

TRABAJO FIN DE GRADO

Administración de Alopregnanolona como prevención de la programación fetal adversa en gestantes con estrés

Allopregnanolone administration to prevent adverse fetal
programming of pregnant women with stress

Revisión Narrativa



Universidad Autónoma de Madrid

Autora: Victoria Nieto Rodríguez

Grado de Enfermería

Junio 2020

Tutor: Ignacio Monedero Cobeta

Índice general

1. Resumen	1
2. Abstract.....	2
3. Introducción.....	3
Estrés y ansiedad durante el embarazo	3
Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal materno y cortisol	4
Consecuencias de la programación fetal	5
Implicación enfermera en el estrés materno	6
Alopregnanolona: qué es, síntesis, funciones e indicación actual.....	8
Alopregnanolona en la mujer embarazada y el feto	10
4. Justificación y objetivo.....	13
5. Metodología.....	14
Fuentes consultadas	14
Estrategia de búsqueda	14
Proceso de selección de los estudios	15
6. Resultados y discusión	18
Administración de Alopregnanolona y progesterona exógenas	18
Diferencias sexuales en la terapia con AP y progesterona	23
Efectos adversos del tratamiento con Alopregnanolona y progesterona.....	26
Influencia de la edad gestacional en el eje HPA y la administración de AP.....	29
Posibles indicaciones de Alopregnanolona	30
7. Conclusión y consideraciones finales.....	33
8. Agradecimientos.....	35
9. Bibliografía.....	36

1. Resumen

Introducción: el estrés crónico materno, sufrido durante el embarazo, altera los niveles de esteroides del cerebro fetal afectando a su desarrollo neurológico. La Alopregnanolona, neuroesteroide activo derivado de la progesterona, ejerce un papel protector fundamental para mitigar las lesiones cerebrales en la descendencia. Sin embargo, sus concentraciones adecuadas se ven afectadas ante estímulos estresantes perinatales.

Objetivo: discutir y evaluar la administración de Alopregnanolona o derivados en mujeres gestantes con niveles altos de estrés para contrarrestar los daños neurológicos ocasionado por la programación fetal, disminuir los niveles de estrés maternos y mejorar, por tanto, la percepción anímica de la embarazada.

Método: revisión narrativa a partir de una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Ciencias de la Salud como PubMed, CINAHL, Biblioteca Cochrane y Scielo.

Resultados: se seleccionaron 42 artículos en función de los criterios de inclusión y exclusión. El análisis de los contenidos se organizó a partir de cinco líneas estratégicas que diesen respuesta a los objetivos de este trabajo: administración de progesterona y Alopregnanolona como terapia en animales y humanos; la importancia de las diferencias sexuales en la administración del tratamiento; efectos adversos de la terapia; edad gestacional o etapas idóneas para comenzar la terapia e indicaciones de Alopregnanolona. Finalmente, se analiza la importancia del papel enfermero en la detección, cribado, administración y seguimiento de la terapia.

Conclusiones: la terapia con análogos de Alopregnanolona, como la Brexanolona, puede ser de gran utilidad para mejorar el estado anímico materno. Otros análogos como la Ganaxolona, y como indican estudios en animales, pueden contrarrestar los daños neurológicos derivados de concentraciones deficitarias de Alopregnanolona en el feto humano. A pesar de sus múltiples beneficios, se hacen imprescindibles un mayor número de estudios centrados en la dosificación y diferencias sexuales que alteran el mecanismo de acción del fármaco. Así se minimizarán las complicaciones y efectos adversos de la terapia.

Palabras clave: Alopregnanolona, embarazo, estrés, programación fetal, desarrollo neurológico.

2. Abstract

Introduction: maternal chronic stress during pregnancy changes the steroids levels in the fetal brain affecting their neurological development. Allopregnanolone, an active neurosteroid derived from progesterone, plays a protective fundamental role to mitigate brain injuries in the offspring. However, their normal concentrations are affected by perinatal stressors.

Objective: to discuss and evaluate Allopregnanolone or analogues administration on pregnant women with high levels of stress and counteract the neurologic damage because of the fetal programming, reduce maternal levels of stress and, therefore, enhance the psychic perception of the pregnant woman.

Methods: a review was conducted using The Health Sciences databases like PubMed, CINAHL, Cochrane Library and Scielo.

Results: a total of 42 articles were selected according to the inclusion and exclusion criteria. The analysis of the contents was organized into five categories to respond to the objectives of this work: progesterone and Allopregnanolone administration like a therapy in animals and humans; the importance of the sexual differences when administering the treatment; therapy adverse effects; gestational ages or suitable stages for starting the therapy and Allopregnanolone indications. Finally, it is analyzed the importance of the nursing role in the detection, screening, administration and therapy follow-up.

Conclusions: the analogues of Allopregnanolone therapy, like Brexanolone, can be useful to improve the psychic mood of the mother. Other analogues, like Ganaxolone, and as we can see in animal studies, could counteract the neurologic injuries derived from Allopregnanolone low concentrations in the fetus. In spite of its multiple benefits, a greater number of studies focused on dosage and sexual differences affecting action mechanisms of the drug are essential for minimizing therapy derived complications and adverse effects.

Key Words: Allopregnanolone, pregnancy, stress, fetal programming, neurological development.

3. Introducción

Estrés y ansiedad durante el embarazo

El periodo gestacional es considerado uno de los momentos vitales donde más cambios adaptativos hay que afrontar. Este periodo es, por tanto, susceptible de favorecer un aumento de los niveles de ansiedad y estrés materno a consecuencia de preocupaciones por el bienestar fetal, perturbaciones en la vida diaria, fluctuaciones en los niveles hormonales y otros cambios fisiológicos, que pueden incrementar la vulnerabilidad de sufrir alteraciones en la salud mental de la mujer (Martínez y Jácome, 2019).

La ansiedad se define, según Díaz et al. (2013) como “un estado subjetivo de incomodidad, malestar, tensión, displacer y alarma que hace que el sujeto se sienta molesto” (p.32). Es una respuesta natural al estrés. El estrés se define como un estado de tensión interna causado por cambios en el estado psicológico, físico o del entorno que requieren una adaptación a las situaciones consideradas amenazadoras (Béjar y Santiago, 2017). Este estado se manifiesta a través de preocupaciones constantes, cansancio, dificultad de concentración, desánimo, aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, sudoración, indigestión, etc., que puede actuar como detrimento en la calidad de la vida diaria de la gestante (Lima, Gonçalves y Fernandes, 2019).

En España, la prevalencia de trastornos psico-emocionales derivados del estrés y ansiedad a consecuencia del estado gravídico en el que se encuentra la mujer, alcanza cifras del 13,8%. Dentro de las principales complicaciones que puede generar la ansiedad gestacional encontramos el riesgo de ideación suicida, con una incidencia mayor al 33% en mujeres embarazadas residentes en países desarrollados (Gelaye, Kajeepeta y Williams, 2016). Estudios canadienses han comprobado que un 5% son suicidios consumados durante el embarazo y el primer año tras el parto, porcentaje inferior a los registrados en la población general en mujeres (Silva, Parrado y Oneto, 2018). Otra complicación frecuente, que afecta a un 13% de gestantes en el mundo, es la depresión general antenatal. Alcanza el 11% de afectadas en países desarrollados, siendo la segunda causa de incapacidad en mujeres (Martínez y Jácome, 2019).

Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal materno y cortisol

El estrés materno se acompaña de, además de una afectación emocional y conductual, de variaciones fisiológicas que afectan principalmente al Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y al eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HPA). El eje HPA es considerado uno de los mecanismos más importantes para entender la relación entre estrés prenatal y los resultados consecuentes en la descendencia. Como afirma Brunton (2010):

Encontramos una región con neuronas hipofisiotrópicas localizadas en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo, responsables de sintetizar la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), transformada a partir de la CRH (hormona liberadora de corticotripina) y/o AVP (arginina-vasopresina) que, a partir de estímulos estresores, viajan a través de receptores sinérgicos a la pituitaria anterior donde se libera la ACTH a la circulación general. Finalmente, esta ACTH se transforma en cortisol gracias a las células fasciculadas del cortex adrenal (p. 1199).

En función de la naturaleza del estrés al que la madre esté expuesta encontramos dos tipos de circuitos. Si el estresor es físico o fisiológico, pongamos de ejemplo un proceso infeccioso, el impulso viajaría desde el núcleo del tracto solitario presente en el tallo cerebral, de forma rápida, a través de los nervios vago y glossofaríngeo hasta el PVN, con impulsos noradrenérgicos (Brunton, 2010). Por el contrario, si se trata de un estresor psicológico o emocional, son varios procesos multisinápticos los responsables de activar la respuesta del eje HPA y la consecuente liberación de cortisol. En este caso las áreas más sensibles a este glucocorticoide son las responsables de ejecutar funciones como la regulación emocional, atención, memoria y miedo; estructuras cerebrales como el cortex prefrontal, hipocampo y amígdala (Beijers, Buitelaar, Weerth, 2014).

Los glucocorticoides, además de ser responsables de las acciones cerebrales que favorecen el correcto funcionamiento de los procesos cognitivos y comportamentales, poseen funciones sistémicas. Estas incluyen la movilización de glucosa de los depósitos energéticos, acciones catabólicas en tejidos proteicos, organización de depósitos grasos y acciones moduladoras en la respuesta del sistema inmune. Por tanto, si la secreción glucocorticoide se ve afectada por el ambiente estresante de la mujer, los niveles de cortisol aumentarán y se mantendrán en cantidades excesivas (Brunton y Russel, 2011). Estas

circunstancias aumentarán la carga alostática, carga excesiva sobre los sistemas adaptativos del cuerpo, induciendo resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, aterosclerosis y aumentando, a consecuencia, el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular, deterioro físico, cognitivo y mortalidad (Kapczinski, Vieta y Post, 2017).

Consecuencias de la programación fetal

Como se ha mencionado previamente, el estrés en madres gestantes influye de forma directa en el desarrollo fetal, más concretamente en su incipiente eje HPA, implicado en el desarrollo neurológico, comportamental, endocrinológico, metabólico y cardiovascular del individuo en formación (Francesca, 2017). Hay varias formas a través de las cuales los niveles altos de cortisol materno se traducen en niveles elevados de cortisol fetal. En primer lugar, el cortisol materno se desplaza, a través de la placenta, hasta la circulación fetal. Además, si las concentraciones de cortisol son severas, será la placenta la responsable de aumentar la producción de CRH placentaria que, a su vez, estimulará el eje HPA fetal aumentando así los niveles de cortisol en el feto (Beijers, et al., 2014). Aun así, a medida que avanza el embarazo, el eje HPA tanto materno como fetal se desensibiliza de forma progresiva, confiriendo al feto cierta protección frente a los niveles elevados de glucocorticoide materno a través del sistema neuroendocrino, que favorece un estado de hiporreactividad del eje HPA y la placenta. Ésta última, a través de la secreción enzimática de 11- β Hidroxiesteroide dehidrogenasa- tipo 2 (11 β -HSD2), convierte el cortisol materno en cortisona inactiva evitando la mayoría del cortisol materno traspasar la placenta (Beijers, et al., 2014).

Como resultado de la exposición materna al estrés durante el embarazo, tanto las condiciones de la mujer gestante como el desarrollo del feto se ven afectadas. En el caso de la gestante, hay una amplia relación entre los niveles percibidos de estrés materno y la posibilidad de debutar con preeclampsia. Se ha comprobado que aquellas mujeres con preeclampsia severa manifiestan los niveles de estrés más elevados. También se relacionan las concentraciones elevadas de cortisol en el plasma materno con el riesgo de parto prematuro (Rabiepour, Saboory y Abedi, 2019).

El periodo fetal se considera un periodo de alta sensibilidad del desarrollo, donde los sistemas biológicos del feto se alteran con la intención de adaptarse al ambiente. Esta maleabilidad de los sistemas biológicos fetales para adaptarse al ambiente es lo que conocemos como programación fetal. Los factores medioambientales interfieren en la transmisión de señales biológicas del material genético. Estas señales influyen en la transcripción del ADN fetal otorgando modificaciones genéticas (Hederlingova, Psenkova y Zahumensky, 2017). La existencia de niveles excesivos de estrés en este momento crítico hace que áreas cerebrales del feto se desarrollen y programen para una situación de estrés permanente, lo que da lugar a una conducta mal adaptada (Olza, I. y Gainza, I., 2007). Además, se ha comprobado que los corticoides son potentes modificadores genéticos y capaces de inducir metilación del ADN, ejemplo de lo que conocemos como programación epigenética fetal (Hederlingova, Psenkova y Zahumensky, 2017).

La presencia de niveles óptimos de cortisol en el feto es indispensable para su desarrollo neuronal y maduración pulmonar. Cuando esos niveles se ven aumentados a consecuencia del estrés durante el embarazo, el riesgo de cursar con asma, sibilancias, rinitis alérgica y piel atópica en la infancia se ve aumentado (Smejda et al., 2018). Además, esta exposición excesiva a glucocorticoides durante el embarazo favorece la sensibilidad del eje HPA fetal que se mostrará hiperreactivo al estrés tras el nacimiento, durante su infancia y edad adulta. El estado ansioso materno se asocia con Trastornos de Déficit de Atención e Hiperactividad en niños y niñas a los 5 años, así como una disminución de su capacidad intelectual y de la síntesis cerebral de esteroides, conocida como neurosteroidogénesis (Brunton, Russel y Hirst, 2014). También se asocia con patrones de hiporreactividad del eje HPA, autismo, esquizofrenia, Diabetes Mellitus y enfermedad cardiovascular en la edad adulta (A Caparros, García, Mariñas y Peralta, 2018).

Implicación enfermera en el estrés materno

Debido a lo anteriormente mencionado, es imprescindible que los profesionales de enfermería sean conscientes de los efectos potencialmente deletéreos fetales en mujeres gestantes con elevados niveles de estrés; así, la Guía de Práctica Clínica del embarazo y puerperio sugiere realizar un cribado del estado psicosocial si

existe sospecha del mismo, sobre todo durante el primer trimestre gestacional (A Caparro, et al., 2018). Actualmente, y siguiendo las recomendaciones universales de “The American College of Obstetricians and Gynecologists”, “The American College of Nurse-Midwives” y “The U.S Preventive Service Task Force”, se realizarán cribados y detección de síntomas ansiosos o depresivos en mujeres embarazadas o puérperas como componentes indicadores de calidad del cuidado obstétrico. Se aprovecharán las citas programadas con la matrona o enfermera para el control del avance gestacional y así enfocarse en la identificación de los factores de riesgo de la mujer a desarrollar patologías de salud mental (Biaggi, Conroy, Pawlby y Pariante, 2016). Para ello, se realizará una anamnesis individual y familiar de la historia mental pasada y presente, preguntas sobre su estado anímico y sentimientos, cribado validado de la conducta en salud mental, así como proporcionar, a través de medidas educativas protocolizadas, una mayor sensibilización, prevención e identificación del estado ansioso y depresivo. Todo ello dirigido tanto a la mujer gestante o puérpera como a sus personas de apoyo (Kendig, et al., 2019). Algunas de las herramientas usadas para el cribado del estado de salud mental de la gestante son: la Escala Edinburgh de Depresión Postnatal, la Escala de Cribado de la Depresión Postparto, el Cuestionario 9 de la Salud del Paciente o la Escala de Depresión de Beck. Todas ellas de rápida y sencilla cumplimentación, con una sensibilidad y especificidad mayores al 50% y disponibles en lengua española. Actualmente existe una técnica innovadora, no invasiva y que resulta efectiva en la evaluación de la activación del eje HPA, que consiste en la medición de cortisol a través del cabello de la mujer gestante (A Caparro, et al., 2018).

Una vez recogido un resultado positivo de la herramienta de cribado utilizada, se desarrollará un protocolo individualizado centrado en las circunstancias de la mujer. Se derivará a un profesional de Salud Mental donde se le proporcionará, a la mujer y su familia, las medidas de apoyo educativas, terapéuticas y de seguimiento oportunas. Algunas de las estrategias utilizadas por parte de la enfermera de Salud Mental y la matrona son las terapias de reestructuración cognitivo-conductuales, sesiones grupales de apoyo y educativas, talleres de Mindfulness o aplicaciones online de contacto y seguimiento con el profesional sanitario. En caso de que se detecten ideaciones suicidas o psicosis se procederá a activar el protocolo de emergencia correspondiente (Kendig, et al., 2019).

Con respecto al tratamiento farmacológico disponible hoy en día ante un diagnóstico de ansiedad y depresión por parte de una mujer embarazada, existen numerosos ansiolíticos y antidepresivos no teratogénos y compatibles con el estado grávido de la mujer. No es lo mismo en el caso de un diagnóstico de estrés agudo en la embarazada, cuyas medidas terapéuticas se basarán en aquellas no farmacológicas anteriormente mencionadas.

Alopregnanolona: qué es, síntesis, funciones e indicación actual

Centrándonos en el impacto que conlleva la exposición materna a altos niveles de estrés en la síntesis neuroesteroidea y su principal función inhibitoria del eje HPA, encontramos un metabolito neuroesteroide, imprescindible en el periodo gestacional, derivado de la progesterona, considerado el único capaz de suprimir las respuestas estresantes, conocido como Alopregnanolona (AP) (Brunton, et al., 2014). Para la síntesis de AP, la progesterona se convierte primeramente en dihidroprogesterona a través de la enzima 5α -reductasa, la cual se convierte en AP gracias a la acción de la 3α -HSD, tal y como se muestra en la Figura 1. La AP es de síntesis periférica si la acción enzimática de la 5α -reductasa y la 3α -HSD tiene lugar en las gónadas o en la placenta, junto con la progesterona. Su síntesis es central, en el cerebro, cuando la pregnanolona se convierte en progesterona y, esta última, en AP gracias a la acción de las enzimas anteriormente mencionadas (Brunton, 2015).

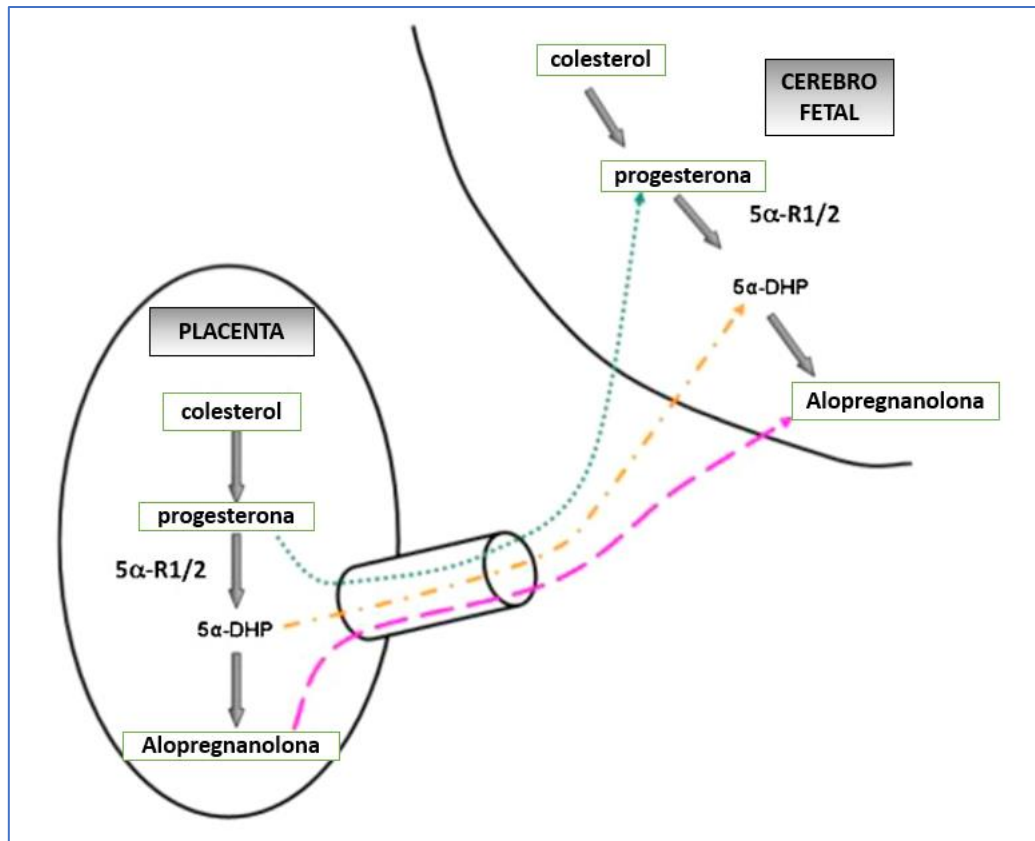


Figura 1. Vías de síntesis de la Alopregnanolona. Recuperado y traducido de: Hirst, et al., 2016.

La AP ejerce su efecto a través de la vía gabaérgica en el SNC prolongando el tiempo de apertura de los canales de cloro y mejorando la neurotransmisión de acción inhibitoria, actuando como modulador alostérico sináptico y extrasináptico de los receptores GABA adrenérgicos, lo que se ha demostrado consigue efectos ansiolíticos. La AP también influye aumentando los niveles de proencefalina de las neuronas del NTS, la cual se traduce en encefalina, péptido opioide que actúa de forma presináptica inhibiendo la noradrenalina y, por tanto, evitando la secreción de CRH. (Brunton et al., 2014).

Actualmente existe una pauta de administración de AP indicada para la depresión postparto severa, que no responde a tratamiento farmacológico con antidepresivos. Esta pauta se basa en la desadaptación por parte de la puérpera a la caída abrupta de las concentraciones hormonales y como consecuencia, la manifestación de comportamientos de tipo ansioso y depresivo. Debido a la baja solubilidad acuosa, pobre biodisponibilidad oral y el rápido metabolismo de la AP, será una forma sintética de la misma, conocida como Brexanolona la usada

en este tratamiento. Consiste en la administración intravenosa de esta solución estéril que contiene 5mg/ml de AP, tamponada con citrato y diluida en agua para inyección durante 60 horas bajo control y monitorización exhaustivos. Durante la administración se mantendrá el tratamiento antidepresivo cotidiano pautado y se recomienda interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y días posteriores. El efecto terapéutico consiste en una mejoría en la escala HAM-D así como la desaparición de la ideación suicida; efecto mantenido a largo plazo, mayor a un mes finalizada la infusión (Kane, et al., 2017).

[Alopregnanolona en la mujer embarazada y el feto](#)

Los niveles de AP aumentan a medida que avanza el embarazo a consecuencia del aumento de la progesterona y decaen durante y tras el parto. Sus niveles y acciones se controlan a través de la interacción de la producción hormonal placentaria y la esteroidogénesis en el cerebro fetal. Debido a estos fenómenos, se le atribuyen numerosas funciones. Durante el periodo gestacional la AP es el principal mecanismo responsable de la inhibición y desactivación de la oxitocina que se va acumulando de forma progresiva hasta el momento del parto y evita, por tanto, nacimientos prematuros (Brunton et al., 2014). La AP va aumentando la afinidad con los receptores GABA_A junto con el crecimiento uterino y la maduración neuronal del feto, potenciando la acción inhibitoria a estresores. Esta estimulación gabaérgica mediada por la AP, bloquea los receptores glutamatérgicos y ayuda a la proliferación de células progenitoras de oligodendrocitos. De esta forma, los procesos reparadores de la maduración y mielinización neuronal se activan. Gracias al incremento de las funciones reparadoras cerebrales, se consigue una acción neuroprotectora y reparadora que es esencial para reducir patrones neurológicos alterados en fetos expuestos a una actividad excitatoria exagerada en su electroencefalograma. Por último, la exposición a niveles reducidos de AP durante la gestación tardía, como se muestra en la Figura 2, da lugar al desarrollo de comportamiento ansioso en la descendencia (Hirst et al., 2016).

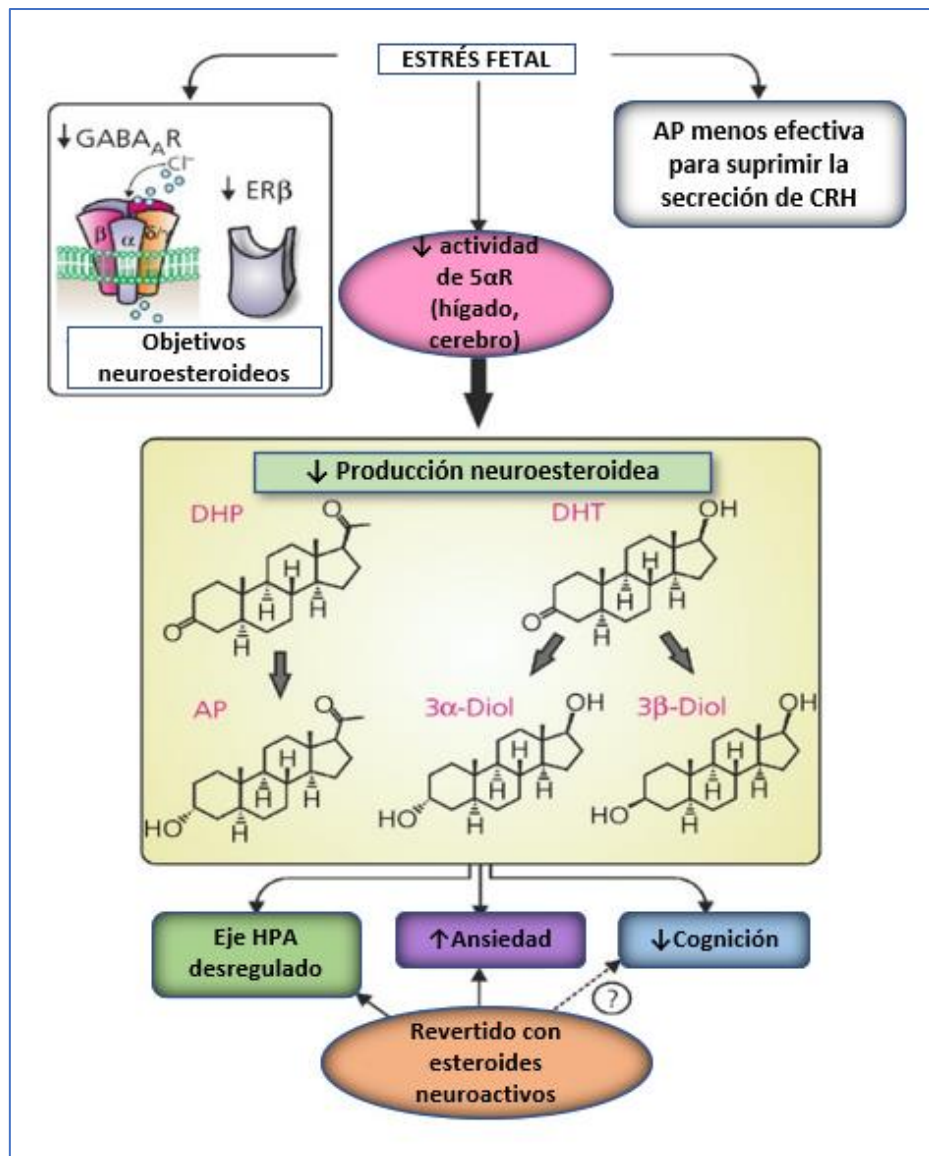


Figura 2. Impacto del estrés prematuro en los esteroides neuroactivos. El estrés presente en edades tempranas de la vida influye en la reducción de la actividad de la 5 α R del cerebro e hígado y consecuentemente una reducción de los niveles neuroesteroides. Esto se asocia con una desregulación del eje HPA y aumento del comportamiento ansioso y disminución de la capacidad cognitiva. Recuperado y traducido de: Brunton, 2015.

Al final del embarazo hay diversos eventos que reducen la efectividad de los receptores GABA_A. En primer lugar, hay un colapso en la secreción de progesterona que hace que los niveles de AP disminuyan consiguiendo, por tanto, potenciar la activación de la oxitocina secundaria al trabajo del parto. Además, a mayor concentración de oxitocina, menor número de receptores Gabaérgicos sensibles a la AP (Brunton et al., 2014); por lo que podemos concluir que la AP

no solo favorece el mantenimiento del embarazo, sino que también facilita su cese una vez llegado el momento.

A modo de síntesis, las ventajas de la AP, por tanto, serían las siguientes: 1. En el eje HPA su función principal es la de inhibir la respuesta estresante a través de su anclaje a los receptores GABA_A y aumentando los niveles de proencefalina, que bloquea la liberación de CRH y, consecuentemente, de cortisol. 2. En la gestante, la AP inhibe y desactiva la secreción de oxitocina disminuyendo la probabilidad de parto prematuro. A medida que avanza el embarazo, las cantidades de AP aumentan, aumentando el número de receptores Gabaérgicos y amortiguando las respuestas ansiosas maternas secundarias al ambiente estresante. Durante el trabajo de parto, la caída abrupta de AP favorece la activación y secreción de oxitocina, facilitando el progreso del nacimiento. 3. En el feto, la AP bloquea los receptores glutamatérgicos aumentando la expresión y desarrollo de los oligodendrocitos y potenciando las acciones neuroprotectoras y reparadoras del SNC. De este modo, las maladaptaciones neurológicas fetales derivadas de los niveles altos de estrés se reducen; así como la actividad neurológica excitatoria exagerada.

4. Justificación y objetivo

Debido a la alta prevalencia de los trastornos ansiosos y niveles agudos de estrés en las mujeres embarazadas, la repercusión de los mismos en la etapa gestacional y puerperal de las gestantes y su afectación en el proceso de neurodesarrollo fetal que predispone a diversas patologías en la descendencia, en el presente trabajo se pretende realizar una revisión de la evidencia científica disponible y actualizada. El objetivo de esta revisión es evaluar la administración de Alopregnanolona o derivados en mujeres gestantes con niveles altos de estrés para contrarrestar o paliar los daños neurológicos derivados de la programación fetal. Así mismo, también se evaluará su efecto sobre los niveles de estrés maternos y su capacidad de mejorar, por tanto, la percepción anímica de la embarazada.

5. Metodología

Fuentes consultadas

Para la búsqueda bibliográfica y con la intención de dar respuesta a los objetivos planteados, se ha realizado una revisión narrativa que permita recopilar y analizar información actualizada y fundamentada en la evidencia científica. Las bases de datos de Ciencias de la Salud utilizadas han sido CINHALL, PubMed, Scielo y The Cochrane Library.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó a lo largo de los meses de enero, febrero y marzo del 2020.

Para la estrategia de búsqueda se utilizaron términos de lenguaje libre y lenguaje controlado de los tesauros *Medical Subject Headlines (MeSH)*, relacionándolos entre sí mediante los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Posteriormente, se establecieron unos *criterios de inclusión y exclusión*:

Primeramente, se restringieron aquellos artículos que databan anteriores al año 2014, aplicando el filtro disponible en función de la base de datos de la que se tratara.

Los trabajos seleccionados fueron únicamente aquellos originales. En relación con el tipo de estudio se incluyeron revisiones sistemáticas, estudios observacionales y ensayos clínicos.

Una vez realizada la búsqueda, reflejada en la Tabla 1, se excluyeron aquellos artículos que profundizaran en el tema de estrés como aquel estrés oxidativo celular, ya que el objetivo general pretende focalizarse en el estrés emocional, psicosocial o físico experimentado por la mujer. También se excluyeron artículos dedicados al uso de antidepresivos durante el periodo gestacional y puerperal. Esta última exclusión se realizó tras comprobar que muchos estudios centrados en la administración de antidepresivos no respondían a las preguntas del presente trabajo. Mencionaban de forma escasa a la Alopregnanolona y se centraban en un diagnóstico depresivo de la mujer grávida, evitando el estrés.

En relación con el idioma, se incluyeron artículos en inglés, portugués y español, obteniéndose únicamente resultados en inglés. Por este motivo y tras comprobar la inexistencia de documentos científicos oficiales en lengua española dedicados

a la Allopregnanolona en el embarazo en bases de datos como Cuiden y Enferteka, se decide prescindir de las mismas.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

Bases de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed	(Allopregnanolone) AND (Pregnancy)
	(Allopregnanolone) AND (Pregnancy) AND (Stress)
	((((Allopregnanolone) AND (Pregnancy) AND (Administration) NOT (Contraception) NOT (Alzheimer´s disease))))
	((((Pregnancy stress) OR (Pregnancy depression) AND (Nurse intervention) NOT (Postpartum) NOT (Pharmacological treatment))))
CINHAL	(Allopregnanolone) AND (Pregnancy) AND (Stress)
	(Allopregnanolone) AND (Pregnancy) AND (Emotional stress)
	(Allopregnanolone) AND (Pregnancy) AND (Administration)
	(Screening tools) AND (Pregnancy Stress)
Cochrane Library	(Allopregnanolone) AND (Pregnancy)
Scielo	(Stress) AND (Pregnancy)
	(Allopregnanolone)
	(Pregnancy) AND (Fetal programming)

Fuente: elaboración propia.

Proceso de selección de los estudios

El primer cribado realizado consistió en la exclusión de artículos atendiendo únicamente a título y resumen. También se descartaron aquellos artículos repetidos en las diferentes bases de datos.

El segundo cribado realizado, como aparece en la Tabla 2, consistió en la lectura de los artículos seleccionados tras el primer cribado. Se excluyeron todos aquellos

no útiles para responder al objetivo del trabajo o aportaran información relevante para su realización.

El número total de artículos seleccionados tras este segundo cribado fue de 39, extraídos la mayoría, como se muestra en la Figura 3, de la base de datos PubMed.

Tabla 2. Artículos encontrados

Bases de datos	Artículos encontrados	Artículos seleccionados por resumen	Artículos lectura completa	Artículos seleccionados
PubMed	84	47	22	18
CINHAL	81	35	25	12
Cochrane Library	4	4	3	3
Scielo	35	31	12	6
Total	204	117	62	39

Fuente: elaboración propia

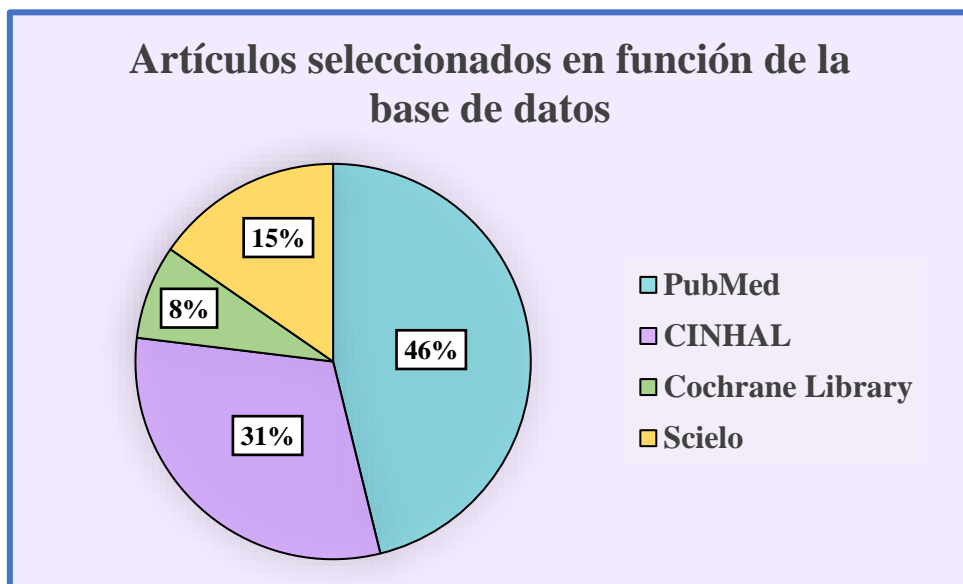


Figura 3. Artículos seleccionados en función de la base de datos. Fuente: elaboración propia.

Finalmente, a estos 39 estudios se les sumó aquellos artículos recuperados mediante búsqueda inversa. A partir del registro bibliográficos de diversos

documentos escogidos en la búsqueda bibliográfica, se recuperaron 3 artículos. Por último, se trabajó con un total de 42 artículos científicos.

En referencia a la tipología de estudios seleccionados se recuperaron 16 revisiones sistemáticas, 7 revisiones sistemáticas con metaanálisis, 6 estudios de casos, 11 ensayos clínicos, 1 estudio observacional transversal y 7 estudios observacionales longitudinales.

6. Resultados y discusión

Para el estudio de la terapia con AP sobre la programación fetal hay que tener en cuenta diversos factores. Por un lado, se analizan los diferentes efectos de la administración exógena de progesterona, AP y análogos de AP en animales (ratas, ratones, cobayas y ovejas) y en humanos. Además, hay que tener en cuenta las diferencias sexuales existentes en la terapia con AP y progesterona y el uso de análogos de AP (Ganaxona) para reducir los efectos no deseados. Otros factores que influyen en el bienestar materno y fetal son los efectos adversos secundarios al tratamiento con AP y progesterona y la elección de un periodo óptimo para el comienzo y duración de la terapia en función de la edad gestacional de la mujer, el tiempo expuesta a niveles altos de estrés y sensibilidad de su eje HPA. Tras valorar los riesgos-beneficios de la terapia con AP es importante exponer las indicaciones y diagnósticos que harán de la paciente embarazada susceptible de ser o no tratada, para lo que será fundamental la presencia de la figura enfermera. La implicación de los profesionales de enfermería tanto en la valoración como en el diagnóstico, cuidados pre y post tratamiento, así como en la continuidad de cuidados, ayudará a proporcionar un tratamiento y asistencia de calidad.

Administración de Alopregnanolona y progesterona exógenas

La administración exógena con AP y/o análogos, como de progesterona, se ha realizado en todos los estudios que a continuación se presentan. Este tratamiento pretende actuar como método de reemplazo de los niveles reducidos de esteroides neuroactivos a consecuencia de un aumento de los niveles de cortisol en el organismo. Su administración se lleva a cabo en animales de diferentes especies como ratones, cobayas y ovejas. También se analizarán estos resultados animales con evidencia de tratamiento hormonal en humanos. Además, tan solo existen tres etapas en el desarrollo vital del ser en formación donde la administración de AP y progesterona se llevará a cabo en función de lo que se pretenda analizar y estudiar. Estas son: la etapa fetal, concretamente durante la gestación tardía, la etapa neonatal y la edad adulta del individuo expuesto a estrés prenatal. También se analizan las posibles ventajas de este tratamiento en gestaciones de crecimiento intrauterino retardado (IURG) así como en la mujer o hembra gestante.

Con respecto al tratamiento con progesterona administrado en neonatos tanto animales como humanos expuestos a estrés prenatal, los efectos observados son

beneficiosos en todos los casos. El inicio de la terapia con progesterona se realiza con diferentes intenciones en animales y en humanos prematuros. En animales se inicia con el objetivo de alcanzar concentraciones de AP adecuadas en crías prematuras, y en humanos, para conseguir beneficios fisiológicos del desarrollo que se encontraban deficitarios por la prematuridad del bebé. Por este motivo, los efectos y resultados obtenidos de la administración de progesterona exógena varían en función de lo estudiado. La administración de progesterona en un neonato pretérmino se basa en la ya conocida idea del déficit de desarrollo neurológico a consecuencia de la falta de mielinización y maduración cerebrales por ausencia de niveles óptimos neuroesteroideos. Situación que se ve exacerbada tras la pérdida placentaria que tiene lugar después del nacimiento (Brunton, 2015). Como aparece en Brunton et al. (2014), a mayor concentración sanguínea y cerebral de progesterona, mayor concentración de AP, lo que se manifiesta en la cobaya recién nacida con una disminución de su comportamiento ansioso, aumentando su tiempo exploratorio ante un entorno nuevo, sin presencia de efectos sobre sedativos. En Hirst et al. (2016), el tratamiento con progesterona, dirigido al neonato prematuro, consiste en la inyección dos veces cada día de progesterona, desde el momento del nacimiento hasta alcanzar lo que hubiera sido su edad fetal a término. Una vez finalizado el tratamiento en una cobaya prematura, se observa que los niveles de AP sanguínea alcanzan los niveles normales de una cobaya nacida a término. En humanos, la administración de progesterona en neonatos prematuros, ha confirmado numerosos efectos positivos en el aumento de la densidad ósea del bebé, así como en la mejoría de su maduración pulmonar (Brunton, et al., 2014). Así pues, la administración exógena de progesterona desde el nacimiento del neonato prematuro hasta su día a término, tanto en animales como en humanos, resulta ser beneficiosa.

En cuanto a la administración de progesterona en la mujer embarazada, existen estudios en humanos que utilizan la progesterona como tratamiento perivaginal para evitar el nacimiento pretérmino que se ha comprobado efectiva. Esa progesterona de aplicación vaginal aumenta la concentración de progesterona en el torrente sanguíneo materno, aunque se desconoce su influencia neurológica materna y fetal (Hirst, et al., 2016). En el estudio de Sykes y Bennett (2018), donde se compara la administración intramuscular de un derivado sintético de la progesterona (17-OHPC) con la administración vaginal de progesterona natural,

ha concluido que la eficacia de ambos tratamientos no es concluyente. En un diagnóstico de acortamiento cervical está indicado el tratamiento con progesterona vaginal si la gestante no tiene historia previa de parto pretérmino espontáneo; pero no está suficientemente discutido su tratamiento en aquellas mujeres con historia previa de parto pretérmino espontáneo sin ningún otro diagnóstico. Por último, ni el tratamiento con 17-OHPC ni el de progesterona natural han demostrado ser eficaces frente a aquellos embarazos múltiples con amenaza de nacimiento prematuro. En cuanto al impacto de la exposición al tratamiento de progesterona prenatal para evitar nacimientos pretérminos en la descendencia humana, se ha registrado una mejoría en el desarrollo neurofisiológico del neonato y el niño en edad preescolar (Vedel, et al., 2016). Así pues, la pauta del tratamiento con progesterona en embarazadas se limita a aquellas mujeres con acortamiento cervical sin partos previos espontáneamente prematuros. La progesterona de elección será la natural y de administración vaginal; siendo el objetivo de la terapia evitar un parto prematuro. Sin embargo, a pesar de no ser la intención de este tratamiento, también se han observado beneficios en la descendencia, como un mayor rendimiento escolar en aquellos niñas y niñas preescolares expuestos a la terapia.

A diferencia del tratamiento con progesterona, la administración de AP no se realiza en neonatos; aunque se observa el impacto de la suplementación de este neuroesteroide en los recién nacidos de hembras expuestas a estímulos estresantes y su consecuente administración de AP exógena. También se analizaron los resultados de la administración de AP en animales adultos expuestos en periodo prenatal a estrés materno tras recibir estímulos estresantes. Según Brunton, et al., (2014), la administración de AP exógena durante la edad adulta de ratas expuestas a estrés prenatal, normaliza los niveles de ACTH tras sufrir un estímulo estresante agudo. En cambio, tan solo se regularán aquellos niveles de ACTH en ratas hembras, no siendo efectiva la administración de AP en ratas macho expuestos a estrés prenatal (Brunton y Russel, 2011). Este tratamiento también contrarresta las respuestas hiperactivas del eje HPA ante estresores, regulando los niveles de $5\alpha R$ y $3\alpha HSD$. Brunton y Rusell (2011) comprueban, además, la existencia de un aumento en los niveles de proencefalina, hormona polipeptídica responsable de sintetizar numerosos péptidos opioides endógenos como las endorfinas. Por último, en Brunton (2015), la administración durante veinte horas consecutivas de

AP periférica en ratas hembras adultas expuestas a estrés prenatal muestran niveles de ACTH normalizados tras estímulos físicos estresantes. Por tanto, se comprueba que en hembras adultas con ejes HPAs excesivamente reactivos a estímulos estresantes, debido a la exposición a estrés prenatal durante su vida in-útero, muestran niveles elevados de ACTH, así como disminución de la expresión de $5\alpha R$, $3\alpha HSD$ y proencefalina, en respuesta a estresores. Se confirma, además, que la administración de AP periférica en estas hembras tras la exposición a estrés, normaliza los niveles de ACTH y aumenta la expresión de la $5\alpha R$, $3\alpha HSD$ y proencefalina. Así, los niveles de AP aumentan y la respuesta, anteriormente exacerbada del eje HPA, ahora se asemeja a aquellas observadas en ejes HPAs que no han sufrido alteraciones secundarias al estrés prenatal. De este modo se plantea la opción de un posible tratamiento con AP para revertir o compensar las alteraciones y efectos no deseados ya instaurados a consecuencia del estrés.

En cuanto a la administración de AP en ratas gestantes que reciben estímulos estresantes, se han comprobado efectos beneficiosos en la descendencia: durante la primera semana tras el nacimiento, las vocalizaciones ultrasónicas de las crías expuestas a estrés prenatal disminuyen tras la separación madre-cría en comparación con aquellas prenatalmente expuestas no tratadas con AP. Posteriormente, con diez semanas de edad, estas mismas crías, cuyas madres fueron tratadas con AP, muestran una disminución y mejora de su comportamiento ansioso (Brunton, et al., 2014). Con la administración durante de diez días de AP, siendo el primer día de comienzo de tratamiento el mismo en el que se expuso a la madre grávida a estresores, los niveles de AP en la circulación fetal no se vieron modificados (Hirst, et al., 2016). Los autores del estudio consideran que este fenómeno es debido a los cambios placentarios inducidos por el estrés materno, como la reconversión de AP en su precursor 20α -Hidroxiprogesterona. A raíz de los resultados mencionados, se plantea como alternativa la administración de análogos de la AP, como la Ganaxolona, incapaz de transformarse en otro esteroide (Hirst, et al., 2016). En el estudio de Brunton (2015) se reafirma que el aumento de comportamiento ansioso, a consecuencia de estrés prenatal de ratas adultas y neonatos, se puede prevenir con la administración en paralelo de AP junto con la exposición al estresor en la última semana de gestación. En cuanto al efecto en la madre gestante y en comparación con hembras no gestantes, se ha comprobado que la respuesta al mismo estímulo estresante se

manifiesta de forma amortiguada en la hembra embarazada. Este efecto es debido a la presencia de mayores concentraciones de AP de la gestante con sus respectivas acciones inhibitorias. Aun así, ante la administración de AP en ambas hembras, la actividad excitatoria del eje HPA en respuesta al estrés se muestra disminuida y sin efecto sedante (Brunton y Rusell, 2011). Siguiendo esta idea, se propone la posibilidad de un tratamiento con análogos de AP, como la GanaloXona, cuyas propiedades y estructura se mantienen estables al traspasar la barrera placentaria, evitándose así reconversiones a sustancias no deseadas. Esta terapia se podrá administrar, al tiempo que la situación o estímulos estresantes a los que la gestante esté expuesta, durante las últimas semanas de gestación. Así, tanto la hiperactividad materna del eje HPA a consecuencia del estrés, como el comportamiento ansioso del bebé disminuirán a medida que los niveles de AP maternos y fetales aumentan con la administración exógena.

Muchos de los estudios revisados también dedican parte de sus observaciones a aquellas gestaciones de crecimiento intrauterino retardado (IURG) por su semejanza con una exposición fetal a estrés fisiológico crónico. En las gestaciones de IURG la insuficiencia placentaria induce un estado de hipoxia crónica por falta de irrigación sanguínea. Este estado de hipoxia da lugar a un aumento del riesgo de isquemia cerebral y muerte celular neuronal, así como de niveles bajos de AP sanguínea. Por este motivo y en especial durante el trabajo de parto, el déficit de AP potencia de forma llamativa los resultados adversos comunes de las gestaciones IURG. Como se ha mencionado anteriormente, los glucocorticoides suprimen la síntesis de AP, por tanto, la situación de compromiso crónico a lo largo de la gestación puede resultar más dañina debido a la disminución de los niveles de esteroides neuroactivos con funciones neuroprotectoras. La administración de progesterona exógena en gestaciones IURG se ha comprobado posee efectos mielinizantes, favoreciendo la síntesis de precursores de oligodendrocitos. Con respecto a la administración de AP exógena durante la gestación, se ha comprobado una elevación de los niveles de proteína de mielinización básica que favorece la mielinización. Si se comparan ambos tratamientos, se comprueba que los niveles de mielinización extras inducidos por la progesterona son mayores que aquellos promovidos por la AP. En cambio, se ha comprobado que los niveles de progesterona no disminuyen en las gestaciones IURG, por lo que no sería útil su administración extra; pues los niveles de

precursores de oligodendrocitos ya serían adecuados en la gestación. Sin embargo, no sucede lo mismo con la proteína de mielinización básica dependiente de la AP, cuyos niveles disminuyen o aumentan en función de la ausencia o presencia de AP (Brunton, et al., 2014). Las cantidades y funciones de esta proteína de mielinización básica serían de gran importancia en un entorno donde la suplementación endógena esteroidea se viera interrumpida, como sería en el caso de hipoxia fetal, característica de aquellas gestaciones de IURG. En el estudio de Hirst, et al. (2014) la coadministración de AP junto con Alfaxalona (metabolito neuroesteroide derivado de la AP) en etapas tardías de la gestación, protege y genera resistencia frente al daño causado por asfixia durante el nacimiento. Además, el tratamiento con Alfaxalona en ovejas gestantes expuestas a oclusión del cordón umbilical (estrés agudo), reduce la actividad electroencefalográfica fetal alterada. Siguiendo esta idea, se podría afirmar que las acciones neuroprotectoras de la AP favorecen la supresión de la actividad dañina en el electroencefalograma, lo que explicaría la existencia de registros encefalográficos disfuncionales de neonatos pretérmino humanos, cuyos niveles de AP no alcanzarían los adecuados. Por tanto, debido a las funciones protectoras de la AP, sería de gran importancia plantearse un posible tratamiento exógeno con AP o análogos en aquellas gestaciones IURG humanas. La terapia con este neuroesteroide, administrado en etapas tardías del embarazo, ha demostrado reducir las lesiones cerebrales derivadas de la exposición fetal a un déficit de oxígeno característico de embarazos IURG. Además, aumenta las posibilidades de éxito neonatales tras un parto dificultoso y mejora la actividad electroencefalográfica del bebé.

Diferencias sexuales en la terapia con AP y progesterona

Para analizar las diferencias sexuales ante la administración de AP y progesterona es necesario conocer las consecuencias de las concentraciones elevadas de cortisol en los niveles de testosterona y progesterona endógenos. Si hembras prenatalmente expuestas a estrés y estimuladas por un estresor hasta conseguir un aumento en los niveles de cortisol, son tratadas con progesterona exógena, los niveles de AP aumentan y la expresión de la enzima 11 β -Hidroxilasa disminuye. Esta enzima forma parte en la transformación de la progesterona en cortisol en las glándulas adrenales. La capacidad de regular la producción de esta enzima

confiere a las hembras propiedades protectoras ante niveles elevados de progesterona y estrés durante el embarazo. En cambio, junto con el aumento de AP, también se elevan los niveles de cortisol circulatorios en machos tratados con progesterona exógena. Esto sugiere que una cantidad de progesterona se debe metabolizar a cortisol a través de la 11 β -Hidroxilasa en las glándulas adrenales cuando las concentraciones de progesterona son elevadas. Consecuentemente, los niveles de cortisol aumentarán siendo contraproducente la administración de progesterona periférica en machos (Hirst, et al., 2016). Con la administración de 16 mg/kg de progesterona desde el nacimiento de la cobaya prematura hasta su supuesta edad a término, se observa un aumento de AP únicamente en cobayas hembras. En machos, por el contrario, las concentraciones de AP fueron menores que en hembras y, a cambio, resultaron en elevadas concentraciones de cortisol. La exposición a niveles excesivos de cortisol podría desembocar en una cascada de efectos secundarios adversos como la interrupción de la mielinización y la proliferación de células gliales. Consecuentemente, derivará en un neurodesarrollo pobre y alteraciones comportamentales (Shaw, et al., 2018). Debido a este fenómeno se deberá plantear el tratamiento con análogos derivados de la AP como sería el caso de la Ganaloxxona. Este neuroesteroide se ancla a receptores similares a los usados por la AP en cuanto a afinidad y eficacia, incluso con una vida media más prolongada en el adulto humano. La Ganaloxxona posee un grupo metilo que previene su metabolismo en otro esteroide activo. Esta propiedad es la que permite a la Ganaloxxona ser un análogo de elección en la terapia reconstitutiva de AP. El tratamiento con Ganaloxxona consistente en la inyección subcutánea de 2,5 ml/kg dos veces al día desde el nacimiento hasta el día a término en crías macho prematuras. En este modelo de cobayas mejoró las funciones cerebrales de las crías. Su comportamiento exhibido, así como las concentraciones de cortisol salival y los niveles de la proteína de mielinización básica y por tanto de mielinización cerebral, resultaron muy semejantes a aquellos exhibidos por crías nacidas a término. Se ha comprobado también su efecto anti ansiolítico en ratas con aislamiento social y su correspondiente disminución del comportamiento ansioso. Por último, se han registrado propiedades anticonvulsivantes del tratamiento con Ganaloxxona en neonatos ratas con dosis entre 25-30 mg/kg (Shaw, et al., 2018). Por lo tanto, debido a los resultados contraproducentes del tratamiento con progesterona exógena en machos, se podría

recurrir a la terapia con el análogo GanaloXona. Esta terapia evita la conversión de progesterona, cuando existen concentraciones extremadamente elevadas en la circulación del neonato macho, en cortisol. La administración de GanaloXona, en neonatos prematuros, mejora las funciones cerebrales de la cría, así como su comportamiento ansioso y ayuda a alcanzar niveles de mielinización neuronales adecuados para el neonato.

Continuando con este análisis, se ha comprobado en ratas macho prenatalmente expuestas a estrés un aumento de sus niveles de testosterona en la edad adulta. Este aumento esteroideo actúa disminuyendo los niveles de 5 α R periférica (hígado) y en el cerebro, lo que supone una disminución de la expresión de esteroides neuroactivos centrales (Brunton, 2015). Por el contrario, estos niveles altos de testosterona en machos, se manifiestan a nivel central con una disminución de la actividad excitatoria del eje HPA ante estímulos estresantes. Esta testosterona se transforma en Androstandiol a través de la 5 α R y 3 α -diol de los receptores androgénicos en el núcleo preóptico medial del cerebro. Así pues, la administración periférica de AP en ratas hembras prenatalmente expuestas a estrés normaliza, como ya se mencionó anteriormente, los niveles de ACTH ante una respuesta a estresores; en contraposición con los machos, cuyos niveles de ACTH se mantienen sin cambios. La administración de Androstandiol como sustitutivo del tratamiento con AP a ratas macho prenatalmente expuestos a estrés y estimulados por estresores, revela respuestas normalizadas y atenuadas del eje HPA ante el estresor (Brunton y Russel, 2011). En conclusión y teniendo en cuenta las diferencias sexuales inherentes a la especie animal, sería conveniente desarrollar dos líneas de investigación diferentes que pretendan el objetivo común de normalizar las hiperrespuestas del eje HPA y favorecer la neuroprotección y neurodesarrollo de fetos o neonatos expuestos a estrés prenatal. Para ello habría que focalizarse, por una parte, en la administración de androstandiol en neonatos machos prenatalmente expuestos a estrés, que como ya se ha comprobado, inhibe la actividad hiperactiva del eje HPA ante estímulos estresantes. Por otra parte, habría que centrarse en el efecto de la administración de AP en neonatos hembras expuestas a estrés prenatal, cuyos efectos se han comprobado beneficiosos en numerosos estudios ya analizados en el presente trabajo. Sin embargo, se desconocen los resultados de la administración de androstandiol en hembras grávidas gestando un feto masculino. Al igual que se conoce que la administración

de AP durante etapas tardías de la gestación resulta beneficiosa tanto para la madre con niveles altos de estrés como para el feto, sería recomendable estudiar los efectos de la terapia en función del sexo del feto. Así, con los resultados obtenidos de esta hipotética investigación, se comprobaría si es necesario tener en cuenta el sexo fetal para la administración del fármaco durante el embarazo o, por el contrario, los efectos sexo-dependientes no deseados de la AP únicamente ocurren con la administración del neuroesteroide exógeno tras el nacimiento del bebé, en su etapa neonatal.

Efectos adversos del tratamiento con Alopregnanolona y progesterona

En el estudio de Shaw, et al. (2018), discutido anteriormente, se observaban los efectos de la inyección subcutánea de GanaloXona en cobayas macho prematuras (Prem-GNX) comparando los resultados con un grupo control de cobayas macho prematuras tratadas con inyecciones subcutáneas de suero salino (Prem-CON). En referencia a los caracteres físicos, el peso corporal y el peso de los órganos en ambos grupos tratados permanecieron sin cambios; así como la longitud del hocico y la circunferencia craneoencefálica. En contraposición, la grasa corporal visceral del grupo Prem-GNX se vio significativamente disminuida. Los requerimientos alimentarios de las crías Prem-GNX aumentaron en comparación con el grupo Prem-CON, pero su ganancia de peso fue menor a pesar de la suplementación alimentaria extra. La supervivencia disminuyó en aquellas tratadas con GanaloXona, seguramente debido a la sobre sedación, efecto adverso del tratamiento con GanaloXona. Los episodios de apnea, depresión respiratoria e hipotonía aumentaron en las Prem-GNX, así como su riesgo de aspiración al ser alimentadas con leche. Estos resultados hacen plantearse la necesidad de estudiar en profundidad dosis individualizadas que eviten estados sobre sedativos, pero aumenten los niveles de AP. En este mismo estudio fueron tratadas crías de cobaya nacidas a término con las mismas dosis de GanaloXona que las prematuras, sin manifestar ningún efecto adverso. Esto hace deducir la presencia de diferencias metabólicas que precisan ajuste de dosis. En cuanto a la significativa disminución en la ganancia de peso de las crías Prem-GNX se estima puede ser debido al efecto que genera la GanaloXona en el tracto gastrointestinal inmaduro. Estos efectos secundarios pueden solventarse de forma sencilla ofreciendo al neonato más alimento y esperando una ganancia de peso adecuada una vez el

tracto gastrointestinal del individuo se desarrolle; o incluso una vez finalizado el tratamiento, cuando se alcance el objetivo de la terapia.

Con respecto a los efectos de la exposición a progesterona durante el segundo y tercer trimestre gestacional, no se han comprobado efectos dañinos en la descendencia humana en etapa infantil. Hay numerosos estudios que apoyan la inexistencia de cambios adversos significativos entre niños prenatalmente tratados con progesterona y niños no tratados. El estado general, el grado de mortalidad, el número y gravedad de diagnósticos primarios, el número de días de ingreso hospitalario y la cumplimentación de cuestionarios por parte de padres que comparan la edad del niño con los hitos del desarrollo estipulados a alcanzar, no mostraron diferencias entre ambos grupos (Vedel, et al., 2016). Sin embargo, sí que se articula la posibilidad de que la exposición a progesterona perinatal aumente el riesgo de diagnósticos relacionados con patologías cardíacas. A pesar de que la progesterona se considera cardioprotectora y que el desarrollo cardíaco embrionario se completa de forma íntegra en el primer trimestre gestacional, cuando aún no ha comenzado el tratamiento con progesterona, no se puede descartar una posible asociación (Vedel, et al., 2016). Estudios centrados en el impacto de la administración de progesterona intramuscular y vaginal durante el segundo y tercer trimestre gestacional en neonatos, afirman la inexistencia de efectos secundarios adversos. Es más, defienden una disminución de los eventos de síndrome de distrés respiratorio, eventos de morbimortalidad neonatales (disminuye la incidencia de muerte neonatal y de lesión cerebral), así como la disminución del riesgo de bajo peso al nacer, ratio de enterocolitis necrotizante, necesidades de oxígeno extras tras el parto y hemorragia intraventricular (Lynne y Bennett, 2018).

Como se detalla en la introducción del presente trabajo, actualmente existe un tratamiento con un análogo de la AP, conocido como Brexanolona o SAGE-547, administrado en mujeres diagnosticadas con depresión postparto. Los efectos adversos de la infusión continua durante 60 horas de este fármaco son leves. Todas las mujeres a las que fue administrado el tratamiento con Brexanolona lo toleraron de forma adecuada, mostrando ligeros mareos y somnolencia. Aquellos efectos adversos de carácter moderado fueron la taquicardia sinusal y el estado de sobre sedación. En este momento se procede a una interrupción de la infusión hasta la recuperación completa de la paciente. Posteriormente se continua el tratamiento

sin presencia de compromiso respiratorio ni hemodinámico (Meltzer-Brody, et al., 2018). Otros efectos adversos secundarios a la infusión del fármaco, todos ellos poco significativos en comparación con el grupo placebo, fueron el rash cutáneo, náuseas, sequedad bucal, etc. (Kanes, et al., 2017). Estos resultados confirman y proporcionan una fuerte evidencia de, además de la eficacia del tratamiento con Brexanolona intravenosa, la seguridad del mismo.

Así pues, los efectos adversos observados tras la administración del tratamiento con Ganaxolona en crías prematuras de cobayas, resultan en un aumento de la mortalidad a consecuencia del estado sobre sedativo inducido por la Ganaxolona. Este estado de sobre sedación pretende resolverse con un ajuste de dosis individualizado, en función del peso, prematuridad y sexo del neonato; lo que requiere mayor investigación. Además, hay que tener en cuenta que esta terapia impide una ganancia de peso adecuada y aumenta las necesidades de aporte calórico de las crías tratadas. Aun así, los efectos secundarios del tratamiento con Ganaxolona podrían ser despreciables teniendo en cuenta los numerosos efectos beneficiosos sobre neonatos prematuros expuestos a estrés prenatal.

En cuanto a los efectos adversos de la terapia con progesterona durante el segundo y tercer trimestre gestacional, únicamente se especula sobre una posible relación entre la exposición fetal a progesterona y el desarrollo de patologías cardíacas durante la vida del niño. Al ser pocos estudios los que abalan este hecho, se requiere mayor investigación y confirmación. En cambio, numerosos documentos coinciden en los diversos y numerosos efectos beneficiosos de esta terapia durante la infancia del bebé.

Por último, el tratamiento con Brexanolona, utilizado en mujeres diagnosticadas de depresión postparto, se ha comprobado muy efectivo. Es beneficioso para la púrpura y sus efectos adversos secundarios a la infusión continua del fármaco se consideran de grado leve- moderado y, por tanto, despreciables. Al comprobarse, el tratamiento con análogos de AP, como inocuo en cuanto a sintomatología no deseada y efectivo en cuanto a la consecución de objetivos, su indicación podría extrapolarse a aquellas mujeres gestantes con niveles elevados de estrés. Esta indicación, por todo lo anteriormente comprobado, no tendría por qué suponer un riesgo importante para la madre ni feto.

Influencia de la edad gestacional en el eje HPA y la administración de AP

A medida que avanza la gestación, las respuestas del eje HPA frente a estímulos estresantes agudos disminuyen. También se encuentran fuertemente atenuados aquellos estímulos combinados, como la exposición a estrés físico y emocional simultánea. Esta situación de hiporrespuesta del eje HPA no es consecuencia de la falta de habilidad de las neuronas del PVN para transportar y responder a estímulos; si no del potente mecanismo opioide endógeno con funciones inhibitorias. Se ha comprobado que este mecanismo opioide emerge durante el periodo gestacional tardío e inhibe, además de las respuestas del eje HPA, las neuronas liberadoras de oxitocina y CRH. Además, los niveles de proencefalina (péptido opioide) aumentan en la gestación avanzada. A través de este mecanismo autoinhibitorio endógeno, la liberación de Noradrenalina permanece bloqueada tanto en el PVN como en el NTS. Por último, en el progreso de un embarazo normal, los niveles de 5α -R y 3α -HSD aumentan en el NTS y en el hipotálamo durante el final de la gestación, aumentando, por tanto, las concentraciones de AP endógena. Todo este compendio de mecanismos inhibitorios hace que las respuestas iniciadas por estímulos estresantes maternos, durante la gestación tardía, se encuentren amortiguadas (Brunton y Russel, 2011).

En animales se ha comprobado que la incidencia de estrés materno durante la última etapa gestacional interrumpe los fenómenos mielinizantes y proliferativos de las células gliales. Procesos que ejercen su máxima acción en este periodo del embarazo. En este momento, el hipocampo se muestra más sensible a estas interrupciones de protección y desarrollo neurológico, dando lugar a neuropatologías en la vida del individuo expuesto a estrés prenatal (Hirst, et al., 2014). Por este motivo, se ha comprobado que la administración de AP periférica durante las últimas semanas de gestación disminuye los efectos deletéreos de la exposición a estrés prenatal en crías de rata. Existen, además, alternativas de administración del tratamiento con AP observado en animales. La administración de AP en paralelo con el estímulo estresor durante la última semana de gestación o durante la vida postnatal inmediata una vez finalizado el estímulo estresante, favorece el resultado neurofisiológico del neonato (Brunton, 2015).

En conclusión, se barajan dos periodos óptimos para el comienzo de una terapia con AP o análogos. Uno de ellos sería durante el curso del embarazo, en su última etapa, independientemente de si la situación o impulso estresante es simultáneo a

la administración o previo a la misma. El segundo periodo planteado como óptimo sería en la vida neonatal temprana del bebé expuesto a una vida in-útero estresante. Por el contrario, se desconoce la duración idónea de la terapia. Aquellos artículos donde se especifica su duración hablan del tratamiento administrado a neonatos prematuros, cuya finalización coincidiría con su día a término tras el nacimiento. Por este motivo, se necesitan estudios focalizados en la extensión del tratamiento.

Posibles indicaciones de Alopregnanolona

Una posible terapia con AP o análogos, como se ha tratado anteriormente, podría ser una opción adecuada para minimizar los efectos de la programación fetal, así como beneficiar al estado anímico de la gestante. Se conoce, además, el periodo óptimo de administración y la mínima presencia de efectos adversos derivados del tratamiento, tanto en madre como en feto. Por ello, se hace necesario plantear una posible pauta de administración.

En primer lugar, es fundamental diferenciar entre la exposición a un estrés agudo de la exposición a un estrés crónico. El estrés agudo será aquél de duración limitada y reducida, mientras que el crónico perdura en el tiempo, se prolonga semanas o meses y cursa con sintomatología clara que puede evolucionar a enfermedades graves psicofisiológicas.

Fisiológicamente, el estrés agudo, aquél que puede aparecer en sesiones de ejercicio físico intensas, una discusión de pareja o una infección, genera un aumento en las concentraciones de cortisol en el cuerpo de la mujer y consecuentemente, en el fetal. Como respuesta a la secreción repentina y elevada de cortisol, los niveles de AP y de 5α -R se elevan, consiguiendo compensar la excitabilidad del eje HPA y mantener así la homeostasis (Hirst, et al., 2014). En concreto, en el estudio de Hirst et al. (2014) se les administra, a crías de ovejas, inyecciones de lipopolisacáridos que inducen una respuesta inmune en el organismo del animal. Momentos posteriores a la administración, las concentraciones de AP incrementan a nivel cerebral, disminuyendo las respuestas excitatorias y aumentando la respuesta inmunitaria de la cría. En este mismo estudio se ha comprobado que los niveles de AP aumentan hasta las cuatro horas siguientes tras el bloqueo de la circulación umbilical, lo que sería un tipo de estímulo estresante agudo, realizada en ovejas grávidas. Esto afirma, una vez más,

la existencia de mecanismos neuroprotectores endógenos presentes en el periodo perinatal.

En cambio, la exposición materna a estrés crónico o traumático, como aquél presente en un duelo patológico, o aquél presente en grupos minoritarios que sufren discriminación, no consigue ser compensado. Las concentraciones de cortisol elevadas y permanentes hacen que se reduzca la sensibilidad de la retroalimentación glucocorticoide del eje HPA y fracasen los mecanismos opioides, así como la actividad enzimática y la síntesis de AP. En ratones, el aislamiento social crónico reduce de forma dramática la expresión de la 5α -R en las neuronas glutamatérgicas. En humanos, esta reducción se observa de forma similar en el córtex prefrontal de pacientes con depresión. En ratas, el aislamiento social crónico también genera una disminución de los niveles de AP en la circulación hipocampal; asociado con fenotipos depresivos y/o ansiosos observados (Brunton, 2015).

Debido a todo lo anteriormente analizado, el planteamiento de un posible tratamiento con AP durante el embarazo, debería iniciarse con un diagnóstico de estrés crónico sufrido por la mujer gestante. Además, este tratamiento se iniciaría siempre y cuando otras terapias psicológicas y biológicas anteriormente puestas en práctica fracasasen.

Para ello, la implicación de los profesionales de enfermería se hace imprescindible tanto en la detección del problema de Salud Mental, como durante la terapia y seguimiento, una vez finalizada. El seguimiento de la embarazada, realizado a través de sesiones programadas con la enfermera de Atención Primaria y la Matrona, son momentos idóneos para detectar posibles alteraciones de la Salud Mental de la mujer. De este modo, la enfermera se convierte en uno de los profesionales con más probabilidades de detectar un diagnóstico por desesperanza, así como factores relacionados con un estado de estrés que derivaría a un profesional de la Salud Mental.

Una vez indicada una posible terapia, y como requiere control y monitorización exhaustivos en un centro sanitario, el papel de la enfermera se centrará en los cuidados de preparación para el tratamiento, cuidados durante la infusión del fármaco y tras la conclusión del mismo. La enfermera es la responsable de la infusión de forma adecuada del tratamiento. Ha de conocer los efectos adversos más comunes de la terapia, así como sus interacciones farmacológicas. Ha de

conocer los cuidados y complicaciones asociados a la etapa vital de la paciente, que se encontrará en el último trimestre de embarazo, con alteraciones leves y moderadas de su conducta ansiosa. La enfermera, junto con el resto del equipo sanitario, deberán responder eficazmente tanto a complicaciones derivadas de la infusión del fármaco, como a complicaciones obstétricas o de salud mental. Una vez finalizado el tratamiento serán necesarias intervenciones enfermeras de seguimiento y así comprobar la eficacia de la terapia y la detección precoz de complicaciones.

Para ello es fundamental informar y formar a los profesionales de enfermería en la importancia de la detección precoz de un posible riesgo del deterioro de la resiliencia de la gestante. Es importante que las enfermeras conozcan las consecuencias de una exposición fetal a estrés materno y el protocolo a seguir si se detecta.

Por último, sería esencial desarrollar protocolos centrados en la administración del tratamiento con AP o análogos. Protocolos donde se recojan pautas de detección, diagnóstico, indicaciones y contraindicaciones, preparación psicológica de la mujer y familiares, documentos de consentimiento por parte de la paciente, pasos a seguir si existen complicaciones durante la infusión, cuidados posteriores a la terapia, posibles complicaciones una vez finalizada y seguimiento de la paciente.

7. Conclusión y consideraciones finales

Con la elaboración de esta revisión bibliográfica se ha pretendido conocer los resultados fisiológicos y psicológicos de la administración periférica de Alopregnanolona en mujeres gestantes y feto con niveles elevados de estrés. Tras la búsqueda de información en diferentes fuentes de datos se obtuvieron una serie de estudios. Estos estudios se centraban en la influencia de los niveles de neuroesteroides en el eje HPA del feto expuesto in-útero a estrés materno. Además, en varios de estos documentos se demuestra, de forma experimental, el efecto de estas terapias en animales y en humanos concluyendo su eficacia en la mayoría de los casos.

Tras la lectura y análisis de los artículos se puede concluir que una posible terapia con Alopregnanolona puede ser beneficiosa tanto para la situación emocional de la gestante como para evitar lesiones neurológicas y alteraciones comportamentales en la descendencia. Esta terapia se administrará durante el tercer trimestre gestacional. También será posible y efectivo aquel tratamiento administrado al neonato tras su nacimiento; pero en este caso, el objetivo se centrará en resolver déficits neuroesteroideos del bebé. La situación de salud mental de la puérpera, en este caso, bien será adecuada o, si permanece alterada, se resolverá con otros métodos no relacionados con el objetivo del trabajo. En este caso, si se decide iniciar la terapia con Alopregnanolona o análogos, tendrá que ser bajo control exhaustivo por parte de profesionales sanitarios, en un centro médico. Deberá estar abalado por un protocolo previamente revisado y aceptado, estudiado e integrado por el equipo responsable de la pauta y administración del tratamiento.

Se ha comprobado que la administración de análogos de Alopregnanolona, como la Alfaxalona, aumenta los niveles de Alopregnanolona en la circulación fetal y mejora la actividad electroencefalográfica de la cría animal recién nacida. La administración de Alopregnanolona en animales prenatalmente expuestos a estrés normaliza las respuestas hiperactivas del eje HPA ante estímulos estresantes y mejora la conducta del animal. Sin embargo, no se han podido evitar efectos adversos tales como la sobredación, ganancia de peso disminuida, mayor riesgo de aspiración y aumento de la mortalidad en aquellas crías tratadas con Alopregnanolona. A tenor de estos resultados no deseados se considera necesario

realizar estudios enfocados en el ajuste de dosis y pautas individualizadas en función del peso y edad del paciente.

Por otro lado, se han observado respuestas fisiológicas variables en función del sexo del paciente tratado con progesterona y Alopregnanolona. Además de observarse un aumento en los niveles séricos de Alopregnanolona, en machos, también aumentan los niveles de cortisol. Por este motivo, la terapia se realizará con análogos de Alopregnanolona, incapaces de metabolizarse y variar su estructura. Siguiendo esta línea, se plantea la administración de Androstandiol exógeno en machos como sustitutivo de la Alopregnanolona en hembras, cuyos efectos resultan similares. Aun así, se precisa de mayor investigación en este campo de las diferencias sexuales y el tratamiento con Alopregnanolona.

No existe terapia de Alopregnanolona o derivados aplicado en gestantes o neonatos humanos. Los tratamientos que tienen como objetivo acelerar la maduración fetal o neonatal, en casos de prematuridad, consisten en la administración de progesterona periférica. Los cuales son beneficiosos y no poseen efectos adversos conocidos. La terapia con progesterona vaginal administrada a mujeres gestantes con posibilidad de parto pretérmino resulta efectiva. Este tratamiento eleva los niveles de progesterona en la circulación materna y se ha comprobado posee numerosos efectos beneficiosos en el desarrollo neurológico del bebé. Sin embargo, no se puede descartar un posible riesgo mayor de cursar, por parte del neonato, con patologías cardíacas a lo largo de su vida. Se requiere, por tanto, aumentar el número de estudios centrados en los posibles efectos adversos del tratamiento con progesterona durante el embarazo y concluir si está relacionado con el desarrollo de alteraciones cardíacas en la descendencia a largo plazo.

Por último, la presencia de los profesionales de enfermería se considera de gran importancia tanto en la detección y diagnóstico del estrés crónico materno, como en el desarrollo y consecución de una terapia de calidad, centrada en la paciente y en su etapa y situación vital. Además, es fundamental que las enfermeras conozcan el impacto del estrés crónico en una mujer gestante y así, promuevan el autocuidado autónomo de la embarazada y la importancia de la prevención de su estado alterado de salud mental.

8. Agradecimientos

A Nacho, por todo el apoyo y orientación brindada a lo largo del proceso de realización del trabajo. Por su dedicación e implicación a pesar de la situación extraordinaria que vivimos. Desde luego ha sido todo un placer.

A mi familia, por sus consejos, paciencia y acompañamiento.

Por último, gracias a mi segunda familia, aquellas personas con las que he compartido los cuatro años de carrera, por su presencia constante, sonrisas y cuidado inagotable.

9. Bibliografía

- Beijers, R., y Buitelaar, C. (2014). Mechanism underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond de HPA axis. *Eur Child Psychiatry*, 23: 943-956. Recuperado de: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=291fb753-2272-4746-8d09-8a726fbb64ee%40sessionmgr4007>
- Biaggi, A., Conroy, S., Pawlby, S., y Pariante, C. M. (2016). Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depresión: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 191: 62-77. Recuperado a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032715302330?via%3Dihub>
- Brunton, P. J. (2010). Resetting the Dynamic Range of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Stress Responses Trought Pregnancy. *Journal of Neuroendocrinology*, 22: 1198-1213. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2826.2010.02067.x>
- Brunton, P. J. (2015). Programming the Brains and Behaviour by Early-Life Stress: A Focus on Neuroactive Steroids. *Journal of Neuroendocrinology*, 26. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.12265>
- Brunton, P. J., y Russell, J. A. (2011). Neuroendocrine control of maternal stress responses and fetal programming by stress in pregnancy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35: 1178-1191. Recuperado a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584611000030?via%3Dihub>
- Brunton, P. J., Russel, J. A., y Hirst, J. (2014). Allopregnanolone in the brain: Protecting the pregnancy and birth outcomes. *Progress in Neurobiology*, 113: 106-136. Recuperado a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030100821300083X?via%3Dihub>
- Caparros, R., García, I., Mariñas, J. C., y Peralta, M. I. (2018). Protocolo del estudio de cohortes gestastress sobre los efectos del estrés durante el

embarazo mediante la medida de cortisol en cabello de la mujer y del recién nacido. *Revista Española Salud Pública*, 92. Recuperado a partir de: <http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v92/1135-5727-resp-92-e201804027.pdf>

Díaz, M., Amato, R., Chávez, J., Ramírez, M., Rangel, S., Rivera, L., y López, J. (2013). Depresión y ansiedad en embarazadas. *Salus*, 17 (2), 32-40. Recuperado a partir de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382013000200006

Furtado, A., Machado, P., y Carneiro, M. (2019). Técnica de Imaginación Guiada en el manejo de la ansiedad materna durante el embarazo: revisión integradora. *Enfermería Global*, 18 (53), 608-645. Recuperado a partir de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412019000100019

Gelaye, B., Kajeepeta, S., y Williams, M. A. (2016). Suicidal Ideation in Pregnancy: An Epidemiologic Review. *Arch Womens Ment Health*, 19: 741-751. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5023474/>

Hederlingova, J., Psenkova, P., y Zahumensky, J. (2017). The impact of physiological peripartal stress on the lifelong health of newborn. *Bratislava Medical Journal*, 118 (6): 324-327. Recuperado a partir de: http://www.elis.sk/download_file.php?product_id=5278&session_id=q5m3tt1hgu8u8dk11app7khr3

Hirst, J., Cumberland, A. L., y Shaw, J. C. (2016). Loss of neurosteroid-mediated protection following stress during fetal life. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 160: 181-188. Recuperado a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076015300728>

Hirst, J., Kelleher, M. A., Walker, D. W., y Palliser, H. K. (2014). Neuroactive steroids in pregnancy: Key regulatory and protective roles in the foetal brain. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 139: 144-153. Recuperado a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076013000630?via%3Dihub>

Kanes, S., Colquhoun, H., Gunduz-Bruce, H., Raines, S., Arnold, R., Schacterle, A., ... Meltzer-Brody, S. (2017). Brexanolone (SAGE-547 injection) in postpartum depression: a randomised controlled trial. *The lancet*, 390: 480-489. Recuperado a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617312643>

Kendig, S., Keats, J. P., y Hoffman, M. C. (2018). Consensus Bundle on Maternal Mental Health: Perinatal Depression and Anxiety. *Obstetrics & Gynecology*, 129 (3): 422-430. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5957550/>

Martínez, J., y Jácome, N. (2019). Depresión en el embarazo: artículo de revisión. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 48 (1):58-65. Elsevier. Recuperado a partir de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v48n1/0034-7450-rcp-48-01-58.pdf>

Meltzer-Brody, S., Colquhoun, H., Riesenber, R., Epperson, C. N., Deligiannidis, M. D., Rubinow, D. R., ... Kan, S. (2018). Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The lancet*, 398: 1058-1070. Recuperado a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067>

Olza, I. (2005). *La teoría de la programación fetal y el efecto de la ansiedad materna durante el embarazo en el neurodesarrollo infantil*. Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. Recuperado a partir de: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/programacionFetal.pdf>

Olza, I., y Gainza, I. (2007). La teoría de la programación fetal y el efecto de la ansiedad materna durante el embarazo en el neurodesarrollo infantil. *Revista De Psiquiatría Infanto-Juvenil*, 24(2, 3 y 4), 176-180. Recuperado a partir de: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/programacionFetal.pdf>

Rabiepour, S., Saboory, E., y Abedi, M. (2019). The relationship between stress during pregnancy with leptin and cortisol blood concentrations and complications of pregnancy in the mother. *Journal of the Turkish-German*

Gynecological Association, 20: 218-223. Recuperado a partir de:
http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_27928/JTGGA-20-218-En.pdf

Shaw, J. C., Dyson, R. M., Palliser, H. K., Gray, C., Berry, M. J., y Hirst, J. J. (2019). Neurosteroid replacement therapy using the allopregnanolone-analogue ganaxoxone following preterm birth in male guinea pigs. *Pediatric Research*, 85: 86-96. Recuperado a partir de:
<https://www.nature.com/articles/s41390-018-0185-7>

Silvia, M. E., Parrado, M. B., y Oneto, L. P. (2018). Mujer gestante con trastorno adaptativo en la etapa final del embarazo. A propósito de un caso. *Metas de Enfermería*, 21 (6): 69-74. Recuperado de:
<https://www.enfermeria21.com/revistas/metas/articulo/81264/>

Sykes, L., y Bennett, P. R. (2018). Efficacy of progesterone for prevention of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 52: 126-136. Recuperado a partir de:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693418301792?via%3Dihub>

Vedel, C., Larsen, H., Holmskov, A., Andreasen, K. R., Ulbjerg, N., Ramb, J., ... Rode, L. (2016). Long term effects of prenatal progesterone exposure: neurophysiological development and hospital admissions in twins up to 8 years of age. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48. Recuperado a partir de:
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15948>

