

11217  
42  
20



**Universidad Nacional Autónoma de México**

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

FACULTAD DE MEDICINA

CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECO - OBSTETRICIA

HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE

I. S. S. T. E.

**Uteroinhibición con Fenoterol en la  
Amenaza de Parto Pretérmino.**

**Tesis de Postgrado**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN GINECO-OBSTETRICIA

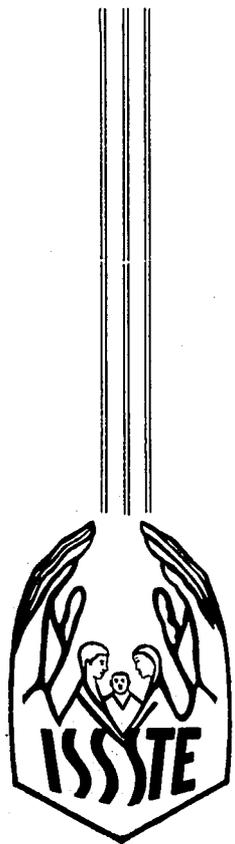
P R E S E N T A :

**Dr. Oscar Trejo Solórzano**

Director de Tesis: DR. MARIO VIOLANTE

MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN** 1980





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E .

- INTRODUCCION.
- GENERALIDADES.
- OBJETIVOS.
- MATERIAL Y METODO.
- RESULTADOS.
- COMENTARIOS.
- RESUMEN.
- CONCLUSIONES.
- BIBLIOGRAFIA.

LA UTILIZACION DE FENOTEROL ( BETAMIMETICO) COMO UTEROINHIBIDOR  
EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO .

I.- INTRODUCCION.

Por su importancia aún en la actualidad, la prematuridad es uno de los principales problemas a resolver - por la obstetricia, ya que constituye la causa de muerte - neonatal de más del 50 % de los nacidos vivos en el período neonatal temprano. (1)(15).

En el centro Hospitalario "20 de Noviembre" ISSSTE la principal causa de mortalidad perinatal es la insuficiencia respiratoria idiopática, siendo la cifra el doble de su más cercana seguidora, la anoxia.

El síndrome de dificultad respiratoria -- (SDR) se desarrolla en productos que no han alcanzado in-útero la madurez pulmonar adecuada para soportar el cambio a la vida extrauterina. La madurez pulmonar se alcanza en los embarazos normales a una edad gestacional que está entre las 36 y 40 semanas.

En embarazos patológicos esta madurez puede adelantarse o retrasarse.

La causa más frecuente del SDR es la prematuridad. La tasa de partos pretermino en nuestro medio fluctua entre el 8 y 12%.

Desde el punto de vista simplista son dos las posibilidades de disminuir dicha tasa:

La primera es disminuir la incidencia de partos pretérmino.

La segunda acelerando la maduración pulmonar cuando no ha sido posible detener el trabajo de parto iniciado o cuando desde el punto de vista obstétrico hay indicación formal para terminar la gestación antes de su término biológico.

Hasta el momento desconocemos el factor o proceso que actúa como desencadenante de la contractilidad uterina, por lo que se ha propuesto la utilización de diversos fármacos con el fin de abolir la actividad del útero, los más recientes son agentes betamiméticos del tipo de la Isoxuprina, Salbutamol, Terbutalina y otros.

Desgraciadamente el efecto de estas drogas no es selectivo a útero y tiene efectos cardiovasculares importantes.

De ahí nace nuestra inquietud, pues debemos continuar buscando drogas con efecto utero-inhibidor -

satisfactorio y con mínimos efectos colaterales.

## II.- GENERALIDADES.

### H I S T O R I A .

La utilización de uteroinhibidores ha constituido una permanente inquietud en el obstetra a lo largo de este siglo, y la búsqueda de fármacos capaces de proporcionar dicho efecto se ha llevado a cabo con el progresivo conocimiento de la fisiopatología de la contractilidad uterina, aunado a los progresos de la farmacología clínica y a las nuevas necesidades de la práctica diaria.

Se debe señalar que el deseo de poder inhibir la contractilidad de el útero gestante es tan antiguo como el de su estimulación, ya que el clínico a través del tiempo y conciente de los enormes problemas que en la obstetricia plantea la actividad prematura de el útero gravido cuando aparece intempestivamente y se desvía de la normalidad por exceso, y cae en diversas posibilidades patológicas. (16).

Sin referirse a épocas demasiado remotas, mencionaremos una diversidad de fármacos supuestamente uteroinhibidores en los cuales se notó una gran disparidad de

efectos, de ahí el interés por la búsqueda de un eficaz e --  
inocuo fármaco, dichos medicamentos eran:

Morfina (Veron y Pigeaud, 1934), spalmagine (Kreis, 1935), beta-glicerofosfato sódico (García-Funcas ta y Bottella-Llusiá, 1944), sales de magnesio (Aberdenal, - 1945), hexacompal (Sauter, 1946), uretano (Sauter, 1946), - dolatina (Senarciens, 1946), Phenergan (Bertrou, 1952), buscapina (Schirnahe, 1952), oxitocinasa sérica (Semm, 1953), - progesterona (Caspó, 1956), Alcohol etílico ( Fuchs, 1955), anestésicos (Halotano) y antiinflamatorios ( Aspirina e indometacina, Vane 1971).

La uteroinhibición con betamiméticos se -  
remonta al año 1936, Meyer y Gottlieb describieron un efec-  
to anafórico de diversos fármacos simpaticomiméticos, su-  
giriendo la presencia de mediadores o transmisores. Ahliquist  
en 1948 elaboró la hipótesis de la existencia de dos tipos -  
de receptores adrenérgicos (alfa y beta), con funciones de  
transmisión distinta. Esta teoría demostró porqué la Adre-  
nalina ejerce acciones varias en distintos órganos, y por -  
qué la nordadrenalina, tan parecida a ella produce efectos  
diferentes. Sobre esta base fue posible determinar la acción  
alfa y beta de los adrenérgicos, siendo la acción beta espe-  
cífica para la inhibición de la motilidad uterina, del in-

testino, del aparato urinario, y que lleva consigo efecto - vasodilatador, hipotensor, estimulante de la actividad cardiaca y broncodilatador. (2,26).

Los progresos farmacológicos estimularon - la búsqueda de nuevas sustancias beta- adrenergicas con capacidad de un mejor índice terapéutico obstétrico, es decir, con mejor tolerancia y mayor efectividad, aproximándose al ideal de estimulación de los receptores beta-2 ( con efecto lítico sobre musculatura intestinal, bronquial, arteriolar, uterina y activación de la glucogenolisis) alejandose de la estimulación de los receptores beta-1 ( responsables de los efectos sobre corazón y la lipólisis). (2,4,21).

Hasta el momento no ha sido encontrado el medicamento ideal, con un índice terapéutico que reuna los requisitos para que su utilización clínica, juiciosa y ponderada, sea eficaz, manejable , de uso diario y excenta - de riesgos.

## MECANISMO DE ACCION DE LOS BETAMIMETICOS.

Para una mejor comprensión de los mecanismos de acción, debemos recordar en breve la fisiología del sistema adrenérgico.

Las sustancias adrenérgicas o catecolaminas actúan en conjunto como mediadores y hormonas, a diferencia de la acetilcolina, estrictamente limitada a la función transmisora. Estas sustancias se localizan en células cromafines y en determinadas estructuras nerviosas. (12).

A nivel hepático, se lleva a cabo la síntesis de catecolaminas; se inicia con la transformación de la fenil-alanina en tirosina por acción de la enzima fenilalaninahidroxilasa. En seguida, a nivel de la terminación nerviosa se transforma la tirosina en deshidroxifenilalanina o DOPA, esto está regulado por acción de la tirosinahidroxilasa. Seguidamente se descarboxila la DOPA y aparece la primera catecolamina: la dopamina. Reacción regulada por la dopadecarboxilasa. Con la hidroxilación de la dopamina mediante de la dopamina beta-hidroxilasa, aparece la noradrenalina, neurotransmisor fisiológico. El paso de noradrenalina a adrenalina es importante a nivel de la médula suprarrenal, se encuentra regulado por la fenil-

-etanol-N-metil-transferasa. (12,23,31).

Posterior a una estimulación adrenérgica se presentan efectos variados, a veces contrapuestos que se deben a la existencia de más de un tipo de receptores adrenérgicos, clasificados estos en alfa y beta que explicarían las diferentes respuestas a la estimulación. Posterior a la aportación de Alquist los diversos autores han tratado de establecer una subclasificación de los receptores beta, debido a la diversidad de fármacos betamiméticos cuando se ha intentado encontrar una especificidad orgánica de dichos fármacos trabajando con antagonistas. La subclasificación los presenta como receptores beta-1 y beta-2. (12).

Los fármacos betamiméticos actúan sobre todo en órganos y sistemas con inervación simpática.

La inhibición de las contracciones uterinas de cualquier etiología producida por betamiméticos, muestra un antagonista no competitivo; es decir, que disminuye la intensidad de la contracción sin que exista la posibilidad de remontar dicho efecto. (3,4,5,12).

La acción relajadora del útero, lo mismo que de otros músculos, es debida a la acumulación de adenosin-monofosfato-cíclico (AMPC) e hiperpolarización de

la fibra. (6).

La estimulación de los receptores beta -- provoca la activación de la adenilciclase que forma AMPc, - el que actuará como mensajero en el interior de la célula. Esto dará lugar a la activación de la fosforilasa-b-cinasa, produciendo una hidrólisis del glucógeno y una liberación de glucosa, con aumento de los niveles de glicemia. La acción hiperglucemiante de los betamiméticos se contrarresta en parte por la secreción de insulina que es activada mediante el AMPc. (16,36).

Tomando en cuenta que la infusión de un betamimético a la madre estimula la formación de AMPc, como - veíamos anteriormente, y a través de este se produce la elevación de los niveles de glucosa en sangre tanto en la madre como en el feto. (16). Por lo tanto prácticamente se ha comprobado que la administración de una infusión de glucosa al feto, produce un incremento del pH fetal, en el PO2 y un decremento en el PCO2 y déficit de base; cambios probablemente debidos a un aumento del flujo de salida cardíaco fetal con la consecuente mejoría del transporte placentario de glucosa. Durante la infusión de betamiméticos a la madre, se sugiere que dicha infusión podría actuar como-

una perfusión continua de glucosa al feto. (31,36).

La influencia de los fármacos betamiméticos sobre los receptores beta de los vasos placentarios no debemos de olvidarla, ya que se demostró que su actuación sobre la fibra muscular de dichos vasos in-vitro, es similar a la que tiene sobre la fibra muscular uterina; es decir de -- censeo importante en su reactividad. A continuación se enlistan los efectos de estimulación de los receptores beta 1 y 2:

I.- Receptores beta-1

- aumento de la fuerza de contracción del corazón.
- aumento de la frecuencia cardiaca.
- aumento de la excitabilidad cardiaca.
- aumento en la velocidad de conducción.
- aumento de consumo de O<sub>2</sub> cardiaco.
- aumento de consumo de O<sub>2</sub> general.
- relajación, hipomovilización y aumento de los ácidos libres (grasos).
- relajación intestinal.
- glucogenolisis muscular.

II.- Receptores beta-2

- vasodilatación.
- broncodilatación.
- relajación uterina.

- relajación de los conductos deferentes.
- aumento de la contractilidad muscular.
- glucogenolisis muscular.

#### Efectos secundarios de los betamiméticos.

El análisis de las acciones generales de los betamiméticos nos permite comprender el tipo de efectos secundarios que cabe esperar de su uso.

En la obstetricia constituye uno de los temas mas debatidos el empleo de dichos fármacos en nuestra especialidad. Tomando en cuenta que no existe ningún utero-inhibidor específico y de que su acción junto a la estimulación de los receptores uterinos, ejerce también su efecto en mayor o menor cuantía sobre los receptores beta distribuidos en todo el organismo, por esto resulta evidente que además de la acción utero-inhibidora, su administración dará lugar a una serie de respuestas distintas o efectos secundarios. (1,21).

#### REACCIONES CARDIOVASCULARES.

Los efectos positivos cronotropo e inotropo a nivel del miocardio da lugar a taquicardia, el mas --

conocido de los efectos secundarios. La taquicardia materna es dependiente de la dosis, nunca nociva con los preparados hoy en uso si se respetan estrictamente las contraindicaciones para su empleo. En cuanto al feto las opiniones son contradictorias, y en general se acepta la presencia de taquicardia fetal, aunque contrariamente a lo que sucede en la madre la reacción del corazón fetal no es dependiente de la dosis. (21,26). Se menciona el hecho de que diversos autores no han hallado alteraciones del ECG fetal bajo efecto de estos farmacos. (8,9).

Otro de los efectos cardiovasculares lo constituyen las alteraciones de la tensión arterial materna, caracterizada por hipotensión sistólica y diastólica.

En estudios clínicos durante la utilización de betamiméticos, se determinó que la frecuencia cardiaca materna se elevó en todos los casos entre 28 y 56 latidos por minuto, con una media de 39,6 advirtiéndose los valores máximos a los 5 minutos. La taquicardia disminuyó progresivamente y rápidamente se recuperó entre los 20 y 40 minutos.

La hipotensión en los casos en que se presentó, tuvo una variabilidad en el descenso de 5-25 mm Hg. de máxima y de 10-30 mm Hg. de mínima.

Las palpitaciones se presentaron en el 39.9% coincidiendo con los casos de máxima taquicardia. Se presento ansiedad en el 5.1% de los casos.

Náuseas y vómito se observaron en el 30.3% de los casos. Citemos por último la hipotensión supina, que obliga la administración de dichos fármacos con la paciente en decúbito lateral. (32,8).

#### REACCIONES METABOLICAS.

La estimulación de la adenilciclase incrementa la velocidad de formación de 3-5 AMPc, que cataliza la activación de la glucofosforilasa y de la lipasa, que con consecuencias lógicas da aparición de glicogenólisis y lipólisis, con cambios evidentes en la concentración intra y extracelular de carbohidratos y metabolitos grasos. Todos los autores han comprobado un incremento de los niveles de glucosa en la madre y en el feto durante la administración de un fármaco Betamimético. En la madre se ha comprobado también un incremento en la insulina. (12).

Asimismo se ha comprobado un incremento en los ácidos grasos libres, así como la concentración de acetato y de B-hidrosiburato además en el lactato y piruvato.

Todos los parámetros antes mencionados tienden a normalizarse tras la suspensión de la infusión betamimética. Otro efecto que se observa es el descenso en la concentración de potasio plasmático, secundario a las alteraciones en el equilibrio del potasio intra y extracelular. - (2,12,21).

#### CONTRAINDICACIONES PARA EL USO DE BETAMIMÉTICOS.

La administración de betamiméticos debe evitarse en el glaucoma para impedir el incremento en la tensión intraocular.

Asimismo se debe evitar su administración en cardiopatías congénitas, valvulopatías adquiridas o trastornos del ritmo. En los casos de esclerosis coronaria se llega a producir paro cardíaco. En las alteraciones del tipo del hiperparatiroidismo y diabetes mellitus se debe omitir su utilización por los efectos metabólicos antes mencionados.

Debemos también evitar su asociación con otros fármacos como los inhibidores de la MAO, que reducen los procesos de activación de los betamiméticos, los anestésicos del tipo glutano sensibilizan la fibra cardíaca y favorecen la fibrilación ventricular. Las metilxantinas tienen un efecto sinérgico con los betamiméticos al ser inhibi

doras de la fosfodiesterasa, enzima que inhibe a su vez -  
la formación de AMPc. (2,12,21).

#### EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS BETAMIMETICOS EN EL FETO.

Entre los efectos secundarios por la utilización de betamiméticos se encuentran los cardiovasculares, que no consisten tan solo en una taquicardia, si no que generalmente se encuentran acompañados de un ligero aumento de la presión sistólica junto con un descenso de la diastólica. Considerando que estos efectos cardiovasculares implican un incremento en el flujo placentario, estas consideraciones llevaron a la conclusión de que un tratamiento a largo plazo podía ser efectivo en casos de insuficiencia placentaria crónica. No obstante, sabemos que tanto los efectos cardiovasculares como los metabólicos, disminuyen con el tiempo como consecuencia de lo que podía ser un fenómeno de adaptación. Esto es válido para la taquicardia y la prueba de tolerancia a la glucosa. En pruebas realizadas no se comprobó un incremento en la función placentaria, pero en cambio, se observó que en periodos cortos de tratamiento (de dos a tres semanas) hay un aumento en el estríol urinario en pacientes con valores bajos antes de iniciar dicho tratamiento. (4,26,30).

Si sabemos que el factor que mas agrava la mortalidad perinatal en los prematuros es el síndrome de -

distress respiratorio (SDR). Cuanto más tiempo permanezca el producto en el útero, mayor será la producción de surfactantes pulmonares. (20)

Las observaciones de trabajos clínicos permiten pensar que la aplicación de fármacos betamiméticos estimulan el proceso de maduración pulmonar. (16)

Se ha encontrado que la frecuencia con que se desarrolla un SDR postparto en los prematuros cuyas madres han sido tratadas con betamiméticos sin éxito, es menor que el grupo de recién nacidos cuyas madres no fueron tratadas con ningún tocolítico. (16,32)

Por razones prácticas creemos aconsejable - administrar betamiméticos, incluso en aquellos casos en los que nuestra experiencia nos hace pensar en un fracaso del tratamiento.

Cuando no existe ninguna causa de urgencia materna o fetal, debe intentarse un tratamiento a base de betamiméticos preventivo del síndrome de distress respiratorio. (8)

## F A R M A C O L O G I A .

En este trabajo se estudia el 1-(3,5-dihidroxifenil)1-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)isopropilaminoetano- (Th 1165a, Partusisten, Berotec, fenoterol), es un derivado análogo de la orciprenalina y de la adrenalina.

El Th 1165a por ser un derivado del sulfato de orciprenalina, uno de los hidrógenos de los carbonos externos del radical isopropílico se ha sustituido por un radical p-hidroxifenilo; dicha sustitución eleva la afinidad del compuesto por los receptores beta uterinos, aumentando así su potencia inhibidora de la actividad contráctil, a la vez que reduce su afinidad por los receptores beta de la musculatura lisa vascular, dando lugar a una menor incidencia de efectos colaterales o indeseables. (1,6,7,13,18,-31).

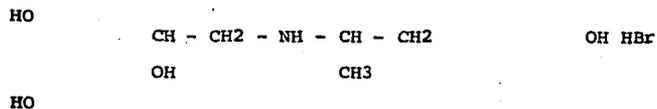
El Th 1165a en forma de bromhidrato, pertenece al grupo de las aminas simpaticomiméticas derivadas del difenol, diferenciándose de las catecolaminas en que los grupos hidroxilo ocupan posiciones 2 y 5 en lugar de 3 y 4.

La peculiar posición de los hidroxilos fe-

nólicos, confiere a estos compuestos una actividad intermedia entre los derivados monofénolicos y las catecolaminas, mas - próximas a estas últimas que a los primeros, pero la duración del efecto es superior.

Al ser sustituido uno de los hidrógenos de los carbonos externos por un radical p-hidrofenoilo; dicha stitución al aumentar la positividad del extremo catiónico, al aumentar el valor de la constante polar o del grupo alquilico unido al nitrógeno, debe elevar la afinidad del compuesto por los receptores beta, y por lo tanto necesitarse menor dosis para conseguir los mismos efectos. (1,4,6,9,18,21,23,30,31,-36).

FORMA ESTRUCTURAL.



## L A P R E M A T U R E Z .

El recién nacido prematuro, por el estado crítico que representa, ha sido un factor de inquietud para el obstetra desde su misma aparición. Entidad que por su alta morbilidad, justifica la preocupación de su prevención.

La prematuridad es causa de mortalidad neonatal en un 50 a 70% teniendo en cuenta su peso al nacer. Además cuando estos niños de bajo peso sobreviven, presentan con mayor frecuencia retardo en el desarrollo físico y mental, comparándolos con los nacidos vivos a término.

Ni la morbilidad perinatal ni la frecuencia de la prematuridad han mejorado significativamente en los últimos 15 años, (20). Lo anterior evidencia que a pesar de los adelantos en neonatología, poco se logrará para mejorar el número de niños que sobreviven, hasta que el obstetra pueda enviar a la sala de recién nacidos productos maduros y en mejores condiciones físicas que les permita soportar los rigores de la existencia extrauterina.

En relación a la mortalidad perinatal, - - se consta que el 65% de ella concierne a prematuros. Este por

centaje se incrementa a 72% para la mortalidad neonatal precoz. Si se hace un estudio comparativo entre la mortalidad perinatal del prematuro y los recién nacidos nacidos a término, se aprecia esta 30 veces mayor en los prematuros y 45 veces mayor si se expresa en mortalidad neonatal precoz. (28-32).

#### CONSECUENCIAS DE LA PREMATUREZ.

Actualmente, el síndrome de dificultad respiratoria sigue siendo la causa de muerte más frecuente en los prematuros. (14,20). Como la enfermedad depende ante todo de una deficiencia del desarrollo para la síntesis de surfactante, su frecuencia guarda proporción inversa a la edad gestacional. A comienzos de la década de 1960 la frecuencia se calculó en 60% en recién nacidos antes de las 28 semanas, 15-20% en los nacidos de las 32 a las 36 semanas, y menos del 5% en los nacidos después de las 37 semanas ó más de gestación. (14,20).

Otro de los factores que complican al recién nacido prematuro, y que representa aproximadamente el 10% de las muertes neonatales, son las hemorragias intracraneales, y entre los factores más frecuentes se encuentra

la falta de madurez e hipoxia; traumatismos; hipercapnea; hipernatremia; hiperglucemia; hiperosmolaridad; aumento de presión venosa; pre-eclampsia materna y una matriz germinativa frágil e insuficientemente sostenida. También se ha culpado a trastornos de hemostasia. Los tipos principales de hemorragia intracraneal en el neonato son la subdural, la subaracnoidea, y la intraventricular. Siendo esta última - la más frecuente en productos demasiado pequeños. (27).

La hiperbilirrubinemia no conjugada en recién nacidos de bajo peso al nacer representa un problema - en la actualidad, en comparación con los recién nacidos a - término en los cuales no existe lesión cerebral relacionada con hiperbilirrubinemia. Además de la prematuridad estas criaturas cursan con síndrome de dificultad respiratoria, acidosis, hipotermia e infección muy probablemente. El examen neuropatológico muestra estrecha asociación entre la - ictericia nuclear y la hemorragia cerebral, debido a la capacidad tóxica de la bilirrubina indirecta para lesionar el cerebro del niño de bajo peso al nacer. Es necesario su degcubrimiento y tratamiento inmediato para prevenir la existencia de una mayor zona de necrosis neuronal. (27).

Una función renal adecuada es esencial - para la supervivencia extrauterina. En el recién nacido a

término el riñón aunque algo inmaduro, es adecuado para su existencia autónoma y madura en forma progresiva. En comparación con el riñón del prematuro, este tiene un riego sanguíneo limitado y un complemento de nefronas incompleto provisto de túbulos diminutos, por lo que el prematuro tiene dificultad para eliminar rápidamente una carga de agua y sodio. Hay un máximo disminuído para la glucosa y una mayor sensibilidad para cargas osmóticas. La eliminación de ácidos es limitada y la intensidad de eliminación de fosfatos y ácido úrico esta disminuída. La respuesta renal a la ADH en el prematuro probablemente esta limitada también y la función de la hormona paratiroidea no mejora hasta varios días después del nacimiento. (28)

Estas son algunas causas de las mas importantes que complican al recién nacido prematuro, de ahí su importancia para mejorar la profilaxis del parto prematuro. (10)

#### INDICACIONES PARA LLEVAR A CABO UNA UTEROINHIBICION

Son indicaciones para llevar a cabo una úteroINHIBICIÓN, todas aquellas situaciones en las -- cuáles un feto vivo en buenas condiciones y con la integridad de las membranas, no comprometa en lo mínimo el estado de salud de la madre.

Anteriormente observamos ya los factores más importantes que pueden llegar a desencadenar un parto pretérmino, valorando en forma integral cada caso -- se determinará si es candidata para la prolongación -- del embarazo mismo.

#### CONTRAINDICACIONES PARA LA UETROINHIBICION

- a.- Eclampsia
- b.- AbruPTio placentario
- c.- Anormalidades fetales compatibles con la vida
- d.- Muerte fetal
- e.- Corioamnioftis
- f.- Hipertensión crónica severa
- g.- Enfermedad renal severa

- h.- Enfermedad cardiaca severa.
- i.- Retardo en el crecimiento fetal.

PARAMETROS DE EXITO EN PACIENTES SOMETIDAS A UTEROINHIBICION.

- 1.- Prolongación del embarazo durante 8 días mas.
- 2.- Supervivencia del recién nacido durante más de una semana.
- 3.- Peso al nacer de 2500 gr. 6 mas.

## EPIDEMIOLOGIA DE LA PREMATUREZ

### I.- Frecuencia.

La prematurez observada en nuestro medio fué en un porcentaje del 6 al 10%. (33). En los Estados Unidos varió dependiendo de la raza; como promedio fué del 7.0 %. (15). En Gran Bretaña del 6.4%. (15). En Alemania se encontró en el 4.6%. (15).

Se tiene un informe estadístico del C.H. 20 de Noviembre del ISSSTE durante los años de 1974 a 1976, en el que presentan una incidencia de partos pretérmino - del 2.5 al 6.0%. (24).

### ETIOLOGIA MAS FRECUENTE DE PARTO PRETERMINO

a.- Sin causa aparente	41.3 %
b.- Antecedente de parto prematuro previo	28.0 %
c.- Infección de vías urinarias	18.7 %
d.- Placenta previa	6.5 %
e.- Toxemia	4.6 %
f.- Incompetencia ístmico-cervical	4.2 %
g.- Malformaciones uterinas	3.6 %

h.- Patología general asociada.	3.3%
i.- Embarazo múltiple.	1.7%

Factores que implican un Parto pre-término.

Maternos.-

- enfermedades sistémicas severas.
- desórdenes endócrinos.
- traumatismos.
- estado socio- económico.
- historia de nacimientos prematuros.
- infecciones genitales.

Fetoplacentarias.-

- anomalías genéticas.
- muerte fetal.
- abrupcio placentario.
- placenta previa.

Uterinos.-

- sobredistención.
- infección.
- cuerpo extraño.
- ruptura de membranas.

- traumatismo cervical.

Otros.-

- iatrogenias.

#### INDICE TOCOLITICO Y UTEROINHIBICION

Tratando de correlacionar el índice tocolítico con la prolongación del embarazo en las amenazas de parto pretérmino se encuentra cierta coherencia, en un estudio clínico elaborado se logró prolongar el embarazo en el 58% de los casos. Si se divide este material en dos grupos de acuerdo con el índice tocolítico, incluyendo en un grupo los valores iguales o superiores a 5, se encuentra que el grupo de mejor pronóstico pre sentó un porcentaje de éxito del 75%, mientras que el peor pronóstico apenas alcanzó el 8%. (8).

Por lo anterior, si tomamos en cuenta un menor índice tocolítico y más temprano inicio de la terapéutica, los resultados favorables tendrán un porcentaje mayor en relación con las pacientes con mayor índice tocolítico.

Es importante insistir en la aplicación de este índice o cualquiera de los descritos en la literatura ya que sin la aplicación de éstos, no podría predecirse en la gran mayoría de los casos el éxito o fracaso de la terapia con úteroinhibidores. (Fig. 1)

UTEROINHIBICION CON FENOTEROL.

INDICE TOCOLITICO.

	0	1	2	3	4
CONTRACCIONES	—	< 1/10 min.	> 1/10 min.	—	—
DESPLAZAMIENTO CERVICAL				—	
ESTADO MUCOSO	—	SIN COAGULO	CON COAGULO	—	—
DILATACION (cm)	0	1	2	3	4 ó más

INDICE TOCOLITICO TOTAL \_\_\_\_\_ PUNTOS  
 Fecha \_\_\_\_\_ Edad (Gestacional) \_\_\_\_\_ semanas

Figura 1.

## OBJETIVOS .

- I.- Estudiar la efectividad del Fenoterol (betamimético)-  
como utero-inhibidor en la Amenaza de Parto Preter -  
mino.
- II.- Determinar la dosis óptima de este medicamento para -  
obtener una respuesta satisfactoria.
- III.-Conocer con exactitud las características de los efec-  
tos colaterales que se presentan en la madre y al pro-  
ducto.
- IV.- Determinar su efectividad en relación con la edad ges-  
tacional y el Índice Tocolítico.
- V.- Evaluar el tiempo que se necesita para una inhibición -  
con este medicamento y compararlo con otros medicamen -  
tos de las mismas características.

## MATERIAL Y METODO.

Contando en el servicio de Perinatología con los medios necesarios para ofrecer a las pacientes y a sus productos una vigilancia estrecha, nos propusimos estudiar la efectividad del Fenoterol como uteroinhibidor en las amenazas de parto pretérmino, y evaluar sus efectos colaterales comparándolos con otro tipo de uteroinhibidores del mismo género.

Se utilizaron un número de 14 pacientes que llegaron a la sala de Labor en franco trabajo de parto, cursando con una gestación entre 28 y 36 semanas. Y sin contraindicaciones para la inhibición de la actividad uterina.

Las pacientes que ingresaron al servicio con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, fueron sometidas al siguiente esquema de manejo.

- 1.- Ninguna aplicación de medicamentos uteroinhibidores en los servicios de Urgencias y Labor.
- 2.- Traslado en forma inmediata al servicio de Perinatología.
- 3.- Interrogatorio mínimo básico.

- 4.- Medición de las constantes vitales de ingreso
- 5.- Exploración genital para obtener las condiciones cervicales basales y determinación del índice to colítico que debería estar entre 1 y 5 puntos.
- 6.- Registro cardiotocográfico externo durante 30 mi nutos con el fin de confirmar el diagnóstico.
- 7.- Se llenó la hoja de protocolo correspondiente,-- en la cuál se anotó cada 15 min. durante el estu dio, las variaciones de las constantes vitales - (frecuencia cardiaca materna, tensión arterial, - frecuencia respiratoria y temperatura) observan- do también la presencia de efectos colaterales - anotando tiempo de aparición y frecuencia cardí ca fetal en registro cardiotocográfico anotando- sus variantes durante el estudio.
- 8.- La venoclisis se dejó por un tiempo mínimo de 8- hs. alargándose éste tiempo en casos especiales.

Los registros cardiotocográficos se lleva- ron a cabo en Cardiotocógrafos de tipo Corometrics Me dical Systems Inc. modelo 100.

La droga (Fenoterol) fué administrada por- medio de venoclisis, el vehículo fué solución glucosada

al 5% y se utilizó una bomba de infusión tipo IVAC 530, a razón de 0.03 a 0.06 mcg. por kilogramos de peso por minuto.

Durante el tiempo del estudio se registró la dinámica uterina y la frecuencia cardiaca fetal.

Se instaló tratamiento oral a base de 5 mg. cada 6 horas al terminarse la infusión parenteral. Y se -- inicio tratamiento para la posible etiología de la amenaza de parto prematuro.

Al final del estudio se hizo un resumen estadístico sobre:

- a.- Frecuencia con que se acercaron a término las gestaciones comparándolas con el índice tocolítico.
- b.- Variaciones de las constantes vitales maternas y la frecuencia cardiaca fetal.
- c.- Tiempo de aparición de los efectos colaterales y características de éstos, se tomo en cuenta también tiempo de desaparición de los sintomas al dejarse de pasar el medicamento.
- d.- Etiología de la amenaza de parto pretérmino.
- e.- Promedio de días de internamiento posterior a la inhibición.
- f.- Tipo de parto, presentación, apgar, peso y sexo.

R E S U L T A D O S .

ANOVA\*1.-

Correlación del Índice Tocolítico y el tiempo de respuesta -  
a la uteroinhibición.

RESULTADO NEGATIVO.

ANOVA\*2

Correlación de la Paridad de la Paciente y el tiempo de res-  
puesta a la uteroinhibición.

RESULTADO NEGATIVO.

ANOVA\*3

Correlación del Índice Tocolítico con los días de prolonga-  
ción del embarazo inhibido. (gráfica No.7)

RESULTADO POSITIVO.

Los resultados negativos no probaron una re-  
lación significativa en este trabajo, pero no quiere decir  
que no exista.

ANOVA\*.- Relación estadística entre dos variantes.

## R E S U L T A D O S .

### I.- PARIDAD DE LAS PACIENTES.

a.-Primigestas o nulíparas	29%
b.-Secundigestas	29%
c.-Multiparas	42%

### II.-EDAD GESTACIONAL AL INGRESO.

a.-mínima de 28.0 semanas.
b.-máxima de 36.2 semanas.

### III.- INDICE TOCOLITICO DE INGRESO.

a.- 1	7%
b.- 2	21%
c.- 3	43%
d.- 4	14%
e.- 5	14%

### IV.- ETIOLOGIA PROBABLE DE LA AMENZA DE PARTO.

a.- Urosepsis	57%
b.- Inserc. baja de placenta	7%
c.- Postraumatica	7%
d.- Desconocida	29%

## R E S U L T A D O S .

### V.- TIEMPO DE DURACION DE LA UTEROINHIBICION.

- mínimo de 75 minutos ( 1 hora 15 min.)
- máximo de 420 minutos ( 7.00 hrs.)

### VI.-EFECTOS COLATERALES

a.- palpitaciones	50%
b.- angustia	28%
c.- cefalea	45%
d.- náuseas	7%
e.- no presentaron	14%

### VII.- Dias promedio de internamiento post-inhibición.

- 6.2 dias.

### VIII.- EDAD GESTACIONAL AL PARTO.

a.-embarazos a término (mayor de 37 sem.)	79%
b.-embarazos entre 35-36 semanas. ( aún no nacen)	14%
c.-embarazos menores de 35 semanas	7%

R E S U L T A D O S .

IX.- TIPO DE PRESENTACION .

a.- cefálica	79%
b.- pélvica	23%

X.- TIPO DE PARTO.

a.- eutócico	60%
b.- distócico	10%
c.- cesárea	30%

XI.- PESO DE LOS PRODUCTOS.

a.- a término	2300 a 3650gr.
b.- menores de 35 semanas	2000 gr.

XII.- APGAR DE LOS PRODUCTOS AL MINUTO.

- mayor de 7	77%
- menor de 7	23%

## R E S U L T A D O S .

Para la Respiración se observó un incremento de 2.9 respiraciones por minuto que equivale al 13.4% en cada caso. (gráfica No. 1).

La temperatura observó un incremento de 0.19°C - durante la inhibición que equivale al 0.53 % en cada caso. ( gráfica No.6).

Para la tensión arterial diastólica, se observó un decremento de 22.5 mm Hg. que en por ciento equivale al - 29.5% en cada caso. ( gráfica No.2 ).

La tensión arterial sistólica observó un decremento de 10.1 mm Hg., que equivale al 7.6 % en cada caso.

La frecuencia cardiaca materna presentó un incremento promedio de 33.5 latidos por minuto, que equivale al 39.6 %. (gráfica No.4).

La frecuencia cardiaca fetal también presentó un incremento promedio de 14.3 latidos por minuto, que equivale al 10.13% en cada caso. (gráfica No.5).

## RESULTADOS .

### PROLONGACION EN DIAS DEL EMBARAZO INHIBIDO.

- mínimo            3 dias.
- máximo           84 dias.
- media             30 dias.

### RELACION DE EL INDICE TOCOLITICO Y LA PROLONGACION DE LA GESTACION.

- para Indice Tocolítico menor de 3 el embarazo se prolongo mas de 4 semanas en promedio.
- para el Indice Tocolítico mayor a 3 el embarazo se prolongó mas de una semana en promedio., (grafica No. 7).

UTEROINHIBICION CON FENOTEROL .

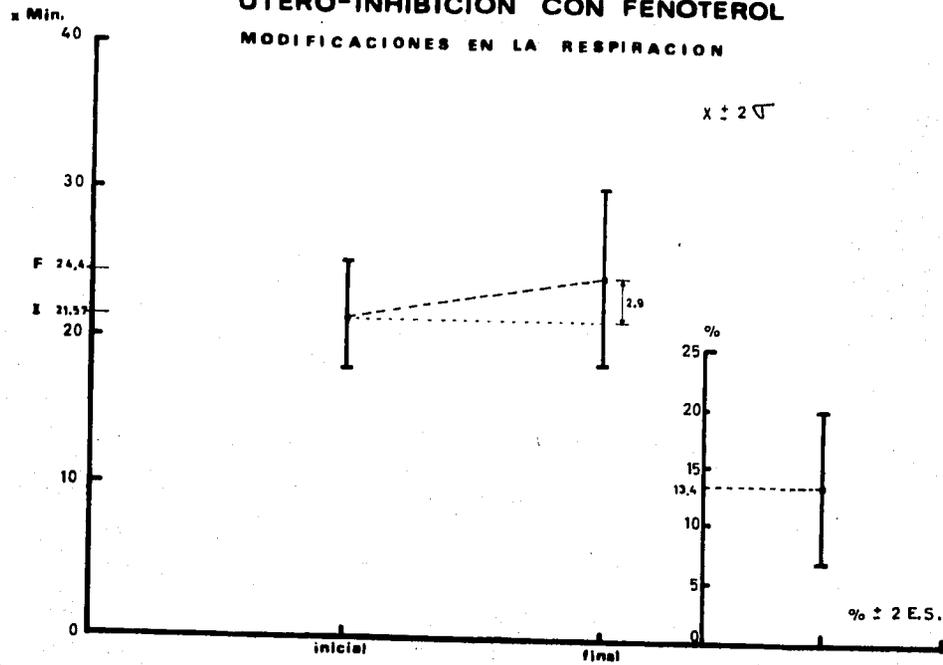
I.T.	20	84	31	14	70
MENOR-3	42	29	40	63	7
MAYOR-3	3	7	12	5	-

Relación entre el índice tocolítico con la prolongación del embarazo en días.

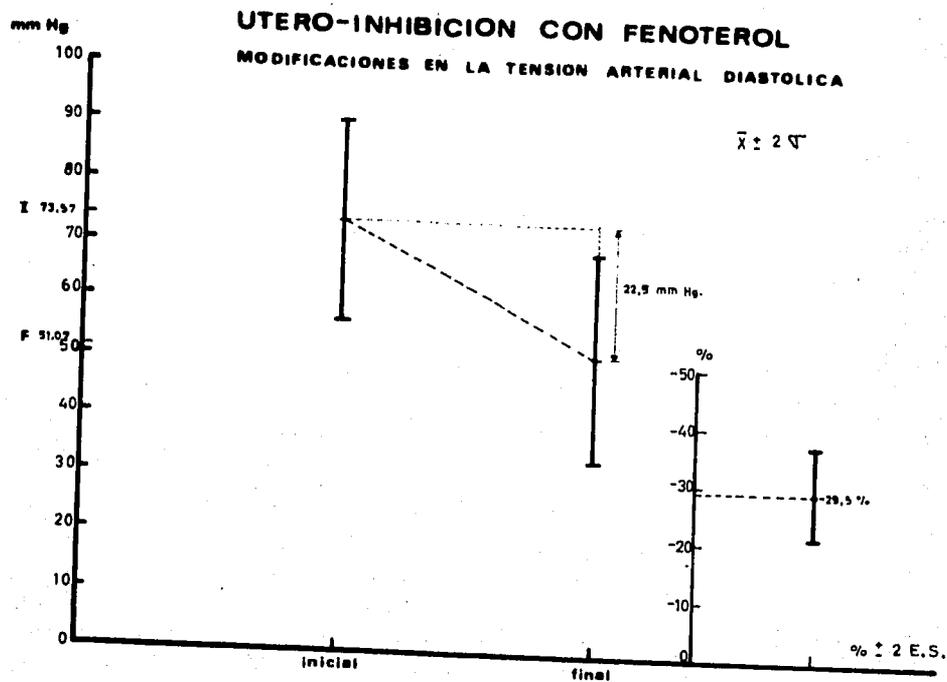
gráfica 7

# UTERO-INHIBICION CON FENOTEROL

## MODIFICACIONES EN LA RESPIRACION



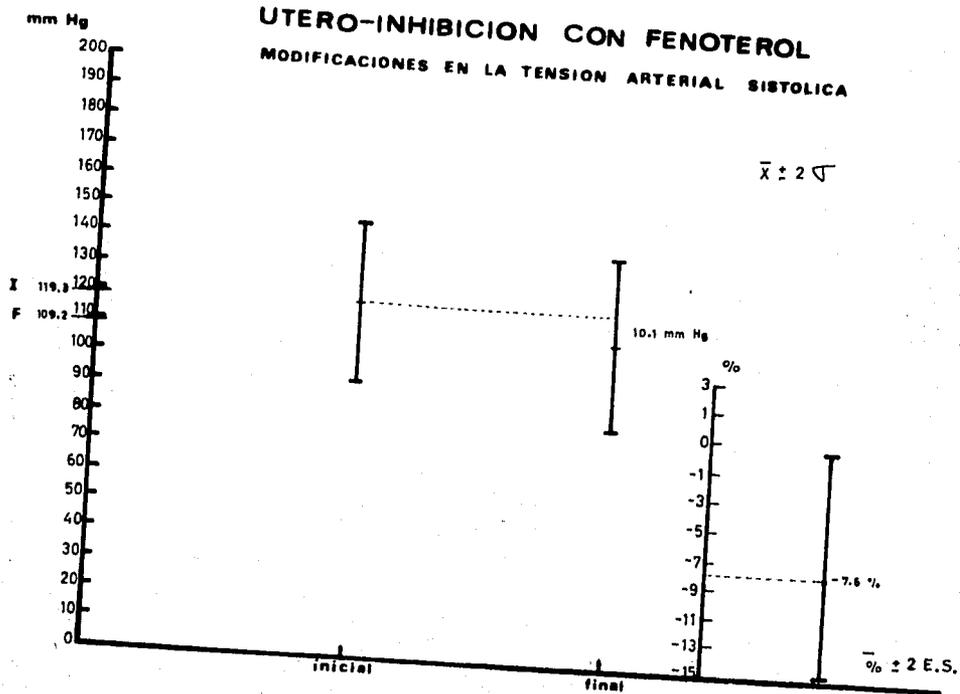
Grafica - 1



Grafica - 2

# UTERO-INHIBICION CON FENOTEROL

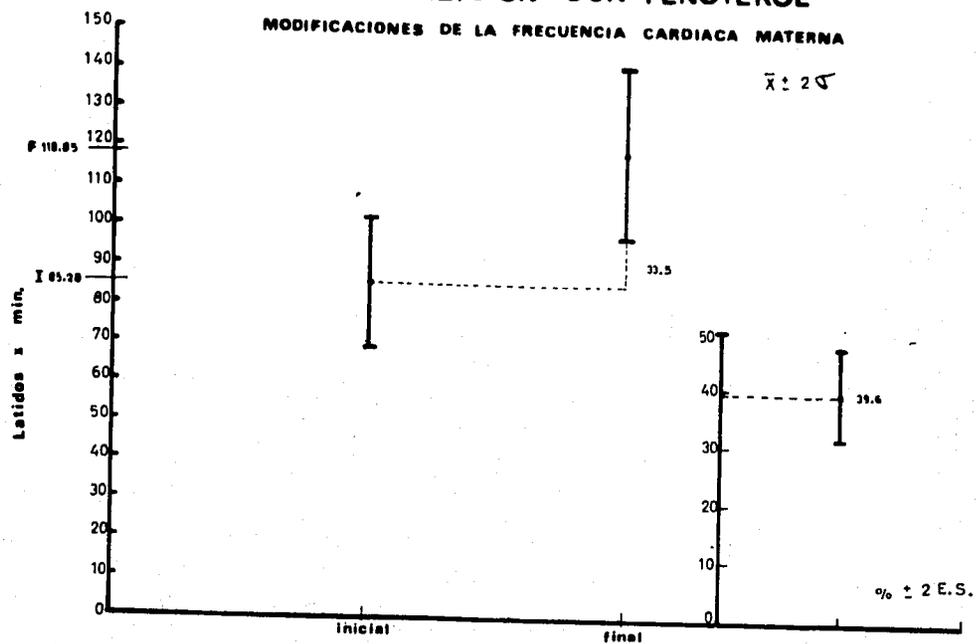
## MODIFICACIONES EN LA TENSION ARTERIAL SISTOLICA



Grafica - 3

# UTERO-INHIBICION CON FENOTEROL

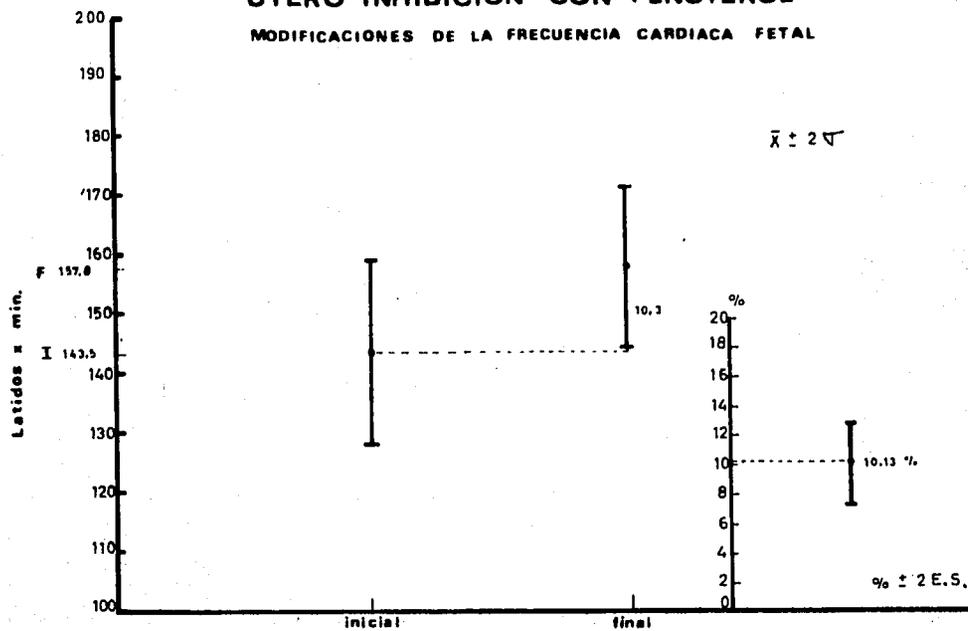
MODIFICACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA MATERNA



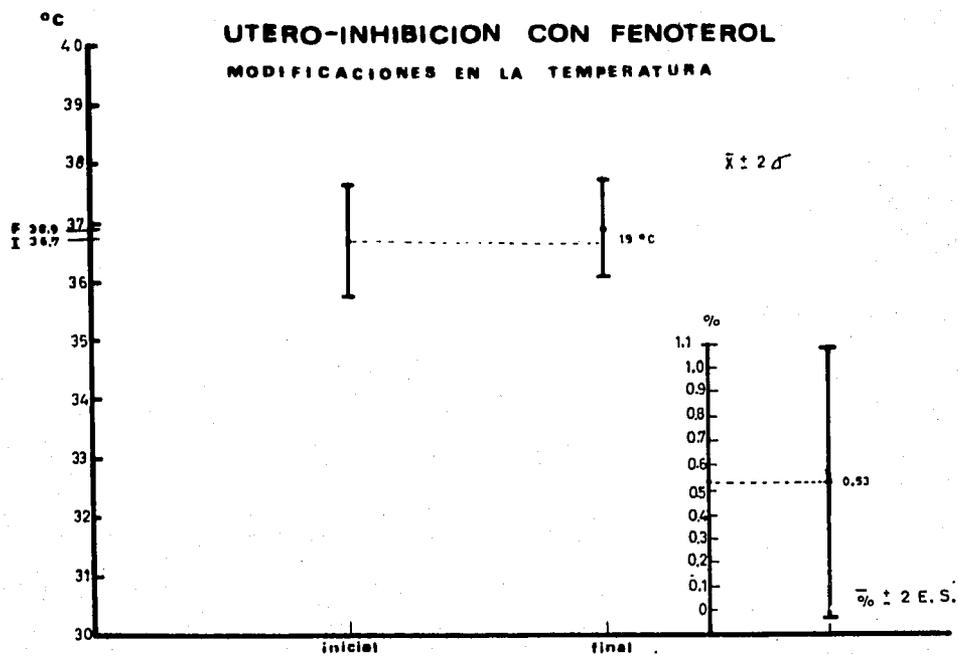
Grafica - 4

# UTERO-INHIBICION CON FENOTEROL

MODIFICACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL



Grafica - 5



Gráfica - 6

## R E S U M E N .

Se estudiaron 14 pacientes ingresadas a la sala de Labor con diagnóstico de Amenaza de parto Pretérmino, que cursaban con una gestación entre 28 y 36 semanas con un índice tocolítico menor de 5 y que no presentaban ninguna contraindicación para la inhibición del trabajo de parto pretérmino con Fenoterol (betamimético).

Se corroboró el diagnóstico por medio de monitorización, y se administró una infusión intravenosa del medicamento a la dosis de 0.03 a 0.06 mcg/kg/min.

Se llenó una hoja de protocolo con los datos clínicos básicos (signos vitales, F.C.F. y aparición de signos colaterales) cada 15 minutos durante la infusión, hasta el término de esta. Posteriormente se inició el tratamiento oral un mínimo de 7 días 5 miligramos cada 6 hrs. Además de que se trató la posible causa de la amenaza de parto prematuro cuando se detectó.

De los resultados obtenidos, el 42% de las pacientes eran multiparas, 29% primigestas y el otro 29% correspondió a pacientes secundigestas. La edad gestacional --

osciló entre 28.0 y 36.2 semanas. El índice tocolítico menor de 3 correspondió al 72% de las pacientes. Para mayor de 3 - fué de 28%. El tiempo de duración promedio de la úteroinhibición satisfactoria estuvo entre 1.15 horas como mínimo y 7.0 horas como máximo. Los efectos colaterales que con más fre--cuencia se presentaron fueron: palpitaciones en el 50% de -- los casos, angustia en el 28%, cefalea en el 45%, náusea en el 7% y el 14% de las pacientes no presentaron ningún efecto secundario. Los días promedio de internamiento posterior a - la úteroinhibición fué de 6.2 días.

La etiología más frecuente que se encontró como de sencadenante de la motilidad uterina fué la urosepsis en el 57% de los casos, inserción baja de placenta en el 7%, post-traumática en el 7% y de causa desconocida en el 29%.

La edad gestacional en el momento del parto (mayor de 37 semanas) en el 79% de los casos, entre 35 y 36 semanas (embarazadas aún en el momento de cerrar el estudio) el 14% - y menor de 35 semanas el 7%.

El peso de los productos de 37 semanas o más se encontró entre 2300 y 3650 gramos. Para el produc-

-to de menos de 35 semanas (un solo caso de inhibición - fallida) el peso del producto fué de 2000 gramos. El Apar de los productos al minuto fué mayor de 7 en el 77% de los casos y menor de 7 en el 23% de los nacidos hasta el momento. El tipo de presentación fué cefalica en el 79% de los casos y pelvica en 31.23%. El tipo de parto fué eutócico en el 60% de los casos, distócico por fórceps en el 10%, y cesarea en el 30%, de este porcentaje solo una cirugía se efectuó por sufrimiento fetal.

Durante el trabajo se observó que existe una relación positiva entre el índice tocolítico, la respuesta al medicamento y la prolongación del embarazo.

De las alteraciones sistémicas que observamos, fué el efecto que tiene el Fenoterol sobre la respiración, que presento un incremento durante el estudio de 2.9 respiraciones por minuto. La temperatura también mostró un incremento de 0.19° C durante la infusión. La tensión arterial diastólica presento un decremento de 22.5 mm Hg. que equivale al 29%. La tensión arterial sistólica presento un decremento de 10.1 mm Hg. La frecuencia cardiaca materna tuvo un incremento de 33.5 latidos por minuto durante el estudio que equivale al 39.6% y la frecuencia cardiaca fetal presento un incre-

mento promedio de 14.3 latidos por minuto que equivale al 10.13%.

Es importante señalar que todas las alteraciones mencionadas, desaparecieron casi en su totalidad entre los 30 y 45 minutos después de haber suspendido la infusión. En relación al índice tocolítico, las pacientes que presentaron un índice tocolítico menor de 3 su gestación se prolongó en promedio mas de cuatro semanas. En cambio cuando el índice tocolítico fué mayor a 3 el embarazo se prolongo máximo de 7 dias como promedio.

COMENTARIO Y CONCLUSIONES.

De los resultados obtenidos sugieren que la administración del fármaco es beneficiosa como tratamiento de la amenaza de parto prematuro.

En nuestro medio el tratamiento de la amenaza de parto prematuro antes de las 36 semanas, aunque en forma sintomática es útil.

El elevado porcentaje de éxito obtenido en nuestro material esta fuertemente condicionado por la selección de la muestra.

Cuando los betamiméticos se utilizaron por vía intravenosa a dosis uteroinhibidoras fue constante la aparición de síntomas colaterales, pero éstos solamente obligaron a la interrupción del tratamiento en forma transitoria.

El empleo de betamiméticos por vía oral fue efectivo aunque provocó en algunos casos taquicardia como efecto colateral, la cual nunca se consideró como grave ni obligo a la supresión del tratamiento.

En nuestra experiencia no existen datos los cuales evidencien que los betamiméticos influyan en el estado del recién nacido.

De nuestro fracaso mencionaremos que ha -

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

pesar de haber administrado la dosis mayor tolerable, no fué posible inhibir la actividad uterina ni con otro tipo de -- uteroinhibidores, cediendo posteriormente la motilidad uterina en forma espontánea.

En comparación con otro tipo de uteroinhibidores de la misma clase, el medicamento prolongó en forma importante el tiempo de la uteroinhibición por lo tardío de sus efectos inicial y máximo a pesar de haber aplicado la dosis suficiente. La intensidad de los efectos cardiovasculares secundarios fué también mas evidente en relación a los dados por otros medicamentos del mismo género.

## B I B L I O G R A F I A .

- 1.- O.H. Althabe, R. L. Schwarcz, H. Pueyrredon y Skrobaky.:  
Acción útero-inhibidora de la droga Th 1165a durante el  
trabajo de parto. Med. L. Klin. arg. Nr 101 (1970).
- 2.- Ahlquist, R.P.: A study of adrenotropic receptors. Amer.  
J. Physiol. 153(1948).
- 3.- A.J. Brugger y J.A. Salvá.: Estudio del antagonismo en-  
tre la oxitocina y el Th 1165a en el útero aislado de -  
rata. R. esp. fisiol. 24 num 3 , pags. 121-126 (1968).
- 4.- A.J. Brugger, M. Sopena y J.A. Salvá.: Estudio de la ac-  
tividad del Th 1165a en distintos territorios efectores.  
R. esp. fisiol. 25 num. 1 , pags 29-34, (1969).
- 5.- A.J. Brugger. J.A. Salvá.: Antagonistic effects of Th-  
1165a and vasopressin in the isolated Rat uterus. R. esp.  
Fisiol. 1968.
- 6.- A.J. Brugger, L. Soto-Baca, F.J. Morales-Olivas and J. E.  
Esplugues.: Effects of some beta-sympathomimetic drugs on  
the uterine basal tonus. R. esp. Fisiol. 27. 199-204 -  
(1971).

- 7.- Baillie, P. E.C.G. and J. Edwards. M.B.C.H.: A comparison -- between Fenoterol (Berotec) and Orciprenaline on human -- uterine activity induced in vivo by Prostaglandin F2 and oxytocin. Medical Proceedings. Mediese bridaes 89-91 (1972).
- 8.- K. Baumgarten.: Resultados de la utero-inhibición en la -- amenaza de parto pretérmino. Perinatologia Clinica 1, -- 73-85. (1977).
- 9.- K. Baumgarten.: Über einen intravenös anwendbaren Wehenhermmer ohne Kreislaufwirkung . Wien. Klin Wchschr 81-102 (1969).
- 10.-K. Baumgarten.: El futuro de la utero-inhibición. Clinicas de Perinatologia 1. 179-190 (1977).
- 11.-Boyle. J.R. and E.W.O.: Síndrome de dificultad respiratoria. Aparato respiratorio. Clinicas de Perinatologia. 283-297. Vol.2 (1978).
- 12.-Blaschko, H.: Catecholamines, metabolism and storage. En recent advances in Pharmacology. 4a Ed. Robson, J.M. y Stanley, R.S. 87 (1968).
- 13.-E. Cobo y Sonia Kafury.: Inhibición de la contractilidad -- del útero humano gravido, mediante el uso de sulfato de orciprenalina y Th 1165a. Rev. Col. Obst. y Ginec. 27, -- 199-204, ( mayo-junio 1970).

- 14.- Corbet Anthony. James Adams.: Terapéutica actual de -  
la enfermedad de membrana hialina. Clinicas de Perina -  
tología. Aparato Respiratorio. 299-313. Vol 2 (1978).
- 15.- E. Dunham.: Epidemiología de la Prematurez. Niños pre-  
maturos. 29-40. (1950).
- 16.- Duran-Sanchez P.: Mecanismos de acción de los fármacos  
betamimeticos en obstetricia. Perinatología Clinica 1,  
11-29, (1977).
- 17.- H. Edelstein, M.F.R.C.O.G. and P. Baillie.: The use of  
Fenoterol (Berotec) as compared with Orciprenaline (Alu  
pent) in the treatment of premature labour, a comparati  
ve study. Medical Proceedings-Mediese Bydraes. 92-96. -  
(1972).
- 18.- Ferreres Luis y J.L.: Estudio de la acción útero-inhi-  
bidora de un nuevo simpaticomimético beta derivado de  
orciprenalina, el Th 1165a en Obstetricia. Toko-Gineco-  
logía practica. Maternidad de Valencia (1970).
- 19.- Fuente de la. M.A. Ezcurdia, A. Martín de la Lastra y R.  
Botin.: Efectos de un beta-simpaticomimético sobre la -  
dinámica uterina. Med. Klin. esp. 9:89, S. 86-92, (1969).

- 20.- A. Fawcett, W. Louis Gluck.: Síndrome de dificultad respiratoria en la criatura muy pequeña. El neonato diminuto. Clinicas de Perinatología. 409-419, sep-1977.
- 21.- O. Gamissans Olivé. J. Esteban-Altarriba. S. Gómez. T.- Sánchez - Barrado y V. Maiques.: Estudio de la acción - uteroinhibidora de un nuevo beta-adrenergico derivado de la orciprenalina en la clínica obstetrica. Acta. -- Ginec. (madr.) 10, 445-447, (1968).
- 22.- O. Gamissan Olivé.: Indicaciones de tratamiento del sufrimiento fetal con fármacos betamiméticos. Perinatología Clínica 1. 91-97, (1977).
- 23.- O. Gamissan. Esteban-Altarriba.: Inhibition of human myometrial activity by a new beta-adrenergic drug. (DU-21220) J. OBST. Gyn. Br. Commonwealth, 76-656, 1969.
- 24.- González Partida F. : Epidemiología de la Prematurez. Tesis de post-grado; C.H. 20 Nov. ISSSTE, (1978).
- 25.- Guevara Rubio Guillermo y cols.: Estudio comparativo de la acción utero-inhibidora de drogas beta-adrenomimeticas. Rev. Mex. Gin. Obs. 363-369, Nov. (1976).

- 26.- W. Kunzel, J. Reinecke.: Der Einfluß Th 1165a auf die -  
Gaspartialdrucke und auf kardiovaskuläre Parameter von  
Mutter und Fetus. Zugleich eine quantitative Analyse -  
der Eehentätigkeit. Z. Geburtsh. Perinat 177. 81-90,-  
(1973).
- 27.- Kwang-sun Lee. Lawrence M. Gartner y col.: Hiperbilirru-  
binemia no conjugada en criaturas de peso muy bajo al -  
nacer. El neonato diminuto. Clinicas de Perinatología 1,  
303-318, sep. (1977).
- 28.- D. Leake Rosemary.: Nefrobiología perinatal: una pers -  
pectiva del desarrollo. El neonato diminuto. Clinicas  
de Perinatología. 319-345, (1977).
- 29.- Lippert, T.H. P. B. de Grandt. R. Fridrich.: Actions of  
the uterine relaxant, fenoterol, on uteroplacent hemo -  
dynamics in human subjects. Am. J. Obstrec. Ginecol. -  
1093-1096, August 15, (1976).
- 30.- J. Lipshitz. P. Baillies.: Uterine and cardiovascular -  
effects of beta 2 selective Sympathomimetic Drugs admi-  
nistered as an Intravenous infusion; S.A. Medical Jour-  
nal 69-73, (1976).

- 31.- Ch. Maiss C. Legerlotz.: Über die tokolytische Wirksamkeit der betaadrenergen Substanz Th 1165a. Therapiewoche 22,21, 1797. 1-20, (1972).
- 32.- J. Melchoir y N. Bernard.: Posibilidades actuales de prevención y de tratamiento de la amenaza de parto prematuro. Perinatología Clínica 1, 73-85, (1977).
- 33.- Noriega G. Alvarez c.: Profilaxis y manejo del parto prematuro. VII Congreso Mex. Gin. y Obst. Vol. III 385, (1978).
- 34.- Pommier G.M. Martínez M. Lowenberg.F.B.:Proposición de un método para evaluar el pronóstico de la Amenaza de Parto Prematuro y las posibilidades de éxito en el tratamiento. Índice Tocolítico. Ginec,Obst,Mex,46-173,1979.
- 35.- Steven N. Cartis, M.D.: Pharmacologic inhibition of preterm labor. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 557-578. March, (1979).
- 36.- Streller.: Zur pharmakologie von Partusisten(Th 1165a) - am Uterus. Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Symposium ScioB Reissensburg, Oktober, 1-4 (1973).
- 37.- Weidinger.: El problema de la definición de éxito en tocolisis. Perinatología Clínica 1, 91-97 (1977).