



ARTÍCULO REVISIÓN

Principales trastornos de la organización cerebral en neonatos prematuros

Main Disorders of Cerebral Organization in Preterm Neonates

Principais distúrbios da organização cerebral em neonatos prematuros

Carlos Enrique Piña-Borrego¹  ¹Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital General "Donato G. Alarcón", Ciudad de Acapulco, México.**Recibido:** 08 de febrero de 2025**Aceptado:** 24 de julio de 2025**Publicado:** 02 de diciembre de 2025

Citar como: Piña-Borrego CE. Principales trastornos de la organización cerebral en neonatos prematuros. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2025 [citado: fecha de acceso]; 29(2025): e6673. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6673>

RESUMEN

Introducción: el desarrollo del sistema nervioso central en neonatos prematuros es un proceso complejo, abarcando desde la inducción del neuroectodermo hasta la mielinización. Factores genéticos y ambientales influyen en este desarrollo, y cualquier perturbación puede llevar a trastornos de la organización cerebral.

Objetivo: actualizar el estado del arte sobre los principales trastornos de la organización cerebral en neonatos prematuros.

Métodos: se realizó una revisión documental, seleccionando 30 estudios relevantes de bases de datos como Medline, Biblioteca Virtual de Salud, SciELO y libros digitales, además de utilizar el motor de búsqueda Google Académico. Los estudios, publicados entre 1999 y 2024, abordaron específicamente los trastornos de la organización cerebral en neonatos prematuros.

Resultados: los trastornos de la organización cerebral incluyen afecciones como encefalopatía de la prematuridad, discapacidad intelectual idiopática, trastornos del espectro autista, displasia cortical focal, lisencefalia y polimicrogiria, entre otros. Los neonatos pretérminos tienen mayor riesgo de desarrollar estos trastornos debido a la inmadurez de su sistema nervioso. Se han desarrollado diversas estrategias de neuroprotección.

Conclusiones: los neonatos prematuros están en riesgo de diversos trastornos neurológicos debido a la inmadurez cerebral al nacer. Una atención integral y multidisciplinaria es crucial para mejorar el manejo y las perspectivas de estos pacientes. Es esencial una intervención temprana y adecuada para minimizar las secuelas del neurodesarrollo. Las estrategias de neuroprotección son cruciales para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: Cerebro; Enfermedades del Sistema Nervioso; Recién Nacido Prematuro; Trastornos del Neurodesarrollo.

ABSTRACT

Introduction: central nervous system development in preterm neonates is a complex process, ranging from neuroectodermal induction to myelination. Both genetic and environmental factors influence this development, and any disruption may lead to disorders of cerebral organization.

Objective: to provide an updated overview of the main disorders of cerebral organization in preterm neonates.

Methods: a documentary review was conducted, selecting 30 relevant studies from databases including Medline, Virtual Health Library, SciELO, digital books, and Google Scholar. The selected publications, spanning from 1999 to 2024, specifically addressed cerebral organization disorders in preterm neonates.

Results: cerebral organization disorders include conditions such as encephalopathy of prematurity, idiopathic intellectual disability, autism spectrum disorders, focal cortical dysplasia, lissencephaly, and polymicrogyria, among others. Preterm neonates are at higher risk of developing these disorders due to central nervous system immaturity at birth. Various neuroprotective strategies have been developed.

Conclusions: preterm neonates are at significant risk of diverse neurological disorders due to cerebral immaturity at birth. Comprehensive, multidisciplinary care is essential to improve management and long-term outcomes. Early and appropriate intervention is crucial to minimize neurodevelopmental sequelae, and neuroprotective strategies are vital to enhancing these patients' quality of life.

Keywords: Cerebrum; Nervous System Diseases; Infant, Premature; Neurodevelopmental Disorders.

RESUMO

Introdução: o desenvolvimento do sistema nervoso central em neonatos prematuros é um processo complexo, abrangendo desde a indução do neuroectoderma até a mielinização. Fatores genéticos e ambientais influenciam esse desenvolvimento, e qualquer perturbação pode levar a distúrbios da organização cerebral.

Objetivo: atualizar o estado da arte sobre os principais distúrbios da organização cerebral em neonatos prematuros.

Métodos: foi realizada uma revisão documental, selecionando 30 estudos relevantes de bases de dados como Medline, Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO e livros digitais, além da utilização do motor de busca Google Acadêmico. Os estudos, publicados entre 1999 e 2024, abordaram especificamente os distúrbios da organização cerebral em neonatos prematuros.

Resultados: os distúrbios da organização cerebral incluem condições como encefalopatia da prematuridade, deficiência intelectual idiopática, transtornos do espectro autista, displasia cortical focal, lisencefalia e polimicrogiria, entre outros. Os neonatos pré-termo apresentam maior risco de desenvolver esses distúrbios devido à imaturidade de seu sistema nervoso. Diversas estratégias de neuroproteção têm sido desenvolvidas.

Conclusões: os neonatos prematuros estão em risco de diversos distúrbios neurológicos devido à imaturidade cerebral ao nascer. Uma atenção integral e multidisciplinar é crucial para melhorar o manejo e as perspectivas desses pacientes. É essencial uma intervenção precoce e adequada para minimizar as sequelas do neurodesenvolvimento. As estratégias de neuroproteção são fundamentais para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Cérebro; Doenças do Sistema Nervoso; Recém-Nascido Prematuro; Transtornos do Neurodesenvolvimento.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo normal del sistema nervioso central comprende varias etapas esenciales, como la inducción del neuroectodermo, la neurulación, la proliferación y migración neuronal, la apoptosis, la neurogénesis y eliminación del exceso de neuronas, la sinaptogénesis, la estabilización y eliminación de sinapsis, la gliogénesis y la mielinización. Estos procesos están controlados por genes específicos que regulan la formación del tubo neural, la división celular neuronal, el tamaño y la forma de las neuronas, la muerte celular programada, las interacciones neurogliales y la estabilización sináptica.⁽¹⁾

Los principales eventos en el desarrollo cerebral humano tienen picos de ocurrencia temporal definidos. La neurulación primaria ocurre entre la tercera y la cuarta semanas de gestación (SG), el desarrollo prosencéfálico del segundo al tercer mes de gestación (MG), la proliferación neuronal del tercero al cuarto MG, la migración neuronal del tercero al quinto MG, la organización cerebral del quinto MG hasta varios años después del parto, y la mielinización desde el nacimiento hasta años después.⁽²⁾

El neurodesarrollo, la cognición y la conducta son procesos biológicos complejos que tienen un componente genético predeterminado y, al mismo tiempo, son altamente influenciados por el ambiente. Los factores genéticos y ambientales interactúan entre sí, modulándose mutuamente de forma dinámica. En la interfaz entre ambos, los mecanismos epigenéticos regulan la expresión génica en función de las condiciones externas e internas del organismo, de la etapa del desarrollo, del tejido y tipo celular.⁽³⁾

Entre las principales características de la organización del desarrollo cerebral se incluyen: el establecimiento y la diferenciación de las neuronas de la subplaca; la alineación, orientación y estratificación adecuadas de las neuronas corticales (laminación); el desarrollo de circunvoluciones; la elaboración de ramificaciones dendríticas y axónicas; el establecimiento de contactos sinápticos; la muerte celular y eliminación selectiva de procesos neuronales y sinapsis; y la proliferación y diferenciación de la glía. Estos eventos son de particular importancia porque establecen el circuito complejo que distingue al cerebro humano y preparan el escenario para el evento de desarrollo final, la mielinización.⁽⁴⁾

Las interacciones genéticas y ambientales comienzan desde la concepción, influyendo en la triada madre-placenta-feto, los neonatos y los niños, con efectos a corto y largo plazo en el desarrollo cerebral. Es más probable que la neuroplasticidad del desarrollo a lo largo de la vida ocurra durante los períodos críticos y sensibles de maduración cerebral en los primeros mil días de vida. Las interacciones desadaptativas de la triada madre-placenta-feto perjudican las poblaciones neuronales y gliales progenitoras dentro de las estructuras cerebrales embrionarias y fetales transitorias, a través de procesos como la activación inmunitaria materna. Las lesiones cerebrales fetales destructivas más adelante en el embarazo resultan de síndromes placentarios isquémicos asociados con grandes síndromes obstétricos.⁽⁵⁾

Diversas afecciones resultan de perturbaciones en la secuencia de eventos que involucran la organización cerebral, constituyendo los neonatos prematuros un grupo de alto riesgo. La patología neuronal de la subplaca se ha implicado en múltiples trastornos, incluyendo la encefalopatía de la prematuridad. Las anomalías en el desarrollo de las circunvoluciones y/o lóbulos individuales (giro) se observan en la discapacidad intelectual idiopática y el trastorno del espectro autista. El deterioro en el desarrollo axonal ocurre en múltiples afecciones pediátricas del sistema nervioso central y periférico, conllevando un amplio espectro de discapacidades clínicas.⁽⁴⁾

La prematuridad afecta a 15 millones de recién nacidos anualmente a nivel global. Es la principal causa de mortalidad en niños menores de 5 años y responsable de un millón de muertes cada año. Globalmente, entre los sobrevivientes, el nacimiento pretérmino es la mayor causa de discapacidad ajustada por años de vida debido al daño neurológico y las secuelas del neurodesarrollo.⁽⁶⁾

Considerando esta problemática y las implicaciones futuras para el desarrollo del individuo, la familia y la sociedad, así como el reto que representa para los sistemas de salud, el presente trabajo tiene como objetivo actualizar el estado del arte sobre los principales trastornos de la organización cerebral en neonatos prematuros.

MÉTODOS

Se realizó una revisión documental exhaustiva. Se localizaron y seleccionaron estudios relevantes en bases de datos electrónicas como Medline, la Biblioteca Virtual de Salud, SciELO y en libros y capítulos de libros digitales, además de utilizar el motor de búsqueda Google Académico. Para la búsqueda, se emplearon términos como desarrollo cerebral fetal, neurodesarrollo y trastornos de la organización cerebral. Se encontraron 89 trabajos publicados durante el período 1999-2024 sobre temáticas afines en español, inglés, francés y portugués. De estos, se eligieron 30 estudios que abordaban de forma específica los principales trastornos de la organización cerebral en neonatos prematuros, basándose en criterios de relevancia, calidad y enfoque específico en los temas de interés.

DESARROLLO

Fases del desarrollo cerebral

Las principales fases del desarrollo cerebral pueden resumirse de la siguiente manera: inducción del neuroectodermo, formación del tubo neural, seguido por el telencéfalo, neurogénesis (producción de neuronas germinales y posteriormente de neuronas maduras), migración neuronal, muerte neuronal programada, generación de neuritas (axones y dendritas), eliminación de neuritas superfluas, sinaptogénesis, eliminación y estabilización selectiva de las sinapsis, angiogénesis, gliogénesis (producción de astrocitos y oligodendroctos) y mielinización.⁽⁷⁾

Se sintetizan los períodos de desarrollo del sistema nervioso en cuatro grupos:

- Proliferación (de la primera a la séptima semana gestacional [SG]);
- Migración (de la octava a la decimoquinta SG);
- Diferenciación (de la decimosexta a la vigesimosexta SG)
- Maduración (de la vigesimoséptima SG a la adultez).⁽¹⁾

La arquitectura general del cerebro humano se logra durante los primeros seis meses de vida fetal, impulsada por fuertes influencias genéticas. El peso relativo de estas influencias genéticas disminuye durante el tercer trimestre de la gestación, y cobran especial importancia los factores ambientales, los cuales influyen significativamente en las últimas fases del desarrollo cerebral prenatal y posnatal temprano. Por lo tanto, el desarrollo del cerebro humano es un proceso altamente complejo y orquestado, que establece el marco para la cognición, el comportamiento y las emociones para el resto de la vida.⁽⁸⁾ Se supone, además, la participación de mecanismos epigenéticos durante el proceso. La perturbación del progreso de cualquiera de las fases del desarrollo cerebral conduce al retraso en el crecimiento cerebral y/o a malformaciones cerebrales.⁽⁷⁾

Durante el tercer trimestre de la gestación, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga aumentan de forma sustancial en la circulación fetal, observándose un proceso de "biomagnificación" en el cerebro fetal. Una disponibilidad reducida de ácido araquidónico puede generar, entre otros problemas, alteraciones del desarrollo cerebral, como menor proliferación neuronal, así como atrofia de la corteza cerebral y del hipocampo.⁽⁹⁾

El cerebro del recién nacido prematuro y del recién nacido a término se está desarrollando activamente. Algunos de los pasos clave tienen lugar durante el tercer trimestre, como el final de la migración neuronal, la muerte celular programada, la generación de los axones y las dendritas, y el primer ciclo de la sinaptogénesis.⁽⁷⁾

A partir del quinto mes de gestación, el ritmo de organización del cerebro es acelerado, y este proceso se extiende por varios años después del nacimiento. Durante este período, se produce un gran aumento del número de prolongaciones de las neuronas (dendritas) y sus pequeñas ramificaciones (arborización dendrítica), se forman numerosas conexiones entre las terminaciones nerviosas (sinapsis), todas las células y sus prolongaciones se disponen en capas y se orientan (citoarquitectura), también ocurre la muerte celular programada (apoptosis), la diferenciación y la especialización celular. Estos procesos transcurren bajo la influencia de factores neurotróficos y de su interacción con influencias externas.⁽⁴⁾ Los neonatos preterminos nacen en un período de activa organización cerebral, lo cual los hace vulnerables a diversos trastornos relacionados con el proceso.

Trastornos de la organización cerebral

Los trastornos de la organización cerebral se dividen en siete grupos: Trastornos de las neuronas subcorticales, trastornos de la laminación, trastornos de la girificación, trastornos de las dendritas y de la sinaptogénesis, trastornos del crecimiento axonal, trastornos de la proliferación y la diferenciación glial y trastornos de múltiples eventos organizacionales delineados *in vivo* (factores relacionados con la prematuridad), factores nutricionales y experienciales.⁽⁴⁾ Como se detallará en las líneas que siguen, varias de estas entidades involucran más de un evento de la organización cerebral.

Trastornos de las neuronas subcorticales

Entre los trastornos de las neuronas subcorticales se señalan la encefalopatía de la prematuridad, la epilepsia, el autismo y la esquizofrenia.⁽⁴⁾ De este grupo solo se abordará encefalopatía de la prematuridad. La encefalopatía de la prematuridad es una entidad nosológica multicausal, que abarca un grupo de trastornos del neurodesarrollo, así como hallazgos anatomo-patológicos y neuroimagenológicos asociados al nacimiento prematuro, y en cuyo origen parecen tener importancia no solo los trastornos destructivos, sino también los relacionados con el desarrollo cerebral. Tiene un sustrato de base, la afectación del desarrollo del cerebro inmaduro, asociada al nacimiento prematuro, donde el daño cerebral se extiende más allá del período neonatal, por lo que debe ser considerada una condición de salud y no una discapacidad.⁽¹⁰⁾

Las características neuropatológicas de la encefalopatía de la prematuridad se dividen en dos grandes grupos: el Grupo I, que consiste en la lesión de la sustancia blanca y se expresa como una leucomalacia periventricular (LPV), caracterizada por necrosis de la sustancia blanca focal, gliosis difusa y activación de la microglía; además, incluye la pérdida aguda y difusa de preoligodendrocitos (pre-OLs), expresión de marcadores de estrés oxidativo y nitrativo en pre-OLs, reposición de pre-OLs y detención de su maduración, y el incremento de aminoácidos excitatorios transportadores, astrocitos inmunopositivos y sintetasa de óxido nítrico inducible en astrocitos y microglías inmunopositivos. El Grupo II comprende la lesión de la sustancia gris, caracterizada por pérdida neuronal y/o gliosis en sitios de la sustancia gris en combinaciones variables como el tálamo, ganglios basales, hipocampo y núcleo dentado cerebelar; déficit de neuronas intersticiales y disminución de las neuronas GABAérgicas en la sustancia blanca cerebral, así como lesiones axonales periventriculares difusas o focales.⁽¹¹⁾

Se hace cada vez más evidente que la encefalopatía de la prematuridad también implica procesos dismadurativos que afectan no solo a los blancos de desarrollo de la materia blanca cerebral, sino también, a la maduración de la materia gris cerebral. Este enfoque ampliado ha sido impulsado en parte por el amplio espectro de presentaciones clínicas en los prematuros modernos supervivientes, que no pueden explicarse únicamente por la lesión de la sustancia blanca. En la patogenia de la lesión de la sustancia blanca cerebral en la encefalopatía de la prematuridad, existen un grupo de factores que están en estrecha interrelación: factores anatómicos y fisiológicos vasculares periventriculares; la isquemia cerebral; la alteración de la autorregulación cerebrovascular y la circulación cerebral pasiva a la presión, y no menos importante, la infección e inflamación, así como, la relación potenciadora de la infección, la inflamación y la isquemia.⁽¹²⁾

Los recién nacidos prematuros con lesiones en la sustancia blanca periventricular pueden presentar destrucción de las neuronas de la subplaca, una estructura temporal durante el desarrollo cerebral que aparece alrededor de la décima SG, que constituyen una «zona de espera» para los axones talamocorticales antes de que estos últimos invadan la placa neocortical para alcanzar la capa cortical IV, necesaria para la captación adecuada de los aferentes talamocorticales. Esto podría contribuir a las anomalías de la conexión talamocortical que se han demostrado recientemente en lactantes prematuros mediante resonancia magnética, así como a los trastornos cognitivos y/o motores relacionados.⁽⁷⁾

Los principales contextos clínicos de la encefalopatía de la prematuridad se dividen en dos grupos: el primero, relacionado con hipoxia e isquemia, incluye acidosis metabólica fetal, insuficiencia respiratoria secundaria a síndrome de dificultad respiratoria grave e insuficiencia cardíaca o hipotensión o ambas, enfermedad respiratoria grave, episodios de apnea recurrentes, gran persistencia del ductus arterioso, enfermedad cardíaca congénita y sepsis. El segundo grupo está asociado con inflamación sistémica e incluye infección intrauterina materna, sepsis neonatal y enterocolitis necrosante.⁽¹³⁾

En la práctica clínica, es habitual que los neonatólogos se centren en la solución de los múltiples y graves problemas individuales que afectan a los neonatos pretérminos y, con frecuencia, no se haga una valoración integral del paciente, que incluya el daño neurológico primario o secundario a las morbilidades que enfrentan o a los procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios para su supervivencia.

Trastornos de la laminación

La laminación se define como el logro de la alineación, orientación y estratificación adecuadas de las neuronas corticales. Muchas malformaciones del desarrollo cortical subyacente, como la epilepsia, la parálisis cerebral, la discapacidad intelectual global y los trastornos neuropsiquiátricos presentan un patrón laminar aberrante. Entre estos trastornos se incluyen: la displasia focal cortical, la lisencefalia y la polimicrogiria.⁽⁴⁾

Las displasias focales corticales se caracterizan por una alteración en la laminación cortical en una zona muy delimitada de la corteza. La resonancia magnética cerebral de alta resolución, en ocasiones, muestra una de estas áreas en pacientes con epilepsia farmacorresistente.⁽¹⁴⁾

Actualmente, la Liga Internacional Contra la Epilepsia clasifica la displasia focal cortical en tres tipos, y estos a su vez en subtipos: el Tipo I, caracterizado por dislaminación y organización interrumpida de la arquitectura tisular, con neuronas y células gliales morfológicamente normales, incluye las alteraciones radiales (Ia), la laminación horizontal defectuosa (Ib) y la combinación de las anteriores (Ic); el Tipo II, caracterizado por neuronas megalocíticas displásicas mezcladas con neuronas normales, incluye las neuronas dismórficas (IIa) y la presencia de neuronas dismórficas y células en globo (IIb); y el Tipo III, similar al Tipo I pero adyacente a otra lesión, incluye la esclerosis del hipocampo (IIIa), tumor glial (IIIb), malformaciones vasculares (IIIc) y otra lesión adquirida (IIId).⁽¹⁵⁾

El espectro de manifestaciones clínicas de la displasia focal cortical es amplio e incluye antecedentes de convulsiones febriles y epilepsia refractaria a fármacos manifestada por crisis desde focales a generalizadas: crisis tónicas, crisis de ausencia, crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis mioclónicas y crisis clónicas. Además, pueden presentar deterioro cognitivo y trastornos psiquiátricos. Una minoría de los pacientes son asintomáticos. En la resonancia magnética, las características de displasia focal cortical incluyen aumento del grosor cortical, unión de la sustancia gris y blanca borrosa, el signo de transmanto y/o un patrón de giro/surco anormal.⁽¹⁶⁾

Los neonatos prematuros tienen un mayor riesgo de desarrollar displasia focal cortical debido a la inmadurez de su sistema nervioso en el momento del nacimiento. En la lisencefalia, se observa un engrosamiento cortical y anomalías en los giros cerebrales, que varían de agiria (sin giros) a paquigiria (giros anormalmente gruesos). Se clasifica en tipo 1 (lisencefalia clásica) y tipo 2 (cobblestone), aunque la tipo 2 se excluye debido a su diferente fisiopatología. La clasificación actual se basa en la gravedad, el engrosamiento cortical, el gradiente de la alteración giral y la asociación con otras malformaciones. Clínicamente, hay dos formas de lisencefalia: completa (convulsiones y retraso madurativo) e incompleta (hipotonía, microcefalia o dismorfias faciales). Las convulsiones comienzan desde el primer mes en neonatos y pueden ser espasmos epilépticos, mioclónias o crisis tónicas. Los genes más estudiados asociados a la lisencefalia son LIS1, RELN y DCX.⁽¹⁷⁾

La polimicrogiria se caracteriza por un aumento de circunvoluciones pequeñas separadas por un surco superficial engrosado.⁽¹⁵⁾ Es una de las malformaciones corticales más comunes, resultado de alteraciones embriológicas y genéticas. La polimicrogiria afecta a la corteza cerebral, una estructura crucial para las funciones sensorial, motora y cognitiva. Entre las causas genéticas, destaca la mutación en el gen GRIN1, que codifica la proteína GluN1, parte del receptor NMDA, fundamental para la neuroplasticidad.⁽¹⁸⁾ El cuadro clínico depende de la extensión de la displasia cortical y de la causa subyacente, caracterizándose por retraso en el desarrollo de moderado a grave y disfunción motora significativa. A menudo se observa hemiparesia o tetraparesia. La aparición de epilepsia refractaria al tratamiento, con convulsiones complejas parciales o convulsiones múltiples generalizadas, puede retrasarse más allá del período neonatal.⁽¹⁹⁾

Anomalías de la girificación

Las anormalidades de la girificación en la corteza cerebral están asociadas con malformaciones genéticas y adquiridas variadas, que incluyen paquigiria, la lisencefalia y la polimicrogiria. Otras anomalías girales incluyen el maldesarrollo de giros individuales y lobulares, resultando, por ejemplo, en un giro temporal superior grande en el síndrome de Down.⁽⁴⁾ Se hará referencia a la paquigiria, porque anteriormente se mencionó la lisencefalia y la polimicrogiria.

La paquigiria es una malformación caracterizada por el aspecto liso de la corteza cerebral a consecuencia de la localización anormal de las neuronas en desarrollo durante la corticogénesis. Existe ausencia de los surcos normales, circunvoluciones y giros de la superficie cerebral (agiria), o presencia de pocos y menos pronunciados giros (paquigiria). Hay una disminución del número de capas corticales, típicamente cuatro en lugar de seis, lo que da lugar a un engrosamiento de la corteza y disminución de la sustancia blanca, una relación inversa a la normal relación entre la sustancia blanca y la corteza cerebral.⁽¹⁷⁾

En su cuadro clínico, la deambulación se presenta después de los tres años. Los pacientes logran el control de esfínteres y desarrollan un lenguaje elemental a base de palabras sueltas con las que comunican sus necesidades básicas. El tono muscular está aumentado de forma global, pero no desarrollarán tantas contracturas musculares. Presentan mirada alerta, microcefalia y epilepsia, que puede ser de muy difícil control, con crisis generalizadas atónicas o mioclónicas, o en ocasiones, de tipo parcial complejo.⁽²⁰⁾

Condiciones como la lisencefalia, la polimicrogiria y la paquigiria están relacionadas con la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros tienen un mayor riesgo de desarrollar malformaciones cerebrales debido a la inmadurez de su sistema nervioso.

Como se ha mencionado, la mayoría de estas entidades pueden manifestarse en la práctica clínica como epilepsia farmacorresistente y, aunque es difícil determinar su etiología exacta, un enfoque exhaustivo y multidisciplinario puede aumentar las probabilidades de encontrar la causa y mejorar el manejo de la condición.

Trastornos de las dendritas y de la sinaptogénesis

Entre los trastornos de las dendritas y de la sinaptogénesis se encuentran la discapacidad intelectual idiopática, con o sin convulsiones, los trastornos del espectro autista, el síndrome de Rett, el síndrome X frágil y el síndrome de Down.⁽⁴⁾ En este artículo se hará referencia a los dos primeros: la discapacidad intelectual idiopática y los trastornos del espectro autista.

La discapacidad intelectual idiopática se refiere a un grupo de trastornos que comparten la presencia de déficits de la función adaptativa e intelectual, así como su aparición a una edad previa a la madurez, e incluye una alteración significativa de la función intelectual general (razonamiento, aprendizaje o resolución de problemas), de las habilidades sociales y de la conducta adaptativa.⁽²¹⁾ La mayor parte de esta discapacidad afecta a lactantes sin morbilidades neonatales importantes.

Los datos clínicos sugieren que esta discapacidad, categorizada en gran medida bajo el término "déficits cognitivos", involucra funciones de la corteza cerebral. Los datos de imagen recientes avalan que la afectación fundamental es la alteración de la maduración de la corteza cerebral, principalmente de las neuronas corticales cerebrales. Los datos anatómicos de larga data y los datos de imagen recientes indican que la maduración de las neuronas corticales cerebrales es especialmente exuberante durante las últimas semanas de gestación. El período correspondiente al recién nacido prematuro tardío es uno de eventos de desarrollo especialmente rápidos que involucran a la corteza cerebral. El deterioro de la maduración de la corteza cerebral en el recién nacido prematuro tardío es un nuevo ejemplo de dismaduración neuronal primaria, previamente identificada por estudios experimentales y clínicos en lactantes muy prematuros y extremadamente prematuros.⁽²²⁾

Aunque la prematuridad puede constituir un factor de riesgo para la discapacidad intelectual en general, su relación específica con la discapacidad intelectual idiopática es más compleja y puede depender de múltiples factores.

El trastorno del espectro autista es un desorden neurobiológico que aparece en la primera infancia. Las características clave son el deterioro de la comunicación social y la interacción social acompañadas de comportamientos restringidos y repetitivos. Se cree que su etiología es el resultado de una interrupción en la conectividad neuronal y se ve afectada principalmente por las variaciones genéticas que afectan el desarrollo cerebral temprano. Los modelos animales y los estudios de individuos con trastorno del espectro autista indican cambios en el volumen cerebral y la densidad de las células neurales en el sistema límbico, el cerebelo y las regiones frontotemporales.⁽²³⁾ La prematuridad ha sido identificada como uno de sus principales factores de riesgo.⁽²⁴⁾

Se hace necesario que los equipos de salud, la familia y las instituciones educacionales estén atentos a las señales tempranas del autismo en los niños prematuros para intervenir oportunamente.

Lesión axonal

La lesión axonal podría ser un evento primario en la lesión de la sustancia blanca cerebral, y la alteración axonal es fácilmente evidente en áreas de necrosis focal. Sin embargo, los axones premielinizantes en la sustancia blanca cerebral del niño prematuro se están desarrollando rápidamente y probablemente sean especialmente vulnerables a las lesiones, incluso en áreas alejadas de los focos de necrosis. Se ha detectado degeneración axonal en el componente difuso y más extendido de la LPV mediante inmunomarcaje. No está claro si es una lesión primaria o un efecto secundario. Si fuera una lesión primaria, los efectos secundarios esperados en el desarrollo serían tanto la hipomielinización (debido a la falla de la envoltura axonal por pre-OL y, por lo tanto, la pérdida de interacciones tróficas axónicas/oligodendrogliales) como la disminución de los volúmenes corticales y talámicos/ganglios basales (a través de efectos anterógrados y retrógrados) observados en los prematuros sobrevivientes.⁽¹¹⁾

Anteriormente ya se hizo referencia a la encefalopatía de la prematuridad en sus aspectos neuropatológicos, fisiopatológicos y clínicos, y la lesión axonal forma parte de esa condición.

El patrón espaciotemporal del desarrollo de la conectividad indica que las alteraciones sensoriomotoras y conductuales se desarrollan durante los primeros períodos de la prematuridad, debido a que las vías talamocorticales y límbicas se desarrollan antes, con una ventana de vulnerabilidad en las primeras edades de la prematuridad. En contraste, el deterioro cognitivo significativo puede ser principalmente consecuencia del daño en la conectividad corticocortical asociativa que ocurre durante las últimas etapas de la prematuridad. Es crucial que las investigaciones futuras integren imágenes por resonancia magnética, parámetros neuroanatómicos y datos genómicos para un diagnóstico temprano, la predicción de déficits, la determinación del momento adecuado para la rehabilitación temprana y el seguimiento longitudinal de los niños nacidos prematuramente. Estos enfoques integrados avanzarán en el concepto de trastornos de la "conectividad", como la parálisis cerebral, la esquizofrenia y el autismo.⁽²⁵⁾

Se trata de un área que requiere de avances tecnológicos importantes para lograr una adecuada precisión diagnóstica y de esa manera iniciar oportunamente la rehabilitación efectiva de los pacientes.

Trastornos de la proliferación y diferenciación glial

La glía es fundamental para el desarrollo del cerebro, y el descarrilamiento de estos procesos normales y su "activación inmunitaria" causa lesiones cerebrales en el recién nacido prematuro.⁽²⁶⁾

La principal lesión no hemorrágica de la sustancia blanca en los recién nacidos prematuros es la LPV, que incluye lesiones necróticas quísticas o no quísticas de tamaños variables, rodeadas de gliosis de la sustancia blanca difusa y reacción microglial. Estas lesiones, típicamente presentes en las regiones periventriculares, también se encuentran en otras áreas como la cápsula interna y el cuerpo calloso. Además, se observa con frecuencia gliosis de la sustancia blanca difusa y reacción microglial sin necrosis focal. La pérdida neuronal en la corteza cerebral, el hipocampo y las estructuras nucleares profundas es común en casos de LPV. En la lesión de la sustancia blanca no quística, hay una reducción de interneuronas con maduración tardía. En el componente difuso, los preoligodendrocitos se degeneran, proliferan, pero no maduran, resultando en hipomielinización con gliosis y microgliosis. La vulnerabilidad de los axones y neuronas de la subplaca, asociada con la gliosis y la reacción microglial, puede influir en el desarrollo anormal de la corteza y el tálamo.⁽²⁷⁾

Los datos de laboratorio apoyan la hipótesis de que la microglía desempeña un papel importante en el origen de estas lesiones. Los experimentos demuestran que, durante el desarrollo cerebral, estas células participan de manera significativa en los fenómenos fisiológicos de la remodelación sináptica y neurítica. Se desconoce la manera en la que el síndrome de respuesta inflamatoria fetal, que induce la activación de la microglía, influye en estos fenómenos propios del desarrollo.⁽⁷⁾

En niños prematuros, la presentación clínica es variada, dependiendo de la gravedad y la ubicación de las lesiones cerebrales. Algunas de las manifestaciones más comunes incluyen alteraciones en la cognición, el desarrollo motor, el deterioro neurosensorial y el lenguaje.⁽²⁷⁾

Se requieren estudios más profundos que permitan aclarar estos aspectos de la patología microglial, donde los niños prematuros podrían ser afectados de manera considerable. Estos trastornos pueden tener un impacto significativo en el desarrollo y la calidad de vida del niño, por lo que es importante un seguimiento y tratamiento adecuados.

Alteraciones en la mielinización

Las alteraciones en la mielinización son uno de los rasgos básicos de la lesión de la sustancia blanca crónica. La mielinización comienza en el cerebro prematuro y normalmente evoluciona en secuencias bien definidas que continúan durante años tras el nacimiento. El papel central de la mielina es recubrir los axones para asegurar una conducción nerviosa óptima por todo el sistema nervioso central. Las vainas de mielina son también estructuras dinámicas que contribuyen de manera importante al aprendizaje y la memoria, ya que la remodelación del grosor de las vainas de mielina mejora o empeora la fuerza relativa de la conducción nerviosa. La plasticidad adaptativa de la mielina supone un mecanismo por el que el sistema nervioso puede reforzar o debilitar el flujo de información a lo largo de vías que compiten para optimizar el nuevo aprendizaje.⁽²⁸⁾

Para conceptualizar los trastornos de la mielinización, se deben considerar tres mecanismos principales: el desarrollo detenido o anormal de los precursores de los oligodendrocitos, impidiendo la formación de oligodendrocitos maduros productores de la proteína básica de la mielina; la disfunción oligodendroglial que conduce a la degradación de la mielina; y los trastornos axónicos primarios que causan señalización aberrante e interacciones tróficas deterioradas con oligodendrocitos en desarrollo, resultando en una mielinización deteriorada, mantenimiento de la mielina o ambos. Existe un deterioro aparente de la mielinización en una amplia variedad de trastornos; sin embargo, solo en un grupo de entidades, el deterioro de la mielinización es la alteración neuropatológica dominante, como la hipoplasia de la sustancia blanca cerebral, los factores relacionados con la prematuridad, factores nutricionales (desnutrición, lactancia materna, deficiencia de hierro, deficiencia de zinc) y factores

experienciales.⁽²⁹⁾ En este trabajo, solo se abordarán los factores relacionados con la prematuridad.

La definición de los nuevos papeles de la mielina subraya el impacto potencial que la lesión de la sustancia blanca puede tener en la alteración de las secuencias y el momento de la mielinización durante un período crítico en el desarrollo cerebral de los prematuros. Este proceso incluye múltiples fases de maduración y actividad celular, que coinciden con tandas secuenciales de la neurogenia tardía, la gliogénesis, la maduración glial y neuronal, la sinaptogénesis y la mielinización. Es probable que la mielinización aberrante afecte tanto a la sustancia gris como a la sustancia blanca, causando alteraciones duraderas en el establecimiento final de las redes neurales y su conectividad, las cuales son fundamentales para el funcionamiento normal del cerebro.⁽²⁹⁾

Los recién nacidos prematuros sobreviven con una combinación de discapacidades motoras, cognitivas y conductuales que parecen estar relacionadas con un amplio abanico de lesiones, que van desde formas graves de lesión, relativamente poco frecuentes, hasta lesiones más moderadas que se acompañan de alteraciones diseminadas de la maduración celular.^(6,28) Las alteraciones de la mielinización en neonatos preterminos contribuyen, de forma significativa, al desarrollo de estas discapacidades.

Estrategias de neuroprotección para el recién nacido pretermino

Finalmente se repasarán las principales estrategias de neuroprotección propuestas y las nuevas líneas de investigación en curso. Los enfoques actuales para la neuroprotección de los recién nacidos prematuros incluyen la administración prenatal de corticoesteroides, que reduce la muerte prematura, el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrosante. Además, el sulfato de magnesio prenatal disminuye la parálisis cerebral y mejora la función motora gruesa. El retraso en el pinzamiento del cordón umbilical superior a 30 segundos puede reducir hasta un 50 % las hemorragias intraventriculares. La cafeína no solo reduce la apnea y la necesidad de ventilación mecánica, sino que también disminuye la mortalidad o supervivencia con parálisis cerebral, déficit cognitivo, ceguera y sordera en neonatos con peso de nacimiento de 500-1250 g. Nuevos enfoques incluyen la eritropoyetina, que tiene efectos antiinflamatorios, antiexcitotóxicos, antioxidantes y antiapoptóticos, favoreciendo la neurogenia, oligodendrogenia y angiogenia. La melatonina, un potente antioxidante, se combina con radicales libres y estimula diversas enzimas antioxidantes como el glutatión, la glutatión reductasa, la peroxidasa y la superóxido dismutasa. Finalmente, la terapia con células madre se encuentra en fase de estudio. La neuroprotección ideal probablemente implicará el uso de diversas técnicas en momentos diferentes.⁽³⁰⁾

Las estrategias de neuroprotección en el neonato prematuro son cruciales para reducir el riesgo de parálisis cerebral, mejorar la función motora, y disminuir la incidencia de condiciones severas como hemorragias intraventriculares y déficit cognitivo, promoviendo un mejor desarrollo neurológico.

CONCLUSIONES

Los neonatos prematuros pueden experimentar varios trastornos de la organización cerebral debido a su inmadurez al nacer, lo cual involucra diversas áreas del desarrollo cerebral y provoca trastornos en las neuronas subcorticales, la laminación, la girificación, las dendritas y la sinaptogénesis, el crecimiento axonal, la proliferación y diferenciación glial, y múltiples eventos organizacionales delineados *in vivo*, donde los factores relacionados con la prematuridad juegan un rol fundamental. Estos trastornos pueden estar relacionados con condiciones neurológicas, genéticas o ambientales. Algunos de los principales trastornos incluyen, entre otros, la encefalopatía de la prematuridad, la displasia focal cortical, la lisencefalia, la polimicrogiria, la paquigiria, la discapacidad intelectual idiopática y los trastornos del espectro autista, los cuales pueden combinar alteraciones simultáneas en varias fases del proceso de organización cerebral. La expresión clínica de estos trastornos es diversa, afectando el desarrollo y funcionamiento del niño en diferentes áreas, tales como retardo del neurodesarrollo, dificultades motoras, dificultades en la comunicación, epilepsia, anomalías físicas, comportamientos repetitivos y dificultades en la atención. Las estrategias de neuroprotección en el neonato prematuro son cruciales para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Conflicto de interés

El autor declara que no existe ningún conflicto de interés.

Contribución de los autores

CEPB: participó en la conceptualización, investigación, redacción-borrador original, redacción revisión y edición.

Financiación

El autor no recibió financiación para el desarrollo de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gressens P, Hüppi PS. Normal and abnormal brain development. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Disease of the fetus and infant [Internet]. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p 980-1010. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/fanaroff-and-martins-neonatal-perinatal-medicine-2-volume-set/martin/978-0-323-93266-0>
2. Du Plessis AJ, Volpe JJ. Neural Tube Development. In: Volpe JJ, editor. Volpe's Neurology of the Newborn [Internet]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 3-37. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/volpes-neurology-of-the-newborn/volpe/978-0-443-10513-5>
3. Legüe M. Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2022 [citado 04/01/2025]; 33(4):347-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864022000736>

4. Haynes RL, Kinney HC, Volpe JJ. Organizational Events. In: Volpe JJ, editor. Volpe's Neurology of the Newborn [Internet]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 166-98. Disponible en: [https://books.google.com.cu/books/about/Volpe s Neurology of the Newborn E Book.html?id=25rxEAAAQBAJ&redir_esc=y](https://books.google.com.cu/books/about/Volpe_s_Neurology_of_the_Newborn_E_Book.html?id=25rxEAAAQBAJ&redir_esc=y)
5. Scher MS. The First Thousand Days: Define a Fetal/Neonatal Neurology. Front Pediatr [Internet]. 2021 [citado 04/01/2025]; 9: 1-28. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.683138/full>
6. Johnson J, Batra M. Prematurity and Stillbirth: Causes and Prevention. In: Gleason CA, Sawyer T, editors. Avery's Disease of the Newborn [Internet]. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 50-57. Disponible en: https://www.digital.avicennamch.com/updata/services/file_file/Avery%20s%20Diseases%20of%20the%20Newborn%20Eleventh%20Edition%202024.pdf
7. Fleiss B, Stolp H, Mezger V, Gressens P. Central Nervous System Development. In: Gleason CA, Sawyer T, editors. Avery's Disease of the Newborn [Internet]. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 781-86. Disponible en: <https://hal.science/hal-04043990/document>
8. Förster J, López I. Neurodesarrollo humano: un proceso de cambio continuo de un sistema abierto y sensible al contexto. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2022 [citado 04/01/2025];33(4):338-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.06.001>
9. Campoy C, Chisaguano Tonato AM, de la Garza Puentes A, Sáenz de Pipaón M, Verduci E, Koletzko B, et al. Controversia actual sobre el papel crítico de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, araquidónico (ARA) y docosahexaenoico (DHA), en el lactante. Nutr Hosp [Internet]. 2021 [citado 04/01/2025]; 38(5): 1101-12. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112021000600027
10. Robaina Castellanos GR, Riesgo Rodríguez SC. La encefalopatía de la prematuridad, una entidad nosológica en expansión. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2015 Jun [citado 04/01/2025]; 87(2): 224-40. Disponible en: <https://www.medicgraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=60078>
11. Pierson CR, Volpe JJ. Encephalopathy of Prematurity: Neuropathology. In: Volpe JJ, editor. Volpe's Neurology of the Newborn [Internet]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 506-22. Disponible en: <https://ohiostate.elsevierpure.com/en/publications/encephalopathy-of-prematurity-neuropathology/>
12. Back ST, Volpe JJ. Encephalopathy of Prematurity: Pathophysiology. In: Volpe JJ, editor. Volpe's Neurology of the Newborn [Internet]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 523-46. Disponible en: <https://ohsu.elsevierpure.com/en/publications/encephalopathy-of-prematurity-pathophysiology/>

13. Inder TE, Volpe JJ. Encephalopathy of the Preterm: Clinical Aspects. In: Volpe JJ, editor. Volpe's Neurology of the Newborn [Internet]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 547-88. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/387614024_Encephalopathy_of_the_Preterm-Clinical_Aspects
14. Trowbridge SK, Yang E, Yuskaitis CJ. Congenital Anomalies of the Central Nervous System. In: Kliegman RM, St Geme JW 3rd, editors. Nelson Textbook of Pediatrics [Internet]. 22th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 3561-83. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C2020103101X>
15. Vidaurre Herrera CA, Quiroz Rojas L. Displasia cortical focal, causa frecuente de epilepsia. Anales Radiol México [Internet]. 2021 [citado 04/01/2025]; 20: 218-24. Disponible en: https://analesderadiologiamexico.com/portadas/arm_21_20_3.pdf#page=54
16. Torres Campoverde FM, Abad Herrera EP. Caracterización de la displasia cortical focal en pacientes atendidos en el Hospital Metropolitano, 2010-2021. MetroCiencia [Internet]. 2022 Dic 30 [citado 04/01/2025]; 30(4): 22-34. Disponible en: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/486>
17. Buompadre MC. Malformaciones del desarrollo cortical: ¿qué hay de nuevo?. Medicina (B Aires) [Internet]. 2024 Nov [citado 04/01/2025]; 84(Suppl 3): 32-8. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802024000700032&lng=es
18. Hermont CB, Fernandes MEP, Fonseca TB, Araujo CNG, Santana LC, Santos DTRF, et al. Malformaciones corticales en polimicrogiria: perspectivas clínicas y genéticas para la mejora del tratamiento. Braz J Hea Rev [Internet]. 2024 Ago 19 [citado 04/01/2025]; 7(4): E72000. Disponible en: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/72000>
19. Buompadre MC. Epilepsias en las malformaciones del desarrollo cortical. Medicina (B Aires) [Internet]. 2019 Sep [citado 04/01/2025]; 79(Suppl 3):37-41. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000700010&lng=es
20. Flores-Dinorin L. Cuadro clínico de los trastornos de la migración neuroblástica. Rev Neurol [Internet]. 1999 [citado 04/01/2025]; 28(10):990-6. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.2810.98476>
21. O'Neill ME, Shapiro BK. Developmental Delay and Intellectual Disability. In: Kliegman RM, St Geme JW 3rd, editors. Nelson Textbook of Pediatrics [Internet]. 22th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 346-62. Disponible en: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/developmental-delay-and-intellectual-disability/>
22. Volpe JJ. El recién nacido prematuro tardío: corteza cerebral vulnerable y gran carga de discapacidad. J Med Neonatal Perinatal [Internet]. 2021 [citado 04/01/2025]; 15(1):1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/NPM-210803>
23. Bridgemohan CF, Weitzman CC. Autism Spectrum Disorder. In: Kliegman RM, St Geme JW 3rd, editors. Nelson Textbook of Pediatrics [Internet]. 22th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 373-83. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323883054000584>

24. Oduardo Pérez A, Rodríguez Puga R, Llanes Oduardo E, Gómez Cardoso ÁL, Núñez Rodríguez OL, Cortiñas Noy A. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos con diagnóstico de trastorno del espectro autista. Rev Hosp Psiq Habana [Internet]. 2023 [citado 04/01/2025]; 20(2). Disponible en: <https://revhph.sld.cu/index.php/hph/article/view/311>
25. Kostović I, Radoš M, Kostović-Srzentić M, Krsnik Z. Fundamentos del desarrollo de la conectividad en el cerebro fetal humano en la gestación tardía: desde las 24 semanas de edad gestacional hasta el término. J Neuropathol Exp Neurol [Internet]. 2021 [citado 04/01/2025]; 80(5):393-414. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnen/nlab024>
26. Van Steenwinckel J, Bokobza C, Laforge M, Shearer IK, Miron VE, Rua R. Key roles of glial cells in the encephalopathy of prematurity. Glia [Internet]. 2024 [citado 04/01/2025]; 72(3): 475-503. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/glia.24474>
27. Adle-Biassette H. Neurodevelopmental Sequelae of Preterm Infants: Scientific Challenges. J Neuropathol Exp Neurol [Internet]. 2021 [citado 04/01/2025]; 80(5): 390-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnen/nlab035>
28. Riddle A, Miller SP, Mezger V, Back SA. Brain Injury in the Preterm Infant. In: Gleason CA, Sawyer T, editors. Avery's Disease of the Newborn [Internet]. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 809-26. Disponible en: <https://ohsu.elsevierpure.com/en/publications/brain-injury-in-the-preterm-infant-3/>
29. Haynes RL, Kinney HC, Volpe JJ. Myelination Events. In: Volpe JJ, editor. Volpe's Neurology of the Newborn [Internet]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 199-210. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780443105135000085>
30. Juul SE, Fleiss B, McAdams RM, Gressens P. Estrategias de neuroprotección para el recién nacido. En: Gleason CA, Sawyer T, editors. Avery. Enfermedades del recién nacido [Internet]. 10.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2024 [citado 04/01/2025]. p. 910-921. Disponible en: <https://www.berri.es/pdf/AVERY.%20ENFERMEDADES%20DEL%20RECIEN%20NACIDO/9788413826837>