

PREVENCIÓN PRENATAL DE DAÑO NEUROLÓGICO EN PREMATURO EXTREMO

PREVENTING NEURONAL DAMAGE IN EXTREMELY PRETERM

DRA. LORENA QUIROZ (1)

(1) Centro de Vigilancia Materno Fetal (CEVIM). Departamento Ginecología y Obstetricia. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: lquiroz@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La prevención del parto prematuro es uno de los desafíos de la obstetricia en el siglo XXI. Los prematuros tienen riesgo de morbilidad perinatal, sobre todos los nacidos antes de las 30 semanas, tienen mayor riesgo de lesiones neurológicas generalmente secundarias a isquemia o infección intrauterina ascendente. Existen estrategias para prevenir el daño neurológico fetal en el trabajo de parto prematuro. La administración de sulfato de magnesio endovenoso reduce en forma significativa la probabilidad de desarrollar parálisis cerebral y disfunciones motoras. También se ha mostrado la utilidad del pinzamiento tardío del cordón umbilical y la administración antenatal y postnatal de N-acetilcisteína. En estudios animales se ha observado un potencial efecto neuroprotector de stem cells mesenquimáticas, estradiol y progesterona, melatonina y creatina.

Palabras clave: Neuroprotección fetal, embarazo, lesión neuronal prematuro.

SUMMARY

The prevention of preterm birth represents one of the most significant challenges to the field of obstetrics in the 21st century. Preterm infants have risk of perinatal mortality and morbidity. Preterm infants born before the 30th week of pregnancy are especially at risk of perinatal brain damage which is usually a result of cerebral ischemia or an ascending intrauterine infection. The prophylaxis

against fetal neuronal injury during threatened preterm labor. It has been shown that administering magnesium intravenously leads to a significant reduction in the likelihood of the infant developing cerebral palsy and motor skill dysfunction. It has also been demonstrated utility that delayed clamping of the umbilical cord after birth and administration antenatal and postnatal N-acetylcysteine. In addition, mesenchymal stem cells, estradiol and progesterone, melatonin and creatine seem to have significant neuroprotective potential in animal experiments.

Key words: Neuroprotection fetals, pregnancy, preterm, neuronal, injury.

INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas actuales de la obstetricia es la prematurez, sobre todo en los casos que el nacimiento ocurre antes de las 30 semanas, por existir un mayor riesgo de morbilidad neonatal.

La parálisis cerebral es una consecuencia del daño que afecta a un cerebro inmaduro, se define internacionalmente como un grupo de desórdenes permanentes del desarrollo del movimiento y postura, causando limitación en la actividad, que es atribuida a disturbios no progresivos que ocurren en el desarrollo cerebral fetal o infantil (1). Además, frecuentemente se acompañan de alteraciones de la sensación, percepción, cognición, comunicación y comportamiento, de epilepsia y

problemas músculo-esqueléticos. La prevalencia estimada de parálisis cerebral es de 2-2.5/1000 recién nacidos vivos y su riesgo es inversamente proporcional a la edad gestacional al momento del nacimiento (2). Antes de las 28 semanas, el riesgo de desarrollar parálisis cerebral es 30 a 80 veces mayor que un recién nacido de término (3-5), ya que las manifestaciones en el sistema nervioso central y la fisiopatología depende de la edad gestacional. En recién nacidos de pre-término lesiones típicas son: **leucomalacia periventricular** secundaria a isquemia o infección, se producen radicales libres (lipoperoxidación y nitración de proteínas), citotoxinas (lipopolisacáridos, TNF- α , IL-2, IL-6, IFN- γ), alteración en la excitotoxicidad de los receptores y transportadores de Glutamato, además se dañan los oligodendrocitos con falta de mielinización secundaria. **Hemorragia peri o intraventricular**, la cual destruye la matriz germinal y la producción de un infarto hemorrágico periventricular de la sustancia blanca (6). El periodo crítico es entre las 24 y 34 semanas, periodo en el cual los preoligodendrocitos son vulnerables al efecto de la hipoxia e inflamación por un déficit superóxido dismutasa, la red vascular es inmadura y hay un escaso desarrollo del mecanismo de autorregulación cerebral, con una capacidad muy restringida de la capacidad de vasodilatación y aumento de la circulación sanguínea durante y después de hipotensión arterial.

La principal causa de la parálisis cerebral es la prematuridad, otras causas son la asfixia del parto, exposición intrauterina a infección/inflamación, accidentes vasculares encefálicos (50% de ellos secundarios a algún tipo de trombofilia), malformaciones congénitas por mal desarrollo, embarazos múltiples y causas genéticas.

Por los altos costos sociales, emocionales y económicos de tener un niño con parálisis cerebral, en los casos que no es posible evitar un parto prematuro, existen estrategias para prevenir el daño neurológico de estos niños:

SULFATO DE MAGNESIO

El sulfato de magnesio es conocido por su uso como tocolítico y prevención de eclampsia. En los años 80 se publican los primeros estudios observacionales que muestran una disminución en hemorragia intraventricular y hemorragia intracerebral en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento, que sus madres recibieron sulfato de magnesio (7-9).

En 1995, Nelson y Grether publican el primer estudio de casos; estudiaron a recién nacidos con menos de 1500grs. que sobrevivieron a los 3 años de vida, encontrando en los expuestos a $MgSO_4$, menos casos de parálisis cerebral (7.1% vs 36%); Odds ratio, 0.14; 95% IC, 0.05-0.51 (10). Posteriormente se publicaron otros 6 estudios retrospectivos caso control y solamente en uno de ellos se muestra una reducción estadísticamente significativa en el daño neurológico relacionado al $MgSO_4$. A consecuencia de estos resultados favorables se realizan 5 estudios controlados y randomizados con la hipótesis "MgSO₄ reduce el riesgo de parálisis cerebral y la mortalidad en recién nacidos prematuros", estos trabajos tienen la limitación de tener diferentes criterios de inclusión y exclusión, edad gestacional de administración, dosis de carga y mantención, duración. Obteniendo reducción del resultado combinado de mortalidad perinatal y parálisis cerebral entre un 15 y 40% (11-15) (Tabla 1).

TABLA 1. ESTUDIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS DE SULFATO DE MAGNESIO Y NEUROPROTECCIÓN

ESTUDIO	INCLUSIÓN	Nº INFANTES	DOSIS INICIAL / MANTENCIÓN	PARÁLISIS CEREBRAL RR (IC95%)	MUERTE Y PARÁLISIS CEREBRAL RR (IC95%)
MagNET	25-33 sem Parto prematuro	165	4 g 2-3 g/hr	No significativo	n/a
Mitendorf	< 30 sem	1255	4 g 1g/hr (<24h)	0.85 (0.56-1.31)	0.83 (0.66-1.03)
ACTOMgSO4	<37 sem PE severa	1593	4 g 1g /hr (x 24h)	0.66 (0.11-3.94)	1.06 (0.09-1.25)
Crowther	< 33 sem Parto prematuro	688	4 g -	0.70 (0.41-1.19)	0.86 (0.55-1.34)
Magpie	24-31 sem Alto riesgo de parto espontáneo	2444	6g 2g/hr (x 12 h)	0.59 (0.4-0.85)	0.97 (0.77-1.23)

Posteriormente en base a los trabajos anteriores se realizaron 3 metaanálisis que muestran convincentemente que el sulfato de Mg en mujeres con riesgo de parto prematuro reduce significativamente el riesgo de PC en un 30% sin aumentar el riesgo de muerte perinatal o infantil (16-18) (Tabla 2).

El número de mujeres en riesgo de parto prematuro que necesitan ser tratadas con sulfato de magnesio para prevenir un caso de parálisis cerebral infantil (NNT) depende de la edad gestacional al momento del parto: 52 pacientes antes de las 34 semanas (17) y 29 pacientes antes de las 28 semanas (20). Otro trabajo calcula 15 pacientes entre las 22-27 sem, 35 pacientes entre las 28-32 sem y 333 entre las 32-36 semanas (5).

Con la administración de sulfato de magnesio se ha descrito la existencia de riesgos de mortalidad materna por sobredosis accidental y edema pulmonar, los cuales son bastante infrecuentes. Antes de alcanzar niveles tóxicos (pérdida de reflejos: 9-13mg/dL, depresión respiratoria >14mg/dL), existen síntomas como pérdida de reflejos, visión borrosa, letargia o debilidad muscular. Otros efectos menores son bochornos, náuseas, vómitos, letargia, sensación de opresión torácica, irritación de la piel en el sitio de punción y aumento en un 50% el riesgo de hipotensión y taquicardia. No hay diferencias en la frecuencia de cesáreas, hemorragias post parto (17, 19).

De acuerdo a datos combinados obtenidos de estudios controlados randomizados no se ha demostrado un aumento en la mortalidad fetal, neonatal o infantil (21).

Teóricamente tienen el riesgo de depresión respiratoria, hipotonía, ausencia o disminución de reflejos periféricos y en casos severos estupor o coma, pero solamente han sido descrito en casos de recién nacidos expuestos intrauterinamente a dosis extremadamente alta (>500grs) para prevenir eclampsia o por uso prolongado, mayor a 5-7 días en utilización como tocolítico (21-23). Con dosis mayores a 50grs de magnesio se han descrito mayor hemorragia intraventricular y vasculopatía lenticulostriatal (24, 25). También se ha descrito que tienen mayor incidencia de ductus arterioso persistente y retinopatía del prematuro (17, 26, 27). Pero en general con los esquemas actuales es seguro en el periodo postnatal inmediato.

Respecto al uso concomitante del sulfato de magnesio con otros tocolíticos, teóricamente la combinación de magnesio con bloqueadores de canales de calcio, en algunos reportes de casos que sugieren que podría ocasionalmente resultar en bloqueo neuromuscular. Pero otros datos muestran que su combinación no aumenta el riesgo de complicaciones serias en pacientes con preeclampsia, como depresión miocárdica, por el contrario mejoraría la función cardíaca (28-30). Se ha visto que actúan a nivel de diferentes canales de calcio (Nifedipino bloquea canales tipo L voltaje dependientes y Sulfato de magnesio actúa sobre canales tipo N) (31).

Los posibles mecanismos de acción del sulfato de magnesio como neuroprotector son:

- Prevención de la injuria de excitotoxicidad inducida por calcio mediante el *down regulation* en los impulsos excitatorios desde el SNC, al bloquear los receptores

TABLA 2. METAANÁLISIS DE SULFATO DE MAGNESIO Y NEUROPROTECCIÓN

METANÁLISIS	Nº TOTAL PARTICIPANTES	MUERTE NEONATAL INFANTIL	PARÁLISIS CEREBRAL	PARÁLISIS CEREBRAL O MUERTE	NNT
DOYLE COCHRANE 2009	6145	RR 1.04 IC 95% (0.92-1.17)	RR 0.68 IC 95% (0.54-0.87)	RR 0.85 IC 95% (0.74-0.98)	63 < 28 s 29 > 28 s 265
CONDEAGUDELO AJOG 2009	5357	RR 1.01 IC 95% (0.89-1.14)	RR 0.69 IC 95% (0.55-0.88)		< 34 s 52
CONSTANTINE OG 2009	5235 < 32-34 sem	RR 1.01 IC 95% (0.89-1.14)	RR 0.70 IC 95% (0.55-0.89)	RR 0.85 IC 95% (0.73-0.99)	56
	3107 < 30 sem	RR 1.0 IC 95% (0.87-1.15)	RR 0.69 IC 95% (0.52-0.92)	RR 0.84 IC 95% (0.71-0.99)	46

NMDA-Glutamato (N-metil-D-aspartato) y canales de calcio voltaje dependientes, produciendo una menor entrada de calcio a las células cerebrales y menor actividad eléctrica y potenciales de acción (32-34).

- Vasodilatador (35, 36) al bloquear canales de calcio voltaje dependientes vasculares, produciendo vasodilatación cerebral y efecto inótrópico negativo. En fetos de ovejas se ha demostrado que no altera la respuesta cardiovascular y cerebro vascular a la hipoxia y logra aumentar la perfusión vascular periférica durante eventos perinatales adversos (37).

- Disminuye la liberación de óxido nítrico y reduce la producción postisquémica de radicales de oxígeno (38).

- Efecto antiinflamatorio al disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias y radicales libres, disminuyendo la apoptosis en el cerebro fetal y neonatal (39).

- Inhibe el efecto de agregación trombocitaria, aumentando el flujo sanguíneo, además aumenta la deformabilidad de los glóbulos rojos (38, 40).

Los diferentes estudios utilizan diferentes esquemas, para disminuir estos efectos secundarios maternos y neonatales, sin embargo, algunas guías clínicas recomiendan su utilización antes de las 32 semanas, una dosis de carga de 4grs en 20-30 minutos, con una dosis de mantenimiento de 1 gr/hora, por un máximo de 24 hrs. (41, 42). En caso de un nacimiento electivo, comenzar la infusión 4 horas antes de la intervención, ya que la administración endovenosa a la madre ha demostrado estar presente en el suero fetal 1 hora después de la administración y un mínimo de 4 hrs parece tener buenos resultados. La *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomienda su uso antes de las 32 semanas y por un máximo de 48 hrs (43, 44). (Tabla 3).

TABLA 3. INDICACIONES MATERNAS DE SUSPENSIÓN DE INFUSIÓN DE SULFATO DE MAGNESIO

INDICACIONES MATERNAS DE SUSPENSIÓN

- Frecuencia respiratoria materna es < 12 resp/min.
- PAD disminuye más de 15 mmHg de la presión basal.
- Abolición de reflejo patelar.
- Diuresis menor a 100 ml en 4 hrs.
- Magnesemia en niveles tóxicos.

ANTIDOTO: 1 gr de Gluconato de Calcio en 10 ml de solución (10%), pasar lentamente (más de 10 minutos).

RETRASO DEL PINZAMIENTO DEL CORDÓN UMBILICAL

El volumen sanguíneo de un recién nacido es influido en forma significativa por el momento en que se realiza el pinzamiento del cordón umbilical (45). Cuando ocurre al minuto del nacimiento presentan en un 35% casos de hemorragia cerebral vs un 77% en casos de pinzamiento inmediato (46).

El pinzamiento tardío actúa disminuyendo el riesgo de hipoperfusión y mejora la entrega de oxígeno a nivel cerebral (47). Además aumenta la concentración de factores de coagulación y el número de **stem cells** (48, 49).

Riesgos de un pinzamiento tardío en recién nacido: policitemia, hiperbilirrubinemia y necesidad de fototerapia.

ACOG recomienda un pinzamiento tardío de cordón umbilical en todos los prematuros menores a 32 semanas (50), además debe permanecer el recién nacido a nivel de la placenta. Para reducir en un 50% la incidencia de hemorragia cerebral.

N-ACETILCISTEINA

La N-Acetilcisteína se utilizó en un estudio en casos de corioamnionitis clínica por vía endovenosa materna antenatal y postnatal en recién nacido. Cruza la barrera hematoencefálica y actúa disminuyendo el stress oxidativo y producción de citoquinas en SNC y repone el glutatión (antioxidante intracelular mayor), disminuye las proteínas proinflamatorias (VEFG), aumenta las proteínas antiinflamatorias (IL-1Ra), mantiene la autoregulación cerebrovascular y sensibilidad al óxido nítrico (51).

ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN ANIMALES

Stem Cells: (52) Las *stem cells* pueden tener un origen neuronal, mesenquimático o hematopoyético. Las células mesenquimáticas son las que tienen mayor potencial de aplicación clínica. Pueden crecer fácilmente desde médula ósea y tejidos extraembrionarios (placenta, gelatina de Wharton y estroma del cordón umbilical). Actuarían mejorando el resultado en casos de daño hipóxico isquémico, ya que en dicha área se induce la formación y la migración de *stem cells* neuronales para la estimular la expansión de dendritas y axones y suprimir la inflamación postisquémica.

Las *stem cells* mesenquimáticas modulan varias señales durante la apoptosis, neurogénesis, angiogénesis y sinaptogénesis. Reducen el número de microglías activadas M1 (libera citoquinas proinflamatorias, radicales libres y neurotoxinas) e inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias.

ESTRADIOL Y PROGESTERONA

El estradiol tiene un efecto neuroprotector receptor dependiente (genómico y no genómico) o receptor independiente. Induce el crecimiento dendrítico y axonal, promueve el desarrollo de sinapsis y la integración de la corteza cerebral. Además tiene propiedades antioxidantes (52).

La progesterona reduce el edema celular post isquémico, al mantener la integridad de la barrera hematocerebral

MELATONINA

Es un antioxidante con efectos antiinflamatorios y anti

apoptóticos. La administración materna en animales puede reducir el riesgo de discapacidad neurosensorial, incluyendo parálisis cerebral y muerte, en fetos prematuros y de término (53).

CREATINA

Es un aminoácido que se obtiene de pescados y carnes o por síntesis endógena desde arginina, glicina y metionina. En estudios animales mediante el aporte dietario de la madre durante el embarazo, tendría un efecto neuroprotector, al disminuir el riesgo de resultados adversos en el neurodesarrollo, como la parálisis cerebral (54).

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007 Feb;109:8-14.
2. Nelson KB, Grether JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:487-91.
3. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 359:262-273.
4. Allen M. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Current Opinion in Neurology* 2008; 21:123-128.
5. Alison G. Cahilla A., Stouta M., and Caugheyb A. Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy: continuing controversy? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010; 22:122-127.
6. Volpe J., *Neurology of the Newborn*, WB Saunders, 1995.
7. Van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Keirse MJ, Ruys JH. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Perinat Med* 1987;15:333-9.
8. Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Brown ER, Krishnamoorthy KS, Allred EN. Maternal toxemia and neonatal germinal matrix hemorrhage in intubated infants less than 1751 g. *Obstet Gynecol* 1988;72:571-6.
9. Kuban KC, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol* 1992;7:70-6.
10. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-9.
11. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1111-8.
12. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group: Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2669-76.
13. Maggie Trial Follow-Up Study Collaborative Group: The Maggie Trial: a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007; 114:289-99.
14. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V. et al. PREMAG trial group: Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized controlled PREMAG trial. *BJOG* 2007; 114:310-8.
15. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E., et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895-905.
16. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004661.
17. Conde-Agudelo A., Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* June 2009; 595-609.
18. Constantine M., Weiner S. Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection and Mortality in Preterm Infants A Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114:354-64.
19. Elliott J., Lewis D., Morrison J., Garite T. In Defense of Magnesium Sulfate. *Obstet Gynecol* 2009;113:1341-8.

20. Cahill AG and Caughey AB. Magnesium for neuroprophylaxis: fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (6): 590-594.
21. Jacquemyn Y., Zecic A., Van Laere D. and Roelens K. The use of intravenous magnesium in non-preeclamptic pregnant women: fetal/neonatal neuroprotection. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:969-975.
22. Abbassi-Ghanavati M, Alexander JM, McIntire DD, Savani RC, Leveno KJ. Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother. *Am J Perinatol* 2012; 29:795-799.
23. Food and Drug Administration (2013) FDA recommends against prolonged use of magnesium to stop pre-term labor due to bone changes in exposed babies. FDA Drug Safety Communication. Silver Spring (MD). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Drug Safety/UCM353335.pdf>.
24. Mittendorf R, Damman O, Lee KS. Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor. *J Perinatol* 2006;26:57-63.
25. Mittendorf R, Pryde P, Khoshnood B, Lee KS. If tocolytic magnesium sulfate is associated with excess total pediatric mortality, what is its impact? *Obstet Gynecol* 1998;92:308-311.
26. Shokry M., Elsedfy G., Bassiouny M., Anmin M., Abozid H. Effects of antenatal magnesium sulfate therapy on cerebral and systemic hemodynamics in preterm newborns. *Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2010; 89: 801-806.
27. Katayama Y., Minami H., Enomoto M., Takano T., Hayashi S. and Lee YK. Antenatal magnesium sulfate and the postnatal response of the ductus arteriosus to indomethacin in extremely preterm neonates. *Journal of Perinatology* 2011; 31: 21-24.
28. Ben Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulfate and Nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:262-263.
29. Magee LA, Miremadi S, Li J. Therapy with both magnesium sulfate and Nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:153-163.
30. Snyder SW, Cardwell MS. Neuromuscular blockade with magnesium-sulfate and Nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:35-36.
31. Shimosawa T, Takano K, Ando K, Fujita T. Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral nerve endings. *Hypertension* 2004;44:897-902.
32. Nowak L., Bregestovski P., Ascher P., Herbert A., and Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons. *Nature* 1984;307(5950):462-465.
33. Hallak M., Hotra JW., and Kupsky WJ. Magnesium sulfate protection of fetal rat brain from severe maternal hypoxia. *Obstet Gynecol* 2000; 96(1): 124-128.
34. Cross JL, Meloni BP, Bakker AJ, Lee S, Knuckey NW. Modes of neuronal calcium entry and homeostasis following cerebral ischemia. *Stroke Res Treat*. 2000. doi:10.4061/2010/316862
35. Euser AG. and Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke* 2009; 40 (4): 1169-1175.
36. Farago M., Szabo C., Dora E., Horvath I, and Kovach A. Contractile and endothelium-dependent dilatory responses of cerebral arteries at various extracellular magnesium concentrations. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1991;11(1):161-164.
37. Galinsky R, Davidson J., Drury P. et al. Magnesium sulphate and cardiovascular and cerebrovascular adaptations to asphyxia in preterm fetal sheep. *J Physiol* 2016; 594.5:1281-1293 e *Journal of Physiology*.
38. Garnier Y., Middelani J., Jensen A., and Berger R. Neuroprotective effects of magnesium on metabolic disturbances in fetal hippocampal slices after oxygen-glucose deprivation: mediation by nitric oxide system. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2002; 9(2): 86-92.
39. Cahill A, Stout M, Caughey A. Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy: continuing controversy? *Obstet Gynecol* 2010; 22:122-127.
40. Rhee E, Beiswenger T, Oguejiofor CE, James AH. The effects of magnesium sulfate on maternal and fetal platelet aggregation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(5):478-483.
41. The Antenatal Magnesium Sulfate for Neuroprotection Guideline Development panel (2010) Antenatal magnesium sulfate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guideline. The University of Adelaide, Adelaide.
42. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, Von Dadelszen P. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(5):516-529.
43. ACOG Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion No 455: Magnesium before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010; 115:669-671.
44. ACOG Committee Opinion No 573 Magnesium Sulfate Use in Obstetrics. *Obstet Gynecol* 2013;122:727-728.
45. Yao AC. and Lind J. Blood flow in the umbilical vessels during the third stage of labor. *Biology of the Neonate* 1974;25(3-4):186-193.
46. Hofmeyr GJ., Bolton KD., Bowen DC., and Govan JJ. Periventricular/intraventricular haemorrhage and umbilical cord clampings. Findings and hypothesis. *South African Medical Journal* 1988; 73(2):104-106.
47. Baenziger O., Stolkin F., Keel M et al. The influence of the timing of cord clamping on postnatal cerebral oxygenation in preterm neonates: a randomized, controlled trial, *Pediatrics* 2007;119(3):455-459.
48. Bonnar J., McNicol GP, and Douglas AS. The blood coagulation and fibrinolytic systems the newborn and the mother at birth. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1971;78(4):355-360.
49. Park DH., Borlongan CV., Willing AE et al. Human umbilical

cord blood cell grafts for brain ischemia. Cell Transplantation 2009;18(9):985-998.

50. American College of Obstetricians and Gynecologists, "Committee Opinion No.543: timing of umbilical cord clamping after birth. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1522-1526.
51. Jenkins D., Wiest D., Mulvihill D., et al. *Fetal and Neonatal Effects of N-Acetylcysteine When Used for Neuroprotection in Maternal Chorioamnionitis. J Pediatr* 2016;168:67-76.
52. Berger R. and Söder S. *Neuroprotection in Preterm Infants. BioMed Res Int.* 2015;2015:257139.
53. Wilkinson D, Shepherd E, Wallace EM. *Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD010527.
54. Dickinson H, Bain E, Wilkinson D, Middleton P, Crowther CA, Walker DW. *Creatine for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD010846.