

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES



[Handwritten signature]

TERBUTALINA EN OBSTETRICIA.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER LA
ESPECIALIZACION EN GINECO OBSTETRICIA
DR. JORGE MACEDO GARCIA

C. H. "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.



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.

A MIS PADRES

Con profundo agradecimiento.

A MI ESPOSA PATRICIA

Por su comprensión y apoyo.

A mis hijos Gabriela y Jorge.

Al Dr. Carlos Vargas García

Por su enorme ayuda y su
gran calidad humana.

Al Dr. Eduardo Lowemberg Favela

Por sus enseñanzas y cooperación.

Con Agradecimiento

Dr. José Torre Blanco

Dr. J.R. Ahued Ahued

Dr. Xavier Martínez Pacheco

Dr. Luis Topete P. de León.

Dr. Efraín Pineda Guerrero.

Maestros y Amigos.

A todos mis Médicos Adscritos

Por su apoyo, orientación y enseñanzas.

A todos mis compañeros Médicos Resi-
dentes.

Por su amistad.

Agradezco a la Dra. JOSEFINA SCHAGAR MIRANDA, quién tiene a su cargo el Laboratorio del Servicio de Perinatología y a la Q.F.B. NORMA VALVERDE CASTAÑEDA del Departamento de Medicina Nuclear -Radioinmunoanálisis- su valiosa colaboración para el desarrollo de esta Tesis.

CONTENIDO	PAG .
I.- PREFACIO	1
II.- INTRODUCCION	6
III.- FISIO PATOLOGIA DE LA CONTRACTILIDAD UTERINA.	10
IV.- UTERO INHIBIDORES EN GENERAL	21
V.- TERBUTALINA	26
VI.- OBJETIVOS	29
VII.- EFECTOS DE LA TERBUTALINA SOBRE LA CONTRA ACTILIDAD UTERINA Y EL SISTEMA CARDIOVAS- CULAR MATERNO Y FETAL.	31
VIII.-EFECTOS DE LA TERBUTALINA SOBRE EL MEDIO INTERNO MATERNO Y FETAL.	36
IX.- CURVA DE DOSIS EFECTO DE LA TERBUTALINA .	39
X.- COMENTARIOS	41
XI.- BIBLIOGRAFIA	49
XII.- GRAFICAS .	62

PARIS 1920

"Las contracciones uterinas pueden ser mas intensas, de mayor duración y menos espaciadas que normalmente. Son a veces subintrantes, y los dolores, en la mayoría de los casos, son sumamente intensos.

El exceso de las contracciones uterinas se manifiesta casi siempre desde el inicio del parto; otras veces no aparece sino tardíamente. Bajo la influencia de estos dolores que se suceden casi sin interrupción, la parturienta está agitada y ofrece a veces delirio. Experimenta a menudo la necesidad de hacer esfuerzos antes de que la dilatación sea completa. La palpación abdominal y la auscultación resultan difíciles de practicar.

Las consecuencias del exceso algo persistente de las contracciones uterinas son graves cuando

do existe una causa de distocia: hoy peligro de rotura del útero, de desgarros del cuello, de roturas vasculares, etc.

Cuando la hilera pelvigenital y la masa fetal que ha de pasar por ella son normales y de buenas proporciones, no siendo demasiado resistente el suelo perineal, el resultado de la exageración de las contracciones uterinas es el parto rápido, algunas veces precipitado.

Este parto precipitado, no vigilado, no está exento de peligros. Ocurren accidentes en un 32% de los casos. Estos accidentes son: por parte de la madre, desgarros del cuello, de la vagina, del periné; mas raramente el desprendimiento prematuro de la placenta, de donde hemorragia, por el estirón que la caída del feto determina en el cordón; el prolapso completo del útero o la inversión uterina. Por parte del feto se observa asfixia por compresión exagerada o mejor a consecuencia de las contracciones subintraentes que cierran los vasos-

placentarios.

En cuanto a tratamiento bastará con vigilar el parto y sobre todo el período expulsivo, si no existe causa especial de distocia. Si fuere necesario se administrará cloroformo o bien opio. Hay que evitar sobre todo la salida brusca del feto. Si existe en cambio un obstáculo que se oponga a la realización del parto, se deberá intervenir basándose entonces en las indicaciones que establece la distocia especial de que se trate."

(CH. MAYGRIER, A. SCHWAB. MANUAL DE --,
OBSTETRICIA)

MEXICO 1974

Las distocias de contracción uterina, ya sean primarias o secundarias pueden originar sufrimiento fetal agudo en productos normales de embarazos normales que serán sumamente graves si se acompañan de hipertoniá uterina.

Las contracciones uterinas normales pueden desencadenar sufrimiento fetal agudo intraparto en productos con alteraciones en el intercambio materno fetal previamente establecido por causas diferentes.

La contractilidad uterina es inhibida por la Terbutalina a dosis de 5-10 mcg/min en los primeros 10 minutos posteriores a su administración por vía intravenosa, observándose en nuestros casos estudiados una disminución promedio de 70% de la actividad uterina registrada en los 10 minutos previos a la administración de la droga.

Al inhibir la contractilidad uterina que daña al feto, se propicia la circulación al espacio intervelloso con lo que la capacidad de intercambio materno fetal se mejora, dando así oportunidad al feto de recuperar su homeostasis. Una vez logrado ésto, se decide la mejor conducta obstétrica para terminar el parto.

(VARGAS , G .C ., MACEDO G .J ., AHUED A .R .

LOWEMBERG F .E ., "TERBUTALINA UN NUEVO -

UTEROINHIBIDOR"

(GINEC , OBSTET . MEX . 34; 75; 1974)

INTRODUCCION

La vida del hombre desde la etapa fetal ya está sujeta a infinidad de peligros. Consecuencia lógica e importante es el conocimiento de los mismos, los factores desencadenantes y su tratamiento.

La lucha constante del médico por ofrecer a sus pacientes los mejores métodos de estudio, prevención y tratamiento de sus padecimientos, ha traído consigo al paso de los años el profundo conocimiento de un aspecto prácticamente olvidado, la inquietud científica desentierro del polvo del tiempo la fisiología fetal, la fisiología uterina y los efectos del trabajo de parto y de las enfermedades maternas sobre el feto, y florece hoy con renovados bríos como una nueva rama de la Medicina, la Perinatología. (4,8,12,18,23,40,49,52,65,86,91).

Aún quedan muchos puntos oscuros, pero es indudable que el progreso ha sido enorme. Se conocen entidades patológicas definidas, se tienen medios de diagnóstico que cada vez alcanzan mayor precisión y los medios para el tratamiento, como consecuencia de un mejor conocimiento de la patología, son buscados con mayor ahínco, tratando de que sean lógicos en su uso y libres, de ser posible, de efectos indeseables para la madre y el feto.

La actividad uterina somete al producto de la concepción a una prueba difícil, ya que, las principales causas de muerte perinatal son la prematuridad y la hipoxia fetal intraparto, dos entidades íntimamente ligadas con la actividad uterina. Un producto cuya evolución ha sido normal durante el embarazo, en una madre clínicamente sana, puede presentar sufrimiento fetal a causa de contractilidad uterina patológica. Un trabajo de parto normal puede desencadenar un sufrimiento fetal

en productos con alguna anomalía propia o dependiente de la madre como en los casos de patología del cordón y la placenta y en los casos de padecimientos como la Toxemia, Diabetes, etc. (24, 66, 78, 88, 90.)

En todas las condiciones anteriores es necesario inhibir la actividad uterina. En algunos casos como medida inmediata suplementaria mientras se tiene un diagnóstico preciso para instalar el tratamiento definitivo. En otros casos la inhibición de la actividad uterina constituye el tratamiento de base, como en el sufrimiento fetal agudo. Esto permite actualmente entregar a la madre y al pediatra productos en mejores condiciones. Antes, la única medida salvadora era la operación cesárea practicada de inmediato, que permitía obtener productos si bien vivos, en gran número de ocasiones severamente dañados de manera permanente. (30,46,50)

Dada la importancia que reviste la actividad uterina normal o anormal sobre la madre y el producto, ha sido de preocupación de muchos investigadores el estudiar drogas que actúen inhibiendo la actividad uterina. Los compuestos estudiados han sido muchos, ninguno hasta ahora libre de efectos colaterales y con respuesta inhibitoria uterina de diverso grado.

FISIOPATOLOGIA DE LA CONTRACTILIDAD UTERINA.

Desde las investigaciones clásicas de Bernstein, sabemos que toda célula posee una membrana con actividad hidroelectrica. Su semipermeabilidad en reposo permite a los iones de potasio una gran libertad de movimientos en ambos sentidos, mientras que el sodio es practicamente retenido. En la superficie celular externa se produce un exceso de cargas positivas, ya que la bomba de potasio retiene continuamente esos iones y mantiene en el interior de la célula una elevada concentración del mismo en comparación con el líquido extracelular. Al contrario, la correspondiente bomba de sodio cuida de que exista una diferencia de concentración entre el sodio del líquido extracelular y el del espacio intracelular. Con la difusión de estos electrolitos se crea el llamado potencial de difusión o de membrana.

Para el músculo uterino rige fundamentalmente que

el potencial de membrana depende de la concentración intracelular y extracelular de diversos iones, y que a través de éstos influye sobre la motilidad muscular. Gracias a numerosas investigaciones, se sabe que las hormonas sexuales intervienen en los procesos de excitación de la musculatura uterina. A los estrógenos se les confiere participación en una serie de procesos fisiológicos de la excitación y metabolismo; se dice que son promotores de la preparación energética mediante un aumento de fosfatos ricos en energía (fosfato de creatina, ATP y ADP). Producen además un aumento de la actividad de la adenosíntrifosfatasa y aumento de las proteínas contráctiles actomiosina y tropomiosina. El metabolismo muscular tiene una mayor capacidad para la oxidación y un estímulo general del metabolismo de la glucosa. En el aparato de excitación, aumenta el potencial de membrana considerablemente. La elevación, del potencial de membrana es determinado por un aumento del potasio--

intracelular (19, 20, 21).

Con el fin de capacitar el útero el final del embarazo para un rendimiento máximo, se requiere de un incremento en las proteínas contráctiles así como de incremento de los materiales que van a proporcionar energía. Esta se libera por el desdoblamiento de las combinaciones de fosfato ricas en energía. La mayoría de las teorías de la contracción parten del hecho de que estas combinaciones empiezan a desdoblarse en el momento de la excitación y que su energía es indispensable para el acortamiento del músculo.

El miometrio no se distingue de la musculatura esquelética solamente en cuanto a su contenido y algunas propiedades de estos factores, sino que en lo correspondiente a su comportamiento funcional, cambia su composición bioquímica en relación con las hormonas sexuales. (19)

Ahora bien, cuales son los mecanismos por los cua-

¿Por qué el útero inicia la actividad uterina? ¿Por qué expulsa el útero humano al cabo de un período de tiempo relativamente uniforme a un feto al cual ha proporcionado un medio de desarrollo óptimo?

Ya Mauriceau había supuesto que la distensión progresiva del útero provocada por el crecimiento del feto desencadenaba la iniciación del parto.

En los últimos años se propusieron y discutieron algunas teorías que suponen participación hormonal en la iniciación del parto. Las observaciones de que la reactividad del útero humano aumentaba considerablemente con la oxitocina en las últimas semanas del embarazo, llevaron a la idea de que la oxitocina participaría de una manera decisiva en el desencadenamiento del parto, pero no hay nada que señale que una mayor secreción de oxitocina, desde los puntos de produc-

ción paraventriculares o del lóbulo posterior de la hipófisis - con función acumuladora, sea suficiente para poner en marcha el trabajo de parto. Hoy en día se habla de una caída de la ocitocinasa al final del embarazo. Se menciona también la teoría de disminución de la progesterona y la del cambio en el cociente estrogénos progesterona que fue expresada desde hace mucho tiempo, pero los resultados obtenidos con los métodos biológicos de determinación hormonal no pudieron confirmar lo anterior. Según nuevos conceptos el sistema formado por el útero, feto y placenta funcionan durante el embarazo con gran autonomía. Diversos autores mencionan como posibilidad la de que existan cambios cuantitativos y cualitativos en el metabolismo de las hormonas placentarias y que con la madurez fetal se ejerza una acción reguladora sobre los mecanismos fisiológicos del útero.

La contractilidad uterina durante las primeras 30 semanas del embarazo es escasa y de baja intensidad, para ir-

umentando gradualmente a medida que se acerca el final de la ges-
tación. Las pequeñas e incoordinadas contracciones uterinas de una
gestación temprana tienden a desaparecer en la etapa del prepar--
to. (13)

Posiblemente el efecto mas importante de las contrac--
ciones uterinas sea el que ejerce sobre la circulación feto--materna.
Ya desde los estudios de Alvarez y Caldeyro (12,13,14) se sabe --
que la presión ejercida por las contracciones sobre los vasos miome--
triales hace que disminuya o se interrumpa el paso de sangre mater--
na al espacio intervelloso, condicionando con esto una ligera caí--
da de la PO 2. Esta disminución no se considera patológica cuan--
do está por arriba de los 18 mm de Hg, presentando una recupera--
ción a lo normal entre las contracciones sin causar alteraciones en
la F.C.F. ni en el equilibrio ácido base del producto.

La homeostasis fetal se conserva gracias a los correc--
tos intercambios a través de las vellosidades coriales. La superfi--

cie de intercambio de las mismas está calculada en aproximadamente 15 metros cuadrados al final del embarazo. El flujo sanguíneo a través de las arterias uterinas en embarazos de término es de aproximadamente 500 cc y está distribuido entre el miometrio (100 cc) y la placenta (400 cc). Los vasos que llegan a la placenta, atraviezan el miometrio y son comprimidos durante las contracciones uterinas. En un trabajo de parto normal, una contracción intensa aumenta la presión intramiometrial hasta 120 mm de Hg o más. En el acmé de esa contracción el flujo sanguíneo es interrumpido por unos segundos; con la relajación del útero, cae la presión intramiometrial y se incrementa de nuevo el flujo sanguíneo hacia el espacio intervilloso.

Se acepta que la saturación de oxígeno en la hemoglobina de la sangre que llega al espacio intervilloso es de más de un 90%, pero en éste cae a 80% por los intercambios con el feto y el consumo de oxígeno para el metabolismo propio de la placenta. Cuando los intercambios son normales, la sangre que va al feto por

la vena umbilical tiene una saturación de oxígeno de 80%. -
Al llegar esta sangre a la circulación fetal sufre varias mezclas con sangre cargada de CO_2 en los cortocircuitos arteriovenosos (conducto de Arancio, aurícula izquierda, conducto arterioso) que disminuyen la tensión parcial de oxígeno, siendo esta de 20 a 25 mm de Hg cuando llega a los tejidos. Un feto en condiciones normales consume aproximadamente 4 ml de oxígeno por minuto y por kg de peso. Cuando este aporte es insuficiente para mantener el metabolismo que le permita tener la cantidad necesaria de energía para el desarrollo de sus funciones y de su vitalidad, el camino metabólico de los carbohidratos es el anaerobio, produciéndose una pequeña cantidad de energía con un gran consumo de energéticos. La hipoxia, - la hipercapnea y la acidosis interfieren en el metabolismo celular a nivel mitocondrial impidiendo la transformación de los carbohidratos en energía y produciendo por lo tanto la muerte celular, que si ocurre en órganos tan importantes como el cerebro, en el que no hay regeneración celular, es causa de altera-

ciones irreversibles en el producto, (23, 30, 67).

A partir de los estudios de Caldeyro sobre la contractilidad uterina (12, 13, 16) y los de Saling (84) sobre los efectos del trabajo de parto en el equilibrio ácido base materno y fetal, los métodos para su estudio han aumentado en forma constante de tal manera que pueden ser diagnosticados y tratados con mas o menos facilidad en la actualidad (15,53,67, 92,93).

Se considera que existe hiperactividad uterina si -- las contracciones son anormalmente intensas (mas de 60 a 70 -- mm de Hg) o frecuentes (mas de 5 contracciones en 10 minu-- tos). La hiper actividad puede ser producida por un exceso en las dosis de oxitocina, parto obstruido, distocias mecánicas o -- hiperactividad espontánea como en la Toxemia. La taquisisto-- lia produce una reducción del tiempo de relajación entre las -- contracciones y puede producir además un tipo especial de hi-- pertonia uterina secundaria que incrementa la resistencia al flu

jo sanguíneo entre las contracciones y ocasiona sufrimiento fetal, (13, 14).

El trabajo de parto prematuro constituye otra agresión importante para el feto ya que la actividad uterina trata de expulsarlo del seno materno cuando no ha llegado a tener el desarrollo requerido para su perfecta adaptación al medio externo. Esta entidad patológica cuya etiología no está del todo aclarada, está por razones obvias relacionada con la actividad uterina.

Con el mejoramiento del control prenatal ha aumentado la frecuencia con que la embarazada es sometida a intervenciones quirúrgicas con miras a corregir problemas orgánicos o como método de diagnóstico; por ejemplo en los casos de miomectomías, cerciaje cervical, punciones amnióticas o transfusiones intrauterinas. Estas intervenciones pueden desencadenar contractilidad uterina, que cuando se presenta antes del término

mino del embarazo puede provocar partos de productos pre-

maturados.

UTEROINHIBIDORES EN GENERAL

La necesidad de disminuir las contracciones uterinas cuando estas constituyen una amenaza para el feto ha llevado a numerosos investigadores a la búsqueda de un agente farmacológico que ofrezca la mayor capacidad de inhibición sobre el útero con los menores efectos colaterales indeseables para la madre y el feto.

Muchos han sido los agentes investigados hasta la fecha pero con el mejor conocimiento de la fisiología y farmacología del binomio materno fetal, el capítulo de las drogas con acción uteroinhibidora abre a la Obstetricia un campo de acción. (1,2,15,50,64).

Knaus y Csapo son algunos de los autores que han encontrado acción uteroinhibidora a la Progesterona (19).

Otros autores como Galdeyro, Pose y Méndez Bauer no han com

probado lo anterior. (13)

Algunos autores confieren a la Relaxina esta acción, pero la gran mayoría, en contraposición, están de acuerdo en que únicamente tienen acción relajante sobre la sínfisis del pu__bis. (54).

Los analgésicos, tranquilizantes y espasmolíticos tie__nen acción sobre el útero de manera indirecta por acción cen__tral, disminuyendo la producción de catecolaminas, han sido __desechados como uteroinhibidores por la gran cantidad de efec__tos indeseables para la madre y el producto (16). Caldeyro__comprobó que la infusión de Noradrenalina incrementa de mane__ra importante la frecuencia de la contractilidad y produce au__mento del tono uterino; en cambio la Adrenalina es un potente uteroinhibidor; disminuye la frecuencia, la intensidad y el to__no pero con los inconvenientes de que presenta fenómenos de__ "escape", efectos de "rebote" y trastornos circulatorios serios__

e inconvenientes (13,36).

La Isoxuprina tan ampliamente utilizada para este fin, es realmente un uteroinhibidor (3) pero ha caído en desuso por la debilidad de su acción sobre el útero y sus efectos colaterales tan importantes como la hipotensión y la taquicardia.

Se han utilizado agentes anestésicos como el éter, el halotano y el óxido nitroso pero tienen el inconveniente de ser nocivos tanto para la madre como para el feto a las dosis útiles o efectivas para producir relajación uterina (25).

Un gran capítulo se ha abierto a la Obstetricia moderna con el uso de drogas β -estimulantes, las cuales tienen una marcada acción inhibidora de la contractilidad uterina. Ninguna de ellas está libre de efectos colaterales, pero parecen ser hasta ahora las drogas que cambiarán los conceptos para el manejo de los trastornos de la actividad uterina en el em

barazo y el parto.

Caldeyro inició el estudio exhaustivo de la Orciprenalina, agente β -estimulante que en nuestro medio fué estudiado por Guevara Rubio y Karchmer y por Lowemberg F. y Vargas G., Los resultados fueron altamente satisfactorios utilizándolo principalmente en el tratamiento del sufrimiento fetal agudo. Tiene el inconveniente de presentar fenómeno de "escape" el cual obliga a aumentar la dosis para obtener respuesta satisfactoria y mantener el útero relajado con el consiguiente aumento de sus efectos colaterales. Por el mismo motivo resulta inadecuado para el tratamiento a largo plazo, como sería una amenaza de parto prematuro (37,38,39,67,82).

El Etil Adrianol investigado en Argentina por Schwarz y en nuestro medio por nosotros, para el tratamiento a largo plazo en la amenaza de parto prematuro. Tiene un período mas retardado de instalación en su efecto, pero éste se--

prolonga por mas tiempo y no produce hipotension como la Or_ciprenalina (85,93).

En 1971 se inici6 el uso de otra droga, el Ritodrine, con resultados satisfactorios y que se sigue utilizando hasta la fecha por Hon. (45). Con este producto no se tiene experiencia en nuestro medio por no existir en el mercado.

Se cuenta actualmente con la Terbutalina, otra droga B-estimulante que parece incrementara el armamentario-terapeutico de la Obstetricia.

TERBUTALINA

Es un agente farmacológico sulfatado derivado de la fórmula general 1-(3-5 dihidroxifenil)-2(amino etanol). Agregando un T-butil y un radical sulfato tenemos el Sulfato de Terbutalina: Sulfato de 1-(3-5 dihidroxifenil)-2(t-butil amino etanol) cuya fórmula es muy similar a la de la Orciprenalina y el Salbutamol (agente uteroinhibidor en estudio- Caldeyro Barcia R.: Efectos del Salbutamol en la contractilidad uterina.- Comunicación personal-)

Figura 1.

Al aparecer el CH₃ agregado al último carbono le confiere caracteres diferentes que lo hacen más selectivo para la estimulación de los receptores Beta del tipo 2. Se sabe que estos receptores Beta 2 están localizados en las fibras musculares uterinas y en los bronquios. Los receptores Beta del tipo 1 se encuentran en el miocardio y en los vasos. (58,59).

La Terbutalina tiene un patrón de respuesta que sugiere una acción preferencial sobre los receptores Beta del tipo 2. Lógicamente la estimulación sobre los receptores del tipo 1 estará presente con la Terbutalina, pero por ser su acción no preferencial sobre ellos los efectos colaterales son menores— (Luddena y Buzzo, 1970)

Bergman, Peersson, Wetterlin y Olsson (8, 61, 79, 80) y muchos otros autores han estudiado los efectos broncodilatadores de esta nueva droga Beta estimulante (5, 7, 22, 29, 32, - 33, 34, 35, 42, 43, 51, 57, 62, 69, 73, 80, 89) así como sus efectos— sobre el sistema cardiovascular (6, 11, 17, 25, 27, 44, 48, - 81) y aparato digestivo (63, 64, 68).

Han sido investigadas su Farmacología y Toxicidad— (10, 55, 71, 75, 76, 79, 95).

Se han estudiado sus efectos comparándolo con otros compuestos similares como la Isoprenalina, Orciprenalina, Adre—

nalina, Salbutamol, etc. (26,31,41,47,56,60,61,72,73,83, -
87,94).

Su efecto sobre el útero únicamente ha sido repor-
tado en comparación con el efecto de la Orciprenalina estu- -
diándose en el músculo uterino de ratas, no habiendo sido uti-
lizado hasta ahora para inhibir la actividad uterina en huma- -
nos. (77).

OBJETIVOS

Teniendo en cuenta todos los conocimientos anteriormente enunciados, la apremiante necesidad de contar con una droga uteroinhibidora con mínimos efectos colaterales y contando en nuestro servicio con los medios necesarios para ofrecer a las pacientes y a sus productos una vigilancia estrecha-monitoreada y personal, lo cual garantiza su seguridad y además, utilizando las dosis ya conocidas como inofensivas en humanos, nos decidimos a utilizarla en embarazadas con patología que requería la inhibición de la actividad uterina o en embarazadas normales para estudiar sus efectos metabólicos.

Se dividió el estudio en tres partes:

- 1o.- Efectos de la Terbutalina sobre la contractilidad uterina y el sistema cardiovascular materno y fetal.

20.- Efectos de la Terbutalina sobre el medio intrauterino materno y fetal.

30.- Elaboración de una Curva de Dosis Efecto de la Terbutalina.

EFFECTOS DE LA TERBUTALINA SOBRE LA CONTRACTILIDAD UTERINA Y EL SISTEMA CARDIOVASCULAR MATERNO Y FETAL

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 23 casos de pacientes embarazadas en los que la contractilidad uterina era indeseable. De estos casos, 12 correspondieron a trabajos de parto normales con sufrimiento fetal agudo, 10 a amenaza de parto prematuro y 1 a hipercontractilidad uterina. Se consideró como amenaza de parto prematuro aquellos embarazos con actividad uterina entre las 28 y las 36 semanas de gestación y como hipercontractilidad uterina cuando había más de 5 contracciones en 10 minutos o contracciones de más de 60 mm de Hg.

Las pacientes fueron tomadas al azar y la única condición para su estudio fué de que no tuvieran alteraciones cardiovasculares. Fueron estudiadas en el Servicio de Perinato

logía del C.H. 20 de Noviembre del I.S.S.S.T.E.

A su ingreso se realizó estudio integral con elaboración de historia clínica y toma de la tensión arterial y pulso materno por métodos externos. Se inició monitorización de la paciente, para tener un registro de base de 10 a 20 minutos en un cardiotocógrafo Hewlett-Packard mod. 2025 para medir contractilidad uterina por cateter intraamniótico transabdominal o transcervical. Registro de la F.C.F. con ultrasonido o con electrodo de Hon a la cabeza fetal. Una vez tenido el registro de base, se administró por vía I.V. una infusión de Terbutalina disuelta en solución glucosada al 5% regulada con una bomba de infusión IVAC 500 para pasar una dosis de 5 mcg/min, disminuyéndola o aumentándola según la respuesta. Solo en 4 casos se llegó a la dosis de 20 mcg/min.

El estudio se prolongó por lo menos 30 minutos siguiendo los mismos lineamientos de la monitorización previa. Se

tomó la tensión arterial y la frecuencia cardíaca materna cada 5 minutos y se tuvo vigilancia constante de la paciente y un interrogatorio frecuente dirigido a síntomas colaterales indeseables.

El análisis de las variables registradas se hizo conforme a la metodología de Caldeyro Barcia. La F.C.F. basal se tomó como el promedio de latidos registrados en un período de 10 minutos fuera de la contracción.

Todos los resultados numéricos fueron sometidos a estudio estadístico.

R E S U L T A D O S

El tono uterino tuvo una ligera disminución que no fué estadísticamente significativa. (Figura 2)

La intensidad disminuyó significativamente en los 10 primeros minutos posteriores a la administración de la droga, persistiendo esta disminución mínima y ya no estadísticamente sig-

nificativa hasta los 30 minutos. (Figura 3.)

La frecuencia de las contracciones también disminuyó significativamente en los primeros 10 minutos, manteniéndose esta hasta los 30 minutos. (Figura 4)

La resultante de la intensidad y la frecuencia de las contracciones, o sea la actividad uterina lógicamente disminuyó en forma estadísticamente significativa en los primeros 10 minutos, y se mantuvo así hasta los 30 minutos. Es importante señalar que en los primeros 10 minutos esta disminución fué de aproximadamente 65% en relación con los valores previos. (Figura 5)

La F.C.F. no fue alterada por la Terbutalina con las dosis administradas, pero la F.C. materna aumentó en un promedio de 30% con aumento máximo hasta 115 y promedio de 110 latidos / min.. Este aumento correspondió en su mayor parte a los primeros 10 minutos persistiendo un aumento mínimo, no significativo hasta los 30 minutos. (Figura 6)

El efecto de la Terbutalina sobre la tensión arterial materna fué mínimo en lo que respecta a la tensión sistólica, ya que hubo una disminución promedio de 5 mm de Hg originada a los 10 primeros minutos, con mínima tendencia a la disminución -- hasta los 30 minutos. La tensión diastólica se vió mas afectada -- con disminución promedio de 5 mm de Hg a los 10 minutos y de 15 mm de Hg a los 30, en que el promedio fué de 65 mm de Hg con error estandar de \pm 5 mm de Hg (Figura 7)

2.- EFECTOS DE LA TERBUTALINA SOBRE EL MEDIO INTERNO- MATERNO Y FETAL.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron en el Servicio de Perinatología del C.H. 20 de Noviembre del I.S.S.S.T.E., 19 pacientes normales con embarazo y trabajo de parto normales entre las 37 y 42 semanas de gestación.

Se hizo monitorización de la madre y el feto en la forma señalada anteriormente. Se tomó sangre venosa materna 10 min. antes de iniciar la administración de la droga (2 ml en jeringa heparinizada y 8 en otra no heparinizada). Se tomó sangre capilar fetal cuando fue posible. Se midió de inmediato en las muestras: pH, PO₂, PCO₂ en un Potenciómetro Fisher mod. 113 previamente calibrado a 37.5°. Se midió en la sangre materna Glucosa por el método de Ortotoluidina. Sodio y Potasio con un Flamómetro Fisher mod. 343. Se determinó Insulina con método ra

diainmunológico con juegos de reactivos con cifras normales que varían entre 22 y 37 uU/ml. (91)

Posteriormente se administraron 5 mcg/min de Terbutalina en solución isotónica de cloruro de sodio (5 amps. en 500 ml) mediante bomba de infusión IVAC 500 (1 ml/min). A los 10, 20 y 30 minutos después de iniciada la infusión de la droga se hicieron tomas similares a los controles y se midieron las mismas variables. Los resultados fueron estudiados estadísticamente.

RESULTADOS

La glucosa en sangre materna tuvo pequeñas variaciones que no fueron estadísticamente significativas, observándose a los 10 minutos una ligera elevación que persiste hasta los 20 y ya a los 30 minutos hay ligera tendencia a la disminución pero con desviaciones estandar mas amplias o sea con mayor variabilidad. (Figura 8)

La insulina en sangre materna tampoco tuvo variaciones significativas, observándose ligera disminución a los 10 minutos y estabilización en las cifras previas a los 10 y 20 minutos, aunque estas con mayor variabilidad. (Figura 9)

El sodio y el potasio sufren variaciones mínimas -- dentro de los límites normales durante la administración de Terbutalina. No hay diferencia con los valores previos. (Figuras 10 y 11)

El pH materno se mantiene sin variaciones los primeros 10 minutos, pero hay una ligera disminución a los 20 y 30 minutos en relación con los valores previos, lo cual se relaciona con una ligera hipercapnea e hipoxemia que ocurren en el mismo tiempo. (Figuras 12, 13 y 14) .

El pH fetal se determinó 10 minutos antes y 30 después de la administración de la droga en 5 casos, con el resultado evidente de una disminución de la acidosis. (Figura 15)

CURVA DE DOSIS EFECTO DE LA TERBUTALINA.

MATERIAL Y METODOS

Se estudió un grupo de pacientes embarazadas (34 pacientes) en trabajo de parto que requirieron la inhibición de la contractilidad uterina.

Se les monitorizó en el Servicio de Perinatología durante el estudio como ya se refirió en el primer grupo. Se practico registro de control previo. Se administró Terbutalina en solución glucosada a dosis de 2.5 mcg/min durante 30 minutos mediante bomba de infusión IVAC. 500. Se estudió su efecto tomando el promedio y el error estandar de las variables durante estos 30 minutos. Posteriormente una vez terminado el efecto de ésta dosis o en pacientes diferentes se administraron 5 mcg/ min , y se estudiaron los datos en la misma forma. Se repitieron los mismos métodos para las dosis de 10 y 20 mcg. En esta última dosis solo se estudiaron 4 pacientes. Los datos estudiados fueron los mismos que los referidos para el grupo I, y fueron sometidos a estudio estadístico.

RESULTADOS

El tono uterino sufre variaciones dentro de los límites normales, tendiendo a cero sobre todo con 20 mcg/min. (Figura 16)

La intensidad de las contracciones no tiene disminución significativa a la dosis de 2.5 mcg/min pero sí con 5, 10 y 20 mcg en relación con el valor promedio previo, observándose una ligera elevación de los valores con 10 mcg en relación a 5 y 20 mcg/min. (Figura 17)

La frecuencia de las contracciones no sufre variaciones significativas con 2.5 mcg/min así como con la dosis de 10 mcg pero sí con las de 5 y 20 mcg/min. (Figura 18)

La actividad uterina disminuye significativamente con 5, 10 y 20 mcg/min. (Figura 19)

Sobre la F.C.F. no hay variaciones significativas -

COMENTARIOS

Las investigaciones exhaustivas llevadas a cabo con diferentes métodos para la inhibición de la actividad uterina no han logrado diseñar el medio ideal por el cual esta pueda ser lograda sin que se afecten otros órganos o sistemas con efectos indeseables.

La Terbutalina, a pesar de tener un efecto más específico sobre útero, no está exenta de riesgos, porque aunque en forma más ligera, también tiene acción sobre todo cardiovascular por lo cual lo primero que tratamos de fijar es su efecto progresivo en relación con el aumento de la dosis, observando en la curva de dosis efecto, que con 2.5 mcg/min los efectos sobre útero no son satisfactorios ya que la inhibición de la contractilidad fué de aproximadamente 20%; con esta dosis no hubo alteraciones de la F.C. materna ni fetal ni cambios en la tensión arterial materna ni otros efectos colaterales.

La dosis más adecuada, según nuestros resultados, es la de 5 mcg/min ya que con ella la actividad uterina se reducé en un 65 a 70% del valor original, ocasionando tan solo leve taquicardia sin riesgos para la paciente, sin cambios en la F.C.F. y sin alteraciones significativas de la tensión arterial materna. La inhibición uterina se mantiene durante los 30 minutos estudiados. Como efectos colaterales se presentaron 3 casos de náusea y vómitos.

En general se observa que a mayor dosis de Terbutalina administrada, el efecto sobre la contractilidad uterina aumenta pero en nuestros resultados, parece que con 10 mcg/min, el efecto fuera menor que con 5 mcg/min, ya que con esa dosis la actividad uterina se inhibió aparentemente menos. Pensamos que esto puede ser debido a que a las pacientes de este grupo se les administró de primera intención 10 mcg/min, porque tenían una actividad uterina previa mayor que los otros grupos. En 5 pacientes de este grupo se presentaron náuseas y vómitos.

que ceden de inmediato al suspender o disminuir la dosis. El efecto también se sostuvo en los 30 minutos estudiados.

Solamente en 4 pacientes se administró la droga a dosis de 20 mcg/min siendo esta dosis de primera intención. Con esta dosis el efecto sobre útero fue adecuado, pero no estadística ni biológicamente significativo en relación con las dosis de 5 y 10 mcg/min, observándose aquí además que el efecto sobre el aparato cardiovascular es más severo puesto que la FCM sube a cifras peligrosas de más de 115 latidos/minuto como promedio y con una baja de la tensión arterial parecida a las de las dosis menores, pero con disminución ostensible de la diferencial.

En base a estos resultados consideramos que la dosificación más adecuada es la de 5 mcg/min y con ella se investigó el efecto metabólico de la droga encontrando que existe un aumento de la glicemia, el cual se debe a la remoción de

glucógeno que es habitual cuando se administran catecolaminas. Este aumento no es estadísticamente significativo, ni tampoco lo es biológicamente y tiende a sus valores normales a los 30 minutos, siendo su elevación máxima a los 20 minutos. Debido a este aumento de la glicemia se produce una caída de las cifras de Insulina circulante en los primeros 10 minutos, pero a valores no diferentes estadísticamente y con tendencia a recuperarse a los valores previos a los 20 y 30 minutos; posiblemente este efecto sea debido a estimulación del páncreas por el aumento de la glucosa circulante.

El sodio en la sangre tiende a aumentar ligeramente a los 30 minutos de instalada la droga, lo cual puede ser debido a la acción retenedora sobre éste catión a nivel renal. Pensamos que este efecto debe ser estudiado por tiempo más prolongado ya que nuestras observaciones no muestran alteración biológica ni estadística significativas, pero podría haberla a tiempo más prolongado de administración, sobre todo en pacien-

tes con daño renal o hipertensas.

El potasio en sangre no sufrió cambios con la administración de la droga.

El equilibrio ácido básico se modificó de la siguiente manera: el pH de sangre materna disminuyó a los 20 y 30 minutos aunque en cifras pequeñas que no son estadística ni biológicamente significativas, lo cual puede deberse a que, como son embarazadas en trabajo de parto, tienen ligera hiperventilación que se demuestra por las cifras bajas de PCO_2 con PO_2 dentro de lo normal antes de la administración de la droga.

El pH no disminuyó a cifras por abajo de lo normal, pero la PO_2 disminuyó de 59 a 45 mm de Hg en promedio, con aumento de PCO_2 de 21 a 23 mm de Hg, manteniéndose en alcalosis respiratoria, tal vez debido a la broncodilatación producida por la Terbutalina o a posible aireación de las muestras no detectada en el momento del proceso.

La contractilidad uterina normal o patológica produce baja del pH fetal con hipercapnea y aumento del déficit de base por lo cual, al inhibirse la actividad uterina, el pH aumenta como se ve en la Figura 15 en que se observan los resultados de este índice en sangre capilar fetal tomada por el método de Saling.

Basados en los hallazgos enunciados se ha utilizado la Terbutalina para inhibir la contractilidad uterina en pacientes cuando se presenta cuando no es deseada; parto prematuro, sufrimiento fetal o hipercontractilidad. Su efecto en el tiempo se observa en las gráficas (22, 23 y 24) en las que encontramos que el tiempo de instalación del efecto deseado es de menos de 10 minutos, lo cual tiene una gran importancia en los casos de urgencia inhibiendo la contractilidad en aproximadamente 70% de los valores previos, y a esas dosis sin efectos colaterales importantes que la contraindiquen, cuando las pacientes no tienen alteraciones previas que puedan ser agravadas, como taqui-

cardia importante, insuficiencia cardíaca, etc.

Los resultados obtenidos son sumamente halagadores ya que constituyen la base para disminuir la mortalidad y la morbilidad perinatales por dos de sus principales causas, la prematuridad y el sufrimiento fetal agudo; además permite cambiar el concepto actual por el que el sufrimiento fetal constituye una emergencia de resolución obstétrica, con el consecuente daño del feto al extraerlo en malas condiciones, ya que inhibiendo la contractilidad uterina esta emergencia desaparece y da oportunidad a la recuperación in utero del feto, permitiendo una solución obstétrica más adecuada, menos precipitada y por la cual se obtenga un producto en mejores condiciones que requerirá de menos cuidados intensivos por parte del pediatra.

En la amenaza de parto prematuro, nos permite inhibir las contracciones uterinas mientras que se establece el diagnóstico probable y un posible tratamiento, proporcionando una

mayor sobrevida intrauterina con un aumento de la maduración del feto.

El potente efecto uteroinhibidor y la mínima presencia de efectos colaterales la hacen superior a otras drogas estudiadas también por nosotros, por lo tanto nuestro criterio actual es utilizarla en todos aquellos casos que lo ameriten, siempre bajo cuidados constantes de las pacientes y con extrema precaución en las hipertensas, diabéticas, etc.

La inquietud actual es encontrar una droga de máxima respuesta en útero y con el menor efecto colateral para la madre y el producto, versátil y segura en su administración.

La droga uteroinhibidora ideal en todos los aspectos seguirá siendo buscada. La inquietud científica persiste. Esta publicación es únicamente un eco que responde al grito de esa inquietud.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ahlquist R.P.: A study of the adrenotropic receptors, *Amer. J. Physiol.* 153;588, 1948.
- 2.- Ahlquist R.P.: Development of the concept of alpha and beta adrenotropic receptors. *Ann. N.Y.: Acad Sci.* 138;588, - 1948.
- 3.- Alvarez B.A., Sereno J.A., Garcia H.T., Noriega G. L. Aranda S.A., Esteves A.A.: Acción del clorhidrato de isoxuprina sobre la contractilidad uterina. *A. Obstet. Ginec. - Lat. Am.* 20; 1962.
- 4.- Alvarez H., Caldeyro B.R.: Contractility of the human- - uterus recorded by new methods: *Surg. Gynec and Obst. - -* 91; 1, 1950.
- 5.- Arner, B.: A comparative clinical trial of different subcutaneous doses of terbutaline and orciprenaline in bronchial asthma. *Acta Med. Scand. Suppl 512; 45, 1970.*
- 6.- Arner, B. et al.: Circulatory Effects of Orciprenaline, Adrenaline, and a New Sympathomimetic B Receptor-Stimulating Agent, Terbutaline, in Normal Human Subjects. *Acta Med. Scand. Suppl. 512; 25 1970.*
- 7.- Arner, B. et al.: Bronchodilator Effect of New Sympathomimetic B-Receptor-Stimulating Agent, Terbutaline, Given Subcutaneously to Asthmatic Patients. *Acta Med. Scand. Suppl. 512; 41, 1970.*

- 8.- Assali N.S. : Pathophysiology of gestation Ed. Nicholas S. - Assali, Academic Press New York and London.
- 9.- Bergman, J. et al. : Two New Groups of Selective Stimulants of Adrenergic B- Receptors. *Experientia* 25, 899, 1969.
- 10.- Bodin, N.O. et al. : The Tissue Distribution of 3H Terbutaline (Bricanyl^R) in mice. *Acta Physiol. Scand.* 84; 40, 1972.
- 11.- Burnell R.H, Maxwell, G.M. : The cardiovascular Effects of Terbutaline, *Europ. J. Pharmacol.* 15, 383 1971.
- 12.- Caldeyro Barcia R, Alvarez H., Reynolds S.R. M: A better understanding of uterine contractility throw simultaneous recording with an internal and seven channel external method. *Surg Gynec. and Obst.* 91; 641, 1950.
- 13.- Caldeyro B.R. Uterine contractility in Obstetrics. Extrait du Deuxième Congrès Inter. de Gynecologie et d'Obstétrique de Montreal, 1; 65, 1958.
- 14.- Caldeyro Barcia R, Alvarez H., Poseiro J.J. y cois. La inducción del parto con oxitocina sintética. Rel. del 2o. Congreso Uruguayo de ginecología, Montevideo, 1957.
- 15.- Caldeyro Barcia R, Magaña J. M. Nuevo enfoque en el tratamiento del sufrimiento agudo intraparto con Orciprenalina; - *Arch. Ginec. Obstet. Uruguay* XXIV; 1-2- 1969.
- 16.- Caldeyro Barcia R, Alvarez H, Poseiro J.J. Action of morphine on the contractility of the human uterus. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 101: 169, 1955.

- 17.- Carlstrom, S & Westling H. Metabolic, Circulatory and Respiratory Effects of a New Sympathomimetic β -Receptor-Stimulating, Terbutaline Compared with Those of Orciprenaline, *Acta Med.Scand, Suppl.* 512;33, 1970.
- 18.- Clements J.A., Hirst R.F. Johnson R.P. Pulmonary surface-tension and alveolar stability *J. App Physiol.* 16;444, 1961.
- 19.-Csapo, A., M. Goodall: Excitability, length tension relation- and kinetics of uterine muscle contraction in relation to hormonal status, *J. Physiol. (Lond.)* 126 (1954), 384.
- 20.- Csapo, A.: Actomyosin formation by estrogen action *Amer. J. Physiol.* 162 (1950), 406.
- 21.- Csapo, A.J. Gergely: Energetics of uterine muscle contraction. *Nature (Lond.)* 166 (1950), 1078.
- 22.- Dinda, P. et al.: A New Bronchodilator, Terbutaline *Brit. J. Clin. Pract.* 25; 323, 1971.
- 23.- Dawes G.S.: Fœtal and neonatal physiology: Year Book Med.Pub. Inc., Chicago, 1969.
- 24.- De Wit G.A.: Comisión de Estudios Perinatales del Centro Hospitalario "20 de Noviembre". *Boletín I.S.S.S.T. E.* 11; 18, 1962.
- 25.- Da Costa, J. & Hedstrand, U.: The effect of a New Sympathomimetic Beta-Receptor Stimulating drug (Terbutaline) in Arterial Blood Gases in Bronchial -- Asthma. *Scand. J. Resp. Dis.* 51; 212, 1970.

- 26.- Dersh, J. & Ulmer, W.T.:
Untersuchungen über Wirkstärke und Wirkdauer von Terbutal-
lin, (Bricanyl^R) per os im Vergleich zu Orciprenalin. Med.
Klin., 66;959, 1971.
- 27.- Elgefers, B. & Wilhemsen, L.: Effects of a New Stimulator -
of Beta-Receptors, Terbutaline, on Ventilatory Capacity, -
Lung Resistance, Heart Rate, and Blood Pressure Europ. J. -
Clin. Pharmacol., 3; 209, 1971.
- 28.- Embery M.P., Garret W. J., Pryer D.L.:
Inhibitory action of Halothane on contractility of human preg-
nant uterus. Lancet 2; 1093, 1958.
- 29.- Faberberg, E. & Tegner, K.B.:
Effects of Oral Terbutaline in Asthmatic Patients A dose Res-
ponse Study.: Scand. J. Resp. Dis. 53; 3, 1972.
- 30.- Fonseca D. y cols. El sufrimiento fetal y sus consecuencias -
en el niño y el recién nacido. IV Cong. Uruguayo Ginec. -
Obstet. Ed. Soc. Ur. Ginecotocol. Montevideo, 1969.
- 31.- Formgren, H.:
A Clinical Comparison of Effect of Oral Terbutaline and Or-
ciprenaline.
Scand. J. Resp. Dis. 51, 203, 1970.
- 32.- Formgren, H.:
Clinical Comparison of Inhaled Terbutaline and Orciprenali-
ne in Asthmatic patients.
Scand. J. Resp. Dis. 51; 203, 1970.

- 33.- Formgren, H.;
Experiences of Longterm of Asthma with Terbutaline. Acta
Allergol. 26;81, 1971.
- 34.- Freedman, B. J.;
Trial of new bronchodilator, Terbutaline, in asthma Brit. Med.
J. 1, 633, 1971.
- 35.- Freedman, B. J.;
Trial of a Terbutaline aerosol in the treatment of asthma, and
a comparison of its effects with those of salbutamol aerosol.
Brit. J. Dis. Chest. 66; 222, 1972.
- 36.- Garret W.; The effects of adrenalin and noradrenalin on the-
intact human uterus in late pregnancy and labour. J. Obstet.
Gynaec. Brit. Emp. 61,586, 1954.
- 37.- Guevara R. Castillo S.M.L.: Acción cardiovascular de la Or-
ciprenalina en la mujer gestante y en el feto: Cursos V Jornada
da Med. Bienal Ed. I.M.S.S. 1:62, 1972.
- 38.- Guevara R.G., Castillo S.M.L., Hope C.S., Gutierrez H.-
E., Vega R.G., Karchmer K.S.: Acción de la Orciprenalina
sobre el equilibrio acido-base de la madre y el feto. Ginec.
Obstet. Méx., 82;687, 1971.
- 39.- Guevara R.G., Castillo S.M.L., Guzmán S.A., Karchmer -
K.S.: Acción de la orciprenalina sobre la contractilidad uter-
ina, Ginec. Obstet. Mex.: 173; 30, 1971.
- 40.- Gluck L.: Desarrollo bioquímico de los pulmones. Aspectos-
clínicos del desarrollo del agente tensioactivo, SIFI y valora-
ción intrauterina de la madurez pulmonar.
Clin. Obstet. Ginec.: 711, 1971.

- 41.- Hagelund, C.H.H.:
Klinisk sammenligning mellom terbutaline og proxiphyllin-
ved oral administrering (Clinical comparison between terbuta-
line and proxipylline by oral administration).
Nord. Med. 85; 728, 1971.
- 42.- Hansing, B. & Kjellman, B.:
The effect of a New Sympathomimetic B-Receptor-Stimulating
Agent, Terbutaline, Given Subcutaneously to Asthmatic Chil-
dren. Acta Allergo. 27; 130, 1972.
- 43.- Hedstrand, U.:
The effect of a New Sympathomimetic Beta-Receptor Stimula-
ting Drug (Terbutaline) on the Pulmonary Mechanics in Bron-
chial Asthma. Scand. J. Resp. Dis. 51; 133, 1970.
- 44.- Hinds, Ulynda & Katz, R.L.:
Dissociation of tracheobronchial and cardiac effects of some -
beta adrenergic stimulants. Anesthesiology 34;445, 1971.
- 45.- Hon, E.H. Nohinson J.N. Riffel H.D; Szerga Y. Kreit-
zer M.S. The effects of ritodrine hydrochloride on uterine acti-
vity and cardiovascular system. Am. J. Obstet. Gynec. 118;
523, 1974.
- 46.- Hon, E., Kashin A.: Biochemical studies of the fetus fetal-
heart Apgar Score. Gynec. Obstet. 33; 237, 1969.
- 47.- Hunti E.:
Clinical comparison of Terbutaline and Isoprenaline adminis-
trated by Inhalation:
Ann. Clin. Res. 4; 152, 1972.

- 48.- Inoue, S. :
Effect of a New Bronchodilator "Bricanyl (FK-1270)" Effect-
on Ventilatory capacity and circulatory system after sub-
cutaneous injection. Jap. Clin. Exp. Med. 49; 550, 1972
- 49.- Jurado García E. Crecimiento intrauterino, con relación -
peso longitud corporal al nacimiento en función de la - -
edad gestacional. Gac. Med. Mex. 102; 227, 1971.
- 50.- Jurado García. Epidemiología de la prematurez, factores--
etiopatogénicos y prevención, Bol. Med. Hosp. Inf. (Mex)
27; 225, 1970.
- 51.- Kanarek, D.J., et al. :
The effect of oral terbutaline in asthma.
Acta Allergológica 27, 302, 1972.
- 52.- Karchmer K.S., Shor P.V., Flores V.H. Castelazo A.L. -
Estudios bioquímicos del líquido amniótico en el embarazo-
normal y patológico y su correlación con la sangre mater-
na y fetal. Ginec. Obstec. Mex. 24; 243, 1968.
- 53.- Karchmer K.S., Shor P.V., Guevara R.G.: El Sufrimien-
to Fetal Agudo y los medicamentos uterocinhibidores.
Ginec Obstet. Mex. 195; 43, 1973.
- 54.- Kelly J.V., Posse N. The Hormone Relaxin in labor.
Obstet. and. Gyn. 8; 531, 1956.
- 55.- Koch, G. :
Terbutaline in bronchial asthma, effect on lung volumes, -
ventilatory performance, pulmonary gas exchange and circu-
lation at rest during exercise.
Scand, J. Resp. Dis. 1972; 53, 187.

- 56.- Kreukniet, J.:
Clinical Comparison of Two Beta-Receptors Stimulating -
and one parasymphatholytic drug in chronic obstructive lung-
disease.
Scand. J. Resp. Dis. 52; 137, 1971.
- 57.- Kurokawa D. et al.
Clinical trial of Terbutaline Sulfate (Bricanyl) subcutaneous
injection in the treatment of bronchial asthma.
- 58.- Lands A.M., Luddena F.P., Buzzo J.J.
Differentiation of receptors responsive to isoproterenol:
Life Sciences 6; 2241, 1967.
- 59.- Lands A.M., Arnold A., Mc Auliff J.P., Luddena F.P.,
Brown Jr. T.G.; Differentiation of receptor systems activa-
ted by sympathomimetic amines.
Nature; 214; 597, 1967.
- 60.- Leblanc G. & Payfa M.:
Comparaison des effets bronchodilatateurs de la Terbutaline
et de l' isoprenaline.
Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 62; 348. 1971.
- 61.- Legge, J.S. et al.:
Comparison of two selective B₂- adrenergic stimulant drugs
in bronchial asthma.
Brit. Med. J. L. 637, 1971.
- 62.- Lida, T. et al.:
Studies on clinical evaluation of a new bronchodilator-
(Terbutaline- Sulfate) in patients with bronchial asthma.
Jap. J. Allergy, 21 (3) 268, 1972.
- 63.- Liedberg, G. & Persson, C.G.A.:
The effect of Terbutaline (PINN) 1-(3,5 Dihydroxyphenyl)-
- 2- (t- Butyl-amino)- Ethanol on the Cholelochooduode -
nal Sphincter. Experientia 26; 388 1970.

- 64.- Liedberg, G. & Persson, C.G.A. :
Adrenoceptors in the cat choledochoduodenal junction studied in situ *Brit. J. Pharmac.* 39; 619, 1970.
- 65.- Lowenberg F.E. :
Estudios de líquido amniótico para evaluar madurez fetal.-
Tesis Maestría en Ciencia Médicas.
U.N.A.M. 1974.
- 66.- Lowenberg F.E.; Rongel C., Chavarría B.A., Tomasi N.E., Vargas G.C. :
Mortalidad Perinatal en el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E. *Ginec. Obstet. Mex.* 34; 83, 1973.
- 67.- Lowenberg F.E.; Chavarría B., Huesca A., Vargas G.C. :
Tratamiento del sufrimiento fetal agudo intraparto con Orciprenalina. En prensa. *Obstet. Mex.* Mayo 1974.
- 68.- Marmo, E. :
Effetti della Terbutaline sull'apparato cardiovascolare e sulle musculature tracheo-bronchiale, gastro-intestinale, splenica e deferenziale.
Il Farmaco 8; 426, 1971.
- 69.- Mattila M. J. & Muittari A. :
Effect of Bronchodilator drugs on the peak expiratory flow rate of asthmatic patients: Oral Orciprenaline and Terbutaline (KWD 2019)
Ann. Med. Exp. Fenn. 47; 298, 1969.
- 70.- Miyamoto T. :
Clinical effectiveness of Terbutaline (Bricanyl) in the bronchial asthma.
Jap. Allergy. 21; 281, 1972.

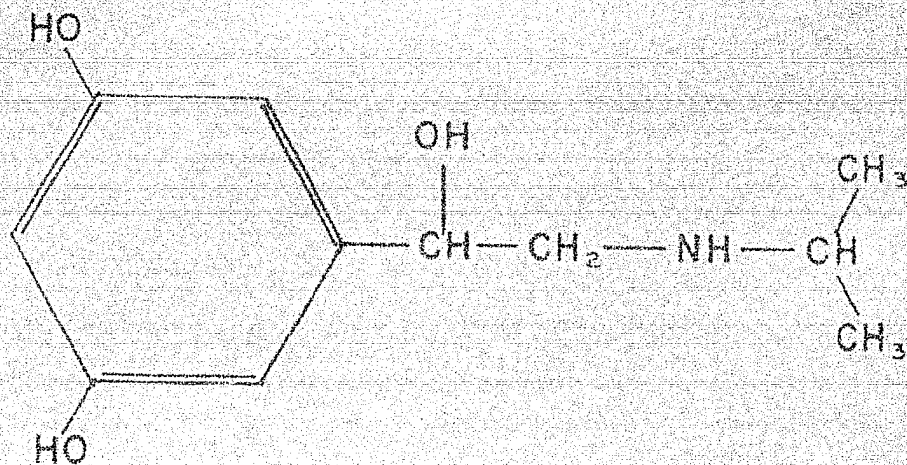
- 71.- Nilsson T.H. et al:
The metabolism of Terbutaline in man.
Xenobiotica 2; 363, 1972.
- 72.- Neu E.:
A clinical comparison of subcutaneous doses of Terbutaline
and Adrenaline in bronchial asthma.
Scand. J. Resp. Dis. 52; 192, 1971.
- 73.- Olsson O.A.T.:
Histamine-Induced Bronchospasm in Unaesthetized Guinea-
Pigs. II a Comparison of the bronchospasmolytic agents
Terbutaline, Orciprenaline and Isoprenaline.
Acta Allergo. 26; 448, 1971.
- 74.- Olsson O.A.T.:
The influence of some B-adrenergic stimulant compounds -
on intestinal motility in vitro and in vivo in mice.
Acta Pharmacol. & Toxicol. 31; 33, 1972.
- 75.- Olsson O.A.T.:
An evaluation of the toxicity of adrenaline, isoprenaline -
and terbutaline after pretreatment with isoprenaline and --
terbutaline.
Acta Pharmacol. & Toxicol. 31; 49, 1972.
- 76.- Olsson O.A.T.:
The interaction between theophylline and some adrenergic -
alpha and beta receptor agonist evaluated as effect on --
the LD50 of mice.
Acta Pharmacol. & Toxicol. 31; 49, 1972.
- 77.- Olsson O.A.T. & Persson C.G.A.:
Relaxing potency of Terbutaline and orciprenaline on rat uterus.
J. Pharm. Pharmacol. 23; 878, (Letters to the Editor) 1971.

- 78.- O.M.S.: Prevención de la mortalidad y morbilidad perinatales. Informes técnicos, 457. Ginebra, Suiza, 1970.
- 79.- Person H. & Olsson T.:
Some pharmacological properties of Terbutaline (INH), 1 - (-3.5- Dihydroxy phenil) -2- (t- Butyl-amino) Ethanol. A new sympathomimetic B-Receptor Stimulating agent.
Acta Med. Scand. Suppl. 512; 11, 1970.
- 80.- Persson H. & Johnson.:
A dual preparation technique for studying the differentiation of the effect of sympathomimetic agent on heart and tracheal muscle.
Acta Med. Scand. Suppl. 512; 21, 1970.
- 81.- Persson, K. & Persson, Kerstin.:
The metabolism of terbutaline in vitro by rat and human liver O-methyltransferase and monamine oxidases.
Xenobiótica 2; 375, 1972.
- 82.- Poseiro J.J. Guevara R.G. Magaña J. M. Caldeyro B.R.
Acción de la Orciprenalina sobre la contractilidad del útero humano grávido, el sistema cardiovascular materno y la F.C.F.
Arch. Gynec. Obstet. 23; 99, 1968.
- 83.- Roberts M. & Petit J.M.:
Effets bronchodilatateurs comparés de l'inhalation d'aérosols de Terbutaline et d'autres beta-adrénergiques.
Acta. Tuberc. Pheumol. Belg. 62; 180, 1971.
- 84.- Saling E.Z. Dudenhausen J.W.:
The present situation of clinical monitoring of the fetus during labor.
J. Perinat. Med. 75; 1, 1973.

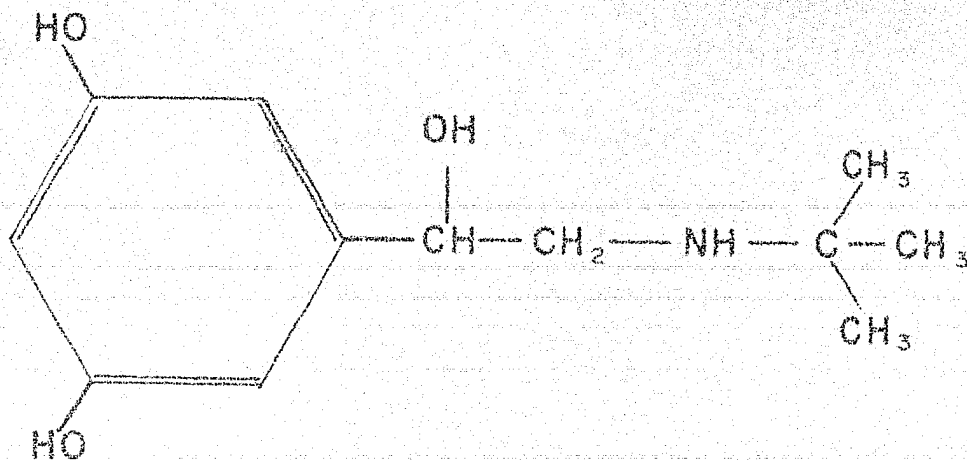
- 85.- Schwarz R., Althabe H.O., Pueyrredon H.:
Estudio experimental de los efectos del clorhidrato de etil-
adrianol sobre la contractilidad del útero humano grávido.
Rev. Arg. Ginec. Obstet. 1; 121, 1970.
- 86.- Shelley J.J.:
Metabolic responses of the fetus to hypoxia.
J. Obstet. Gynec. of Brit. Cwelt. 76; 1, 1969.
- 87.- Simonsson, G. et al.:
Double-blind trial with increasing doses of Salbutamol and
Terbutaline aerosols in patients with reversible airways obs-
truction.
Acta Med. Scand. 192; 371, 1972.
- 88.- Tommasi N.E., Lowenberg F.E., Vargas G.C.:
Aspectos preventivos de la mortalidad perinatal.
Ginec. Obstet. Mex. abril 1974.
- 89.- Uchida S. et al.:
Pharmacological study of Terbutaline, a new broncho dila-
ting drug clinical Report 6; 757, 1972.
- 90.- Usher H.R.:
Deducciones clínicas de las estadísticas de mortalidad peri-
natal.
Clin. Obstet. Ginec. 885, 1971.
- 91.- Valverde N., Skromme-Kadlubik, G., Maass, E.R.:
Radioinmunoensayo de la Insulina VI Congreso de Biología
y Medicina Nuclear. Guanajuato, Méx.
- 92.- Vargas G., Schagar J.M., Chavarría B.A., Flores H.:
Valor pronóstico y diagnóstico del estado ácido-base fetal.
Ginec. Obstet. Méx. 34; 199, 1973.

- 93.- Vargas G.C., Huesca A., Chavarría B.A., Macedo G.J.,
Lowenberg F.E.:
Tratamiento de la amenaza de parto prematuro con etil-
adrianol. En prensa: Ginec. Obstet. Méx.
- 94.- Verstraeten J.M. :
Étude clinique comparative du KWD 2019 ou Terbutaline--
et de l'adrenaline administrés, par voie souscutanée à des--
insuffisants respiratoires.
Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 62; 192, 1971.
- 95.- Watanabe N. et al.:
Toxicological study of Terbutaline, a new bronchodilating
drug.
Clinical Report 6; 757, 1972.

I. S. S. S. T. E.
Subdirección Médica
C.H. "20 DE NOVIEMBRE" Figura 1
Servicio de Perinatología.



ORCIPRENALINA



TERBUTALINA

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
I S S T E
MEXICO

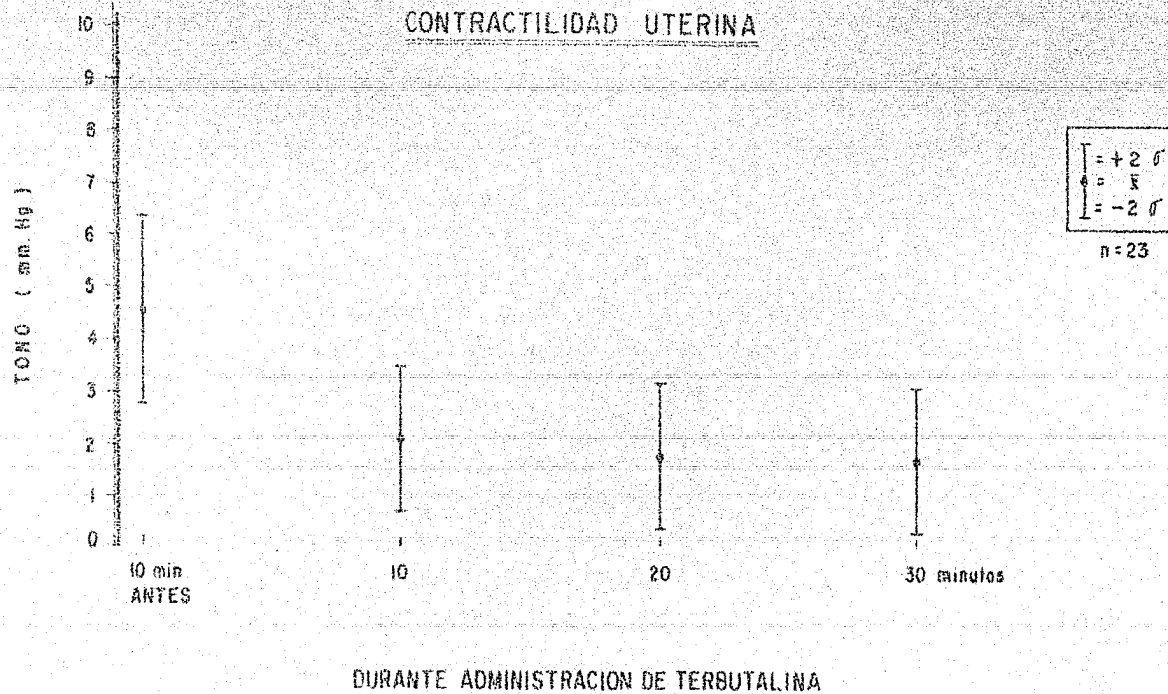
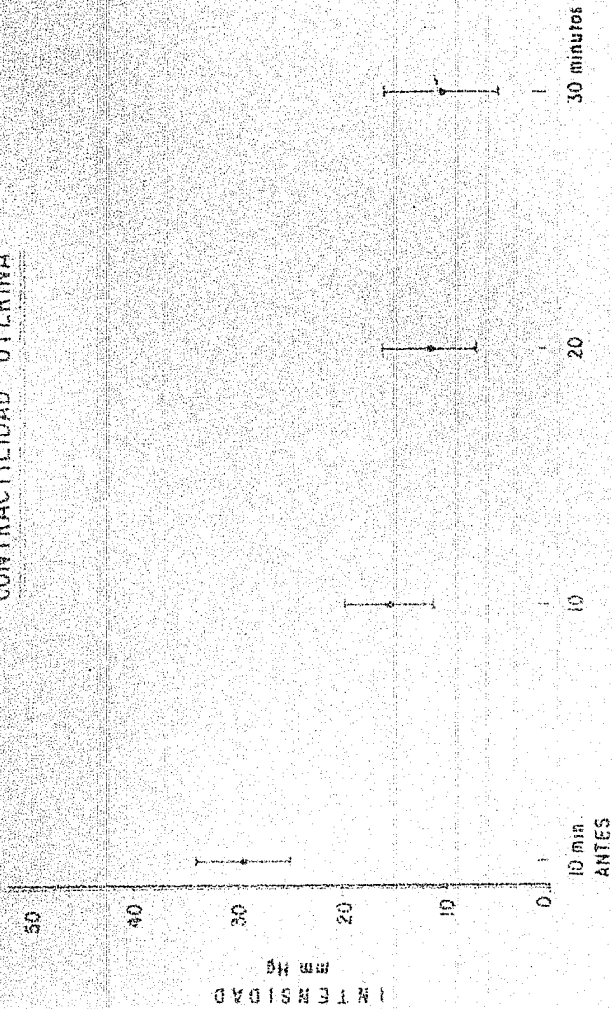


Figura 2

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
I S S S T E
MEXICO

CONTRACTILIDAD UTERINA



$\pm 2\sigma$
= \bar{x}
 $\pm 2\sigma$

n = 27

DURANTE ADMINISTRACION DE TERBUTALINA

Figura 3

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
I S S S T E
MEXICO

CONTRACTILIDAD UTERINA

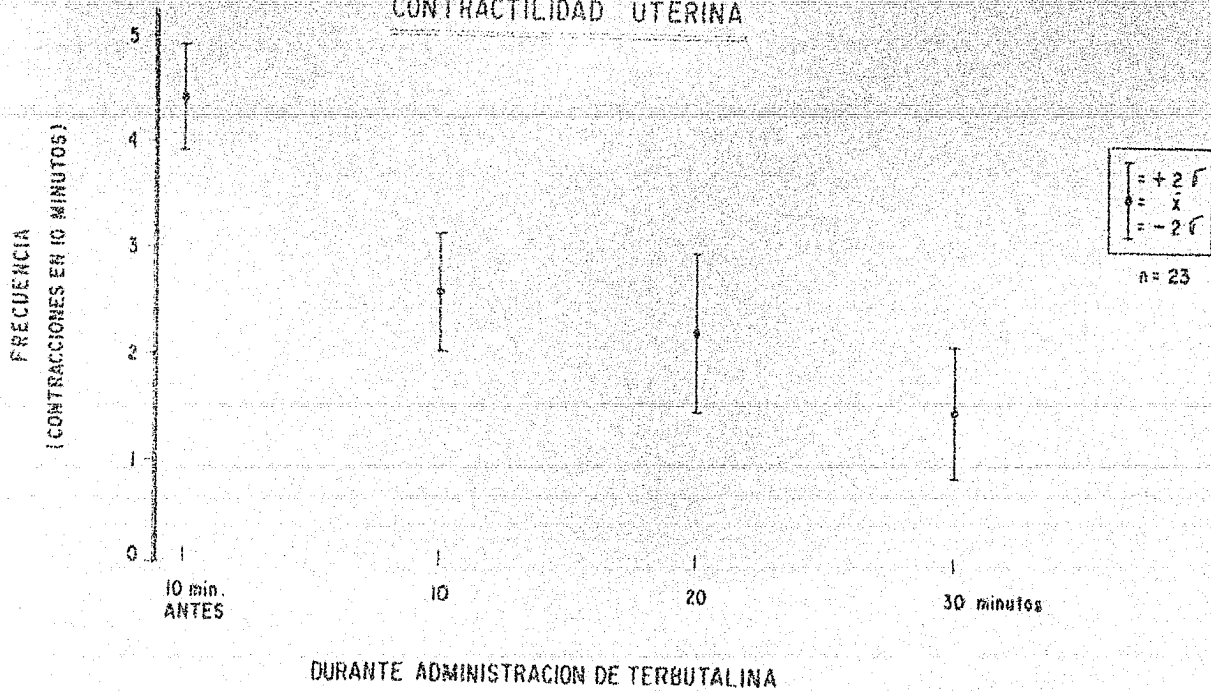
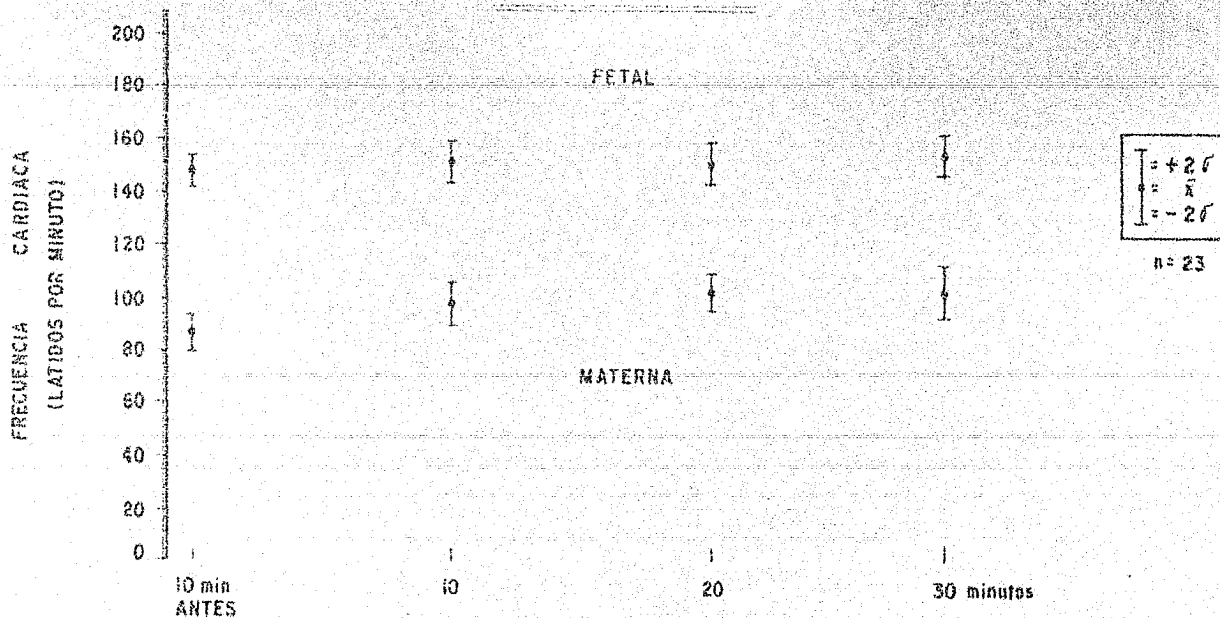


Figura 4

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
I S S T E
MEXICO

CARDIOVASCULAR

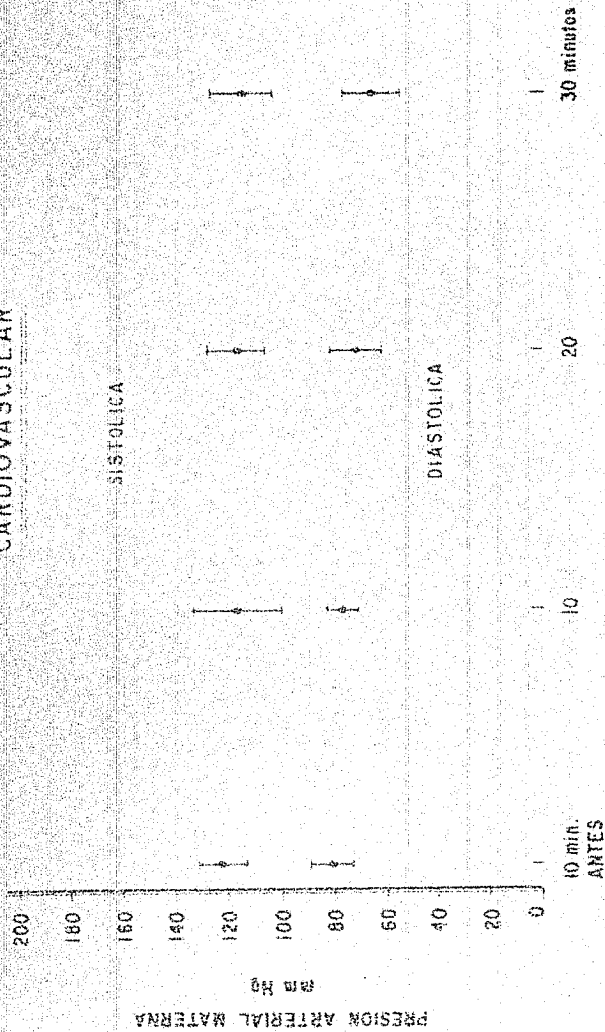


DURANTE ADMINISTRACION DE TERBUTALINA

Figura 6

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
 SERVICIO DE PERINATOLOGIA
 I S S S T E
 MEXICO

CARDIOVASCULAR



DURANTE ADMINISTRACION DE TERBUTALINA

Figura 7

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
ISSSTE
MEXICO

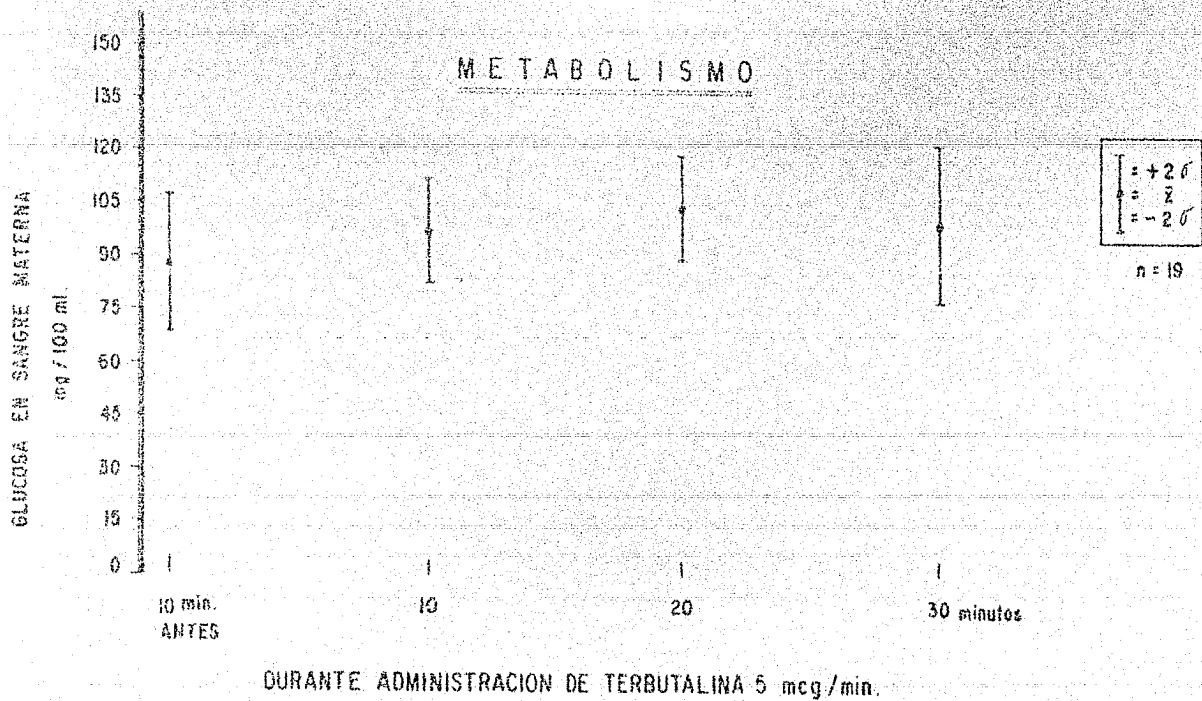
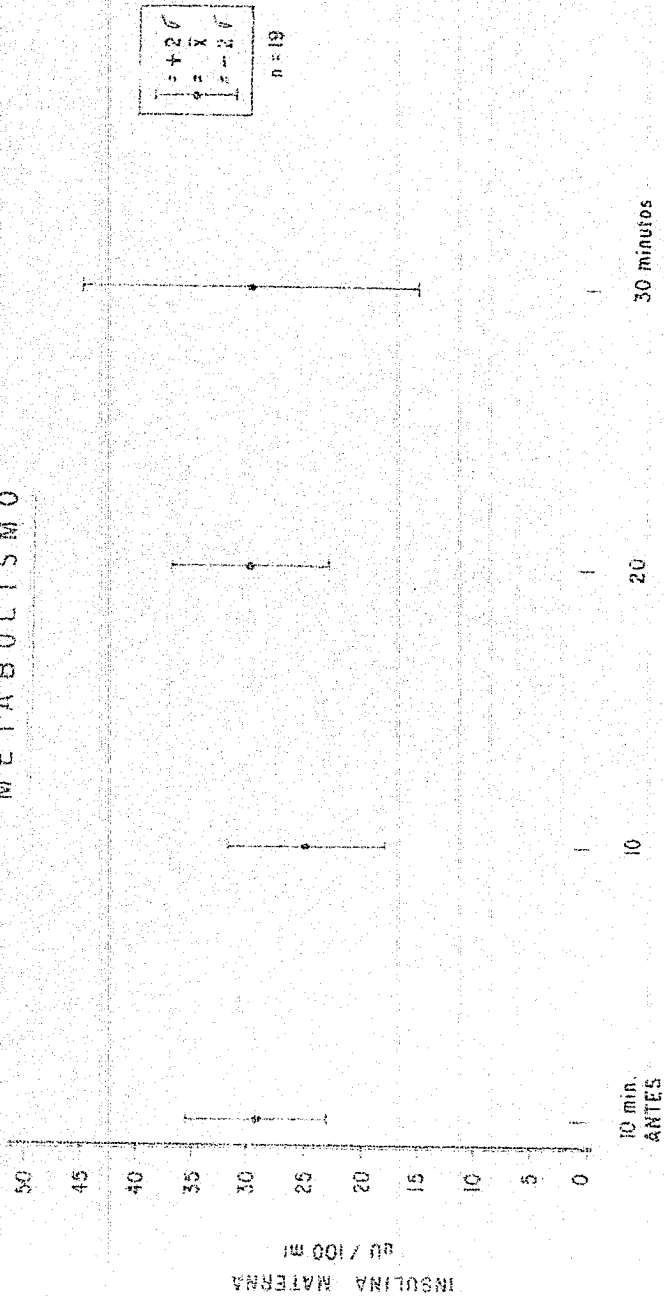


Figura 8

CENTRO HOSPITALARIO * 20 DE NOVIEMBRE *
 SERVICIO DE PERINATOLOGIA
 I S S S T E
 MEXICO

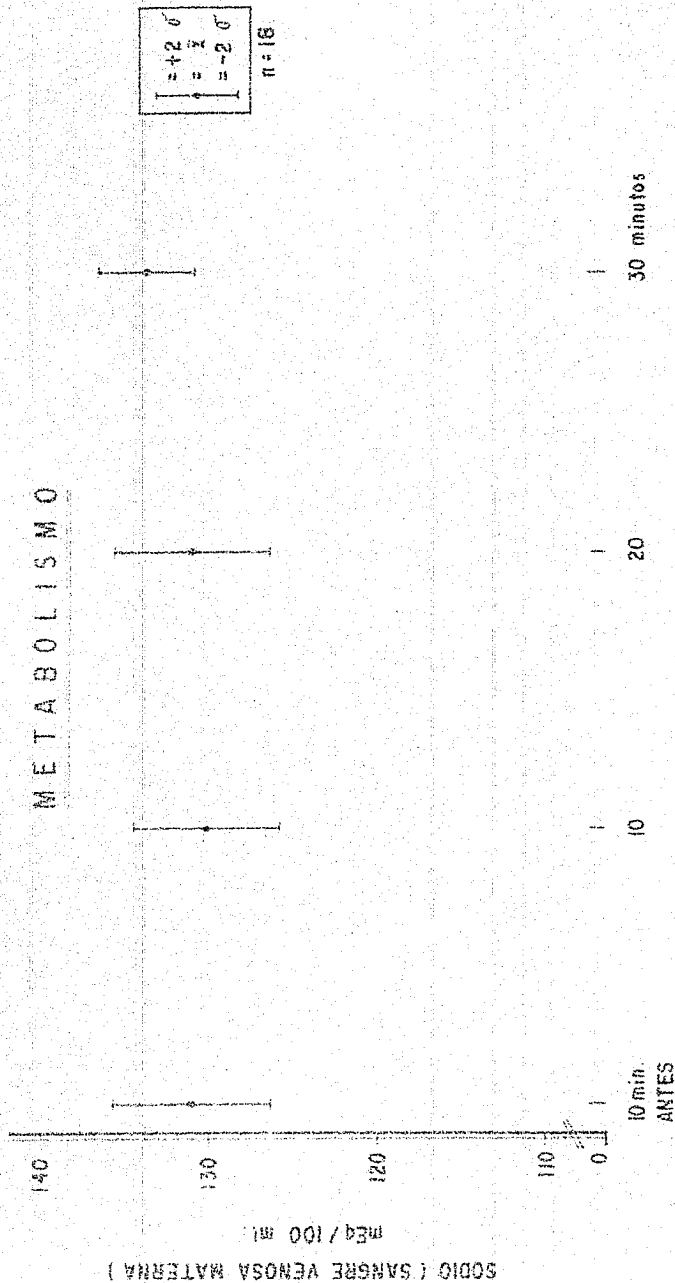
METABOLISMO



DURANTE ADMINISTRACION DE TERBUTALINA 5 mcg / min .

CENTRO HOSPITALARIO " 20 DE NOVIEMBRE "
 SERVICIO DE PERINATOLOGIA
 ISSSTE
 MEXICO

METABOLISMO



DURANTE ADMINISTRACION DE TERBUTALINA 5 mcg / min.

Figura 10

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
ISSSTE
MEXICO

METABOLISMO

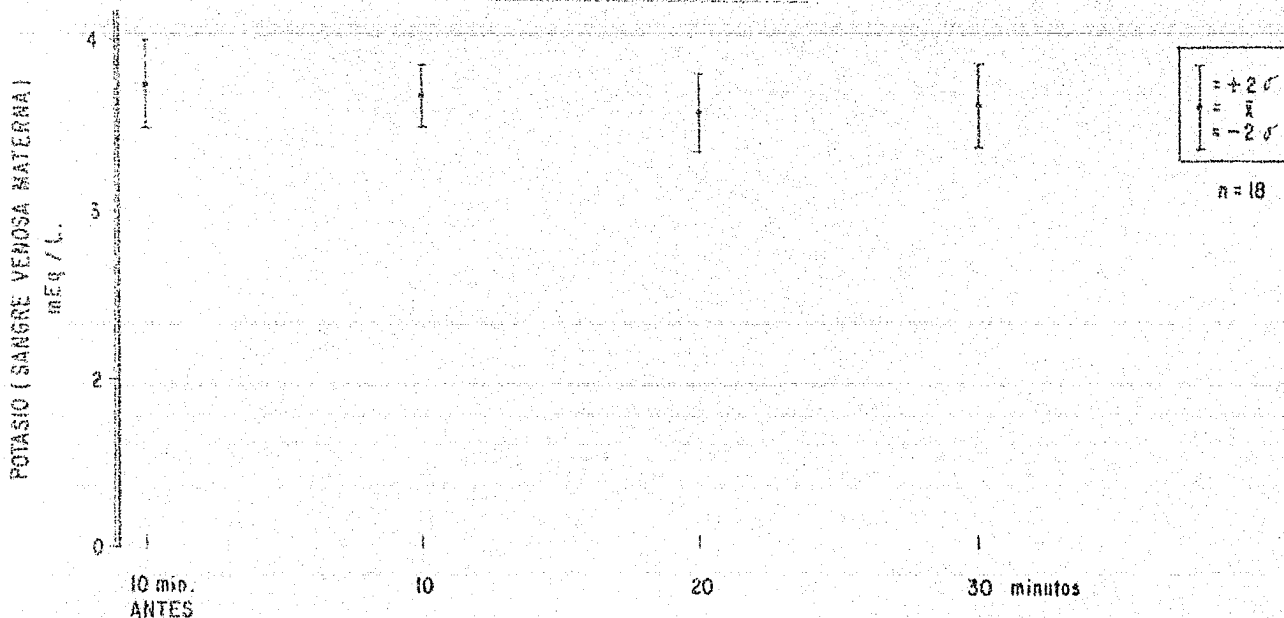
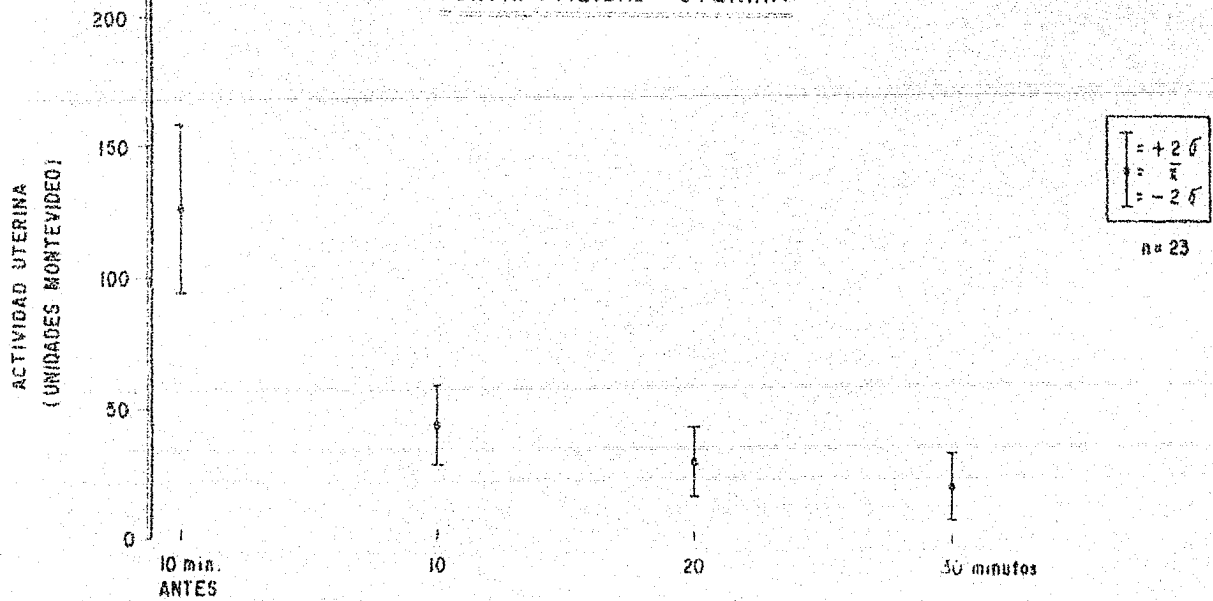


Figura II

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
I S S S T E
MEXICO

CONTRACTILIDAD UTERINA



DURANTE ADMINISTRACION DE TERBUTALINA

Figura 5

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
ISSSTE
MEXICO

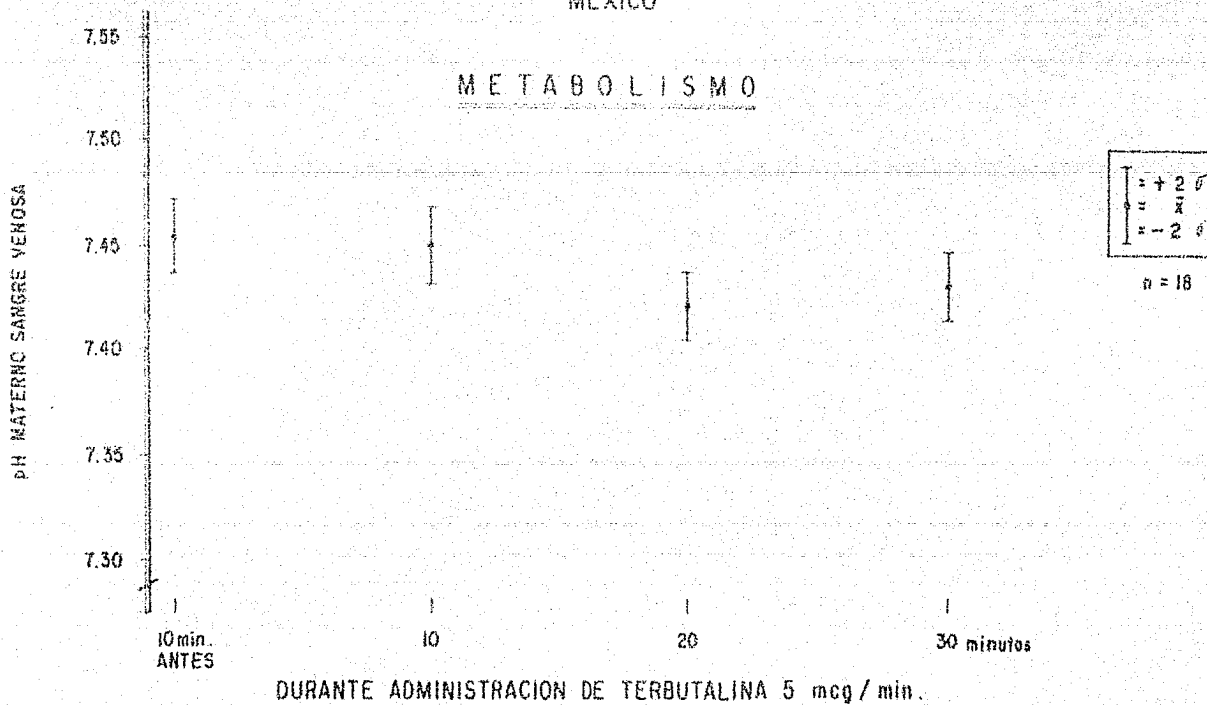
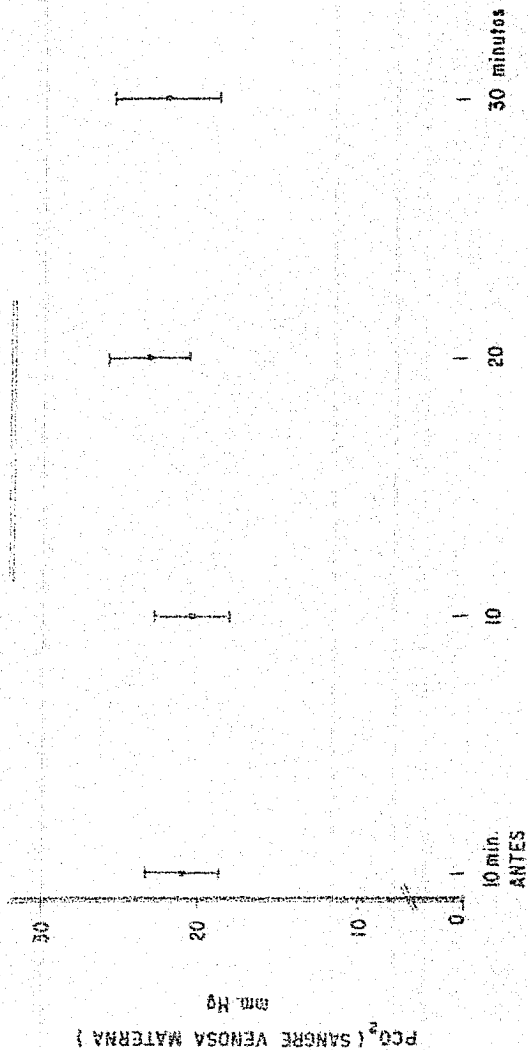


Figura 12

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
 SERVICIO DE PERINATOLOGIA
 ISSSTE
 MEXICO

METABOLISMO

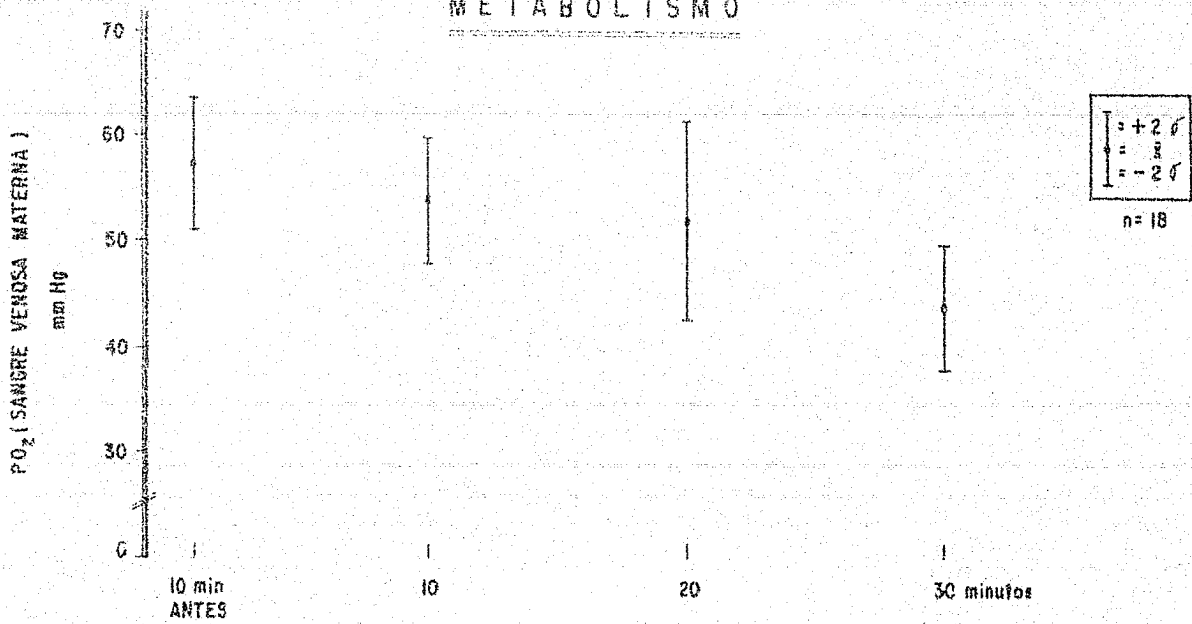


DURANTE ADMINISTRACION DE TERBUTALINA 5 mcg / min .

Figura 13

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
ISSSTE
MEXICO

METABOLISMO



DURANTE ADMINISTRACION DE TERBUTALINA 5 mcg/min.

Figura 14

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
ISSSTE
MEXICO

METABOLISMO

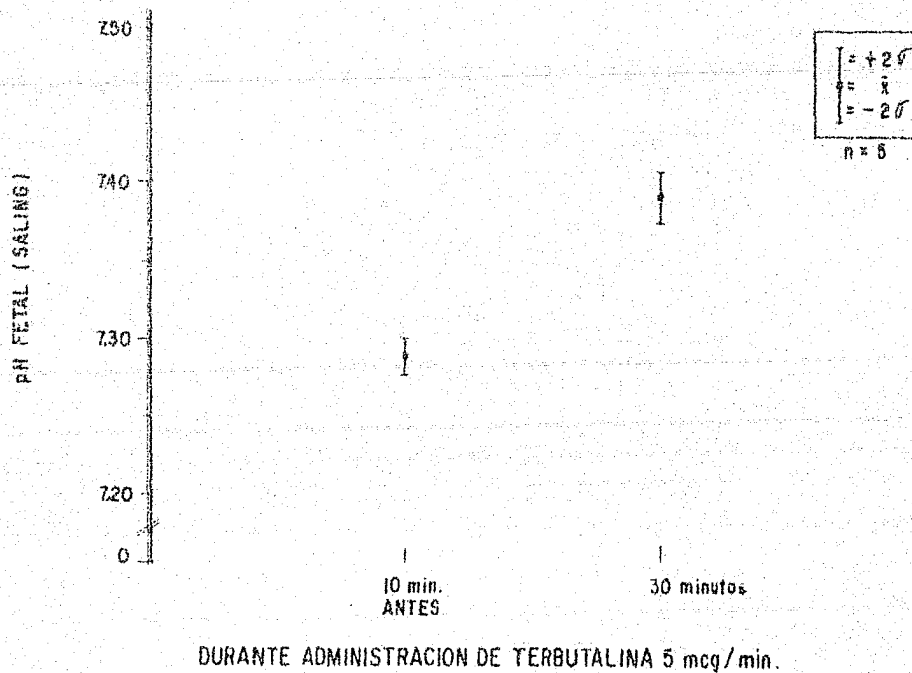
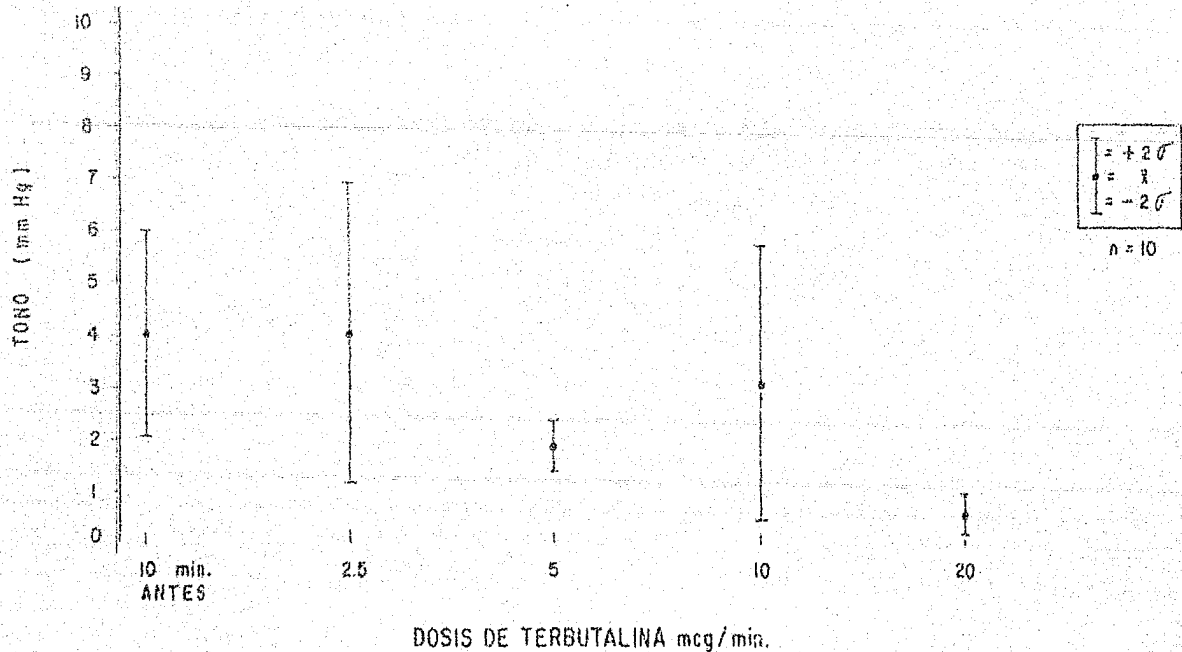


Figura 15

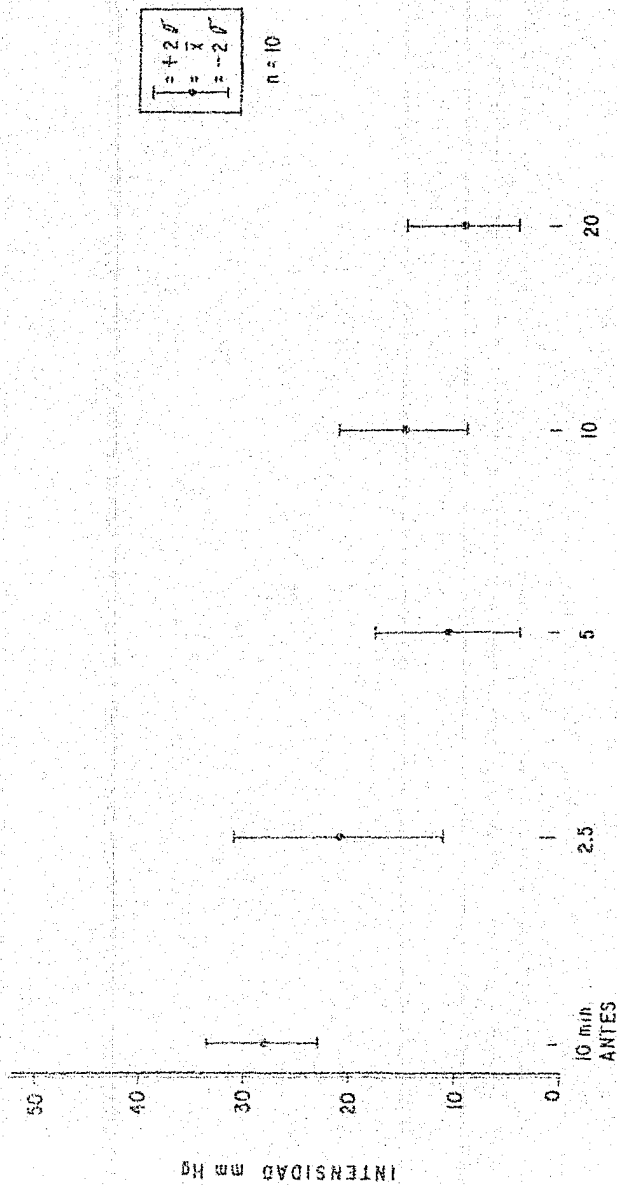
CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
I S S S T E
MEXICO



DOSIS EFECTO DE LA TERBUTALINA SOBRE LA CONTRACTILIDAD UTERINA

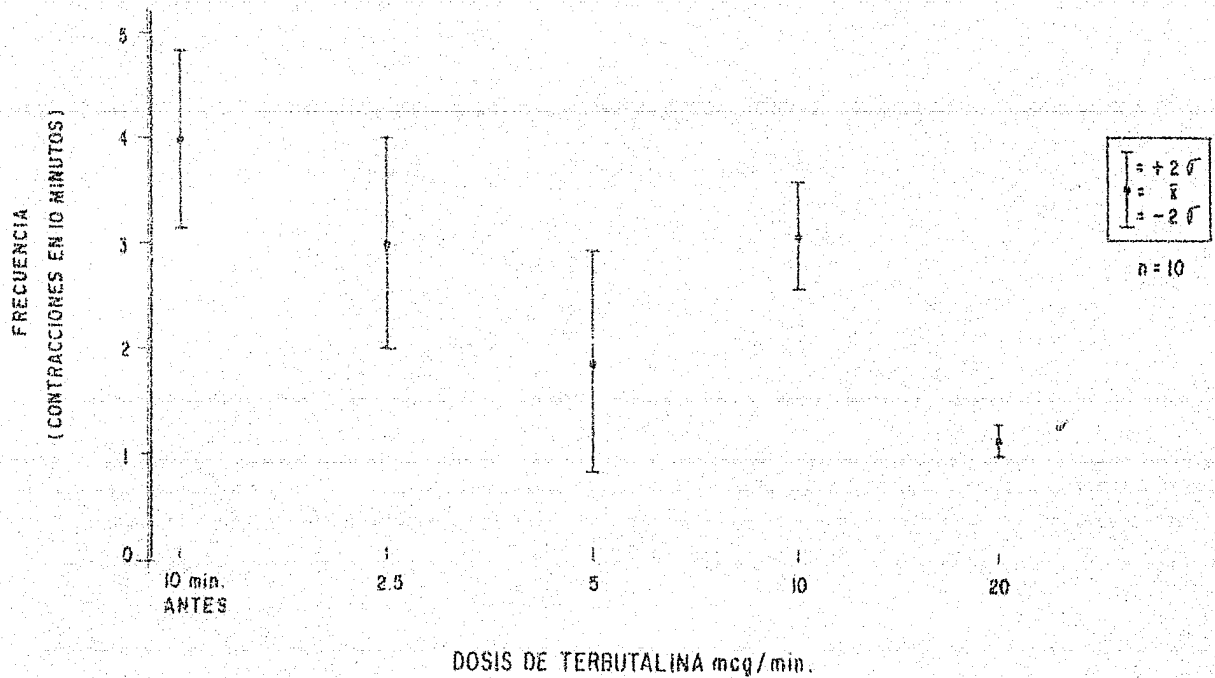
Figura 16

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
 SERVICIO DE PERINATOLOGIA
 I S S T E
 MEXICO



DOSIS DE TERBUTALINA mcg / min.
 DOSIS EFECTO DE LA TERBUTALINA SOBRE LA CONTRACTILIDAD UTERINA

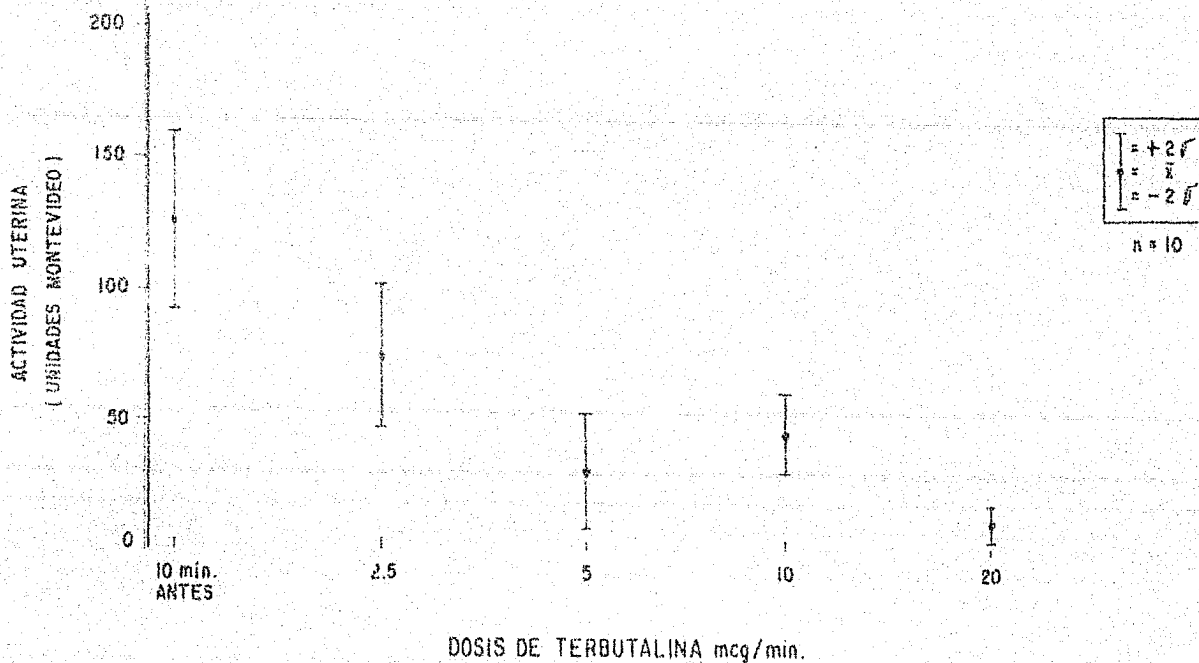
CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
I S S S T E
MEXICO



DOSIS EFECTO DE LA TERBUTALINA SOBRE LA CONTRACTILIDAD UTERINA

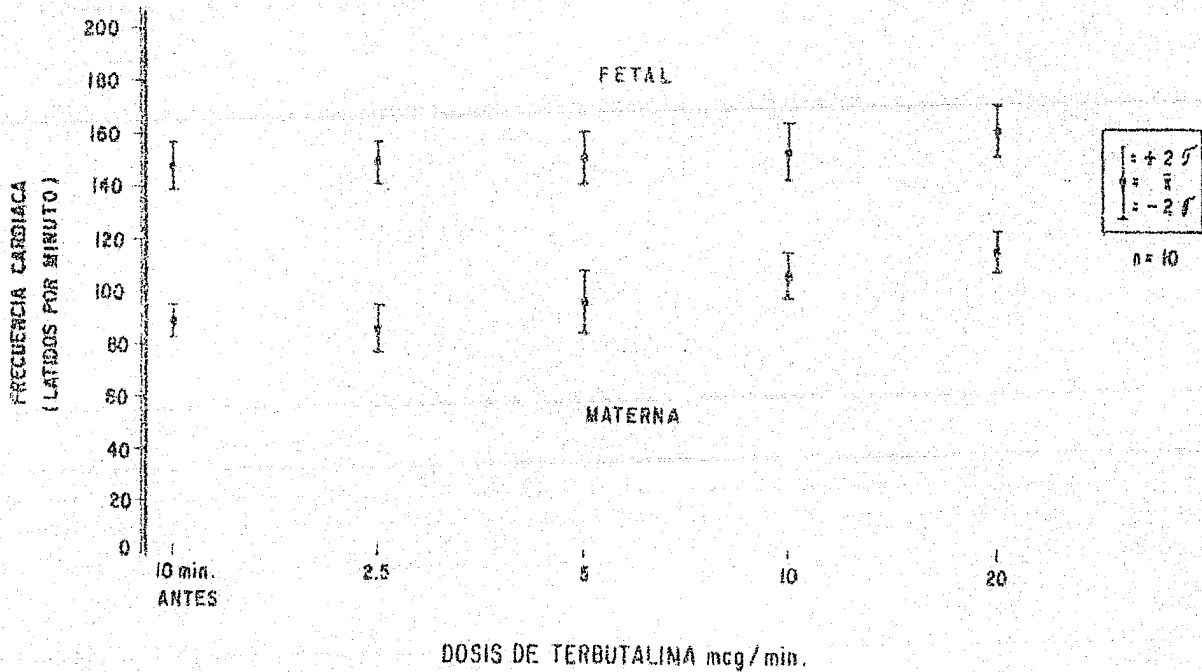
Figura 18

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PERINATOLOGIA
I S S T E
MEXICO



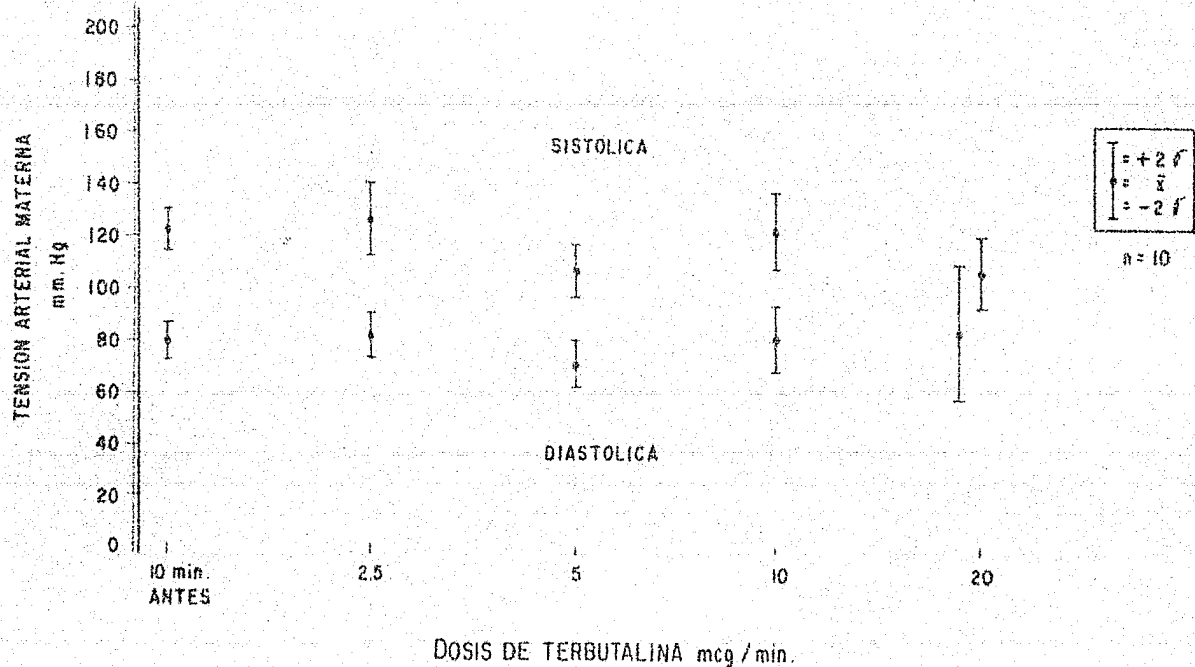
DOSIS EFECTO DE LA TERBUTALINA SOBRE LA CONTRACTILIDAD UTERINA

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
 SERVICIO DE PERINATOLOGIA
 I S S T E
 MEXICO



DOSIS EFECTO DE LA TERBUTALINA SOBRE LA CONTRACTILIDAD UTERINA

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"
 SERVICIO DE PERINATOLOGIA
 I S S S T E
 MEXICO



DOSIS EFECTO DE LA TERBUTALINA SOBRE LA CONTRACTILIDAD UTERINA

Figura 21

Centro Hospitalario "20 de Noviembre"
Servicio de Perinatología
I. S. S. S. T. E.
Registro No. 1248

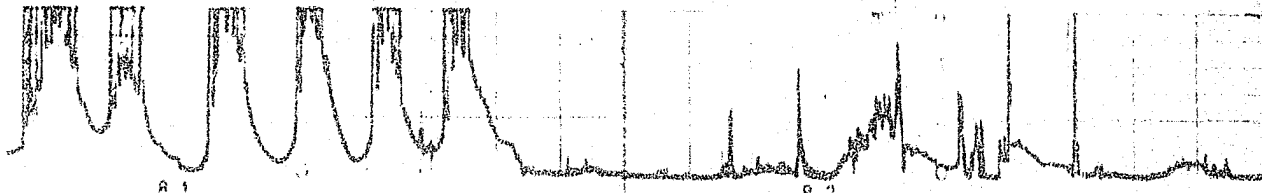


Terbutalina
10 mcg/min.
con bomba de infusión I.V.

12.10
Primigesta 20 años
Embarazo de 39 semanas
T. de parto de 12 hs. de duración
T.A. 150/110 F.C.M. 88 Lat./min.

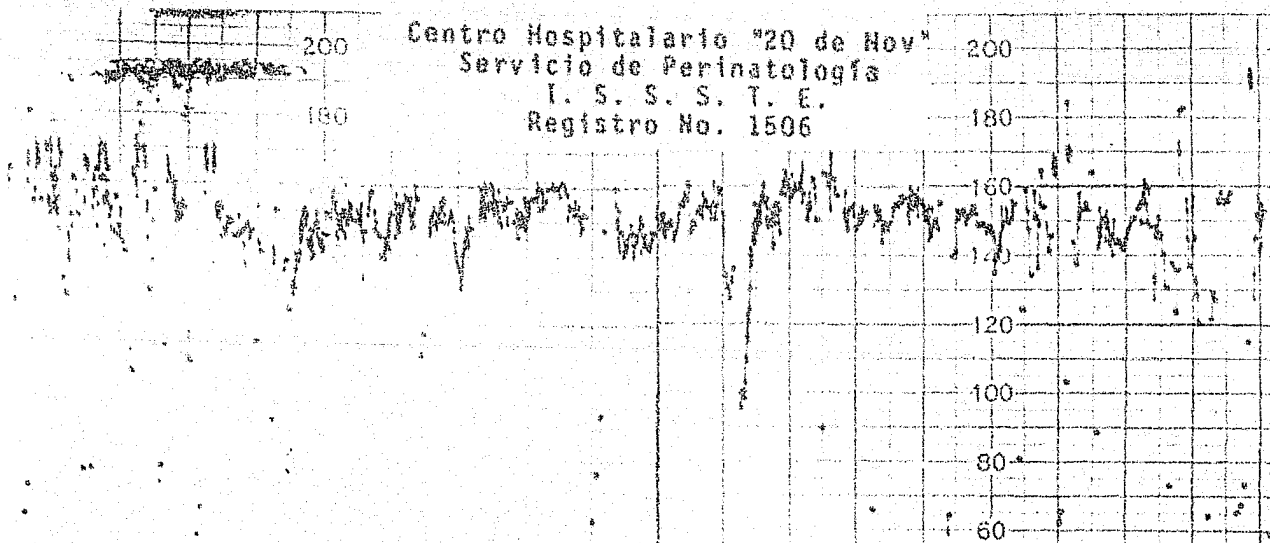
12.20
Dilatación 9 cm. Fórceps a las 13.30 hs.
I plano de Hodge Masc. 3200 g. Apgar 8
Membranas Integras pH vena U. 7.24

12.30



Efecto de la Terbutalina sobre la hipercontractilidad Uterina
Figura 22:

Centro Hospitalario "20 de Nov"
Servicio de Perinatología
I. S. S. S. T. E.
Registro No. 1506



12.20

GIII PI CI

Embarazo de 28 semanas

Pielonefritis

T.A. 110/70 F.C.M. 88 Lat./min.

12.30

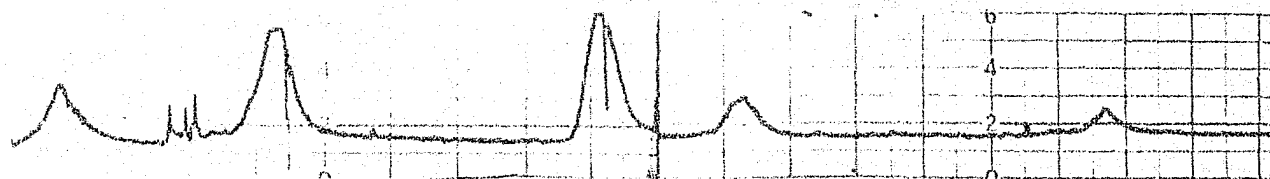
Terbutalina

5 mcg./min.

12.50

T.A. 110/70

F.C.M. 115



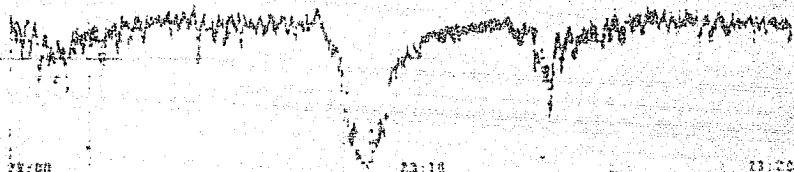
Efecto de la Terbutalina en la amenaza de parto prematuro

Figura 23:

I. S. S. C. T. E.
CENTRO HOSPITALARIO 20 DE NOVIEMBRE
SERVICIO DE PERINATOLOGIA

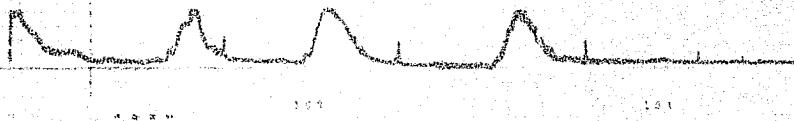
I.C.A.X.T.E.
SERVICIO DE PERINATOLOGIA

I.S.S. Exp. Per. 1734



Primigesta de 34 años de edad, obesa. P.A. 140/80 P. 80.
Sucesos en el inf. 6 hs en Trabajo de parto, buen
de dilatación. Membranas íntegras. Amniocentesis
positiva. P.D.F. sugestiva de compresión de cor-
dón.

Se inicia infusión de
Terbutalina 5 mcg/min



23.33 Se suspende infusión de Ter-
butalina. Pasa a Sala de Ope-
raciones para practicar Cese
rá. Con el diagnóstico de:
SUFRIMIENTO FETAL por proba-
ble compresión de cordón.
Desproporción feto pélvica.

23.45 Se inicia intervención Cesi-
raza bajo bloqueo peridural -
continuo. P.A. 140/80 pulso -
90.

24.00 Se obtiene producto de sexo
masculino peso 4000 g.
Apgar 5 J-8 al minuto 5 y
10 de nacido.
Circular de cordón al cuello
líquido meconial en parte de
chichero. Placenta friable
con múltiples áreas de infar-
to. Peso 550 g.
EVOLUCIÓN DEL ACCION NACIDO
SATISFACITORIA.

P.A. 140/80 Pulso 90

Pasa a Sala de
Operaciones.

Efecto de la Terbutalina en un caso de compresión de cordón y Sufrimiento
Fetal.

Figura 24: