



11217
283
UNAM UN 2127 472
AL 14
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA**

CLINBUTEROL: UN NUEVO UTERO - INHIBIDOR

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de

ESPECIALISTA EN

GINECOBISTETRICIA

P R E S E N T A

DR. GONZALO VENEGAS VILLANUEVA

**DIRECTORES: DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE
DR. EDUARDO LOWENBERG FAVELA**

ASESOR: I. Q. MARGARITA LEZAMA COHEN

C.H. 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

D E D I C A T O R I A

A MI FAMILIA

A quien debo lo que soy.

A MIS AMIGOS

Por su apoyo brindado.

I N T R O D U C C I O N

Hay acuerdo general en que la morbimortalidad perinatal se debe en primer lugar a la prematuridad (5,49). Una de las preocupaciones actuales de los clínicos, entonces, es abatir estos índices. En nuestro medio se reportan del 6-12% de productos nacidos prematuramente (40); cifras similares son reportadas en el Hospital John Hopkins de Baltimore, Maryland (49), contribuyendo a una mortalidad perinatal del 61.2% y 74% respectivamente. Además, en múltiples reportes (73,20,52,51) se mencionan las secuelas neurológicas en los productos que sobreviven a la prematuridad.

En los últimos años, con la creación de unidades de cuidado intensivo neonatales y unidades de cuidado a las madres con embarazo de alto riesgo, se ha logrado avanzar en la disminución de las cifras antes mencionadas. Así mismo, se han hecho esfuerzos importantes para la investigación de las causas del parto pretérmino (31), sin poder establecer todavía por qué se presentan las contracciones uterinas antes del término del embarazo.

Se han hecho múltiples ensayos con diferentes drogas y con resultados diversos para encontrar la substancia ideal que frene las contracciones uterinas instaladas antes del término del embarazo. Un grupo de medicamentos que actualmente ha dado buenos resultados son los agentes beta-miméticos: drogas que por ser estimulantes de los receptores adrenérgicos beta, disminuyen el número de contracciones uterinas. Sin embargo, preocupan a los clínicos los efectos colaterales encontrados, ya que la distribución de los receptores en el organismo humano es universal.

En este trabajo se utiliza el clinbuterol (4 amino-alfa-((terbutilamino) metil) 3,5-diclorobencil alcohol, hidrocloreto.) (NAB-365), un agente con actividad selectiva sobre los receptores adrenérgicos beta 2 (28).

La farmacología del medicamento ha sido ampliamente documentada (28,109,66,74,58,117,116,93,57).

El objetivo principal de este estudio es, primero, investigar en qué grado el clinbuterol inhibe las contracciones uterinas, y su utilidad en la amenaza de parto pretérmino.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Iniciaremos primero con una revisión de la fisiología uterina y la prematurez, luego se realiza una revisión de las drogas utilizadas como úteroInhibidores y por último se presenta la investigación realizada -- con nuestro nuevo beta-mimético; el clinbuterol.

FISIOLOGIA UTERINA

Mucho se ha escrito en relación a la fisiología del útero, pero ningún estudio a concluido hasta el momento cómo y por qué es el inicio de las -- contracciones uterinas posteriores a un determinado crecimiento del mismo y un tiempo de amenorrea. Sin embargo, con los avances actuales en las -- técnicas de radioinmunoanálisis y la experiencia obtenida con útero de ani males, se ha logrado determinar acumulación de varias hormonas reguladoras que más adelante señalaremos.

El propósito de este repaso es precisamente marcar los eventos que ten gan interés con la obstetricia y relacionarlos con el uso de medicamentos tocolífticos como intento a frenar un parto pretérmino.

Entendamos primero que lo fundamental es ver al útero como órgano con- stituido por el miometrio. Este consta a su vez de fibras musculares con fibroblastos, células de tejido conectivo en una trama profusa de elementos conectivos no celulares que incluyen colágena, elastina y sustancias gli- cosiladas que integran en conjunto la substancia matriz. En resumen, la fi bra muscular junto con la substancia matriz integran la unidad funcional de la actividad del útero.

Las fibras del miometrio presentan la característica tanto de producir como de responder a ciertos agentes humorales. Son muy especializadas, por que son sensibles a las hormonas sexuales a través de moléculas receptoras en el citoplasma y en el núcleo, para formar el complejo receptor hormona. Por acción de los estrógenos, las fibras se hipertrofian y se dilatan, en - parte por la síntesis y organización intracelular de fibras musculares for- madas por actina, miosina, y las proteínas reguladoras llamadas troponinas. Al final del embarazo las fibras aumentan su tamaño de 5-7 micras a 150-300 micras.

Durante el parto, las fibras uterinas funcionan como un conjunto alta- mente organizado que depende de las conexiones entre las fibras. Estas conexiones pueden verse potencializadas por substancias como las - - prostaglandinas. Otro funcionamiento conjunto lo demuestra el estira mien- to que viene a ser un potente estímulo para la contracción.

Como concepto puede quedar que la actividad se genera en un marcapaso y se propaga por un acoplamiento electromecánico.

Lo que se sabe de la contracción, sobre todo la de las fibras -- musculares lisas, es que la contracción de las miofibrillas se produce por "deslizamiento" de los filamentos de actina sobre los de miosina en presencia de ATP. La hidrólisis del ATP es una función enzimática del complejo actomiosina, regulado por moléculas de troponina. La contracción depende de los iones de calcio; éste actúa induciendo cambios de conformación de la troponina que permite actuar a la ATPasa de la actomiosina.

PAPEL DEL CALCIO EN LA CONTRACCION

Digamos primero que existe una diferencia de concentración entre el calcio intracelular y el extracelular. Durante la contracción, el calcio intracelular aumenta transitoriamente unas cien veces, produciendo la actividad máxima del sistema ATPasa de la actomiosina, regulado por la troponina.

Durante la relajación, el calcio intracelular regresa a valor de reposo y todo parece indicar que una difusión de la actividad del útero no se debe a difusión del aparato contráctil, sino al calcio intracelular y a su disponibilidad.

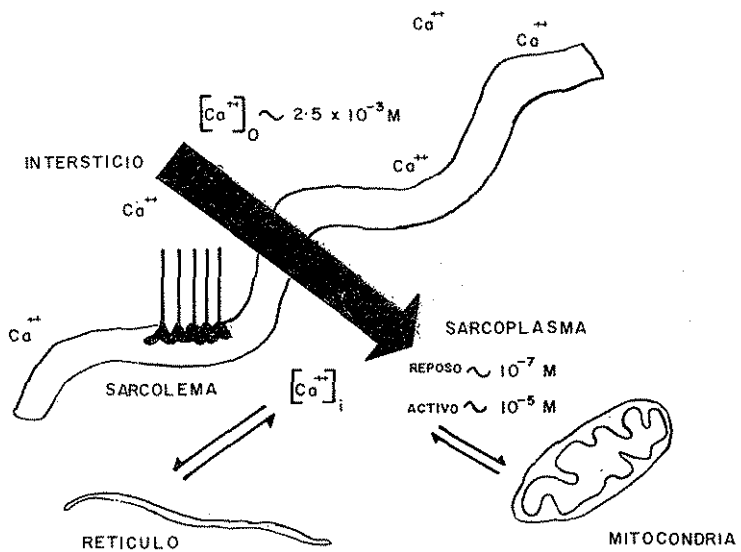
Las opiniones difieren en cuanto al paso del calcio del interior al exterior de la fibra. (fig. No. 1). En estudios experimentales, al eliminar el calcio del medio externo, la respuesta mecánica a la estimulación eléctrica disminuye progresivamente, con una curva exponencial, hasta desaparecer por completo. Al comenzar a reducir el calcio externo, los potenciales de acción y el potencial de membrana no se ven afectados, señal de que es el propio acoplamiento electromecánico el que está alterado. Los músculos que dependen sobre todo del calcio almacenado en el interior de la fibra para el acoplamiento electromecánico, no se ven muy afectados al eliminar el calcio del medio externo, a diferencia del músculo liso en los cuales el acoplamiento desaparece por completo. Al restaurar gradualmente la concentración del calcio externo, la actividad mecánica se recupera. Esto sugiere que el calcio necesario para el acoplamiento proviene

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

del calcio externo. Los fármacos que inhiben el transporte de calcio a través de la membrana, como el verapamil, impiden la recuperación de la actividad mecánica cuando se restaura la concentración externa de calcio. En contraste, los fármacos que facilitan el transporte favorecen la recuperación. En tal sentido parecen actuar algunos estimulantes como las prostaglandinas. Experimentalmente, con estimulación eléctrica subóptima, las prostaglandinas y la oxitocina favorecen la actividad mecánica, lo que se explica por un aporte mayor de calcio al sistema contráctil.

En resumen: para que el útero desarrolle una contracción adecuada y sincrónica, deben reunirse las siguientes condiciones:

- 1.-Un sitio donde empiece la excitación a todas las fibras;
- 2.-Propagación de la excitación a todas las fibras;
- 3.-Acoplamiento electromecánico de las fibras excitadas.



MODELO DE ACTIVACION DEL MIOMETRIO POR EL CALCIO
 FIGURA N° 1

PREMATUREZ

Pongámonos de acuerdo, primero, en lo que se entiende por prematuro. Considerando que actualmente ya existen clasificaciones adecuadas que nos permiten superar la antigua definición que determinaba la prematurez como un peso menor a 2,500 gr. en el recién nacido. El Dr. Jurado García (52) hace la diferenciación entre productos prematuros propiamente y aquellos productos de peso menor a 2500 gr. que han cursado con más de 37 semanas de vida intrauterina, ya que estos últimos tienen su patología propia. La Dra. Lubchenco (68) hace una división de los productos mediante percentilias, manejando edad gestacional contra peso del recién nacido. Estableció 9 tipos de recién nacidos: los prematuros eutróficos, los prematuros hipotróficos y los prematuros hipertróficos; los de término eutróficos, los de término hipotróficos y los de término hipertróficos; y finalmente, los postmaduros eutróficos, hipotróficos e hipertróficos. Los productos con peso menor de 2,500 gr. con vida intrauterina menor de 37 semanas son los que tienen relación directa con la alta incidencia de mortalidad perinatal, y consecuentemente los que pueden ser beneficiados con la terapia tocolítica. Bajo estas clasificaciones, en la denominación de prematuros, caen estos recién nacidos, ya sea eutróficos, hipotróficos o hipertróficos. En este renglón, el Dr. Jurado dice que los prematuros hipotróficos tienen un índice de mortalidad de 2 a 3 veces más alto que el de los eutróficos, -- mientras que éstos se mueren de 3 a 4 veces más que los hipertróficos -- (51, 52).

De una vez mencionemos aquí que los factores predisponentes en el parto pretérmino son variados y complejos. El Dr. Noriega y cols. (82) en el VII Congreso de Ginecología y Obstetricia, mencionaron una frecuencia del

10% de productos prematuros en México y la compararon con el índice de otros países, refiriendo que la frecuencia de partos pretérmino asciende en los países menos desarrollados y disminuye en los que tienen un mayor grado de desarrollo. Conviene revisar, también, el trabajo del Dr. Fedrick y cols. (31), donde se hizo un enlistado y un intento de explicación del porqué de cada factor que contribuye al parto pretérmino. Se señala aquí la existencia de factores ambientales que intervienen en la edad gestacional, entre ellos el nivel socioeconómico, la raza, el estado civil, la región geográfica y la atención prenatal. En la madre se puede mencionar la talla, el peso, la edad, el intervalo entre gestaciones, el peso ganado durante el embarazo, una historia de pérdidas fetales previas, enfermedades orgánicas o infecciones, la presencia de toxemia o de anomalías del tracto genital, problemas psicógenos y la adicción al tabaco o a otras drogas. El feto también contribuye con una serie de problemas propios o relacionados con la gestación: factores de herencia, embarazos múltiples, anomalías congénitas, isoinmunización materna-fetal, desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa, placenta extracorial, ruptura de membranas y polihidramnios. En el cuadro No. 1 presentamos algunos factores importantes y sus respectivos índices. Después de haber repasado esta larga serie de factores, nos damos cuenta de que no es fácil anticipar cuáles serán las causas de la aparición de contracciones uterinas antes del término del embarazo, para realizar un tratamiento oportuno.

CUADRO No. 1

FACTORES PREDISPONENTES DEL PARTO PRETERMINO

1.- Historia de hemorragia vaginal antes de las 28 semanas	66.3%
2.- Edad materna	menos de 20 años: 21.5% mayor de 40 años: 13.4%
3.- Niveles de hemoglobina	menos de 9 gr.: 21.3% más de 10 gr.: 10.2%
4.- Trabajo externo	fuera del hogar: 22.6% en el hogar: 16.1%
5.- Nivel socio-económico	bajo: 24% medio: 18% alto: 12%
6.- Número de hijos previos	ninguno: 17.8% 1: 13.6% 2 a 3: 15.17% más de 5: 19%
7.- Historia de partos prematuros previos	ninguno: 12.1% uno: 33.5% dos: 66.35% tres: 98%
FACTORES MATERNO QUE CONTRIBUYEN A UN INDICE MAYOR:	
1. Peso bajo materno	
2. Talla baja materna	
3. Falta de control prenatal	
4. Infección durante el embarazo	

SULFATO DE MAGNESIO

La experiencia clínica con el uso del sulfato de magnesio, indicado éste para el tratamiento de las convulsiones en las pacientes toxémicas, tiene ya más de 50 años. Se observó que en las pacientes que recibían la droga, el trabajo de parto se prolongaba y las contracciones uterinas eran menos intensas. En 1959 se iniciaron estudios in vitro (45) con esta substancia, utilizando tejido uterino de mujer embarazada e introduciendo diferentes concentraciones de sulfato de magnesio. Se concluyó que la droga inhibía las contracciones uterinas en el músculo uterino — aisladas de mujer grávidas, y que el magnesio probablemente tenía acción depresiva en la motilidad uterina in vivo. El sulfato de magnesio disminuye las contracciones uterinas actuando directamente sobre las fibrasometriales.

Steer y Petrie (101) realizaron un trabajo comparativo entre el sulfato de magnesio y el alcohol, utilizando como grupo control pacientes — manejadas con suero glucosado y escogidas al azar. Reportaron que el sulfato de magnesio inhibía las contracciones por 24 horas en el 77% de las pacientes, mientras el alcohol lo hacía en el 45% y el suero glucosado en el 44%. Cuando se prolongaba el tratamiento a una semana, se observaba el 74%, el 42% y el 33% respectivamente. En este estudio se utilizó una dosis de 4 gramos de sulfato de magnesio en solución al 10% para administración intravenosa, y luego se continuó con 2 gramos por hora. El éxito encontrado fue directamente relacionado con la dilatación cervical, encontrando que entre más temprano se instalaba el tratamiento, mayor era el éxito obtenido. En el estudio se excluyeron pacientes con dilatación mayor de 4 cms.

EFECTOS COLATERALES MATERNOS

Si la infusión de la droga es rápida, suele producir náusea, dolor de cabeza, palpitaciones, resequedad de boca y nistagmus. El reflejo patelar es un signo importante para el control de la infusión, así como el gasto urinario. A niveles sanguíneos de 10 a 12 mg. por decilitro - desaparece el reflejo patelar, y puede haber intoxicación con dificultad respiratoria. Así mismo, con un gasto urinario menor de 100 ml. en las últimas 4 horas, no se debe administrar nuevas dosis.

Unos hallazgos electrocardiográficos son el alargamiento del P-R y una mayor duración del complejo QRS, pero no se encontró insuficiencia cardíaca hasta concentraciones de 30 mg. por decilitro (111).

EFECTOS COLATERALES FETALES

En este punto existe controversia. Lipsitz e English (65) afirmaron en su reporte que los infantes padecen de hipermagnesemia y pueden requerir resucitación endotraqueal y a menudo asistencia ventilatoria - por varias horas.

Poniendo en entredicho las observaciones anteriores, Stone y Pritchard (104) revisaron a 7000 infantes, los cuales nacieron de madres que recibieron sulfato de magnesio por eclampsia o preeclampsia. No encontraron tal evidencia de sufrimiento, concluyendo que ni el feto ni el neonato se encontraban con alteraciones como las que reportaron Lipsitz e English.

CONTRAINDICACIONES

No se debe administrar la droga a pacientes con padecimientos cardíacos tales como bloqueo o daño miocárdico. No se deberá combinar el sulfato de magnesio con barbitúricos o sedantes, y se tendrá especial cuidado con las pacientes que presenten falla renal.

ALCOHOL

El alcohol actúa inhibiendo la liberación de oxitocina de la hipófisis posterior (36) y también deprime directamente la contractilidad del micometrio (72). En un estudio realizado en conejas embarazadas a término, se logró posponer el parto utilizando esta substancia (37). Basado en las observaciones anteriores, en 1967 Fuchs (34) realizó un estudio clínico en 52 mujeres con amenaza de parto pretérmino, logrando la prolongación del embarazo por más de 72 horas en el 67% de las pacientes sin ruptura prematura de membranas, y en el 6% de las 16 mujeres con rupturas. Se observó también que el alcohol es menos efectivo en pacientes con dilatación de más de 4 cms (101, 118).

Fuchs utilizó unas dosis de 7.5 ml. por Kg. por hora, con infusión por dos horas, de una solución de alcohol al 10%, y una dosis de mantenimiento del 0.5 ml./Kg./hora durante 10 a 12 horas. Con esta dosis se lograron niveles de 178 más-menos 42mg. por decilitro al final de la dosis inicial, y de 150 más-menos 54 mg. por decilitro al final de las dosis de mantenimiento (35). Existe intoxicación legal cuando los niveles en sangre se encuentran entre 100 y 150 mg. por decilitro; dosis de 250-300 mg. por decilitro se consideran anestésicas, y valores mayores a 350 mg./dl. se asocian a coma.

En 1972, F.J. Zlatnik realizó un estudio prospectivo al azar, comparando la efectividad del alcohol con la de la solución glucosada al 5%, encontrando la superioridad del alcohol. Así mismo, se ha comparado éste con otras drogas como el sulfato de magnesio y el ritodrine, -mostrando superiores estos dos al alcohol.

EFFECTOS COLATERALES MATERNOS

Los efectos colaterales de náusea y vómito serán más intensos mientras más rápido sea administrada la dosis inicial. Hay alteraciones -- del estado de conciencia, por lo que debe vigilarse el peligro de broncoaspiración en pacientes sometidas a esta terapia. En pacientes en estado de acidosis, ésta se ve agravada, o puede presentarse en pacientes sin esta complicación. La hipoglicemia y el desequilibrio hidroelectrolítico son otras complicaciones a vigilarse.

EFFECTOS COLATERALES FETALES

En el feto, el alcohol atraviesa libremente la placenta, y los niveles en la sangre fetal son similares a los de la madre (50). Idanpan-Heikkila y cols. estudiaron sangre tomada del cuero cabelludo fetal sin encontrar alteraciones en el equilibrio ácido-base, ni en los niveles de glucosa e insulina (50). Otras fuentes reportaron que los bebés pueden sufrir una depresión importante del sistema nervioso central en caso de combinar el tratamiento con sedantes, llegando a presentar un estado semicomatoso con apnea, hipotonia y reflejos anormales. Aunque ésta no es la regla, hay que estar pendiente de la combinación de los fármacos mencionados (71, 79).

INHIBIDORES DE PROSTAGLANDINAS

En 1930, dos ginecólogos neoyorquinos, Kurzrock y Lieb (59), trabajando en la esterilidad femenina, observaron que al poner semen fresco en contacto con fragmentos de útero, éstos respondían con una fuerte contracción o relajación. Más tarde, en un trabajo realizado con una sustancia extractada de fluido seminal del mono, del chivo, del borrego y del hombre, von Euler (29) observó las propiedades de relajación de la musculatura lisa, e inclusive reportó una baja de la presión arterial con estas sustancias. Fue este mismo autor el que acuñó el término "prostaglandina" para el factor activo presente.

Después de estas observaciones tan trascendentales, se abandonó la investigación al respecto, debido probablemente a la Segunda Guerra Mundial. Fue hasta 1960, y con una donación realizada por la compañía Upjohn, que Bergstron y cols. (12) lograron aislar un compuesto puro de prostaglandina y, en otro trabajo realizado con Samuelsson y Ryhage, de mostraron que la sustancia estudiada no era una sola sino una familia que derivaba del ácido prostanoico (Figura 2).

Entonces aparecieron numerosos reportes a nivel mundial. Se descubrió que las prostaglandinas son sustancias distribuidas en casi todo el tejido y en los líquidos corporales de los mamíferos: en los riñones, los pulmones, los tiroides, el timo, el bazo, y el iris, en el tejido adiposo, el útero, la placenta, la mucosa gastrointestinal, el líquido amniótico, etc. Ahora se sabe que todas las prostaglandinas contienen 20 átomos de carbonos, un anillo ciclopentano, dos cadenas alifáticas y un grupo carboxilo. La clasificación se basa en su acción química y en el grado de insaturación. Sin embargo, todas las prostaglandinas tienen una doble unión entre el carbono 13 y 14 y un hidroxilo en el carbono 15, lo que parece ser esencial para la actividad biológica de las

NUCLEOS BASICOS DE LAS DIFERENTES SERIES
DE PROSTAGLANDINAS

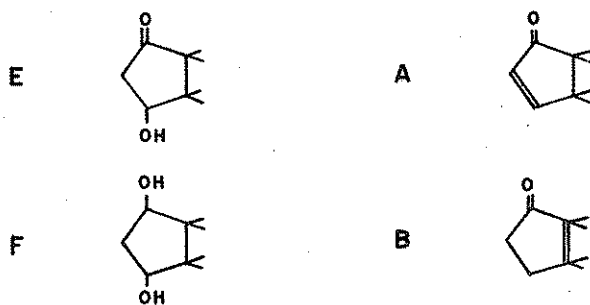


FIGURA N° 2

Función química asociada con el anillo ciclopentano específica para cada serie.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

prostaglandinas. Existen cuatro grupos básicos denominados A,B,E y F, cada uno con acciones específicas y diferenciación química (Figura 2). Cada grupo es cualitativamente pero no cuantitativamente similar en su acción.

En base a los descubrimientos anteriores, se iniciaron investigaciones sobre el papel que juegan las prostaglandinas sobre el trabajo de parto. Se descubrió que durante el mismo, éstas aumentaban sus niveles en sangre -- (54, 69) y en el líquido amniótico (53). Así mismo, se utilizaron estas - substancias con buenos resultados para la inducción de contracciones en abortos durante el segundo trimestre (55, 89, 69,).

Ya que hemos revisado en forma general estos compuestos, pasaremos a ocuparnos de las substancias llamadas antiprostaglandinas, utilizadas como frenadoras de las contracciones uterinas instaladas antes del término del embarazo. Estos agentes pueden actuar previniendo la síntesis de las prostaglandinas o bloqueando la acción de las mismas en el órgano blanco. Los agentes más utilizados para frenar las contracciones uterinas son los primeros, o sea, los que previenen la síntesis de las prostaglandinas. La mayoría de las células son capaces de sintetizar prostaglandinas a partir de sus precursores ácidos grasos; y de éstos, los utilizados son los no esterificados. La fosfolipasa, enzima lipolítica que regula el aporte de ácidos grasos para la síntesis de prostaglandinas, es entonces un blanco de acción de estos agentes.

El grupo de medicamentos más importantes hasta ahora utilizados, son aquellos agentes anti-inflamatorios no esteroides que interfieren con el sistema de la prostaglandin-sintetasa, un grupo de enzimas microsomales - que intervienen en la biosíntesis de las prostaglandinas. Se ha reportado que, de los inhibidores de prostaglandinas, el más potente es el ácido

refenámico, seguido por la indometacina, el naproxen, la fanilbutazona y la aspirina (32).

Estudios in vitro con ratas embarazadas, como el realizado por Aiken (3), indican que al utilizar aspirina e indometacina se prolongó el embarazo. Sin embargo, se reportó un incremento de muertes in útero, y no se recomendó el uso de estas drogas en las mujeres en la etapa tardía del embarazo. Niebyl (77) encontró prolongación del tiempo de aborto en pacientes que se sometieron al mismo mediante soluciones hipertónicas intrauterinas y que recibieron tratamiento a base de aspirina e indometacina.

En el terreno clínico humano, en un estudio experimental con 50 mujeres con evidencia clínica de parto prematuro, Zuckerman y cols. (120) administraron un supositorio de 100 mg. de indometacina seguido por una dosis oral de 25 mg. cada 6 horas; encontraron que en 40 pacientes (80%) se paró la actividad. Los infantes nacidos maduros fueron 38, y los inmaduros 12; hubo 4 muertes neonatales y un óbito. De las 13 pacientes con ruptura de membranas, en 11 se prolongó la gestación más 7 días. De estas 11, nueve vieron el embarazo prolongado hasta el término.

Spearing (98) realizó un estudio comparativo utilizando alcohol, indometacina, salbutamol y una combinación de los primeros dos. Con la combinación se logró inhibir el trabajo de parto en el 70% de las pacientes; en el 60% con salbutamol; y únicamente en el 32% con el etanol. No se reportaron problemas con la administración de indometacina en este estudio.

En otra investigación llevada a cabo por Niebyl y cols. (80), se trató a las pacientes con amenaza de parto pretérmino con indometacina oral y un grupo control con placebos, encontrando la superioridad de la indometadina en la prolongación del embarazo, En este estudio en particular, no se encontró cierre prematuro del conducto arterioso, hipertensión pulmonar

o incremento en problemas sanguíneos en los niños expuestos a esta substancia.

EFFECTOS COLATERALES MATERNOS

Estas drogas son potencialmente peligrosas como causantes de efectos colaterales. Éstos incluyen efectos al sistema nervioso central y al sistema cardiovascular y hematológico, a la médula espinal, al ojo, al hígado y a los riñones, además de producir efectos gastrointestinales.

Los efectos colaterales potenciales más serios son: úlcera péptica, perforación gastrointestinal, trombocitopenia, hemorragia y reacciones — alérgicas. Éstas obviamente se encuentran relacionadas con la dosis utilizada y la duración de la terapia.

Se ha demostrado, además, que la ingestión crónica de aspirina por la mujer embarazada aumenta la incidencia de anemia y hemorragia ante e intra parto (21).

EFFECTOS COLATERALES FETALES

Hasta el momento no se ha reportado teratogenicidad con el uso de indometacina. Sin embargo, existen otros efectos potenciales. En estudios in vitro con ratas, se encontró necrosis neuronal, debido probablemente a una disminución de la irrigación cerebral (95). Se ha producido estrechez del conducto arterioso después de administrar indometacina a la rata en do sis 15 veces mayores a las utilizadas en la mujer (78). Esto ocurrió solamente al administrar el fármico 12-18 horas antes del parto a término. La estrechez era mucho menor en el embarazo temprano, y no la hubo al inicio de la gestación. En los estudios antes referidos de Zuckerman (120) y de Niebyl (80), no se encontró evidencia de cierre prematuro del conducto arterioso ni hipertensión pulmonar en productos humanos tratados con indometacina. Manchester (70) reportó dos infantes que probablemente cursaron con

alteraciones en el ajuste de la circulación feto-neonatal posterior a haber recibido la madre tratamiento con indometacina, En nuestro hospital, el Dr. Lozano reportó un caso de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido después de haberse utilizado indometacina - en la madre (67). El número de pacientes estudiados ha sido pequeño, por lo que se requiere de mayor experiencia con la droga.

En un estudio prospectivo en mujeres que consumían aspirina durante todo el embarazo, Turner (108) no encontró aumento en la incidencia de malformaciones congénitas Shapiro y cols. (94) no demostraron ningún efecto adverso en la tasa de mortalidad perinatal debido a la ingestión crónica de aspirina. Sin embargo, en el estudio de Turner - se reportó un incremento en la mortalidad, por lo que consideramos este punto en controversia.

CONTRAINDICACIONES

Las sustancias inhibidoras de prostaglandinas no deben de usarse en pacientes con lesiones gastrointestinales activas, en aquellas pacientes que sean alérgicas a la medicación ni en pacientes psiquiátricas, - ya que se ha reportado una agravación de estas entidades.

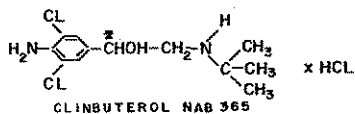
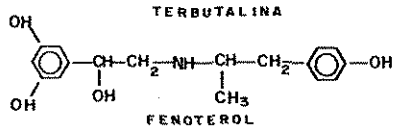
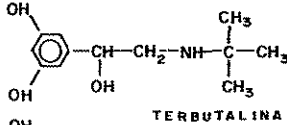
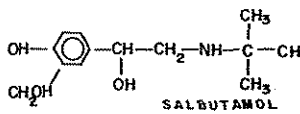
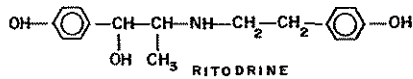
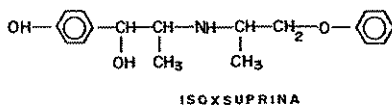
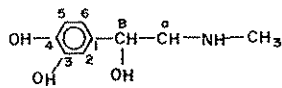


AGENTES ESTIMULANTES DE RECEPTORES BETA

En 1925, Rucker (90) notó que pequeñas dosis de epinefrina inhibían la actividad uterina. Sin embargo, los marcados efectos sobre el sistema cardiovascular y la respuesta transitoria a dicho producto limitaban el uso como útero-inhibidor. A partir de esta investigación se despertó el interés en obtener una droga que tuviera buenos efectos sobre útero, pero con la menor respuesta posible en el sistema cardiovascular. Fueron investigándose varias sustancias, las cuales ahora son conocidas como -drogas beta-miméticas de primera y de segunda generación. Se consideran de primera generación la isoxuprina, la orciprenalina y la isoprenalina, y de segunda generación sustancias como el fenoterol, el ritodrine, el salbutamol, la terbutalina y el nuevo agente beta-mimético, el clibuterol. Decíamos que en la actualidad no existe agente idóneo para frenar las contracciones uterinas, ya que éstos tienen efectos indeseables ya sea para la madre o el producto o para ambos. Estamos, pues, en la -- búsqueda del agente idóneo.

En 1948, en un reporte clásico, Ahlquist (2) describió dos tipos de receptores adrenérgicos, designados farmacológicamente como alfa y beta. La estimulación de los receptores alfa generalmente daba vasoconstricción; con los receptores beta se producía vasodilatación y estimulación cardíaca. En 1967, Lands (62) separó a los receptores beta en dos tipos: los receptores B1 que se encontraban predominantemente en corazón; y los B2, que predominaban en el músculo liso, los vasos sanguíneos, los bronquios, el diafragma y el útero.

Todos los medicamentos beta-miméticos conocidos hasta la fecha son parecidos a la epinefrina en su estructura química (Figura 3).



**ESTRUCTURA QUIMICA DE LA EPINEFRINA Y
DROGAS ESTIMULANTES DE RECEPTORES
BETA - ADRENERGICOS**

FIGURA N° 3

Los medicamentos estimulantes B2 más específicos tienen una sustitución más grande del grupo amino. La actividad de los receptores alfa se incrementa, limitando el tamaño de la sustitución del grupo amino. Los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5 de anillo aromático confieren selectividad B2 en aquellos compuestos con largas sustituciones del grupo amino. Sustituciones en el carbón alfa bloquean la oxidación de la oxo-amino-oxidasa, y la duración de la acción es mayor en esos compuestos (17).

Steer y cols. (102) describieron en 1975 que la reducción del calcio intracelular prevenía la activación de la proteína contráctil de la célula muscular, y que esto resultaba en una relajación muscular. En el músculo liso, la acción de una agonista con el receptor adrenérgico resulta en activación de la adenilciclasa, enzima localizada en la membrana celular. Esta enzima acelera la conversión de ATP en AMP cíclico. A su vez, el AMP cíclico incrementa la unión de las enzimas conocida como kinasas a la membrana celular. Se activa así la fosforilación de un número de proteínas en la membrana, y por un proceso no conocido se incrementa el secuestro del calcio intracelular. La reducción del calcio intracelular previene la activación de la proteína contráctil de la célula muscular, y resulta la relajación muscular.

Se mencionó anteriormente que el útero-inhibidor idóneo no existía. Para definir ésta, diríamos que tendría que actuar en los receptores B2 uterinos sin afectar los de los vasos sanguíneos y de corazón considerados B1. Vamos que es difícil separar los efectos, ya que éstos son farmacológicos, y hasta ahora sin solución. Vamos en seguida a estudiar cada uno de los útero-inhibidores que han tenido investigación clínica y los resultados obtenidos.



ISOXUPRINA

Empiezan con la isoxuprina, droga de la primera generación, ampliamente estudiada y utilizada hasta la actualidad y firmada por la Administración Federal de Drogas de los Estados Unidos de Norteamérica para el tratamiento del parto pretérmino. Se considera el primer fármaco beta-adrenérgico usado para inhibir el parto prematuro. En un reporte con 36 mujeres tratadas con isoxuprina, Csapo y Herczeg (24) prolongaron la gestación un promedio de 51 días, en comparación de 13 en el grupo control. Los niños tratados con isoxuprina tuvieron un peso promedio de 2954 gramos y de 2117 los del grupo control. En 1969, Das (25) reportó 50 pacientes, logrando un retraso de 7 días en el 72% de las pacientes que recibieron isoxuprina. En un estudio en bebés con edad gestacional de 26 a 35 semanas, cuyas madres habían recibido la droga, Brazy (15) demostró una frecuencia elevada y estadísticamente significativa de hipocalcemia, hipoglicemia, íleo paralítico e hipotensión, y muerte neonatal en 5 de los 6 niños nacidos en los dos días siguientes a la suspensión del tratamiento. La frecuencia de hipotensión y muerte ocurrió en menor número cuanto más lejos se encontraba el nacimiento de la suspensión de la medicación. Así mismo, entre más efectos presentó la madre al medicamento, más efectos — tuvo el producto posteriormente.

Csapo y Herczeg (24) encontraron que los efectos en la madre guardan relación con el ritmo de infusión del medicamento: con un ritmo de infusión de 0.5 mg. de isoxuprina por minuto, existió hipotensión severa en el 20% de las pacientes; ésta disminuía cuando se disminuía el ritmo de infusión. En el mismo estudio se reportó un incremento de 30 a 50 latidos cardíacos en la madre, y de 10 a 20 en el feto.

Las dosis más utilizadas son de 0.25 a 0.50 mg. por minuto intravenosas. La duración depende de la respuesta obtenida y de los efectos —

colaterales maternos y fetales que se tengan. En el estudio de Csapo referido anteriormente, se reportó hasta 24 horas de duración. La hipotensión materna se puede contrarrestar con soluciones intravenosas. Luego que se inhiben las contracciones uterinas con terapia intravenosa, se continúa utilizando lavía intramuscular con dosis de 5 a 20 mg. cada 3 a 4 horas. - por su buena absorción en el tracto gastrointestinal, se puede continuar por vía oral con la misma dosis intramuscular y con el mismo horario.

RITODRINE

El ritodrine, agente beta-mimético de la segunda generación (ritodrine HCL, Philips- Cuphar, NV Amsterdam, Holland, DL-eritro 1-(4- hidroxifenil etilamina)-propanolo) ha demostrado desde los reportes iniciales de Coutinho (23) ser eficaz para la inhibición de la actividad uterina en mujeres no embarazadas, reportando desde este estudio mínimos efectos vasculares. En 1971, Wesselius de Casparis y cols. (114) realizaron un estudio multicéntrico doble ciego utilizando ritodrine contra placebo, demostrando la superioridad de la droga y logrando posponer el trabajo de parto en el 80% de las pacientes tratadas con la droga y solamente en el 48% del grupo testigo que recibieron placebos. Durante este estudio no se presentaron -- efectos colaterales tales que ameritaran la suspensión de la droga por vía intravenosa. La pérdida sanguínea durante el parto no tuvo diferencia. Los productos obtenidos no tuvieron diferencia en el Apgar ni daños atribuibles a la droga intraparto.

En estudios subsiguientes se ha probado la eficacia del ritodrine inclusive en el postparto inmediato y durante la infusión de oxitocina (11, 81). Miller y cols. (75) realizaron un estudio con pacientes toxémicas, encontrando una disminución importante de la actividad uterina. Reporta además este autor que existe una incidencia de aumento en la irritabilidad cardíaca,

ya que en 4 pacientes de un grupo de 25 toxémicas, encontró arritmia latido a latido. Sin embargo, concluyó que no fue suficiente este efecto para suspender la droga. El Dr. Lauersen (63) y un grupo de colaboradores de diferentes centros hospitalarios realizaron un estudio comparando el ritodrine con el etanol, encontrando que el primero prolongó la gestación 49 días, contra 36 días en el grupo con etanol. El Dr. Boog (14) reportó en otro estudio que el ritodrine previene la insuficiencia respiratoria en el neonato.

En el estudio multicéntrico del Dr. Lauersen, se utilizó una infusión de 50 mcg. de ritodrine por minuto y se le fue incrementando 50 mcg. cada 10 minutos, hasta que ocurrió una relajación uterina adecuada, se presentaron palpitaciones en la paciente o se registró una frecuencia cardíaca de más de 120 por minuto. La reducción de la dosis fue en forma gradual y similar al aumento. En este estudio, la dosis máxima utilizada fue de 350 mcg. por minuto. La infusión se mantuvo por 12 horas; 30 minutos antes de terminarla, se inició con dosis orales de 10 mg. cada 2 horas por 24 horas. Luego se fue reduciendo la dosis gradualmente, egresándose las pacientes con dosis de 20 a 60 mgs. al día.

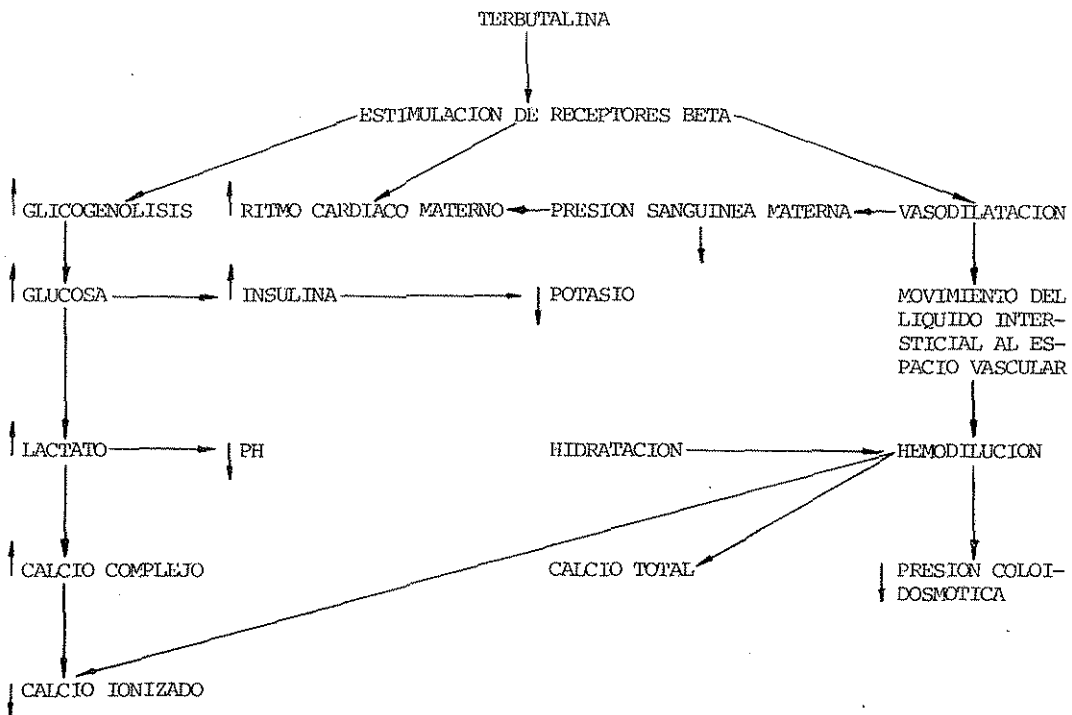
TERBUTALINA

La terbutalina (1-(3-5- dihidroxifenil)-2(T- butilamino)- etanol) es un agente estimulador de receptores beta de la segunda generación. La experiencia clínica obstétrica con esta droga se inició precisamente en este centro hospitalario. En 1974, el Dr. Vargas García y cols. (110), utilizando la terbutalina como útero-inhibidor en trabajo de parto pretérmino y en sufrimientos fetales, lograron abolir efectivamente las contracciones uterinas. Posteriormente, otros autores como Ingemorsson (47), y Wallace y cols. (112), utilizando la terbutalina en la amenaza de parto pretérmino, confirmaron las observaciones anteriores. Entonces se iniciaron las investigaciones a nivel mundial sobre los efectos de la droga en las contracciones uterinas y los efectos que ésta puede ocasionar en la madre y el producto.

En 1975, Andersson y cols. (7) estudiaron los efectos de la misma en las contracciones inducidas por prostaglandinas F2 alfa y las soluciones hipertónicas durante el segundo trimestre de la gestación, reportando inhibiciones de las mismas. En otro reporte (6), el mismo autor confirmó la efectividad de la terbutalina como útero-inhibidor en trabajos de parto - en embarazos a término, encontrando además buena tolerancia materna y fetal. Akerlund y Andersson (4) estudiaron los efectos de la terbutalina en la actividad del micetrio humano y el flujo endometrial, reportando disminución de la actividad uterina y un incremento en el flujo sanguíneo. Sin embargo, el efecto varió dependiendo de la fase del ciclo menstrual, encontrando mayor actividad al inicio del ciclo y menor a mitad del mismo. Antes de la experiencia clínica con la terbutalina en el campo de la obstetricia, Carlstrom y Westling (19) encontraron que la terbutalina tenía un efecto marcado en la movilización de la glucosa en comparación con la orciprenalina, y un efecto ligeramente mayor en el volumen latido y en la amplitud del pulso. Nuwayhid y cols. (84) compararon los efectos hemodinámicos de la terbutalina con la isoxuprina en borregas embarazadas. Encontraron que la isoxuprina tiene más efectos sobre la presión arterial, el ritmo cardíaco, y el gasto cardíaco. Los efectos de ambos productos en el flujo sanguíneo de la arteria iliaca interna no fueron importantes. La isoxuprina producía una vasodilatación marcada en el tronco de la arteria iliaca, pero esto sólo ocurrió en borregas no embarazadas.

Cotton y cols. (22) realizaron un estudio en el cual se administró terbutalina a 6 mujeres con amenaza de parto pretérmino, y valoraron el estado ácido-básico, los electrolitos séricos y los niveles de glucosa. Encontraron aumentos en los niveles de glucosa y de insulina, hiperlactacidemia, disminución de los niveles de potasio en sangre, caída de la --

presión arterial, de la presión osmótica y del ph sanguíneo, y un aumento de ritmo cardíaco. Realizaron un esquema de la patogénesis de la siguiente manera:



Ingermasson y cols. (48) reportaron un incremento en los niveles de insulina pero ninguna diferencia en los niveles de glucosa en 10 pacientes que recibieron 250 mcg. de terbutalina subcutánea. Concluyeron que el resultado probablemente se debía a que el efecto de la terbutalina no es importante en metabolismo de los carbohidratos en corto tiempo. Katz y cols. (56) reportaron en una serie de 160 pacientes tratadas con terbutalina, 8 mujeres con complicaciones cardíacas severas, 7 de ellas con edema agudo

pulmonar, 4 con isquemia miocárdica. Cuatro de estas pacientes cursaron con embarazo gemelar, y a 5 se les administró betametasona para inducción de la maduración pulmonar. Concluyeron los autores que el uso de esteroides y el embarazo gemelar necesitan mayor vigilancia durante la infusión de un beta-mimético.

Parece ser un acuerdo general en la administración de terbutalina que se inicie con 10 mcg. por minuto y que se incremente la dosis por 5 mcg. cada 10 minutos, hasta alcanzar una dosis máxima de 25 mcg. por minuto o hasta que se paren las contracciones uterinas. Posteriormente se continúa la infusión por 60 minutos, y se va disminuyendo la dosis 5 mcg. por minuto cada 30 minutos con una dosis de mantenimiento mínima. Se suspende la infusión después de 8 horas de desaparecidas las contracciones. La dosis oral es de 15 a 20 mg. en 24 horas, divididos en 3 a 4 tomas.

CLINBUTEROL

Las investigaciones llevadas a cabo con la droga afirman la selectividad del clinbuterol sobre los receptores beta2 adrenérgicos, establecen la farmacodinamia y la teratogenicidad del mismo. El uso del clinbuterol al principio se dirige a su acción broncodilatadora, llamando la atención la duración de su acción, la cual fue más larga que las drogas beta-miméticas antes conocidas, su eficacia después de la administración oral y su modo de acción en el corazón. El clinbuterol sólo incrementa ligeramente los niveles de glucosa en suero de conejos tratados y causa una movilización ligera del glucógeno del músculo cardíaco (28).

Ueberberg (109), en su estudio sobre tolerancia del clinbuterol en animales, estableció la dosis letal 50 para la rata en dosis tan altas -- como: 315 mg/Kg para la vía oral 158 mg/Kg. para la subcutánea y 35.3 mg/Kg. para la intravenosa. La administración de clinbuterol en perros produjo -- pequeñas lesiones microscópicas en el miocardio, localizadas enteramente en el músculo papilar del ventrículo izquierdo. Estas no tuvieron que ver con la dosis administrada. El autor explica estas lesiones por la reacción del perro con severa taquicardia en respuesta a una baja importante de la presión diastólica, aun a dosis bajas orales del medicamento. La deficiencia de oxígeno afecta particularmente al músculo papilar.

Los estudios de teratogenicidad en ratas y conejos hechos por Lehmann (64), reportaron una dosis máxima tolerable para uso perinatal de 1 mg/Kg. No se reportaron efectos teratogénicos con el uso del clinbuterol. A dosis excesivas encontró un incremento de la mortalidad en el periodo neonatal -- de los cachorros.

Merker (74) reportó un efecto secretolítico en epitelios de tráqueas de cobayo, y encontró un efecto selectivo probable de la droga en el -- --

sistema lisosomal.

Kopitar (58) estudió la farmacocinética de la droga en ratas. Después de una sola dosis intravenosa de 2 mg/Kg. de clinbuterol, el nivel en sangre cae precipitadamente durante los 10 primeros minutos post-administración, y a los 15 minutos hay un incremento de los niveles sanguíneos hasta un nivel máximo de 0.85 ug/ml. Después de una dosis oral de 2 mg/Kg., el nivel máximo sanguíneo obtenido fue de 0.5 ug/ml. a las 2 horas post administración. Se observó una eliminación bifásica de la droga, preferentemente por vía renal.

La farmacocinética del clinbuterol en conejos y perros fue reportada por Zimmer (117). Después de una sola dosis oral de 2.5 mg/Kg. de la droga se encontró un máximo nivel sanguíneo de 600 ng/ml en el conejo y 1250 - - ng/ml. en el perro, después de 2-3 horas de la administración. La absorción de la radioactividad fue rápida y casi completa. A las 9 horas después de la administración de la droga, se encontró la sangre libre de radioactividad. La eliminación fue por vía renal en más del 80% en el conejo y casi el 70% en el perro. En la orina recolectada de las 0-24 horas se encontró el 56% del compuesto efectivo administrado al conejo y 28% en el caso del perro.

Zimmer (116) estudió la farmacocinética del clinbuterol con voluntarios humanos. A seis individuos les dió una dosis oral de 20 ug. de la droga y se estudió la vida media del fármaco. Encontró los niveles máximos en plasma después de 2-3- horas de la administración. La eliminación fue en forma bifásica. La primera fase fue en una forma corta; se demostró una vida media de una hora. Una segunda fase larga tuvo una vida media de 34 - horas. La eliminación tuvo lugar preferentemente por el riñón: el 87% de la dosis administrada se obtuvo hasta 168 horas posterior a la administración. Se detectaron 5 metabolitos del clinbuterol en la orina.

MATERIAL Y METODOS

Criterios de inclusión.

Fueron incluidas mujeres con las siguientes condiciones: 1) contracciones uterinas dolorosas y regulares registradas mediante tocodinámometro, las cuales ocurrían por lo menos una cada 10 minutos con 30 segundos de duración o más; 2) edad gestacional mayor de 28 semanas, dividiéndose en dos grupos: el primero con embarazos de término y el segundo con embarazos ente 28 y 36 semanas, con fecha de última regla confiable.

Criterios de exclusión.

Aquellas pacientes que tuvieran contraindicaciones médicas y obstétricas para el uso de un beta-mimético fueron excluidas. Las contraindicaciones fueron: hipertiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, hipertensión arterial mayor de 150/90 mmHg., preeclampsia o eclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, producto muerto in útero o mal formado y corioamnioítis.

Objetivos de tratamiento.

1) En primer lugar, en pacientes con sufrimiento fetal agudo, utilizar un útero-inhibidor que mejorara las condiciones fetales hasta la resolución del embarazo; y 2) alargamiento del embarazo cuando menos hasta la semana 36, en pacientes con amenaza de parto pretérmino.

Régimen de tratamiento.

Dado que no se había establecido una dosis-respuesta del clibuterol como útero-inhibidor en pacientes obstétricas, se inició el uso de la droga en las pacientes con embarazo de término con dosis progresivamente mayores.



Durante la infusión de la droga se corroboró la actividad uterina mediante registro no invasivo por un periodo de 30 minutos; se registró en el mismo equipo frecuencia cardíaca fetal; se tomó temperatura, pulso y presión arterial materna por los métodos habituales cada 5 minutos. Mientras la infusión se realizaba se elaboró historia clínica completa y se evaluaron modificaciones cervicales utilizando el índice tocolítico. La paciente permaneció en posición semisentada y lateralizada durante el tratamiento.

Se inició la infusión de clinbuterol a dosis progresivamente mayores desde 10 microgramos intravenosos en 15 minutos hasta 60 microgramos en 30 minutos.

En las pacientes con embarazos pretérmino, se inició el tratamiento con dosis fijas de 60 microgramos y se continuó la droga por vía oral con una dosis de 40 microgramos cada 12 horas hasta el final de la semana 36.

Análisis de datos.

1) La dosis efectiva del clinbuterol se consideró al inhibirse el patrón de contractilidad uterina previamente establecido.

2) Se determinó el tiempo de respuesta calculando el promedio y su desviación estandar.

3) Se hizo un estudio de asociación entre el índice tocolítico y el alargamiento del embarazo mediante la determinación del coeficiente de correlación.

4) Se buscó la dependencia del alargamiento del embarazo en función de la edad gestacional en el momento de suministrar la droga, mediante una regresión lineal y determinación del coeficiente de correlación.

5) Se estudió la asociación entre el tiempo de respuesta al medicamento y el alargamiento del embarazo mediante el cálculo del coeficiente de correlación.

6) Mediante una prueba "t" de Student: a) se valoraron la contractilidad uterina antes del suministro del clinbuterol y después del uso del mismo; b) se comparó la frecuencia cardíaca fetal antes y después de la administración de la droga, tomando el valor máximo encontrado; c) se de terminó la variación de la frecuencia cardíaca materna antes y después de haber recibido el medicamento, tomando su valor máximo; d) se observó la variación de la presión arterial materna, tanto sistólica como diastólica.

5) Se hizo una valoración de los productos hasta el egreso hospitalario.

RESULTADOS

Se presentan en las tablas I y II los datos correspondientes a edad gestacional en el inicio del trabajo de parto, índice tocolítico, dosis del medicamento, tiempo de respuesta al mismo, días de alargamiento del embarazo, edad gestacional en el momento del parto, peso y condiciones de los productos al nacer.

1) Con relación a la dosis-respuesta del medicamento, en el primer grupo se observó que a dosis menores de 40 microgramos nunca hubo respuesta.

2) El tiempo medio de respuesta es igual a 33.42 mín. \pm 31.14 mín., con un rango de 0 a 90 mín. en el grupo global.

5) Se estudió la asociación entre el tiempo de respuesta al medicamento y el alargamiento del embarazo mediante el cálculo del coeficiente de correlación.

6) Mediante una prueba "t" de Student: a) se valoraron la contractilidad uterina antes del suministro del clinbuterol y después del uso del mismo; b) se comparó la frecuencia cardíaca fetal antes y después de la administración de la droga, tomando el valor máximo encontrado; c) se determinó la variación de la frecuencia cardíaca materna antes y después de haber recibido el medicamento, tomando su valor máximo; d) se observó la variación de la presión arterial materna, tanto sistólica como diastólica.

5) Se hizo una valoración de los productos hasta el egreso hospitalario.

RESULTADOS

Se presentan en las tablas I y II los datos correspondientes a edad gestacional en el inicio del trabajo de parto, índice tocolítico, dosis del medicamento, tiempo de respuesta al mismo, días de alargamiento del embarazo, edad gestacional en el momento del parto, peso y condiciones de los productos al nacer.

1) Con relación a la dosis-respuesta del medicamento, en el primer grupo se observó que a dosis menores de 40 microgramos nunca hubo respuesta.

2) El tiempo medio de respuesta es igual a 33.42 mín. \pm 31.14 mín., con un rango de 0 a 90 mín. en el grupo global.

Para el grupo de pacientes con embarazo pretérmino, el tiempo de respuestas fué de $40.77\text{mín.} \pm 36.33\text{mín.}$, con un rango de 9 a 90 minutos.

3) No existe una correlación significativa entre el índice tocolítico y el alargamiento del embarazo, aunque se observa una relación creciente entre ellos. ($r=0.41$ $p>.05$ $y=2x+6.11$)

GRÁFICA 1.

4) Existe una dependencia entre el alargamiento del embarazo y la edad gestacional en el momento del suministro del medicamento, observando que a mayor edad gestacional en el momento del inicio de la actividad uterina, es mayor el tiempo de prolongación del embarazo ($r=0.75$ $P<.05$ $Y=0.91X+ 5.46$)

GRÁFICA 2.

5) No se encontró asociación entre el tiempo de respuesta al medicamento y los días de alargamiento del embarazo. ($P>.05$)

6) La contractilidad uterina se ve disminuida significativamente -- después del uso del medicamento. ($t=3.59$ $P<.01$)

GRÁFICA 3.

7) La frecuencia cardíaca fetal se incrementó significativamente -- después de la droga. ($t=4.19$ $P<.001$).

GRÁFICA 4.

8) La frecuencia cardíaca materna se incrementó ligeramente sin ser estadísticamente significativa. ($t=1.98$ $P>.05$).

GRÁFICA 5.

9) La presión arterial materna tuvo también variaciones, disminuyendo tanto la sistólica como la diastólica, sin ser significativa estadísticamente la diastólica. (t sistólica= 2.16 $P<.05$ t diastólica = 1.63 $P>.05$)

GRÁFICA 5.

10) En el grupo que tenía sufrimiento fetal agudo, siete de los productos tuvieron Ápgar mayor de cinco en el primer minuto y de 7 a los cinco minutos. A dos de los productos no se les evaluó el Ápgar por ser transportados directamente a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

En el grupo de mujeres con embarazo pretérmino se incrementó la edad gestacional en promedio de 2.57 semanas \pm 1.93 semanas, permitiendo así tener mayor madurez y peso en los productos.

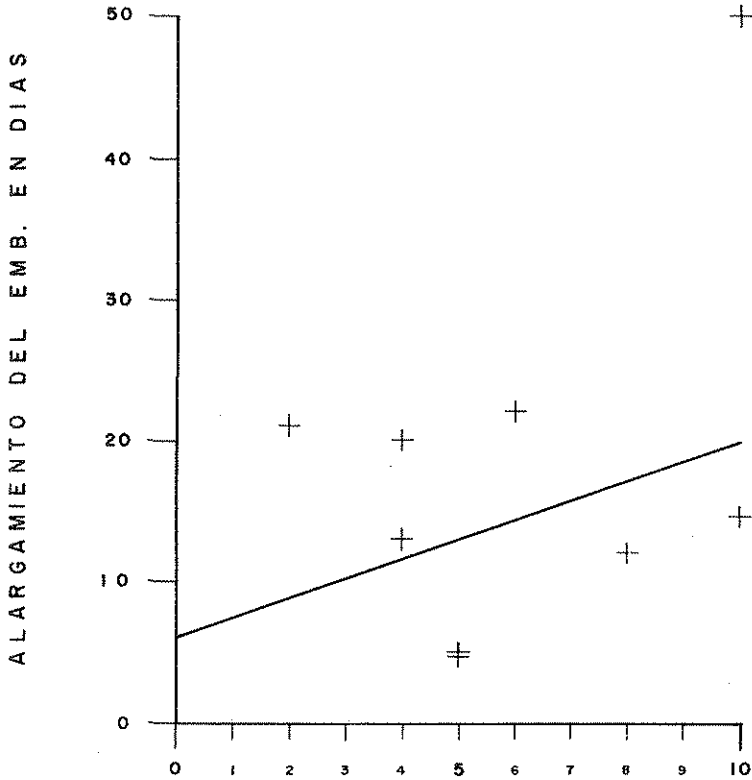
Los Ápgares fueron mayores de 7 en siete de los productos al primer minuto y relativamente bajos en los tres restantes (hubo un embarazo gemelar). El Ápgar a los 5 minutos fue igual o mayor de 6. Sólo un producto presentó S.I.R.I.

11) No se observó patología neonatal atribuible a la medicación.

GRUPO PRETERMINO

$r = 0.4120$

$P > .05$



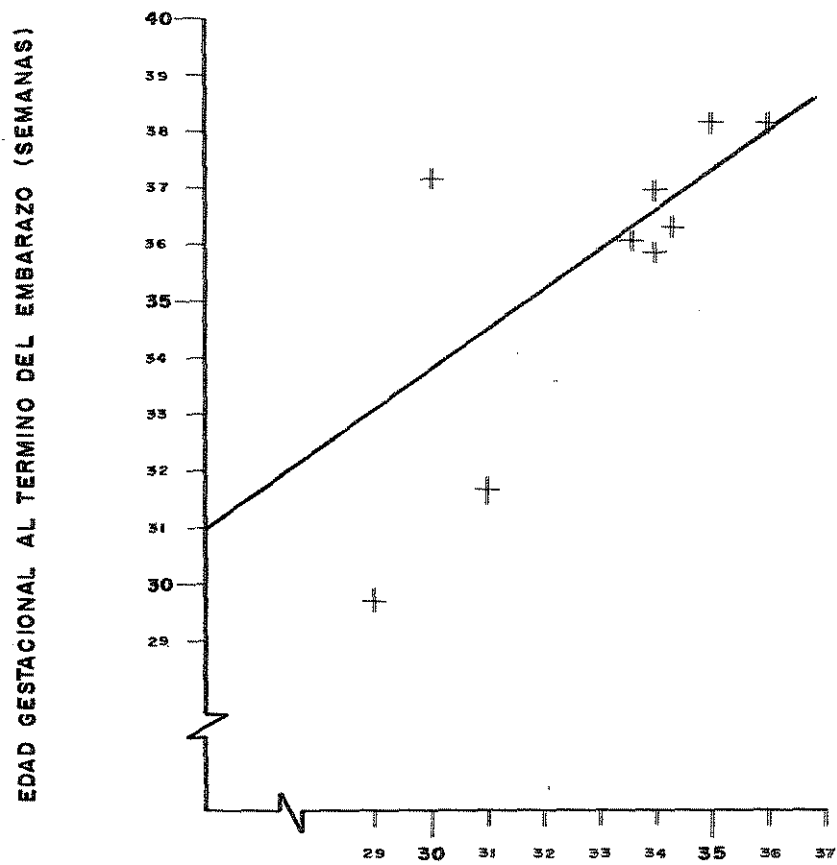
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE TOCOLITICO

GRAFICA Nº 1

PROLONGACION DEL EMBARAZO

r = 0.75
P < 0.05

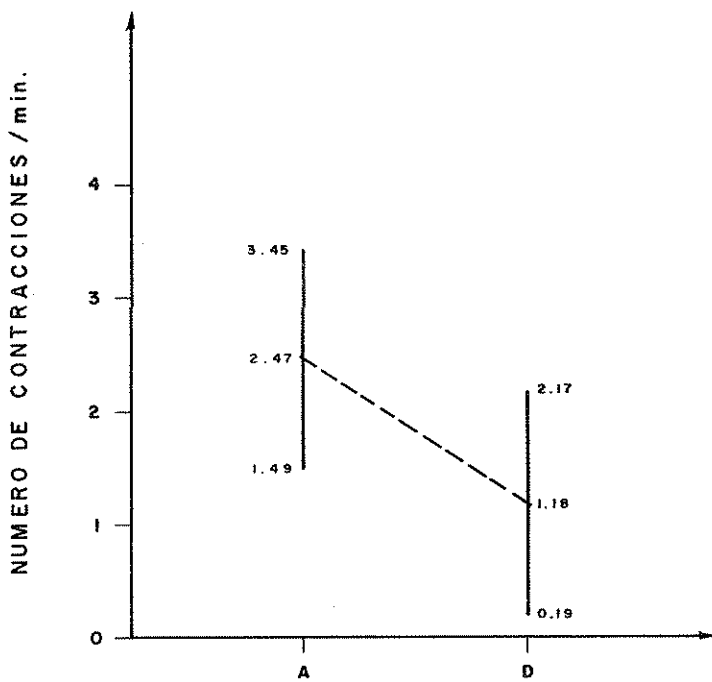


EDAD GESTACIONAL AL SUMINISTRAR CLINBUTEROL (SEMANAS)

GRAFICA Nº 2

CONTRACTILIDAD UTERINA

$P < .01$

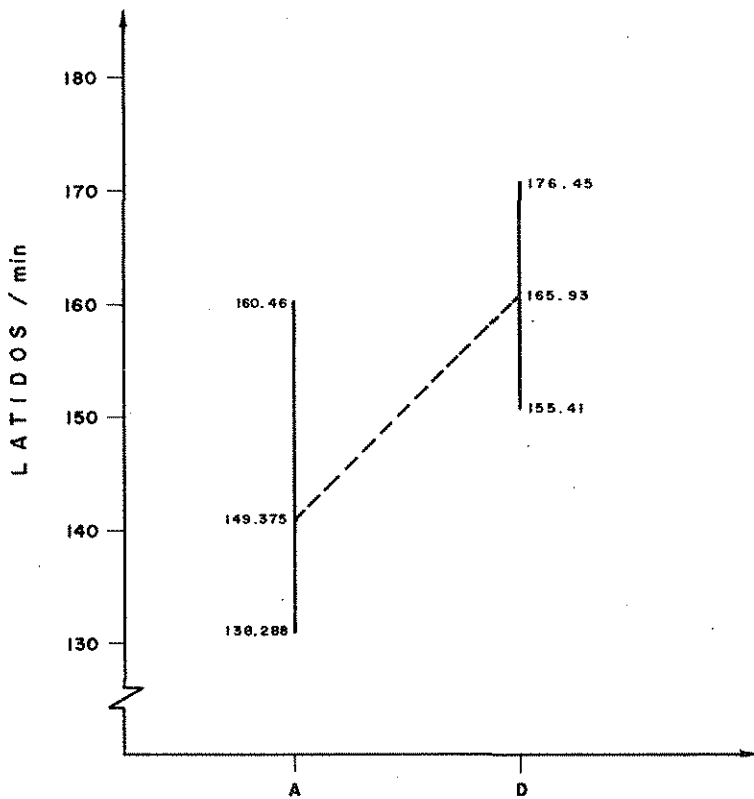


A = ANTES DEL TRATAMIENTO
D = DESPUES DE TRATAMIENTO

GRAFICA N° 3

FRECUENCIA CARDIACA FETAL

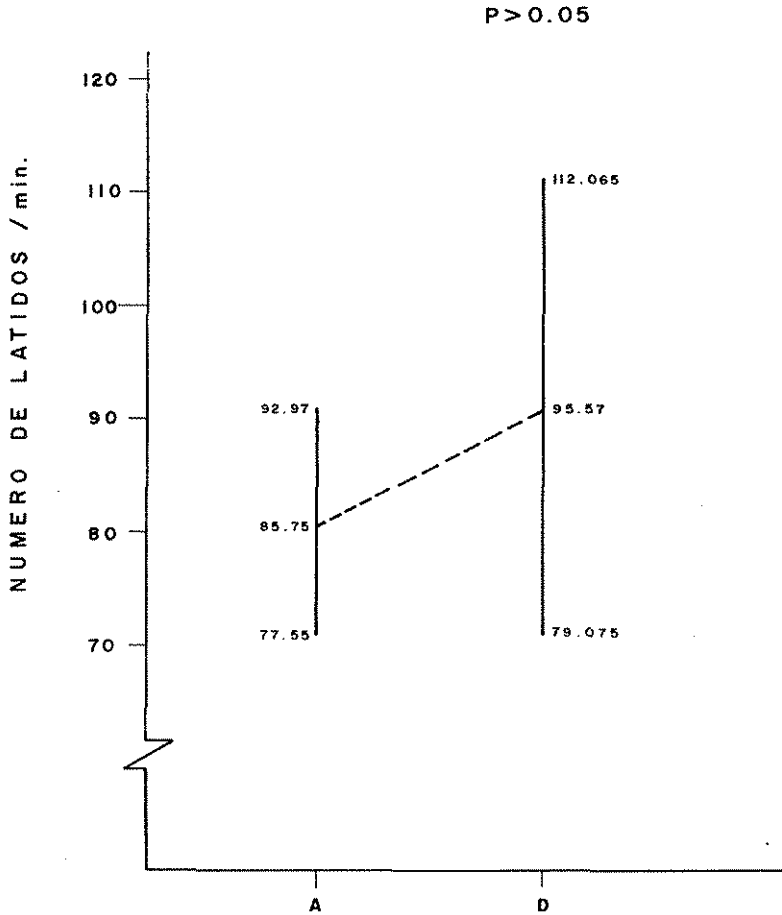
$P < .001$



A = ANTES DEL TRATAMIENTO
D = DESPUES DEL TRATAMIENTO

GRAFICA N° 4

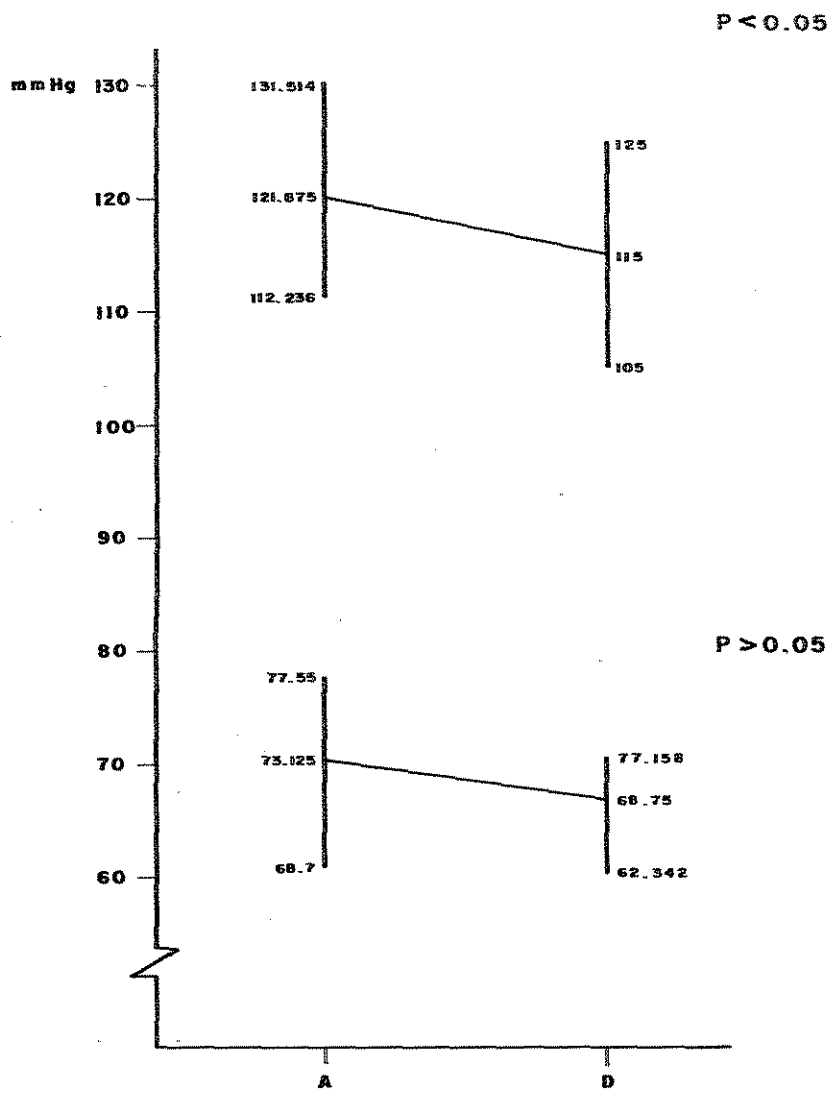
FRECUENCIA CARDIACA MATERNA



A = ANTES DEL TRATAMIENTO
D = DESPUES DEL TRATAMIENTO

GRAFICA Nº 5

PRESION ARTERIAL



A = ANTES DEL TRATAMIENTO
D = DESPUES DEL TRATAMIENTO

GRAFICA Nº 6

CONCLUSIONES

- 1).- La dosis respuesta efectiva es aproximadamente a 60 mcg.
- 2).- El tiempo de respuesta es de 40.77 minutos + 36.33 min. con un rango de 9 a 90 minutos para los embarazos de - pretérmino.
- 3).- No se encontró correlación entre el índice tocolítico y la prolongación del embarazo.
- 4).- La contractilidad uterina se ve disminuida significativamente después del uso de la droga.
- 5).- No se encontró patología materno-fetal atribuible a la droga.
- 6).- Se incrementó la edad gestacional 2.57 sem. \pm 1.93 sem. en pacientes con amenaza de parto pretérmino.

TABLA NO. 1

PIE.	EDAD GESTACIONAL	INDICE TOCOLITICO	DOSIS DEL CLINBUTEROL	RESPUESTA	APGAR
1	40 sem.	10	10 mcg.	no	8-9
2	40 sem.	10	15 mcg.	no	4-8
3	39.5 s.	10	20 mcg.	no	9-9
4	36.6 s.	10	20 mcg.	no	8-9
5	40 sem.	10	40 mcg.	sí	8-9
6	41 sem.	5	40 mcg.	sí	5-7
7	43 sem.	8	40 mcg.	sí	6-7
8	45 sem.	8	60 mcg.	no	---
9	42 sem.	10	60 mcg.	sí	---

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA NO. II

GRUPO DE PACIENTES CON EMBARAZO PRETERMINO

NO. Pte.	EDAD GESTAC.	INDICE TOCO.	DOSIS CLINEUT.	RESP.	ALARG. EMB.	EDAD GESTAC.	PESO APEGAR
1	35 sem.	6	60 mcg.	30 mín.	22 días	38.1/7s.	2800g. 7-9
2	34 sem.	2	60 mcg.	30 mín.	21 días	37 s.	2200g. 8-9
3	36 sem.	10	60 mcg.	84 mín.	15 días	38.1/7s.	2570g. 8-9
4	33.6 s.	8	60 mcg.	12 mín.	12 días	35.4/7s.	2230g. 8-9
5	29 sem.	5	60 mcg.	10 mín.	5 días	29.5/7s	1470g. 4-6
6	34 sem.	4	60 mcg.	90 mín.	13 días	35.6/7s.	3320g. 5-7
7	30 sem.	10	60 mcg.	9 mín.	50 días	37.1/7s.	2600g. 8-9
8	34.3 s.	4	60 mcg.	90 mín.	20 días	36.2/7s.	1940g. 8-9 2150g. 8-9
9	31 sem.	5	60 mcg.	12 mín.	5 días	31.5/7s.	1950g. 3-6

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abrahamsson, S. Bergstrom, S. and Samuelsson, B. : The absolute configuration of prostaglandin F 2-1 . Proc. Chem. Soc., 332, 1962.
- 2.- Ahlquist, R. P. : A study of the adrenotropic receptors, Am. J. - - Physiol. 153:586, 1948. Referido por Caritis y Cols. Am. J. Obstet. Gynecol. 133:566,1979.
- 3.- Aiken, J.M. : Aspirin and Indomethacin Prolong Parturition in Rats. Evidence that Prostaglandins Contribute to Expulsion of Foetus, Nature 240:21, 1972.
- 4.- Akerlund, M. Andersson , K. E. : Effects of Terbutaline on Human - Myometrial Activity and Endometrial Blood Flow, Obstet. Gynecol. - 47:529,1976.
- 5.- Alden, E.R., Mandelkorn, T., Woodrum, D.E., Wennberg, R.P., Parks, C.R., and Hodson , W.A. : Morbidity and Mortality of Infants Weighing Less than 1,000 grams in an Intensive Care Nursery, Pediatrics, 50:40, 1972.
- 6.- Andersson, K.E., Bengtsson, L.Ph., Gustafson, I., Ingemarsson, I. : The relaxing effect of terbutaline on the human uterus during term labor, Am. J. Obstet. Gynecol., 121:602, 1975.
- 7.- Andersson, K.E., Bengtsson, L.Ph., T. ; Terbutaline inhibition of - midtrimester uterine activity induced by prostaglandin F2 alfa and hypertonic saline, Br. J. Obstet. Gynecol. , 82:745, 1975.
- 8.- Arner, B., Bertler, A., Karlefors, T., Westling, H. ; 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.

- 9.- Arner, B., Bertler, A., Karlefors, T. and Westling, H., Bronchodilator effect of a new sympathomimetic B-receptor-stimulating agent, terbutaline, given subcutaneously to asthmatic patients. Acta med scand., - - suppl. 512:41,1970.
- 10.- Arner, B. A comparative clinical trial of different subcutaneous doses of terbutaline and orciprenaline in bronchial asthma, Acta med. scand. supp. 512, 45, 1970.
- 11.- Barden, T.P., Effect of ritodrine on human uterine motility and cardiovascular responses in term labor and the early postpartum state, - Am. J. Obstet. Gynecol 112:645, 1972.
- 12.- Bergstrom, S., Rynage, R., Samuelsson, E., and Sjoval, J. : The structure of prostaglandine E, F and F2, Acta Chem. Scand., 16:501-502, - 1962.
- 13.- Blouin, D., and Murray, M.A.F.: The effect of oral ritodrine on maternal and fetal carbohydrate metabolism, British J. Obstet. Gynecol. 83:711, 1976.
- 14.- Boog, G., Grohim, M.B. and Gandor, R.: Beta-mimetic drugs and possible prevention of respiratory distress syndrome, Br. J. Obstet. Gynecol. 82:285, 1975.
- 15.- Brazy, J.E., Pupkin, M.J.: Effects of maternal isoxsuprine administration on preterm infants, J. Pediatr. 94:444, 1979.
- 16.- Brenner, W.E., and Hendricks, C.H.: Effect of medroxyprogesterone acetate upon the duration and characteristics of human gestation -- and labor, Am. J. Obst. Gynecol. 83:1094, 1962.
- 17.- Caritis, S.N., Edolstone, D.L., Mueller-Haubach, E. : Pharmacologic inhibition of preterm labor, Am. J. Obstetri. Gynecol. 133:557,1979.

- 18.- Caritis, S.N, Carson, D. Greebon, D., McCormick, M., Edelstone, D.I., and Mueller-Heubach, E.: A comparison of terbutaline and ethanol in the treatment of preterm labor, Am. J. Obstet. Gynecol. 142:183, 1982.
- 19.- Carlstrom, S. and Westling, H.: Metabolic, circulatory and respiratory effects of a new aympathomimetic B receptor-stimulating agent, terbutaline, compared with those of orciprenaline, Acta Med. Scand. Suppl. 512:33, 1970.
- 20.- Clifford, S.H.: High risk pregnancy-prevention of prematurity, the si nequa-non for the reduction of mental retardation and other neurologi cal disorders, New Eng. J. Med. 271:243, 1964.
- 21.- Collins, F. and Turner, G.: Maternal effects of regular salicylate — ingestions in pregnancy, Lancet 2:335, 1975.
- 22.- Cotton, D.B., Strassner, H.T., Lipson, L.G. and Goldstein, D.A.: The effects of terbutaline on acid base, serum electrolytes, and glucose homeostasis during the management of preterm labor, Am. J. Obstet. Gynecol. 141:617,1981.
- 23.- Coutinho, E.M., Bomfin de Sousa, M., Wilson, K.H. and Landesman, R.: Inhibitory action of a new sympathomimetic amine (DU-21220) on the nongravid uterus, Am. J. Obstet. Gynecol. 104:1053, 1969.
- 24.- Csapo, A.I. and Herczeg, J.: Arrest of premature labor by isoxsuprine, Am. J. Obstet. Gynecol. 129:482, 1977.
- 25.- Das, R.K. Isoxsuprine in premature labor, J. Obstet. Gynecol. India 19:1076, 1965.
- 26.- Davies, Pamela A.: Outlook for the low birthweight baby - then and now, Archives Disease and Childhood 51: 817, 1976.

- 27.- Fglinton, G., Raphael, R.A., Smith, G.N., Mall, W.J., and Pickles, U.R.: The isolation and identification of two smooth muscle stimulants from menstrual fluid, *Nature, London*, 200:960, 993-995, 1963.
- 28.- Engelhardt, G.: Pharmakologischen wirkungs profil von NAB 365 (clenbuterol), einem neuen broncholytikum mit einer selektiven wirkung - auf die adrenergen B2 rezeptoren, *Arzneim-Forsch (Drug Res)* 26, Nr. 7a, 1976.
- 29.- Euler, V.S. Von: A depressor substance in the vesicular gland, *J. - physiol. Lond.* 84:24, 1935.
- 30.- Fawcett, A.W. and Gluck, L.: Síndrome de dificultad respiratoria en la criatura muy pequeña. El neonato diminuto. *Clínicas de Perinatología*, 409-419, sep. 1977.
- 31.- Fedrick, J. and Anderson, A.B.M.: Factors associated with spontaneous pre-term birth. *Br J. Obstet. Gynecol.* 83:342-350, 1976.
- 32.- Flower, R.J.: Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis, *Pharm. rev.* 26:33, 1974.
- 33.- Fuchs, F. and Stakemann, G.: Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 79:172, - - Jan., 1960.
- 34.- Fuchs, F. Effect of alcohol on threatened premature labor, *Am. J. - Obstet. Gynecol.* 99:627, 1967.
- 35.- Fuchs, F.: Prevention of prematurity, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126: 809, 1976.
- 36.- Fuchs, A.R. and Wagner, G. Effect of alcohol on the release of oxytocin, *Nature* 198:92, 1963.
- 37.- Fuchs, A.R. The inhibitory effect of ethanol on the release of oxytocin during parturition in the rabbit, *J. Endocrinal* 35:125, 1966.

- 38.- Garfield, R.E., Rabideau, S., Challis, J.R.G., Daniell, E.E.: Ultra-structural basis for maintenance and termination of pregnancy, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 133:308, 1979.
- 39.- Gibbens, G.I.D., and Chard, T.: Observations on maternal oxytocin release during human labor and the effect of intravenous alcohol administration, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126:243, 1976.
- 40.- González partida, F.: Epidemiología de la prematuréz. Tesis de postgrado. C.H. 26 de Noviembre. ISSSTE. 1978.
- 41.- Goodlin, R.C.: Orgasm and premature labour (letter), *Lancet*, Sept. 20, 646, 1969.
- 42.- Gordon, R.R.: Premature baby statistics, *BR. Med. J* 1:1313-1315, 1977.
- 43.- Graff, G.: Failure to prevent premature labor with ethanol, *Am. J. - - Obst. Gynecol.* 110:878, 1971.
- 44.- Hack, M., Fanaroff, A.A., Klaus, M.H., Mendelawitz, B.D. and Nerkatz, I.R.: Neonatal respiratory distress following elective delivery. A preventable disease? *Am J. Obst. Gynecol.* 126:43, 1976.
- 45.- Hall, D.G., McGaughey, H.S., Corey, E.L., and Thornton, Jr., W.N., The effects of magnesium therapy on the duration of labor, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 78:27, 1959.
46. Hendricks, C.H., Cibils, L.A., pose, S.V., and Eskes, T.K.A.: The pharmacologic control of excessive uterine activity with isoxsuprine *Am. J. Obstet. Gynecol.* 82:1064, 1961.
- 47.- Ingenorsson, I.: Effect of terbutaline on premature labor, *Am. J - - Obstet. Gynecol.* 125:520, 1976.
- 48.- Ingenorsson, I., Westgren, M., Lindberg, C., Anren, B., Lundquist, I. and Carlsson, C.: Single injections of terbutaline in term labor: Placental transfer and effects on maternal and fetal carbohydrate - metabolism, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 139:697, 1981.

- 49.- Johnson, J.W.C. and Dubin, N.H.: Prevención del parto prematuro, Clínicas Obstétricas y Ginecológicas, México, Nueva Editorial Interamericana, 49-70, 1980.
- 50.- Idanpaan-Heikkila, J., Jouppila, P., Akerblom, H., Isoaho, R., Kauppila, E., and Koivisto, M.: Elimination and metabolic effects of ethanol in mother, fetus, and newborn infant, Am. J. Obstet. Gynecol. 112: 387, 1972.
- 51.- Jurado, G.E., Valencia, S.G. y Alvarez de los Cobos, J.: Crecimiento y desarrollo en el niño prematuro. El crecimiento en el primer año de vida evaluado en el rayado de Wetzel modificado por Rueda-Williamson, Bol. Med. Hosp. Infant. Méx. 22:551, 1965.
- 52.- Jurado García: Epidemiología de la prematurz, Bol. Med. Hosp. Infant. Méx. XXXIV:105, 1967.
- 53.- Karim, S.M.M. and Devlin, J.J.: Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labour, J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth. 74: 230, 1967.
- 54.- Karim, S.M.; Appearance of prostaglandin F2 alfa in human blood during labour, Brit. Med. J., 4:618, 1968.
- 55.- Karim, S. M. M. and Filshie, G.M., Therapeutic abortion using prostaglandin F2 alfa, Lancet, i, 157. 1970.
- 56.- Katz, M., Robertson, P.A., Creasy, R.K.: Cardiovascular complications associated with terbutaline treatment for preterm labor, Am. J. Obstet Gynecol. 139:605, 1981.
- 57.- Kopitar, Z., Zimmer, A., Ballas, B., Bucheler, A., Koschke, S. y Korpa, H.E. : Vergleich des pharmakokinetischer profils von clenbuterol bei ratte und hund wahrend toxikologischer untersuchungen, Arzneimittel (Drug Research) 26, Nr. 7 a , 1976.

- 58.- Kopitar, Z., Zimmer, A., Binder, E., Foldennauer, K., Heinz, V., Kaschke, S. y Schmaus, H. : Pharmakokinetik und Metabolitenmuster von -- Clenbuterol bei der ratte, *Arzneim-Forsch. (Drug Res.)* 26, Nr. 7a , 1976.
- 59.- Kurzrok, R., and Lieb, C.C.: Biochemical studies of human semen. II. the action of semen on the human uterus, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 28:266, 1930. Referido por Curtis-Prior, P.B. : Prostaglandins An -- Introduction to their Biochemistry, Physiology and Pharmacology. Amsterdam, North-Holland Publishing Company, pag. No 1. 1976.
- 60.- Kwang-Sun, Lee: Determinats of the neonatal mortality, *Am. J. Dis. Child* 130:842, 1976.
- 61.- Landesman, R. and Wilson, K.H.: The relaxant effect of diazoxide on isolated gravid and nongravid human myometrium, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 101:120,
- 62.- Lands, A.M., Ludveno, F.P., and Buzzo, H.J.: Differentiation of receptors responsive to isoproterenol, *Life Sci.* 6:2241, 1967, referido por Caritis et al, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 133:566, 1979.
- 63.- Laurensen, N.H.: Inhibition of premature labor: A Multicenter comparison of ritodrine and ethanol, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 127:837, 1977.
- 64.- Lehmann, H.: Reproduktionstoxikologische untersuchungen mit clenbuterol (NA 365), *Arzneim Forsch (Drug Res.)* 26, Nr. 7a. 1976.
- 65.- Lowenberg, E., Escobedo, F., Trejo, O., Violante, M., y Ruiz, G.: Tratamiento de la amenaza de parto con fenoterol, *AMEPAC*, 21, 1981.
- 67.- Lozano G., C.H., Galindo, P.J., Pezzotti y Rentería, M.A. y Lowenberg F., E., *Ginec. Obstet. Mex.* 48:103, 1980.
- 68.- Lubchenco, L., Nausemas, C.H., Dressler, M., and Body, E.: Intrauterine growth as estimated from Libeborn birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation, *Pediatrics* 32:793, 1963.

- 69.- MacDonald, P.C., Schultz, F.M., Duenhoelter, J.H., Gant, N.F., - - Jimenez, J.M., Pritchard, J.A., Porter, J.C. and Johnston, J.M.: Initiation of human parturition: I. Mechanism of action of arachidonic acid, *Obstet. Gynecol.* 44:629, 1974.
- 70.- Manchester, D., Margolis, H.S. and Sheldon, R.E.: Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary -- hypertension of the newborn, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126:467, 1976.
- 71.- Mann, L.I., Bhakthavathsalan, A., Liu, M. and Makowski, P.: Placental transport of alcohol and its effect on maternal and fetal acid-base balance, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 122:837, 1975.
- 72.- Mantall, C.D. and Liggins, G.C.: The effect of ethanol on the myometrial response to oxytocin in women at term, *Br. J. Obstet. Gynecol.* 77:976, 1970.
- 73.- Marriage, K.J. and Davies, P.: Neurological sequelae in children surviving mechanical ventilation in the neonatal period, *Archives Dis. Child.* 52:176-182, 1977.
- 74.- Merker, H.-J.: Elektronenmikroskopische untersuchungen des trachealepithels von meerschweinchen nach gaben von NAB 365 (clenbuterol), *Arzneim-Forsch (Drug Res.)* 26, Nr. 7a. 1976.
- 75.- Miller, F.C.: Effects of ritodrine hydrochloride on uterine activity and the cardiovascular system in toxemic patients, *Obstet. Gynecol.* 47:50, 1976.
- 76.- Hochissi, K.S. and Murray, C.P.: The function of prostaglandins in reproduction, *Obstet. and Gynecol. Surv.* 25:281, 1970.
- 77.- Biebyl, J.R., Blake, D.A., Burnett, L.S. and King, T.M.: The influence of aspirin on the course of induced midtrimester abortion, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124, 637, 1976.

- 78.- Niebyl, J.R., Blake, D.A., Johnson, J.W.C., King, T.M.: Pharmacologic -- inhibition of premature labor, *Obstet. and Gynecol. Surv.* 33:507, 1978.
- 79.- Niebyl, J.R. and Johnson, J.W.C.: Inhibición del parto prematuro. *Clínicas Obstet. y Gynecol. de Norteamérica* 1:111, 1980.
- 80.- Niebyl, J.R. Blake, D.A., White, R.D., Kumor, K.M., Dubin, N.H., Robinson, J.C. and Egner, P.G.: The inhibition of premature labor with indomethacin, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 136:1014, 1980.
- 81.- Nochimson, D.J., Riffel, H.D., Yeh, S.-Y., Kreitzer, M.E., Paul, R.H. and Hon, E.H.: The effects of ritodrine hydrochloride on uterine activity and the cardiovascular system, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118:523, -- 1974.
- 82.- Noriega, G. y Alvarez, C.; Profilaxis y manejo del parto prematuro, VII Congreso Mex. de Gineco. y Obstet. III:385, 1978.
- 83.- Novy, M.J., Cook, M.J. and Manaugh, L.: Indomethacin block of normal -- onset of parturition in primates, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118:412, 1974.
- 84.- Nuwayhid, B.S., Cabolum, M.T., Lieb, S.M., Zuggib, N., Brinkman, C.R., Tabsh, K.M. and Assali, M.S.: Hemodynamic effects of isoxsuprine and -- terbutaline in pregnant and nonpregnant sheep, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 137:25, 1980.
- 85.- Persson, H. and Olsson, T.: Some pharmacological properties of terbutaline (INN), 1-(3,5.-dihydroxyphenyl) - 2-(T-Butylamino)-Ethanol. A new sympathomimetic B-receptor-stimulating agent, *Acta Med. Scand. Suppl.* - 512:11, 1970.
- 86.- Persson, H., Johnson, B.: A dual preparation technique for studying -- the differentiation of the effect of sympathomimetic agents on heart -- and tracheal muscle, *Acta Med. Scand. Suppl.* 512:21, 1970.

- 87.- PETERS, W.F.: Twin pregnancy, *Obstet. Gynecol.* 42:795, 1973.
- 88.- RANGOL A., C.F.: Mortalidad perinatal en el C.H. 20 de Noviembre durante el año 1971, Tesis de posgrado, C.H. 20 de Noviembre, ISSSTE, 1971.
- 89.- Roth-Brandel, V., Bygdeman, M., Wikquist, N., and Bergstrom, S., in - *Lancet*, I:190, 1970.
- 90.- Rucker, M.P.: The action of adrenalin on the pregnant human uterus, - *South Med. J.* 18:412, 1925, referred to by Caritis et al, *Am. J.* - *Obstet. Gynecol.* 133:557, 1979.
- 91.- Rush, R.W.: Contribution of preterm delivery to perinatal mortality, *Br. Med. J.* 2:965-968, 1976.
- 92.- Sanner, J.H.: Substances that inhibit the actions of prostaglandins, *Arch. Intern. Med.* 133:133, 1974.
- 93.- Schmidt, E., Bohning, W. y Schwarz, W.: Anstieg der creatinkinaseaktivität im serum bei peroraler gabe eines B2- mimetischen broncholytikums (NAB 365), *Arzneim- Forsch (Drug Res.)* 26. Nr. 7a, 1976.
- 94.- Shapiro, S., Siskind, V., Monson, R.R., Heinonen, O.P., Kaufman, D.W. and Slone, D.: Perinatal mortality and birthweight in relation to aspirin taken during pregnancy, *Lancet* 1:1375, 1976.
- 95.- Sharpe, G.L., Krous, H. and Altshuler, G.: Perinatal use of indomethacin, *Lancet* 2:87, 1977.
- 96.- Sharpe, G., Krous, H. and Altshuler, G.: Perinatal use of indomethacin (letter), *Lancet*, p. 87, July 9, 1977.
- 97.- Feingold, D.S. and Parris, E.E.: Relative importance of parathyroid hormone and thyrocalcitonin in calcium homeostasis, *Lancet* 278:663, 1973.
- 98.- Spearing, G.: Alcohol, indomethacin and salbuterol, *Obstet. Gynecol.* 53:171, 1979.

- 99.- Stander, R.W., Borden, T.P., Thompson, J.F., Pugh, W.R. and Werts, --
C.E.: Fetal cardiac effects of maternal isoxsuprine infusion, Am. J.
Obstet. Gynecol. 89:792, 1964.
- 100.- Steel, J. and Parboosingh, J.: Insulin requirements in pregnant dia-
betics with premature labour controlled by ritodrine, Br. Med. J., -
p. 880, 2 April, 1977.
- 101.- Steer, C.M. and Petrie, R.H.: A comparison of magnesium sulfate and
alcohol for the prevention of premature labor, Am. J. Obstet. Gynecol.
129:1, 1977.
- 102.- Steer, M.L., Atlas, D and Levitzki, A.: Inter-relations between B
adrenergic receptors, adenylate cyclase and calcium, New Eng. J. Med.
292:409, 1975.
- 103.- Steiner, M. and Pomerance, W.: Studies on prematurity II: Influence
of fetal maturity on fatality rate, Pediatrics 6:872, 1950.
- 104.- Stone, S.R. and Pritchard, J.A.: Effect of maternally administered -
magnesium sulfate on the neonate, Obstet. Gynecol. 35:574, 1970.
- 105.- Tatum, H.J., Schmidt, F.H. and Jain, A.K.: Management and outcome of
pregnancies associated with the Copper T intrauterine contraceptive -
device, Am. J. Obstet. Gynecol. 126:869, 1976.
- 106.- Thomas, D.J.B. and Dove, A.F. and Alberti, K.C.M.M.: Metabolic effects
of salbutamo infusion during premature labour, Br. J. Obstet. Gynecol.
84:497-499, 1977.
- 107.- Tudehope, D.I. and Sinclair, J.C.: Birth weight, gestational age, and
neonatal risk in Neonatal-Perinatal Medicine, St. Louis, C.V. Mosby --
Co., 1977, 116-127.
- 108.- Turner, G. and Collins, E.: Fetal effects of regular salicylate inges-
tion in pregnancy, Lancet 2:338, 1975.



- 109.- Ueberberg, H., Bauer, M., Eckenfels, A., Lehmann, H., Pappritz, G. y Serhedija, R.: Tierexperimentelle untersuchungen zur vortraglichkeit von NAB 365 (clenbuterol), *Arzneim-Forsch (Drug Res.)* 26, Nr. 7a, 1976.
- 110.- Vargas García, C.: Terbutalina, un nuevo útero-inhibidor, *Ginecol. y Obstet. de Méx.* 36:35, 1974.
- 111.- Wacker, W.E.C. and Parisi, A.F.: Magnesium metabolism, *New Eng. J. Med.* 278:658, 1968.
- 112.- Wallace, R.L., Caldwell, D.L., Ansbacher, R. and Otterson, W.N.: Inhibition of premature labor by terbutaline, *Obstet, Gynecol.* 51:387, 1978.
- 113.- Wegman, M.E.: Annual summary of vital statistics-1974, *Pediatrics* 56: 960, 1975.
- 114.- Wesselius De Casparis, A., Thiery, M., Yo Le Sian, A., Baumgarten, K., Brosens, I., Gamisans, O., Stolk, J.G. and Vivier, W.: Results of double-blind, multicentre study with ritodrine in premature labour, *Br. Med. J.* 3:144-147, 1971.
- 115.- Yerushalmy, J. The classification of infants by birth weight and gestational age, *J. Pediatr.* 71:164, 1967.
- 116.- Zimmer, A. y Bucheler, A.: Einmalapplikation, mehrfachenapplikation und metabolitenmuster von clenbuterol beim menschen, *Arzneim-Forsch (Drug Res)* 26, Nr. 7a, 1976.
- 117.- Zimmer, A., Bucheler, A., y Kaschke, S., Pharmakokinetik und metabolitenmuster von clenbuterol beim kaninchen und, *Arzneim-Forsch (Drug-Res.)* 26, Nr. 7a. 1976.
- 118.- Zlatnik, F.J. and Fuchs, F.: A controlled study of ethanol in threatened premature labor, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112:610, 1972.

- 119.- Zlatnik, F.J.: The applicability of labor inhibition to the problem of prematurity, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113:704, 1972.
- 120.- Zuckerman, H., Reiss, U. and Rubinstein, I: Inhibition of human premature labor by indomethacin, *Obstet. Gynecol.* 44:787, 1974.