

11217
68
20j



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
CENTRO MEDICO NACIONAL
Gineco - Obstetricia No. 2
IMSS

**USO DE UTERO INHIBIDORES EN LA AMENAZA
DE PARTO PREMATURO**

TESIS

Que para obtener el Titulo de Especialidad de
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

presenta

DRA. DELIA ORTUÑO ROJAS

Director de Tesis
Dr. Edgardo Codesal Méndez



México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



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 está 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

	Página
1.- INTRODUCCION	1
2.- DEFINICION	2
3.- EPIDEMIOLOGIA	3
4.- FISIOLOGIA	4
5.- FISIOPATOLOGIA	6
6.- DIAGNOSTICO	8
7.- AGENTES INHIBIDORES ESPECIFICOS	13
8.- BIBLIOGRAFIA	24

USO DE UTERO INHIBIDORES EN LA AMENAZA DE PARTO PREMATURO

INTRODUCCION:

1
Durante 1800, Adolphe Pinard un obstetra de París, mostro que los trabajadores en las factorías de lavado de Vaugirard a menudo daban a luz prematuramente, pero que podrian de hecho tener partos a terminos si hubieran tenido el suficiente descanso durante las últimas semanas del embarazo. Con este estudio, estaba dispuesto a demostrar las raices y la naturaleza social del problema, y mediante la demostración de sus lazos con el ejercio físico también estaba dispuesto a sugerir un medio eficaz posible para su prevención.

Un estudio:

Un estudio europeo multicéntrico fue llevado a cabo por la Liga de Naciones y Debre y colaboradores² para determinar las causas médicas y de la mortalidad perinatal siendo el parto prematuro una de ellas. Este estudio demostro que el parto prematuro era una enfermedad de profundo origen y carácter social, que incluía en la mayor parte de las ocasiones a la clase pobre trabajadora y a las mujeres jóvenes y multiparas. El exceso de trabajo era considerado como la causa primaria del parto prematuro, mientras que los factores económicos por sí mismos sólo proporcionaba explicación secundaria.

Estos importantes hallazgos tuvieron una gran repercusión en el desarrollo de unas guías generalizadas para la protección de la mujer embarazada y del niño. Antes de la Segunda Guerra Mundial, proporcionaron las bases para las políticas propuestas en Escandinavia y Holanda, y fueron usadas más tarde en la formación de programas similares en Inglaterra, Francia, Alemania y Europa del Este. Estos sistemas tuvieron en cuenta una licencia de trabajo completo, de duración variable, según estuviera determinado por la nación que llevaba a cabo (en Francia al final de la 34 semana, después de 28 semanas en el Reino Unido y países del norte de Europa). Las clínicas de cuidado prenatal también se establecieron. El uso de las cuales fue estimulado más aún por las donaciones monetarias o las donaciones para los niños.³

El progreso en los años recientes ha reducido notablemente los partos

prematuras mediante mejoras en el cuidado neonatal, por mejores técnicas de monitorización fetal, y por un aumento del número de cesáreas realizadas.⁴

Las nuevas medicaciones han permitido la llegada de una esperanza renovadora, al igual que han supuesto un avance incuestionable en el tratamiento de la prematuridad. Los corticosteroides pueden reducir tanto la frecuencia como la gravedad de la enfermedad de la membrana hialina, y las drogas betamiméticas pueden retrasar el parto prematuro durante varias horas, varios días, o a veces incluso más.

DEFINICIÓN:

El parto pretérmino se define como aquel que se produce antes de las 37 semanas después del comienzo del último período menstrual normal. Desafortunadamente, la definición por la duración no es perfecta, ya que solamente puede ser determinada correctamente si la fecha del último período menstrual se sabe con exactitud. El definir la prematuridad mediante el peso en el nacimiento por debajo de los 2,500 grs. conduce a una mezcla de las diversas razones para un peso bajo al nacer, como puede ser la prematuridad o el crecimiento fetal retardado. La definición de prematuridad mediante el peso ha oscurecido, durante un largo período de tiempo, la clara y necesaria distinción entre estos dos mecanismos que dan como consecuencia un bajo peso al nacer.

La edad fetal actual puede ser determinada mediante el registro de la curva de temperatura alrededor del momento de la concepción, ya que el día de ovulación queda registrado por medio de un punto bajo seguido por una elevación en la temperatura basal corporal; o mediante cálculos basados en una ecografía realizada antes de la 20 semana en los casos en los que la fecha del último período menstrual se desconoce o en aquellos casos en los que existen ciclos largos o irregulares.

Finalmente, la exploración del recién nacido, puede ser utilizada para un comienzo mejor en la duración del embarazo. Las exploraciones físicas y neurológicas permiten la corrección de los errores en la determinación del tiempo de gestación si persisten hasta el nacimiento.

El límite inferior de la definición de parto prematuro no suele ser especí-

ficado, y esto hace que surja un problema en lo referente a la distinción entre embarazo patológico y nacimiento. Esta línea de vase varla en cada país, estando definido como 20 semanas para algunos, 24 semanas para otros e incluso 28 semanas en otros lugares.⁵

El concepto actual de prematuridad no se fija en los parámetros conocidos de peso, talla o arcos, ni edad gestacional, sino, se basa en el desarrollo fetal adecuado que da como resultado una capacidad funcional del recién nacido para que pueda soportar el cambio al medio extrauterino. Este concepto es importante porque sabemos que algunos padecimientos producen en el feto cambios enzimáticos que le permiten que se el consideren maduro aún antes de que la gestación llegue a término fisiológico como en Toxemia gravídica. Por el contrario existen padecimientos como la D.M. temprana que retrasan la maduración fetal, fundamentalmente la pulmonar haciéndolo un niño la labil, a pesar de que haya llegado al término de la gestación.⁶

EPIDEMIOLOGIA:

Factores principales que contribuyen a un aumento de riesgo de parto pre término.

Historia médica

- Parto pretérmino previo
- Aborto previo
- Abortos espontáneos e inducidos (má de dos)

Características de los pacientes:

- Nivel socioeconómico bajo
- Joven (menos de 18 años)
- Mayor (má de 35 años)
- Nullipara (4 o más hijos)
- No casada
- Fumadora

Viables que surgen durante el embarazo

- Hemorragia uterina
- Gestación múltiple

- Placenta previa
- Toxemia
- Infección urinaria
- Infección vaginal

Un parto pretérmino previo se sabe que aumenta el riesgo de los embarazos sucesivos de acuerdo con muchas publicaciones. Keirse⁷ por ejemplo encontró una tasa de recurrencia del 40% en Oxford, Inglaterra, mientras que la tasa de partos pretérminos repetidos es sólo del 14% en la población estudiada.

La historia previa de abortos o de muertes neonatales aumentaba el riesgo de partos pretérminos para los embarazos sucesivos. Un precedente de muertes prenatales (155 casos) estaba relacionado con una tasa de partos pretérminos de un 14.6% en oposición al 5.6% típica del resto de la población. Más aún, el 42.6% de los casos de muertes perinatales estaban relacionados con historias previas de parto pretérmino o muertes perinatal.

FISTIOLOGIA:

Mecanismo de contractibilidad:

La actividad de todos los elementos contráctiles, músculo esquelético, músculo liso y elementos contráctiles activos en la secreción celular depende de la interacción entre las dos proteínas contráctiles, actina y miosina.

En el músculo esquelético la configuración de la troponina se cambia mediante un aumento en la concentración libre de calcio intracelular, dando como resultado una exposición de los puntos activos de la actina y la miosina. Mecanismos similares pueden encontrarse en el músculo liso, sin embargo estos no ha sido claramente diferenciados. Un mecanismo muy importante para la contracción del músculo liso y en principio no de tanta importancia para el músculo esquelético, es la activación directa de la miosina por el enzima miosinquinasa de cadena ligera, que es una enzima que fosforila la miosina activa y así causa su activación y su subsecuente interacción con los puntos activos de la actina. La actividad de la miosinquinasa de cadena ligera es influida por la proteína reguladora de calcio denominada calmodulina que puede formar parte de la propia molécula de

miosinquinasa de cadena ligera, es un enzima calciosensible, el cual, en base a la unión del calcio, puede ser capaz de fosforilar y activar a la miosinquinasa de cadena ligera. La fosforilación y activación de la miosinquinasa de cadena ligera, es el mecanismo predominante que inicia la contracción del músculo liso.⁵

El calcio libre puede aumentar intracelular. Existe evidencia de que la entrada de calcio en la célula puede ser responsable de la liberación de calcio de los lugares de anclaje intracelulares. Los estímulos que llevan a la despolarización de la célula muscular lisa causan entrada de Calcio. La despolarización de la membrana celular origina un flujo de Ca a través de los canales de Ca, denominados voltaje dependientes.

Mecanismos para la inhibición de la contractibilidad del músculo liso:

Los agentes que inhiben la contracción del músculo liso actúan a diferentes niveles de las vías de inducción de la contracción. En muchos casos su efecto es prevenir el aumento del Ca libre citoplasmático. Sin embargo también es posible para estos agentes evitar la contractibilidad uterina mediante efectos directos sobre otros pasos en la vía de la contracción. Acompañado de estos efectos, los agentes pueden interferir directamente con la interacción de los agentes contractiles con receptores específicos (antagonistas directos) o pueden actuar evitando la liberación o síntesis de antagonistas contractiles. Otros agentes actúan en la forma más general, previniendo la entrada de Ca a través de los canales de Ca voltaje-dependientes o sustituyendo la entrada de Ca durante la depolarización. Algunos agentes no previenen la entrada de Ca, pero estimulan la síntesis de lugares de unión del Ca intracelular o aumentan la avidéz del Ca para unirse a estos lugares, evitando así la entrada de Ca como resultado de un incremento en el Ca libre intracitoplasmático. Además los agentes pueden actuar directamente inhibiendo la miosinquinasa de cadena ligera o previniendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.⁵

Aunque los mecanismos que rigen la contracción uterina son aún oscuros todavía parece indicar que participa de manera muy importante el ion Ca^{++} . El Ca iónico, produce la contracción del aparato miofibrilar.⁶

FISIOPATOLOGIA:

La patología de la terapia racional requiere un completo entendimiento de su fisiopatología. Infortunadamente, la fisiología del trabajo de parto no está completamente clarificada, y no es aún conocida si los mecanismos de parto prematuro es idéntico con los mecanismos del parto a término, sin embargo las experiencias clínicas aparece como similar, excepto por el tiempo. No hay aún evidencia considerable para sostener el concepto que ha sido expresado desde hace tiempo por Hipócrates, que la primera señal del parto proviene del SNC fetal. Puede aparecer como una cascada de eventos, pero bajo circunstancias normales, esto no aparecerá hasta que los sistemas comprometidos hayan alcanzado un cierto grado de madurez, Bajo circunstancias anormales. Un estudio de los factores fisiológicos comprometidos en el mecanismo del parto nos permite indicar las siguientes áreas de las posibles interferencias farmacológicas en la amenaza del parto prematuro.

1.- Aunque el miometrio tiene la capacidad de contractibilidad a cualquier tiempo de la gestación. Es esencial esperar hasta que llegue el trabajo de parto. Se ha sumido en la progesterona es necesario para detener la actividad del miometrio previo al trabajo de parto. Esto ha llevado al uso de progesterona para evitar el parto prematuro. Aunque hay receptores específicos de progesterona en el miometrio y la progesterona se une muy rápidamente, se requiere 12 a 24 horas para el efecto que hace que se desarrolle la actividad miometrial. Por lo tanto tratar de reforzar el nivel de progesterona una vez que el útero ha comenzado a contraerse. Tratamiento profiláctico en pacientes con alto riesgo de parto prematuro con progesterona sintética, ha demostrado resultados promisorios pero causa algunas preocupaciones acerca de los efectos a largo plazo de los fetos.

2.- Como otros sistemas musculares lisos el miometrio tiene receptores alfa y beta. La estimulación de los receptores beta causa relajamiento, aunque la fisiología de estos simplicoreceptores es pobremente entendido. La presencia de receptores beta ha dado unos mejores acercamientos del control farmacológico de las contracciones uterinas. Los receptores beta están divididos en receptores beta 1 encontrados en el corazón, y los re

ceptores beta 2 encontrados en otros músculos lisos incluyendo el miometrio. Durante la última década un número de beta antagonistas han sido desarrollados para estimular predominantemente los receptores beta 2; estos agentes han sido ampliamente usados para el tratamiento del parto prematuro.

3.- Hay evidencia considerable para sostener que las contracciones uterinas no se desarrollan espontáneamente, pero requiere estimulación activa del miometrio. Por lo tanto la inhibición de la secreción o formación de agentes activos debe inhibir la actividad uterina.

El estimulante uterino más poderoso es la ocitocina y existe ahora evidencia incontrovertible de la presencia de la ocitocina en la sangre materna y fetal durante el parto, la secreción de la ocitocina por la neurohipófisis puede ser inhibida mediante la administración de etanol y este método es ampliamente usado en el tratamiento del parto prematuro. Otro grupo de estimulantes uterinos son las prostaglandinas las que están formadas en la decidua, membranas y miometrio durante el trabajo de parto. La formación de prostaglandinas pueden ser inhibidas por inhibidores de la síntesis de prostaglandinas; estos agentes han sido demostrados de ser capaces de detener el parto prematuro.

4.- Los iones cálcicos, juegan un rol importante en el mecanismo celular de la contracción y relajación muscular. El sulfato de magnesio y un número de agentes farmacológicos interfieren con la disponibilidad de iones cálcicos. Sobre esta base ya sea sulfato de magnesio o drogas como el diazóxido han sido usadas para inhibir la contractibilidad uterina en el parto prematuro.

5.- Se ha demostrado recientemente que el miometrio de conejos y ratas contienen receptores para oxitocina y estudios preliminares indican que esto también es aplicable en el humano, por algunos 20 años muchos grupos han tratado de desarrollar análogos de la ocitocina, los cuales son inertes a las propiedades de la ocitocina pero que pueden ser ligados a los receptores. Por saturación de los receptores con el análogo la unión de la ocitocina que es necesaria para su acción sería prevenir.

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico precoz de la amenaza de parto prematuro, es condición fundamental para el buen éxito de nuestras medidas terapéuticas, esto ha sido demostrado en el análisis de los diversos índices tococólticos propuestos por diferentes autores.

La detección de los indicadores clínicos de esta entidad son bien conocidos y fácilmente detectables, sin embargo, es frecuente que en aquellos casos en que estas características no son tan evidentes, el enjuiciamiento de la edad del embarazo, contractibilidad uterina y condiciones cervicales, se haga a la ligera y sin considerar los requisitos para fundamentar el diagnóstico causando una elevación ficticia en la frecuencia del cuadro y resultados irreales en el tratamiento.

Es por esto que se debe insistir por una sistematización diagnóstica en la que participen.

- a) Edad del embarazo: adecuadamente investigar a partir de la fecha de la última menstruación y correlacionada con los datos clínicos de tamaño fetal y altura del fondo uterino, las mediciones ecocardiográficas del feto en caso de duda y el estudio de la madurez fetal, especialmente pulmonar.
- b) Contractibilidad uterina: las contracciones uterinas no son exclusivas del trabajo de parto ya que pueden registrarse a partir de las 14 semanas o antes, y aumenta conforme progresa el embarazo.

Son dos tipos de contracciones que tiene lugar durante el embarazo.

- 1) Contracciones regulares, frecuentes y poco intensas, que son imperceptibles.
- 2) Contracciones de tipo Braxton-Hicks, irregulares, muy intensas (10 - 15 mm de Hg), y poco frecuentes.¹⁰

La frecuencia de las contracciones debe rebasar a la contractibilidad normal esperada en esa edad del embarazo y que no deben ser mayor de tres contracciones por hora entre la semana 28 y 33, ni mayor de 4 contracciones por hora después de la semana 34.

Esta contractibilidad puede ser dolorosa o molesta y debe detectarse por

palpitación abdominal o tocografía externa, este criterio es aplicable a la amenaza de parto prematuro y se refiere como trabajo de parto prematuro a una frecuencia mayor de una contracción en 10 minutos con cambios cervicales evidentes.

c) Cervix uterino:

d) Características del cuello uterino:

No hay datos convincentes de que borramiento y dilataciones cervicales indiquen que está ocurriendo parto prematuro. En el estudio de Csapo y Herczeg,¹¹ el 71% de mujeres de grupo control, que presentaban borramiento precoz (menor del 70 por ciento) y dilatación (precoz menor de 3 cm) con 3 ó 6 mds contracciones en 10 minutos, dieron luz antes de término. En el 59 por 100 de las mujeres, las contracciones habían cesado espontáneamente, y en la mitad volvieron a presentarse y se produjo el parto prematuro. En el estudio de Ingemarsson el 80 por ciento de las mujeres del grupo control, que presentaban contracciones regulares con borramiento más o menos completo y dilatación de por lo menos 1-2 cm (menor de 4 cm), dieron luz antes de término. En el 33 por 100 de las mujeres las contracciones habían cesado espontáneamente, y en la tercera parte volvieron a presentarse y se produjo el trabajo prematuro.¹²

Debera considerarse el borramiento, la dilatación y la posición con relación al último examen efectuado, colateralmente, en el examen vaginal debe considerarse la altura de la presentación, la expulsión del tapón mucoso y el estado de las membranas ovulares. Con todo y que la apreciación cervical suele ser muy subjetiva, se acepta que el acortamiento del cuello y la dilatación del orificio interno son elementos básicos para tomarse en cuenta el diagnóstico y normadores para instituir el tratamiento.

Se han utilizado diversos índices tocotéticos para clasificar los diferentes grados de amenaza de parto prematuro. Los más utilizados en nuestro medio son los siguientes: El índice tocotético de Bishop y las modificaciones que se han realizado en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 2 del Centro Médico Nacional del IMSS en el departamento de perinatología.

CUADRO No. 1

INDICE TÓCOLITICO USADO EN EL HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 2
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL I.M.S.S. SERVICIO DE PERINATOLOGIA

CLASIFICACION	0	1	2	3
Long Cerv	2.5-3	2	1	0.5 cm
Dil Ovil Int	-1.5	2-3	4-5	+ de 6 cm
Dil Ovil Ext	-1.5	2-3	4-5	+ de 6 cm
Post de Cervix	Post	Intern	Centr	Central
Consist de Cervix	Duro	Reblan	Blando	Blando
Alt de presentac	Libre	Aboc	Encaja	Encajado
No de contrac	-1	1-2	+3	4 ó más
Intens de contrac	+	++	+++	++++

CUADRO No. 2

HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 2 DEL CENTRO MEDICO NACIONAL ----
 I.M.S.S. SERVICIO DE EMBARAZO COMPLICADO II

CLASIFICACIÓN	AMENAZA DE PARTO PREMATURO	TRABAJO DE PARTO PREMATURO
Sem de embaraz	20 a 37 sem	Mayor de 20 y menor de 37
Contracc uterinas	Más de 3-4 por hr	1 contrac en 10 mint
Dilatación	Menor de 2 cm	Mayor de 2 cm
Borramiento	Mayor de 1 cm	Menor de 1 cm
Posición	Posterior	Central
Tapón mucoso	Presente	Ausente

Las investigaciones en cuanto a la predictibilidad del parto prematuro son pobres, y los resultados en cuanto a tratamiento preventivo son insuficientes por lo que es fácil entender el gran No. de investigadores que han tomado interés en los problemas básicos y clínicos referentes a la actividad uterina.

El tratamiento de la labor pretérmino debe ser empleado de acuerdo a dos principios.

- a) Tratamiento a largo plazo para posponer la labor.
- b) Tratamiento a corto plazo para procurar un lapso requerido para la maduración pulmonar o para que el neonato sea transferido a un centro de servicio de cuidados pediátricos. (UCI).

Ha sido utilizado para el tratamiento a largo plazo los beta-simplicomiméticos como profildéticos. Hay algunos reportes que mencionan los efectos colaterales de estos en el tratamiento a largo plazo pueden ser usados como profildéticos.

Entre las drogas usadas para suprimir la actividad uterina incluyen:

- 1) Antagonistas de la ocitocina.
- 2) Beta simplicomiméticos.
- 3) Inhibidores de la síntesis de la prostaglandina.
- 4) Antagonistas del Calcio.

En la actualidad el etanol no es usado en gran parte de la Europa Occidental siendo los beta-miméticos los de uso más extenso.

Existen muchos clínicos que se inclinan por el uso de los inhibidores de la síntesis de prostaglandina.

Los antagonistas del transporte del calcio han sido muy efectivos en experiencia de laboratorio, pero clínicamente continúan siendo extremadamente limitados. La aplicabilidad clínica de las diferentes drogas depende en gran parte de sus efectos colaterales y las complicaciones cuando se aplican como tratamiento de rutina. Por lo tanto se necesita un mayor conocimiento al respecto. Cuando se va aplicar una droga para suprimir la actividad uterina se hace necesaria una evaluación pre-tratamiento y siendo los siguientes puntos de importancia práctica,

- 1) Una historia clínica.

lina sobre el útero humano gestante, estudios clínicos observó que determinadas dosis de epinefrina inhiben la contractibilidad del útero en tra bajo de parto y luego señaló que este medicamento es de utilidad en el tratamiento de la distocia del anillo de contracción.

Garret en 1954 y Posse en 1962 cuantificaron la acción inhibitoria uterina que posee la adrenalina. Ahlquist en 1948 en sus investigaciones para la dismenorrea experimento con diversas catecolaminas y observó que cada una de ellas desencadenaba en un mismo órgano, efectos opuestos de relajación o contracción dependiendo de que se asocia a drogas sinopticolíticas. Las catecolaminas y sustancias similares actúan estimulando los receptores adrenérgicos alfa y beta de las células inervadas por el S.N.S. La estimulación de los beta produce vasoconstricción esplánica y los músculos esqueléticos, aumenta el inotropismo, dromotropismo, y cronotropismo del miocardio, dilata la musculatura lisa de los bronquios ureteros, tracto gastrointestinal y del útero.¹⁴

El intervalo entre los primeros síntomas de la APP y el nacimiento fue estudiado y fue correlacionado con la incidencia de síndrome de distress respiratorio independientemente del tratamiento con corticoides o betamiméticos y del estado de las membranas. La incidencia y la severidad de este síndrome decreció cuando la labor fue propuesta por un período entre 12 horas y 3 semanas luego de haber sido conjurado el período agudo. La baja incidencia de SDR fue más marcada en un grupo tratado con esteroides. La combinación de orciprenalina y betametazona fue más efectiva para posponer el nacimiento en embarazos tempranos en relación a la combinación de orciprenalina con placebo. El tratamiento con betamiméticos con corticoides está indicado en casos de actividad uterina marcada en edades tempranas de embarazo.¹⁵

La eficacia de los agentes beta-adrenérgicos es muy similar. En estudios comparando los agentes terbutalínicos, isoxoprimay nitodrina con etanol o placebo, las tasas de hechos juzgados como eficaces a través del retraso del parto de 3 días o más fueron del 80%. Retrasos más prolongados del parto se consiguieron en el 60% de las mujeres tratadas con estos agentes.¹⁶

Se ha reconocido desde los años 40 que la estimulación de los receptores beta-adrenergicos en el miometrio podrian inhibir la contractibilidad uterina. Sin embargo, los efectos cardiovasculares de tales agentes como el isoproterenol o la epinefrina eran demasiado pronunciados para permitir el uso de estos agentes en la clínica.¹⁷

Se han descrito dos tipos de receptores Beta. Los receptores beta 1 se encuentran sobre todo en corazón, intestino delgado y tejido adiposo; los receptores beta 2 en los musculos lisos de útero, vasos sanguíneos, bronquios y diafragma. Los farmacos inhibidores del útero deberian actuar preferentemente sobre los receptores del útero, con acción casi nula sobre los receptores de los vasos sanguíneos. Pero, siendo estos últimos receptores de los vasos sanguíneos, por lo que al relajar el útero también se relajan los musculos lisos de los vasos, produciendo cierto grado de hipotensión, sobre todo la diastólica, la hipotensión por vía refleja; puede producir taquicardia, con aumento del gasto cardiaco e hipertensión. En la actualidad se disponen de nuevos farmacos, más especificos para los receptores beta 2, como son terbutalina, ritodrina, salbutamol.¹⁸

La isoxsuprina, fue el primer farmaco beta-adrenergico usado para inhibir el parto prematuro, en dos trabajos llevados con controles, en el grupo experimental fue más eficaz que el grupo control.¹⁹

En un estudio, el embarazo se prolongó porque más de una semana en 18 de 25 mujeres (72%), tratadas con isoxsuprina, mientras que en todas las 25 mujeres del grupo control el embarazo terminó antes de la semana. En el 84% del grupo experimental hubo supervivencia del feto, y solo el 60% del grupo control y en el otro estudio, el embarazo se prolongó en promedio 46 días, en comparación con 136 días en el grupo control.¹⁶ Debido a que la isoxsuprina ha sido ampliamente utilizada, clínicamente se deseaba cuantificar el efecto-miometrial. En este estudio el efecto fue estudiado sobre: a) Tensión isométrica y el umbral del útero. b) Presión intrauterina cíclica espontánea del útero. La isoxsuprina suprimió la actividad uterina, además su efecto sobre la presión intrauterina se acompañó de una reducción significativa en el sintoma subjetivo de dolor uterino asociado con la menstruación.²⁰

La dosis usual para inhibir el parto prematuro con isoxsuprina es: 0.25-0.5 mg/min por vía endovenosa, ajustándose ritmo y duración del suero según la respuesta del sistema cardiovascular materno y de las contradicciones uterinas. Una vez que cesen las contracciones, la dosis se va disminuyendo, y la administración se cambia a la vía intramuscular y luego a la bucal.¹⁹

La ritodrina es más selectiva para el útero que para el sistema cardiovascular. Con este fármaco se obtiene inhibición uterina adecuada, con taquicardia moderada, ligera hipotensión sistólica y ligera hipotensión diastólica. En el único estudio doble ciego de la ritodrina en el parto prematuro hubo inhibición uterina en el 80% de las mujeres tratadas, en comparación con el 48% de las no tratadas. El tratamiento consistió de administración venosa seguida de tabletas por vía bucal durante 7 días.²¹ En mujeres con membranas intactas, mediante la ritodrina el embarazo se prolongó en promedio 28 días, en comparación con el promedio de 17 días en el grupo control.

En una serie multicéntrica de un estudio doble ciego controlado se comparó la ritodrina con el etanol o placebo en el tratamiento de APP idiopático. Existió en pacientes tratadas con ritodrina una significativa reducción en la incidencia de muertes neonatales y síndrome de distress respiratorio, además una proporción más alta de niños que llegaron a las 36 semanas de gestación con un peso mayor de 2,500 grs. existió un incremento en la edad gestacional al nacimiento por el número de días que se ganó in útero en las pacientes tratadas con ritodrina comparadas con los controles. Estos resultados a pesar de los efectos colaterales encontrados los cuales fue no leves han hecho que la ritodrina sea la primera droga aceptada en el tratamiento de la APP en los USA.²²

En un estudio comparativo, la ritodrina fue más eficaz que el clorodiazeprido en el tratamiento de parto prematuro. En otro estudio comparativo la ritodrina prolongó el embarazo por más de 3 días en el 90% de los casos, mientras que el alcohol solo prolongó en el 73% de los casos.²⁴ La ritodrina se administra diluida en suero por vía venosa, con ritmo inicial de 50 microgramos/min, que aumenta a un máximo de 300 microgramos/min hasta que cesen las contracciones uterinas. El goteo del suero se

ajusta según la respuesta obtenida, y se conserva por un mínimo de 12 hrs. después del cese de contracciones. En seguida se administra por vía bucal en dosis de mg cada 6 hrs. durante 5 a 7 días.¹⁸

La terbutalina es eficaz en el tratamiento del parto prematuro, como lo demuestran los estudios: Asl Wallace administró a 500 mujeres con el diag de APP antes de las 36 semanas de gestación. En 47 la actividad uterina fue inicialmente inhibida con terapia intravenosa. La dosis para inhibir la actividad varió de 10 a 80 microgramos por min y 21 de 50 pacientes (42 por ciento) requirieron más de una infusión intravenosa. El promedio de la gestación fue de 3,7 semanas en esas pacientes exitosamente tratadas, 24 pacientes tuvieron su parto dentro de las 48 horas después de la interrupción de la terbutalina. Las fallas del tratamiento ocurrieron en 11 pacientes (22 por ciento). Comúnmente los agentes tocolíticos disponibles han mostrado tener efectos colaterales significativos y en ocasiones serios. En este estudio una paciente (2%) tuvo taquicardia materna intolerable que requirió interrupción del embarazo.²⁵ Se encontró que los agentes beta-miméticos favorecen la maduración pulmonar, afirma el autor que en pacientes embarazadas, asmáticas tratadas con terbutalina y que tuvieron parto, en sus productos no se encontraron anomalías.

La terbutalina se disuelve en suero, por vía endovenosa, y se administra con ritmo inicial de 10 microgramos/min, que se aumenta de 5 microgramos/min cada 10 minutos a un máximo de 25 microgramos/min hasta que cesan las contracciones uterinas. Posteriormente se conserva del mismo goteo por 60 minutos, luego se disminuye 5 microgramos/min cada 30 min hasta obtener la dosis mínima de sostén. Después de 8 hrs. el suero se suspende y se substituye por inyecciones subcutáneas de 250 microgramos cada 6 hrs. durante 3 días. Entonces se continúa administrándola terbutalina por vía bucal, en dosis de 15 mg diarios, hasta la semana 36 del embarazo.

En 12 de 15 (80%) mujeres tratadas con terbutalina, el parto prematuro cesó más allá del período de tratamiento, en comparación de 3 de 15 (20 por ciento) mujeres de grupo control. El peso medio de los bebés de grupo experimental fue de 3.060 grs. en comparación con 2.190 grs. para los

bebes de las madres de grupo control. Durante la administración venosa de terbutalina, hubo más casos de taquicardia materna y fetal en el grupo experimental que en el grupo control. Un estudio sugiere la administración de terbutalina antes del parto disminuye la frecuencia de la enfermedad de membrana hialina en bebés prematuros.²⁸

Se ha publicado el caso de una mujer que después de tratamiento con de xametasona y terbutalina antes del parto, presentó edema pulmonar pos parto.²⁹ Según los autores el edema se produjo por aumento de la presión arterial pulmonar, de la presión capilar pulmonar y de la permeabilidad pulmonar, secundarios a dosis elevadas de terbutalina.

Cuatro casos de edema pulmonar materno ocurrieron en pacientes que no tenían una enfermedad cardíaca primaria, pero recibieron tratamiento con terbutalina y glucocorticoides o terbutalina sola para la amenaza de parto prematuro. Una sobrecarga de líquidos fue el evento que desencadenó esta descompensación. La sobrecarga cardíaca fisiológica es conocida en la gestación, el manejo con drogas betamiméticos y corticoides exagera esta situación y causa falla cardíaca congestiva.³⁰

El salbutamol y el fenoterol también pueden ser útiles en el parto prematuro, pero no existen ensayos adecuados. En un estudio comparativo sobre inhibidores del parto con bufenina, fenoterol y ritodrina, no se observaron diferencias significativas.¹⁸

La administración de beta-adrenérgicos se acompaña con disminución de la resistencia periférica sin cambios significativos de la presión arterial media, este efecto es resultado de un marcado aumento del gasto cardíaco que se presenta en un período del embarazo. Este trabajo miocárdico aumentado si persiste por períodos prolongados llevarla a edema pulmonar cardiogénico. También puede explicar el hecho de que todas las pacientes con ICC reportadas hasta la fecha no se observaron si no hasta después de 24 a 48 horas de estar con tratamiento.

De los beta miméticos se han reportado que disminuyen los niveles de potasio plasmático sin aumento de la excreción urinaria de K, hipocalcemia significativa que podría afectar el potencial de membrana miocárdica y predisponer arritmias aunque no se evidencia en ninguna de estas pacien

tes. Por lo tanto sugieran que se realice de rutina previo al tratamiento con beta-miméticos ECG, pruebas de ejercicio respiratorio. Los cambios electrocardiográficos observados desaparecen en las 24 horas al terminar el tratamiento, siendo entonces todos los ECG normales.³¹

Se reportaron los cuatro casos de edema agudo y pulmonar secundario al uso de terbutalina combinación con betametasona, para la madurez pulmonar. La terbutalina es un agente que produce marcada estimulación de los receptores beta 2 adrenérgicos con pequeña estimulación de los receptores beta 1 o alfa adrenérgicos, esto aumenta el pulso materno causa causa vasodilatación periférica y aumenta el gasto cardíaco.

El tratamiento prolongado con Beta simpaticomiméticos para la inhibición de la actividad uterina ha sido aceptada desde hace varios años en todo el mundo. El interés en cuanto al tratamiento se ha centrado principalmente en: 1) Prolongación del embarazo, 2) Las influencias metabólicas sobre la madre y el feto al utilizar estas drogas y 3) Influencias de estas drogas sobre la FCF.

En este estudio realizado por Karlsson, Krantz y Hamberger, se valoró la eficacia de 3 simpaticomiméticos (Isoxuprina, ritodrine y terbutalina) en el tratamiento de la APP y se valoró prospectivamente a los productos hasta los 18 meses de edad en los diferentes grupos.

Se tomo en cuenta para la muestra los siguientes criterios:

- a) Gestación entre las 25 y 35 semanas
- b) Frecuencia de contracciones uterinas no mayor de 10 por hora registrada con cardiotocógrafo
- c) Cervix con una dilatación no mayor de 4 cm
- d) Ausencia de signos de RPM

Con estos criterios se seleccionaron 79 de 152 mujeres sin que existan criterios para recibir uno u otro tratamiento. Todas las pacientes se las observó por 24 horas en sala de labor con una monitorización de 30 minutos al día hasta ser dadas de alta. Se valoró el apgar de los productos a los 5 minutos y en productos que pesaron 2,500 grs menos con apgar menor de 7 se monitorizó en UCI de niños.

1.- Isoxuprina. Infusión endovenosa de 90 mgr en 1,000 mL con un rango

de infusión de 0.05-0.20 mg X min y posteriormente al cese de la actividad uterina en 24 a 48 hrs. se siguió por vía oral 10 mg 4 a 8 veces al día, por un periodo que no excediera los 35 semanas.

- 2.- Ritodrine: Infusión IV, 5 mgrs en 1.000 ml de solución glucosada al 5 % con una infusión de 100 a 400 mcg por min por 12 a 48 hrs. y posteriormente vía oral 10 mgrs, cuatro a 8 veces al día con el mismo criterio de la isoxsuprina
- 3.- Terbutalina: Infusión IV 5 mgr en 1.000 ml de solución glucosada al 5% 2.5 a 15 mcg por min por 15 a 48 hrs y posteriormente V.O 5 mg 3 veces al día.

Se obtuvo como resultado una tendencia a un mayor éxito con la Terbutalina comparadas con los otros dos en cuanto a inhibición de contractibilidad con un resultado de prolongación de la gestación en semanas de 2.48 para la isoxsuprina, 4.45 para la ritodrina, y 5.00 para la terbutalina. Los efectos colaterales como taquicardia, náuseas y vómitos fueron similares en los 3, los aparos bajos y problemas pulmonares fueron comunes en los 3 grupos de niños nacidos antes de las 35 semanas; a los 18 meses de edad la supervivencia de los niños nacidos con pesos normales, no se encontraron retardo en el crecimiento.³³

ALCOHOL:

El alcohol etílico inhibe la liberación de oxitocina endógena y de la hormona antidiurética por la neurohipófisis, aparte de su efecto directo sobre el miometrio. También inhibe la respuesta uterina a la oxitocina endógena inducida por el amamantar, pero no inhibe la producida por la oxitocina exógena.

En un estudio, el alcohol fue más eficaz que el suero glucosado en³⁴ 17 de 21 mujeres del grupo experimental, el embarazo se pospuso más de 72 hrs en comparación con 8 de 21 mujeres del grupo control. Pero la duración del tratamiento a menudo se prolongaba por casi las 72 hrs. En otro estudio no se demostró ninguna diferencia significativa entre el alcohol y el suero glucosado. Durante la administración de alcohol hay que vigilar constantemente a las mujeres porque presentan inquietud, vó

mito, y otras reacciones secundarias. Eventualmente puede presentarse acidosis y deshidratación. Se ha observado efectos secundarios en el feto. En dos casos ha habido anomalías de la médula ósea en bebés prematuros de madres tratadas con alcohol, como el alcohol atraviesa la placenta, los niveles plasmáticos de alcohol en la vena y arteria umbilicales son menores no iguales a los de la sangre venosa de la madre. Los bebés pueden sufrir una depresión importante del sistema nervioso central, en caso de emplearse sedantes durante el parto. A veces los bebés pueden presentar un estado semicomatoso con apnea, hipotonía y reflejos anormales, pero la mayor parte de las veces la depresión no es tan intensa.¹⁸

INHIBIDORES DE PROSTAGLANDINAS

Se sabe que las prostaglandinas puede favorecer el inicio del parto; por lo tanto la inhibición de las síntesis de prostaglandinas puede ser útil para suprimir el trabajo de parto prematuro.

La indometacina, el naproxen y el fenoprofen son inhibidores de la síntesis de la prostaglandina más eficaces que la aspirina. Se observó inhibición de la actividad uterina en 40 de 50 mujeres con trabajo de parto prematuro, así mismo observaron disminución de la contractibilidad uterina en 6 mujeres con T de P, P tratadas con Indometacina. Los autores encontraron también que los niveles plasmáticos de metabolitos de la prostaglandina F^2 de mujeres con P, P. eran iguales a los de mujeres con embarazo normal a término, y que estos metabolitos disminuyen después de administrar indometacina. En ninguno de los dos estudios se observaron efectos adversos atribuibles con la indometacina.³⁵

En un estudio comparativo, utilizando alcohol, indometacina y salbutamol, la combinación de los dos primeros inhibió el T. de P, P, en el 70% de las pacientes, en comparación con el 60% cuando se administró salbutamol y el 32% con el etanol.

Nyebyl y col observaron que el indometacina administrada durante 24 hrs era muy eficaz para inhibir el parto prematuro.

La dosis inicial fue de 50 mgrs por vía bucal seguida de 25 mgrs cada 6

horas durante 24 hrs. La indometacina por vla bucal se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas en la sangre en una o dos hrs. Comparadas con la administración venosa la vla bucal o rectal son igualmente eficaces, pero los supositorios se absorben más lentamente que las cápsulas tomadas.

La indometacina atraviesa fácilmente la placenta después de 5 hrs de administrada por vla bucal a la madre, y sus niveles plasmáticos en arteria umbilical al momento del parto son iguales a los niveles en sangre materna.¹⁸

Las prostaglandinas también actúan sobre el músculo liso del conducto arterioso. La administración de indometacina a bebés con persistencia del conducto arterioso produce el cierre del conducto, pero en varios casos el conducto se volvió a abrir, cabe, por lo tanto la posibilidad de un cierre prematuro del conducto arterioso in utero si se administra indometacina durante el embarazo.³⁷

La estrechez del conducto arterioso era mucho menor al administrar el fármaco en fases tempranas del embarazo, y no había ninguna estrechez al administrarlo al comienzo de la gravidez,³⁸ es probable, pues, que la respuesta del conducto arterioso a la indometacina dependa de la edad gestacional, está podría ser la razón de que hasta el momento no se hayan observado complicaciones después de la administración de la indometacina. Es importante recordar que la indometacina puede enmascarar la fiebre en caso de amionitis, y la infección puede pasar inadvertida. Por esta razón, antes de emplear la indometacina conviene cerciorarse de que la temperatura es normal al igual que la cuenta leucocitaria; también conviene emplear la dosis mínima del fármaco.

SULFATO DE MAGNESIO

Disminuye las contracciones uterinas actuando directamente sobre las fibras del miometrio. En un trabajo que definió el éxito como el cese de las contracciones por un día, el sulfato de Mg tuvo éxito en el 77% de los casos, el alcohol en el 45% y el simple suero glucosado en el 44%,³⁹

Se administraron 4 grs de sulfato de Mg, en una solución al 10% por vía venosa lenta, y luego 2 grs/hr. Se debe vigilar a las mujeres así tratadas, por el peligro de pérdidas de reflejos musculares y de depresión respiratoria. En el bebé los signos son hipotonía y somnolencia.

A las 32 semanas de gestación el tratamiento puede ser usado por el 88% si el cervix es de 4 cm de dilatación, y por el 97% si el cervix tenía 2 cm de dilatación. A los 4 cm de dilatación los obstetras holandeses se abstienen del tratamiento, que los obstetras belgas, pero no habla tal diferencia con 2 cm de dilatación. Los belgas confiaban más en los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas que los holandeses. Sin embargo usaban más drogas betamiméticas 98% por infusión EV, ninguno utilizó ethanol o sedantes. La ritodrina 62% y el fenoterol 31%. La orciprenalina fue usada solo por los holandeses 4%. La isoxsuprina solo por obstetra no académico en ambos países 3%. y ninguno sostuvo el uso del salbutamol, y terbutalina. Las diferencias reportadas en el tratamiento de la A.P.P. entre 2 y 4 cm de dilatación ilustra la influencia de cambiar un factor simple por otras variables tales como la historia obstétrica, el estado de las membranas y la edad gestacional tienen siempre gran influencia en la elección del manejo.

Ninguna de estas variables sin embargo pueden oscurecer el hecho de que muy pocos obstetras nunca intentarían inhibir el trabajo de parto pre-termino con tocolíticos. Las variaciones reportadas por lo tanto reflejan principalmente las diferencias de opiniones acerca de como, cuando y bajo que circunstancias eran administradas.⁴⁰

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pinard, A. Note pour servir a l'histoire de la puericulture. Bull Soc Med Hyg Prof XVIII, 1895:326.
- 2.- Debre, R. Jouannon P. Cremieu-Alcan MT. Enriquette, Internationale sur la mortalité foeto-infantile. Rev Hygiene, 1934: 116.
- 3.- Emilia Papiernik, M.D., Propuesta para una politica programatica de prevencion de parto pretérmino, Cl Obst y Gineco, 1984:3,78.
- 4.- Jonhson JWC. Obstetrical aspects of preterm delivery. Clin Obstet Gynecol 1980:23:15.
- 5.- Emile Papiernik M. D. Propuesta para una politica programada de prevencion de parto pretérmino, Cl. Obst y Ginecol 1984; 3:788-799.
- 6.- Eduardo Lowenberg y Col. Prevención del P/P con drogas uteroinhibidoras. Ginecol Obstet. Mex. Vol. 49, No. 296, Junio 1981.
- 7.- MJC, Rush RW, Anderson ABU, Turnbull AC. Risk of preterm delivery in patients with previous preterm delivery and/or abortion. Br J. Obstet 1978;85:81.
- 8.- James M. Roberts M.D. Estado actual de conocimiento de los mecanismos farmacológicos en la prevención del parto pretérmino, Cl Obst. y Ginecol. 1984. Vol. 3:759.
- 9.- Fritz Fuch. Prevention of pre-term birth by inhibition of pre-term labour. Vol. 26, No. 3. May 1979.
- 10.- D^r Norman H. Daihoku, Dr. Michael S. Burnhill, Diagnostico de Prematuréz y de parto prematuro. Cl Obst. y Ginecol. 1980; 1:72.

- 11.- Csapo A. Herczeg, J: Arrest of premature labor by isoxsuprine. Am J Obstet Gynecol 129: 482, 1977.
- 12.- Ingemarsson I: Effects of Terbutaline on premature labor. Am J. Obstet Gynecol 125:520. 1976.
- 13.- Hogens Ingerslev, Danish Medical Bulletin. Basic and clinical problems. Vol. 26 No. 3 May 1979.
- 14.- El S.F.A., y los medicamentos útero inhibidores. Dr. Samue Karlhmer K. Ginecol Obstet Mex, Vol. 33 No. 195. Enero 1973.
- 15.- MF Schutte, MD. P.E. Treffers, and J.G. Koppe MD. Treatment Preterm Labor. The influence of time factors on the incidence of respiratory distress syndrome. Obr and Ginecol. Vol. 62: No. 3; Sep 83.
- 16.- Anderson KE, Forman A, Ulmsten U. Pharmacology of labor Clin Obstet Ginecol 1983:26:56.
- 17.- James M. Roberts MD. Estado actual del conocimiento de los mecanismos farmacológicos en la prevención del parto pretérmino. Clin obst y Ginecol: 1984: Vol. 4; 762.
- 18.- Dr. Jennifer R. Niebyl Dr. John W.C. Johnson. Inhibición del parto prematuro. Cl Obst y Gynecol 1980: Voll:116.
- 19.- Csapo Al, Herczeg J. Arrest of premature labor by isoxsuprine. Am J. Obstet Gynecol 129: 482:77.
- 20.- Csapo A. I. et. al: The effects of isoxsuprine on uterine contractility. Obstetrics and Gynecology. 46 (1) 58-63. July 1975.

- 21.- Wesseluis-Decasparis A. Thiery M. Sian Ayl et. al.: Results of double-blind multicentre study with ritodrine in premature labor. *Br Med J.* 3:144, 1971.
- 22.- Irwin R. Merkatz, MD. John B. Peter, and Tom P. Barden, MD. Ritodrine Hydrochloride: A Betamimetic agent for use in preterm labor. *Obst and Gyn.* Vol. 56 No. 1 July 80.
- 23.- Hans Hesseldahl, A. Danish Multicenter Study on Ritodrine in the Treatment of pre-term Labour: Vol. 26 No. 3, May 1979.
- 24.- Laurensen NH Merkatz Jr, Tejani N. Inhibition of premature labor: A multicenter comparison of ritodrine and ethanol. *Am J. Obstet Gynecol* 127: 837, 1977.
- 25.- Wallace, E.L. et al: Inhibition of premature labor by terbutaline *Obstet and Gynecol.* 51 (4): 387-392 April 1978.
- 26.- Stanley M. Brown, M.D. and Nergesh A. Tejani, MD: El sulfato de terbutaline en la prevencion de la recurrencia en el trabajo de parto prematuro. *Obstetricia y Ginecologia.* Vol. 57 No. 1 Enero 1981.
- 27.- Ingemarsson I: Effect of terbutaline on premature labor. *AM. J. Obstet Gynecol* 125: 520, 1976.
- 28.- Bergman B, Hedner T: Antepartum administration of terbutaline and the incidence of hyaline membrane disease in preterm infants. *Acta Obstet Gynecol Scand* 57:217, 1978.
- 29.- Stubblefield PG: Pulmonary edema occurring after therapy desame thasone and terbutaline for premature labor. *Am J. Obstet Gynecol* 132: 341, 1978.

- 30.- Mark M. Jacobs. M.D. Aldred B. Knight, MD. And Fernando Arias MD. PhD. Maternal pulmonary Edema resulting from Betamimetic and Glucocorticoid Therapy. *Obstet and Gynecol.* Vol. 56, No. 1, July 1980.
- 31.- Michael Kara MD, Complicaciones cardiovasculares asociadas al tratamiento con terbutalina para el trabajo de parto prematuro. *Am J. Obstet Gynecol.* 139:605. 1981.
- 32.- Philip A. Brodsky, M.D. Allan E. Fish, MD, and Joyce Huffaker, MD. Acute pulmonary Edema Resulting from Treatment for Premature labor. *Radiology* 140:631-633 Sept 1981.
- 33.- K. Karlson, M. Krantz L. Hamberger. Comparison of various Betamimetics on preterm labor, survival and development of the child. *J. Perinat. Med.* 8 (1980) 19.
- 34.- Zlatnik Fj. Fuchs F: A controlled study of ethanol in threatened premature labor. *Am J. Obstet Gynecol* 112:610, 1972.
- 35.- Wikvist N. Lundstrum V. Green K: Premature labor and indomethacin. *Prostaglandins* 10:515, 1975.
- 36.- Zuckerman H. Reiss U. Rubinstein I: Inhibition of human premature labor By Indomethacin. *Obstet Gynecol* 44:787, 1974.
- 37.- Friedman MP, Hirsh Kaou MJ, Printz, MP, et. al: Pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus in the premature infant, *N Engl J med* 295:526, 1975.
- 38.- Niebyl JR, Blake Pa Johnson JMC, King TM: Pharmacologic inhibition of premature labor. *Ob Gyn Survey* 33 (8): 507. 1978.

- 39.- Steer CN, Petrie RH, A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J. Obstet Gynecol* 129:1; 1977.
- 40.- MJN Keirse: A survey of tocolytic drug treatment in preterm labour *Am J. of Obstetrics and Gynecol.* April 1984, Vol. 91, pp. 424-430.