana amniótica y con la remodelación cervical.

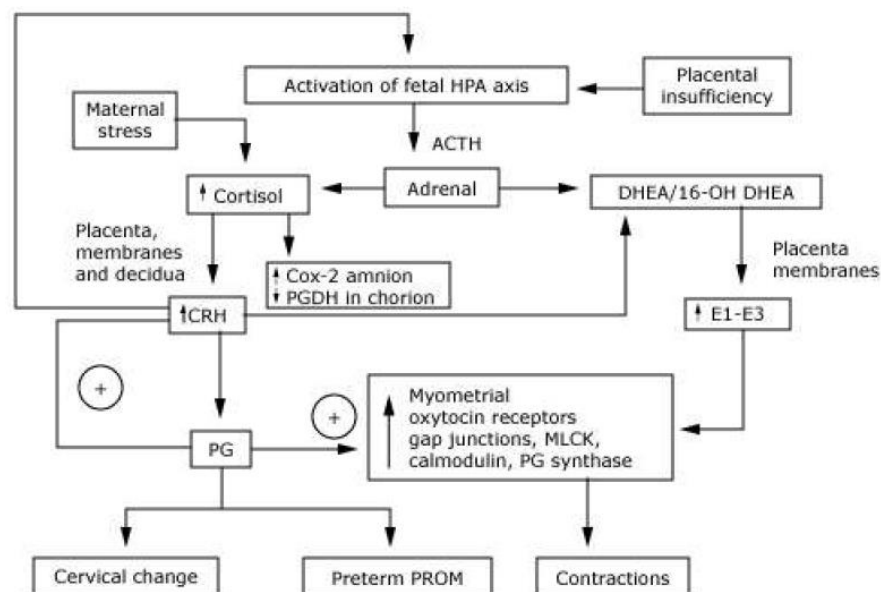


Finalmente, la **decidua** parietal también cumple una función en el inicio del parto en tanto en cuanto el traumatismo de las membranas amnióticas, la exposición de la decidua del polo anterior de la bolsa o la presencia de toxina bacteriana pueden producir una reacción inflamatoria, que atrae citoquinas (IL-

1, IL-8, TNF-alfa) que inducen la formación de prostaglandinas a nivel local y/o el aumento de receptores para éstas.

## ¿QUÉ PROVOCA EL PARTO PREMATURO?

El parto prematuro espontáneo se considera un síndrome atribuido a múltiples procesos patológicos, entre los cuales están la sobredistensión uterina, la senescencia decidual, las alteraciones vasculares, el estrés, la insuficiencia cervical o la infección. De todas ellas, sólo la infección intra-amniótica ha sido relacionada causalmente al parto prematuro espontáneo, del resto sólo hay asociaciones clínicas, epidemiológicas o histológicas.



## Infección e inflamación

Se estima que alrededor del 25% de los partos prematuros son desencadenados por infecciones intra-amnióticas, demostradas por una incidencia de cultivos positivos de líquido amniótico que varía del 10 al 40% en mujeres con trabajo de parto pretérmino. El hecho de que haya trabajos de parto prematuro con cultivos negativos puede ser debido a la invasión de los microorganismos de los tejidos maternos y no del líquido amniótico, lo cual provoca una liberación de citocinas a este nivel, pero no en el líquido.

Se estima que los microorganismos pueden colonizar por distintas vías.

- Transferencia transplacentaria
- Flujo retrógrado de una infección desde la cavidad peritoneal
- Infección ascendente, la cual es considerada la vía más frecuente de infección.

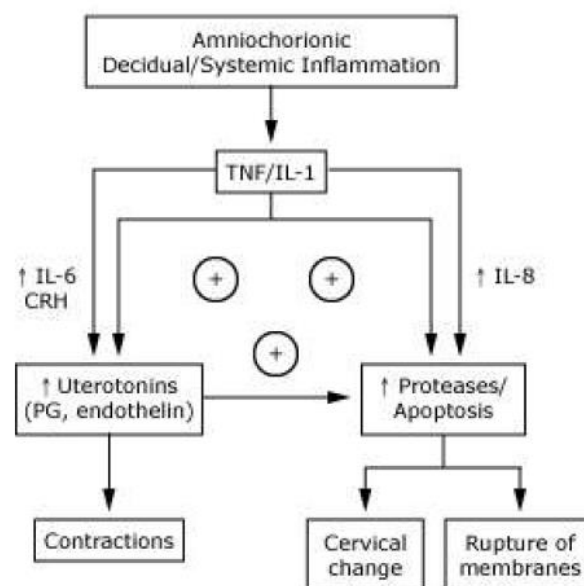
Una vez han llegado, los microorganismos colonizan la decidua y las membranas, desde donde entran eventualmente al saco amniótico. Los microorganismos son reconocidos por receptores (TLRs, toll-like-recetors) comunes a fagocitos, células deciduales y trofoblastos. La unión del antígeno a estos receptores induce la formación de citocinas como IL-8, IL-1-beta, TNF alfa, metaloproteinasas o estimuladores de la formación de colonias de granulocitos. Estos últimos, hacen un efecto llamada para la llegada de más leucocitos a miometrio y cérvix.

La transcripción de las señales externas se realiza a través de complejos proteicos denominados "inflamosomas", que inducen la formación de citocinas activas desde sus metabolitos inactivos. Se ha demostrado una mayor concentración en líquido amniótico de estos complejos multiproteicos en mujeres con parto prematuro secundario a infección intraamniótica que en aquellas que no.

Los mediadores inflamatorios, como TNF-alfa e IL-1 beta, potencian a la enzima COX-2 que produce prostaglandinas, y también se encargan de inhibir a las enzimas inhibitoras de prostaglandinas, resultando en un efecto potenciado. Así mismo, los mediadores proinflamatorios se encargan de activar enzimas como las metaloproteinasas, que degradan la matriz extracelular de la membrana amniótica y del cérvix.

Otro de los efectos de la producción de IL-1 beta es la modificación de receptores de progesterona a nivel genético, pudiendo participar también la inflamación en la supresión de progesterona y por tanto, en el desarrollo del parto.

Independientemente de la producción de citocinas, también algunos géneros de bacterias pueden producir por sí mismos proteasas, colagenasas o fosfolipasa A2, responsables de la síntesis de prostaglandinas y la degradación de la matriz extracelular de las membranas. La metagenómica ha desvelado que en gestaciones complicadas con parto prematuro se hallan familias bacterianas que no fueron halladas en cultivos estándar, y que son difíciles de cultivar como *Fussobacterium nucleatum*, *Leptotrichia*, *Bergeyella* o *Peptostreptococcus*.



Desde un punto de vista de la evolución humana, el desencadenamiento de un parto en el contexto de una infección puede ser una cuestión de supervivencia, en tanto en cuanto se elimina el “tejido infectado” y así se mantiene la capacidad reproductiva para la madre.

La pregunta es porqué algunas mujeres desarrollan una infección ascendente y otras no. La vaginosis bacteriana, en la que hay una proliferación de microbiota anaerobia, puede aumentar el riesgo de parto prematuro espontáneo. Sin embargo, el tratamiento antibiótico de mujeres con vaginosis bacteriana no ha reducido las tasas de parto prematuro.

¿Por qué el tratamiento no reduce la tasa de parto prematuro? Se teoriza que quizás puede haber una predisposición genética en algunas mujeres, o bien puede existir una alteración de la mucosa vaginal después de ciertas infecciones víricas. La microbiota también puede verse alterada por la alteración en los niveles de estrógenos, que inducen acumulación de glucógeno en el epitelio vaginal y modifican la glicosilación, lo cual es clave para la adherencia bacteriana.

De la misma manera, también se ha asociado la periodontitis con el aumento del riesgo de parto prematuro, debido a las bacteriemias intermitentes que se producen y que alcanzan placenta y líquido amniótico, desencadenando la liberación de mediadores proinflamatorios. Aunque no se ha demostrado una asociación sólida entre periodontitis y parto prematuro, sí que se ha relacionado con resultados obstétricos adversos, tales como bajo peso al nacer.

Aunque siempre se ha considerado la interacción de membranas materno-fetal como un campo estéril, mediante secuenciación génica se ha descrito una microbiota placentaria, al igual que en amnios y corion del primer y segundo trimestre de gestación. Todavía está por aclarar el papel que juega la microbiota y las respuestas inmunes materna y fetal en la gestación y en el desarrollo del proceso del parto.

Una vez dicho esto, una de las vías de investigación para la prevención del parto pretérmino es la inmunomodulación. Se ha visto que la depleción de neutrófilos en ratones no pospone el parto en un parto inducido por toxinas bacterianas, lo cual nos indica que la infiltración por neutrófilos quizás no es esencial en la inducción del parto. Sin embargo, la depleción de macrófagos sí fue suficiente para parar el proceso. Esto quizás nos debe hacer pensar que los macrófagos y sus productos sí que son *conditio sine qua non*.

Están en estudio actualmente inmunomoduladores como los inhibidores de NF-Kbeta, los antagonistas de receptores TLR, anti-TNF alfa, con resultados esperanzadores en los partos prematuros inducidos por toxinas bacterianas.

### **Estrés y activación precoz del eje hipotálamo-hipófisis fetal**

La activación precoz del eje hipotálamo-hipofisis adrenal fetal puede ser debida al estrés. La isquemia uteroplacentaria se ha asociado a un riesgo 4 a 7 veces mayor de parto prematuro espontáneo, al igual que la preeclampsia grave, factores estresantes que pueden ser el evento “gatillo” para activar el eje hormonal.

También se ha comprobado que el estrés materno puede activar el eje H-H-A materno provocando un ligero aumento de la tasa de parto prematuro, por ejemplo en gestantes con depresión mayor, o con estrés protraumático. Este último fue comprobado en un metaanálisis en Nueva York con 8000 gestantes y un millón de niños, correlacionando exposición antenatal a estrés y bajo peso al nacer.

La activación precoz acarrea aumento de la producción placentaria de CRH, estimulando los círculos de retroalimentación que se han explicado previamente. En conjunto, el aumento de CRH placentario y la activación precoz del eje producen un aumento de producción de DHEA por parte de la glándula adrenal fetal. Esta DHEA es transformada a estrógenos por parte de la placenta, que aumentan las conexiones intercelulares en el miometrio, los receptores de oxitocina o la actividad de la prostaglandinas.

Es interesante puntualizar que cuando el parto prematuro ocurre por infección, este eje de producción de DHEA no se activa, lo cual nos hace pensar que los mecanismos que desencadenan el parto son distintos.

Por último, es preciso señalar que el problema para establecer causalidad y no mera correlación entre el estrés y el desencadenamiento del parto prematuro radica en la dificultad para definir exactamente qué es el estrés y cuál es su función.

### **Diferencias raciales**

Se ha constatado, en los diversos estudios y cohortes, que las mujeres negras no hispanas de EEUU tienen el doble de riesgo de tener un parto antes del término que las mujeres caucásicas con las mismas condiciones. Se vio en un metaanálisis de 8 estudios con 26 millones de nacimientos, cómo la Odds Ratio era menor si ambos padres eran caucásicos y aumentaba hasta ser máxima si ambos padres eran afrodescendientes.

Se han intentado estudiar dichas diferencias intentando eliminar posibles factores de confusión, tales como el tabaco, la educación maternal, o el status socioeconómico. Así mismo, también se encuentra una diferencia racial en cuanto a la recurrencia del parto prematuro, siendo más frecuente en mujeres afrodescendientes que en mujeres blancas.

Se ha de tener en cuenta que se ha demostrado una brecha en cuanto a resultados obstétricos dependiendo del contexto socioeconómico del que provengan las gestantes, teniendo tasas más altas de parto antes del término en barrios desfavorecidos y especialmente en mujeres negras que vivían en barrios desfavorecidos.

Otros de los ítems que se han comparado en estudios entre razas han sido la longitud de las telomerasas a nivel placentario, la distinta metilación de los genes (epigenética) en gestantes con partos pretérmino, o la diferente respuesta que se tiene a la colonización vaginal por bacterias.

Es por esto que aunque sea interesante remarcar la diferencia que existe entre razas, probablemente estas diferencias sean debidas a numerosas interacciones de ejes de desigualdad que segregan y estratifican socialmente a distintas razas más que a la propia raza en sí.

### **Genética**

El parto prematuro tiene una predisposición genética que se ha demostrado debido a la agregación familiar del mismo. Las mujeres que

nacieron prematuramente tienen predisposición a tener bebés prematuros y el riesgo aumenta hasta casi el 80% si sus hermanas tuvieron un parto prematuro.

Estudios en gemelos han demostrado que tanto el genoma materno como el fetal influyen en el momento del parto. Existe una amplia variedad de polimorfismos de nucleótidos, principalmente asociados con inflamación, que se han relacionado con el parto prematuro. Se han detectado cuatro loci genéticos (EBF1, EEFSEC, AGTR2 y WNT4) que están relacionados con la duración del embarazo.

### **Alteraciones vasculares**

En algunas ocasiones el desencadenamiento de la dinámica uterina está en el sangrado vaginal debido a una hemostasia decidual incorrecta. Este daño a nivel de decidua y la formación de hematomas retroplacentarios estimulan la contractilidad miometrial y la degradación de la matriz extracelular.

El sangrado produce una acumulación de factor tisular que, mediante la cascada de la coagulación, genera trombina, la cual se une a receptores de la proteasa que inducen su actividad y a metaloproteinasas, que degradan la matriz y producen RPMP.

La trombina generada también es un potente inductor de IL-8 en las células deciduales, produciendo una colonización de infiltrado de neutrófilos, implicados en la degradación de la matriz extracelular de la membrana fetal.

Se ha comprobado que la trombina aumenta la frecuencia, la intensidad y el tono de las contracciones miometriales in vitro. Así mismo, está involucrada en los mecanismos de restricción de progesterona por la inhibición de los receptores para la misma a nivel decidual. Todos estos mecanismos pueden ser los causantes de parto pretérmino espontáneo en gestaciones complicadas con sangrado.

Pero, ¿qué es lo que hace a una gestante sangrar y desencadenar el proceso previamente explicado? Se ha teorizado con un defecto de la invasión trofoblástica en el primer trimestre, proceso que modifica las arterias espirales en arterias de gran diámetro y escasa resistencia para la perfusión placentaria. Alrededor del 30% de las pacientes con parto prematuro tienen lesiones placentarias, con eventual hipoperfusión del lecho vascular fetal.

Este mecanismo patogénico nos recuerda al de la preeclampsia, por lo que se ha estudiado el efecto que tienen los antiagregantes, como el ácido acetil salicílico, en la reducción del parto prematuro. Se ha realizado una revisión de la literatura encontrando que se reduce un 7% el riesgo relativo de parto prematuro, especialmente en aquellos que habrían de ocurrir entre las 28 y las 37 semanas de gestación, no siendo así para gestaciones menores a 28 semanas, y llegando a casi un 14% de reducción entre las 28 y las 34 semanas. Aún a pesar de ello, esta vía de trabajo aún sigue en investigación.

### **Distensión uterina**

La sobredistensión uterina producida por los embarazos múltiples o el polihidramnios, pueden inducir la creación de uniones gap, aumento de receptores para oxitocina y la producción de prostaglandinas y marcadores proinflamatorios. Así mismo, también produce una activación temprana de la cascada endocrina fetoplacentaria, con aumento temprano de CRH materna y de estrógenos, que intensifican aún más la producción de genes de conexinas miométriales.

### **Etiología cervical**

El cérvix sufre un cambio importante en el momento del parto, en el cual se orquestan una serie de mecanismos bioquímicos e interacciones a nivel inmunológico que finalizan en la degradación de la matriz extracelular. Esta matriz extracelular está compuesta principalmente por colágeno con un mínimo contenido celular.

La remodelación cervical (ablandamiento, dilatación) está mediada por un aumento del diámetro de la fibra de colágeno y disposición circular de las mismas, aumento de la síntesis de ácido hialurónico y activación de metaloproteinasas que degradan esta matriz extracelular.

En el contexto de un parto pretérmino, las contracciones uterinas conllevan remodelación cervical. La insuficiencia cervical se refiere a la dilatación patológica cervical, bien por factores adquiridos (cirugías cervicales, conizaciones, daños obstétricos) o bien intrínsecos (anomalías uterinas, alteraciones genéticas de tejido conjuntivo).

### **Otros desencadenantes propuestos**

La unidad fetoplacentaria se considera un “injerto”. Se ha sugerido que las pérdidas fetales recurrentes, el CIR o la preeclampsia puedan ser debidas en algunos casos a esta reacción inmune anormal. Algunas pacientes con trabajo de parto prematuro, en ausencia de infección, tienen concentraciones elevadas de IL-2, que en pacientes con trasplantes son signo temprano de rechazo.

También se ha considerado, en esta misma línea “inmunógena” del parto pretérmino, como una reacción alérgica, por la exposición fetal a alérgenos comunes y su reactividad específica en sangre de cordón umbilical. El embarazo se ha considerado un estado con preponderancia de citoquina Th2, que favorecen la producción de IgE por las células B. Se ha comprobado también la contractilidad miometrial a partir de la degranulación de mastocitos, o sus productos (histamina, prostaglandinas)

El tabaco produce cambios endocrinos a nivel materno, aumentando las prostaglandinas, aumenta la respuesta a oxitocina y las uniones intercelulares. De la misma manera, produce alteraciones a nivel del flujo utero-placentario debido a la vasoconstricción que produce la nicotina. El tabaco también produce una ligera inmunosupresión que aumenta el riesgo de rotura de

membranas, y una reducción de los niveles de ácido ascórbico, fundamentales para el colágeno de las membranas.

## CONCLUSIONES

El parto prematuro sigue representando a día de hoy la principal causa de mortalidad perinatal, de morbilidad neonatal a largo plazo y el origen de las principales complicaciones neurológicas y respiratorias neonatales. Es fundamental conocer esta entidad en tanto en cuanto tener un parto prematuro resulta uno de los principales factores de riesgo para la recurrencia del mismo.

Existen actualmente vías de investigación para intentar frenar este proceso, tales como la inmunomodulación o la administración de medicamentos antiangiogénicos como la AAS. En cualquier caso, la evidencia y utilidad de las terapias actuales está en duda y resulta fundamental para acabar este problema de salud pública, una mayor y mejor comprensión de *las causas de las causas* que están en el origen de este proceso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Norwitz E, Lockwood CH, Barss, VA. Physiology of parturition. UpToDate. 2018.
2. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ and Spong CY. Parto. En: Williams. Obstetricia. 23ª edición. Mexico: McGraw-Hill; 2011. p 136-167.
3. Lockwood CJ, Berghella V, Barss VA. Pathogenesis of spontaneous preterm birth. UpToDate. 2018.
4. Robinson JN, Lockwood CJ, Barss VA. Preterm birth: Risk factors, interventions for risk reduction, and maternal prognosis. UpToDate. 2018.
5. Strauss JF, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi BP, Teves ME et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the

- Discovery of genetic predisposition. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218 (3): 295-314.
6. Puertas A, Magan-Fernandez A, Blanc V, Revelles L, O'Valle F, Pozo, E, León R et al. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2018; 31 (5): 597-602.
  7. Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. Inflammation and preterm birth. *J of Leukocyte Biology.* 2016; (99): 67-78.
  8. Romero R, Key SK, Fisher SJ. Preterm labor: One síndrome, many causes. *Science.* 2014; (345): 760-765.
  9. Ruiz MD, Garcia J. Fisiología del comienzo del parto. *Clases de residentes UGC Ginecología y Obstetricia HUVN.* 2007.
  10. Smith R. Parturition. *N Engl J Med.* 2007; (356): 271-83.
  11. Boyle AK, Rinaldi SF, Norma JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *Journal of Reproductive Immunology.* 2017; (119): 65-65
  12. Iams JD. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med.* 2014; (370): 254-261.
  13. Manuck TA. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problema. *Seminars in perinatology.* 2017. (41): 511-518.
  14. Espinoza J. Fisiopatología del síndrome de parto pretérmino. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2008; (54): 15-21.
  15. Ion R, Lopez A. Smoking and preterm birth. *Reproductive Sciences.* 2015; 22 (8): 918-926.
  16. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010; (365):529-35.
  17. Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatol Med.* 2016; 21 (2): 106-112.

18. Van Vliet EO, Askie LA, Mol BWJ, Oudijk MA. Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 129 (2): 327-336.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preterm labour. Practice Bulletin No. 171. 2016; (128): 155-164