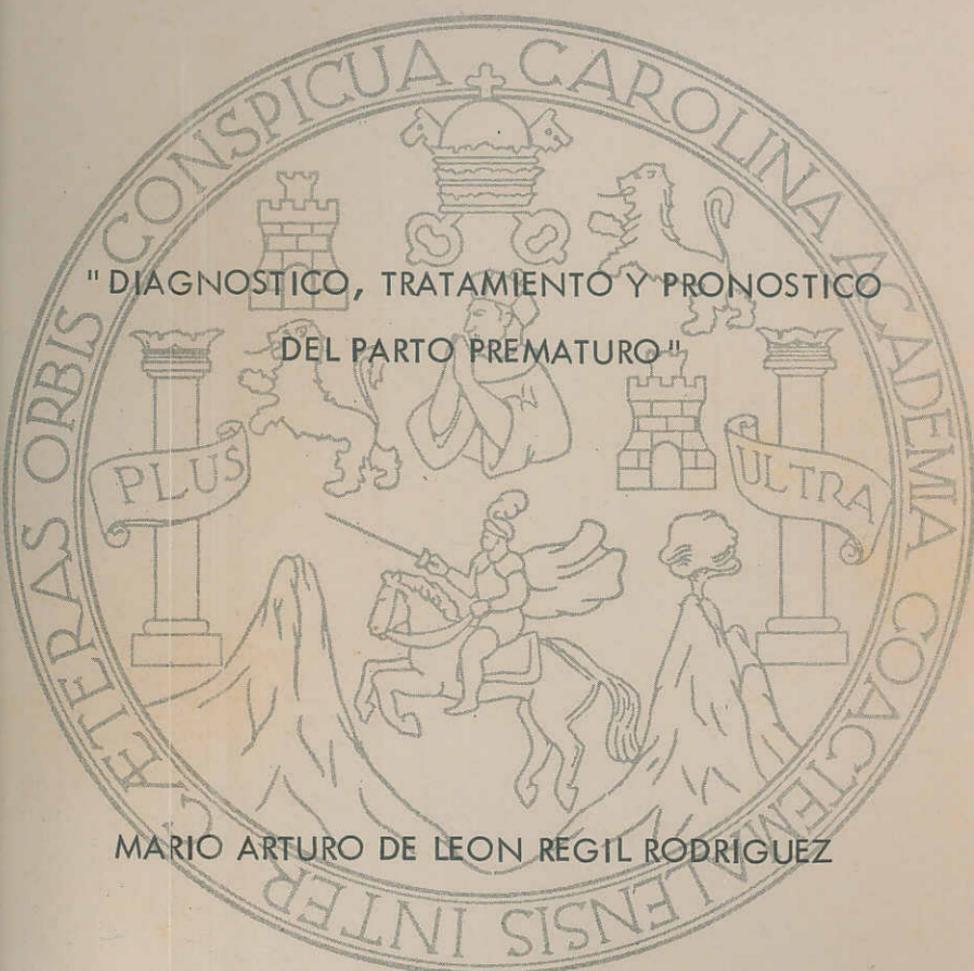


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the Universidad de San Carlos de Guatemala is a large circular emblem. It features a central figure of a man in a long robe, possibly a scholar or saint, with his hands clasped in prayer. Above him is a crown with a cross on top. To the left and right are castles and a lion rampant. Below the central figure is a knight on horseback, holding a sword. The entire scene is flanked by two columns with banners that read "PLUS" and "ULTRA". The outer ring of the seal contains the Latin text "LETTERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COAGTEMALENSIS INTER".

"DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y PRONOSTICO  
DEL PARTO PREMATURO"

MARIO ARTURO DE LEON REGIL RODRIGUEZ

GUATEMALA, ABRIL DE 1980

# INDICE

- 1.- Introducción
- 2.- Objetivos
- 3.- Justificación
- 4.- Antecedentes
- 5.- Material y Métodos
- 6.- Consideraciones Generales
  - a.- Definiciones
  - b.- Etiología
  - c.- Incidencia
  - d.- Fetos Pequeños en Términos de edad gestacional
  - e.- Desventajas fisiológicas que tienen los prematuros con respecto al recién nacido normal
  - f.- Desarrollo mental del Prematuro
  - g.- Enfermedades en los prematuros
  - h.- Diagnóstico
  - i.- Tratamiento
  - j.- Pronóstico
- 7.- Conclusiones
- 8.- Recomendaciones
- 9.- Bibliografía

TITULO:

" DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y PRONOSTICO  
DEL PARTO PREMATURO "

REVISOR:

Doctor, Rodolfo González Laylle

ASESOR:

Doctor, Carlos Soto Vásquez

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

Como un requisito indispensable previo a optar al Título de Médico y Cirujano, la Facultad de Ciencias Médicas propuso el desarrollo de un trabajo de investigación con fines de docencia y aprendizaje para el futuro médico.

Creando que esta investigación conlleva al estudiante a interesarse más en problemas existentes en la comunidad y la vida cotidiana. Así pues estando consciente de los problemas que pueden acechar a la población en general, pensé necesario desarrollar un tema que a mi criterio es de suma importancia por la gran incidencia de morbi-mortalidad perinatal existente.

Así pues esta Tesis tratará sobre el Diagnóstico y el manejo del parto prematuro tratando de dar a conocer las etiologías mas frecuentes, la recuperación del neonato y su pronóstico.

## OBJETIVOS

### GENERAL:

Efectuar una revisión bibliográfica acerca de los conceptos actuales para el manejo del trabajo de parto prematuro.

### ESPECIFICOS:

- a) Conocer la etiología más frecuente del parto prematuro.
- b) Conocer la sintomatología clínica de la amenaza y trabajo de parto prematuro.
- c) Conocer el régimen terapéutico a usarse en parto prematuro.
- d) Dar a conocer el pronóstico del neonato pre-término.

## JUSTIFICACION

Debido a que no existe actualmente un criterio establecido acerca del manejo del parto prematuro, y que en la actualidad cada médico efectúa el tratamiento de acuerdo a su propia experiencia y conocimiento, se hace necesaria la unificación de criterios y la elaboración de normas adecuadas para el manejo del trabajo de parto prematuro.

Dichas normas pueden emplearse también para estudios prospectivos lo que beneficiará a la paciente con trabajo prematuro de parto y reducirá de esta manera la mortalidad perinatal que actualmente existe como consecuencia de la premadurez.

## ANTECEDENTES

A pesar de los adelantos en la investigación médica y muy en especial en el capítulo relacionado con el tratamiento de parto prematuro actualmente en nuestro medio solamente se cuenta con un tipo de información impresa sobre el parto prematuro y sus posibles soluciones, estudio elaborado por la Doctora, Luz Marina Tello, motivo por el cual creo conveniente en esta oportunidad hacer una referencia escrita sobre estudios efectuados en otros países a manera de que por medio de estas investigaciones se pueda dar un tratamiento adecuado sobre este aspecto en Guatemala.

En el año de 1963, el Dr. Oscar Figueroa Z. realizó una investigación en la que trató de encontrar la probable etiología y la profilaxis del parto prematuro, sin llegar a considerar un tratamiento específico para el mismo. (8)

En el año de 1966, Richard W. Stander, en EEUU, publicó un trabajo que se titula "La Inhibición del Miometrio humano por acción de las fenolaminas", y observó que la isoxuprina producía un efecto inhibitorio en la actividad espontánea del útero humano grávido; además asumió que la isoxuprina producía este efecto inhibitorio, ya que por ser un fármaco simpático-mimético producía una estimulación B-adrenérgica receptora local provocando así una relajación del útero. A veces produce efectos secundarios desagradables, entre ellos: Nerviosismo, náuseas, vómitos, taquicardia materna y fetal, y una hipotensión de grado variable a nivel del músculo liso vascular la cual fue supuesta por la estimulación del receptor B-adrenérgico, creyéndose posible la existencia de otro mecanismo para la inhibición miometrial, sugiriéndose teóricamente la producción de bloqueadores B-adrenérgicos a nivel vascular para prevenir de esta forma la

vasodilatación e hipotensión mientras la isoxuprina mantiene una inhibición miometrial. (21)

En 1967, Martín Pinto efectuó un estudio en pacientes en período de parto para determinar el efecto del Estradiol-17B y observó que el grupo de pacientes al que se les administró el fármaco tuvieron un parto más rápido que el grupo control, deduciendo que el estradiol aumenta la contractilidad uterina y la madurez del cérvix pudiendo emplearse para la inducción del parto cuando el feto se encuentre vivo. (15)

En el año de 1968, el Dr. Guillermo Guevara-Rubio publicó un artículo sobre "Acción de la Orciprenalina (Alupent) sobre la contractilidad Uterina", seleccionando pacientes en el tercer trimestre del embarazo, a quienes se les practicó registro continuo de la presión amniótica y de las frecuencias cardíaca materna y fetal, observándose disminución del tono e inhibición de la contractilidad uterina sin que hubieren efectos nocivos para la madre y el feto detectándose únicamente una leve taquicardia materna y fetal con recién nacidos que tuvieron un apgar alto. (9)

En el año de 1970, el Dr. Charles H. Hendricks en Ohio EEUU, publicó un artículo sobre "Empleo de isoxuprina para detener el parto prematuro" y concluyó diciendo que la isoxuprina es un medicamento semejante a la adrenalina y por lo tanto es útil para dominar la actividad uterina excesiva a partir de la segunda mitad de la gestación en la mujer, siempre y cuando las membranas permanecieran intactas y no se presentara hemorragia importante; cuanto mayor sea la dilatación cervical, tanto menor será la posibilidad de detener el parto prematuro. En términos generales, no cabe esperar que se detenga el parto si la dilatación excede de cinco cm. Entre los efectos secundarios que produjo el fármaco a las pacientes a quienes se les administró fue-

ron: Somnolencia, cefalalgias frontales benignas, náuseas y sudación pasajera. (10).

En ese mismo año Robert Landesman y colaboradores publicaron en New York "Efecto relajante del Diazóxido en el Miometrio humano grávido", empleando para este estudio a 18 pacientes a quienes se les aplicó intramuscularmente el fármaco para determinar las propiedades relajantes en el útero humano grávido. El diazóxido es un derivado de los diuréticos de la benzotiadizida (tiazida) y su mecanismo de acción es a nivel del músculo liso, produciendo en ese una relajación y a la vez es empleado como agente antihipertensivo, no sólo por su efecto diurético sino también porque posee una actividad vascular específica la cual es mínima en pacientes normotensas; en resumen concluyen diciendo que en las pruebas iniciales el útero grávido indica que el diazóxido provoca interrupción de la contractilidad miometrial en el parto normal y que únicamente produce una leve taquicardia materna (11).

En el año de 1971, Coutinho y Vieira López efectuaron un estudio con aminofilina y observaron una depreción de la actividad uterina con reducción en la frecuencia y amplitud de las contracciones, pero estos efectos únicamente duraron el tiempo que se administró dicha droga, sin observarse cambios significativos en el pulso y en la presión arterial. (4)

En el año de 1974, J. Novy Miles y colaboradores efectuaron un estudio sobre "El bloqueo normal del principio del parto por indometacina", indicando que las prostaglandinas son potentes sustancias útero-tónicas las cuales pueden ser usadas como abortivos y para inducir el parto a término. Las fluctuaciones dramáticas en sangre de las concentraciones de prostaglandinas F2alfa durante el parto espontáneo en la mujer sugieren que estas también son importantes reguladores intrínsecos de la activi-

dad del miometrio, es por ello que los autores emplearon para su estudio la indometacina como relajante uterino y como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas para prolongar el parto en monos. (14)

En ese mismo año el Dr. Henryk Zuckerman de Afula, Israel efectuó también un estudio "Inhibición del parto prematuro en humanos por indometacina", en donde efectuaron un sin número de estudios experimentales los cuales mostraban que el uso periódico de indometacina inhibía la actividad de las prostaglandinas. En base a estos resultados se administró el fármaco a dosis terapéuticas (650 mg) a 50 mujeres con evidencia clínica de parto prematuro, observaron que la indometacina tenía un marcado efecto en las contracciones uterinas parandolas por completo en el 90% de las pacientes, sin observarse ningún cambio en la presión arterial, el pulso o el tono del corazón fetal durante el tratamiento, únicamente cuatro pacientes presentaron escasos efectos secundarios, como: Náusea, vómitos y dispepsia los cuales desaparecieron al finalizar el tratamiento. (23).

En el año de 1975, Caspi y colaboradores, publicaron en Israel "Cambios de Lecitina Esfignomiolina en el fluido amniótico con la administración maternal de Dexametasona", observaron que al administrar dexametasona a las pacientes con 34 semanas de gestación o menos, se encontraba a las 48 horas después de que se había administrado el fármaco un aumento de Lecitina-esfignomiolina en el líquido amniótico, el mecanismo de acción de este esteroide en el pulmón del feto aún no es claro, pero se supone que aceleran las síntesis del surfactante con lo cual aumenta la maduración del pulmón, los autores no recomiendan el uso de estos esteroides pues podría ser activada en el feto una maduración pulmonar temprana. (5)

En el año de 1976, Mary E. Block y colaboradores en la

ciudad de Oklahoma, EEUU, publicaron un artículo titulado "Tratamiento antenatal con glucocorticoides para la prevención del síndrome de dificultad respiratoria en el infante prematuro" y observaron que al darles a las madres un tratamiento previo con Betametazona (12 mgs) disminuía significativamente la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria en niños prematuros, la presencia de niveles elevados de glucocorticoides aceleraba la síntesis alveolar de surfactante llevando a la madurez pulmonar, hubo un grupo de pacientes quienes presentaban una ruptura prematura de membranas (mayor de 24 horas) y el tratamiento con Betametazona no redujo la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria, esto supuesto por el esfuerzo fetal de la ruptura prematura de membranas lo cual obligaba al feto a acelerar su maduración pulmonar. (2)

En ese mismo año, Ucherna C. Nwosu y colaboradores efectuaron el trabajo "Concentraciones de Cortisol en el líquido amniótico en parto normal, parto prematuro y embarazo post-maduro" y observaron que los niveles de cortisol en plasma eran más elevados y frecuentes en las pacientes con parto prematuro, ellos supusieron que esta alza de cortisol podría tener algún beneficio en el feto prematuro ya que esperaban que el proporcionara una madurez fetal. (15)

En el mismo año, el Dr. Fritz Fuchs de New York EEUU, publicó su trabajo titulado "Prevención de la Prematuridad" en la cual hace mención de posibles mecanismos que inician el trabajo prematuro de parto así como también de ciertos agentes uteroinhibidores que pueden inhibirlo tales como el etanol y el ritodrine, el mecanismo de acción del primero es bloqueando la secreción de oxitocina y del segundo por ser una droga antiinflamatoria inhibe la síntesis de las prostaglandinas, al finalizar su estudio concluyó que ambas drogas solas o en conjunto producían una relajación uterina, además de que producían efectos favora-

bles sobre el feto pues no sólo detenía las contracciones uterinas sino que también producía un incremento en la perfusión placentaria sin ocasionar un aumento de síndrome de dificultad respiratoria u otros efectos colaterales (7).

En noviembre de ese mismo año el Dr. Niels H. Lawnensen y colaboradores, publicaron su trabajo "Inhibición del parto prematuro: una comparación multicentenal del ritodrine y el etanol", ellos controlaron 135 pacientes quienes presentaron un trabajo de parto prematuro y se encontraban entre la veinte y treinta y seis semanas de gestación y comprobaron que tanto el etanol como el ritodrine eran ambos efectivos inhibidores del parto prematuro, pero con el ritodrine los resultados fueron mas satisfactorios. Entre los efectos colaterales mas frecuentes que ocasionó el etanol fueron nausea y vómitos y los que produjo la administración de ritodrine fueron taquicardia y cambios leves en la presión arterial los cuales fueron controlados facilmente aumentando o disminuyendo los líquidos intravenosos segun lo ameritara el caso. (12).

En el año de 1977, el Dr. Joseph M. Miller y colaboradores publicaron su trabajo "Parto prematuro y ruptura prematura de membranas" y efectuaron una comparación entre pacientes con trabajo de parto a término y pacientes con trabajo de parto prematuro y llegaron a la conclusión de que el síndrome de dificultad respiratoria era menor en prematuros cuyo peso oscilaba entre los 1000 y 1500 gramos o entre 27 y 31 semanas de edad gestacional, y las madres habían tenido una ruptura de membranas mas prolongada; una demora de 48 horas después de la ruptura de membranas previo a efectuarse el parto ofrecía la máxima posibilidad de madurez pulmonar, mientras en el mismo tiempo se exponía al feto a un mínimo riesgo de infección intrauterina, pues mientras mas tiempo transcurría las complicaciones serían mayores para el mismo. (13).

En el año de 1977, los Drs. Caspo y J. Herczeg en su estudio "Detención del parto prematuro por Isoxuprina" tratando a pacientes con deficiencia de progesterona con isoxuprina y placebo encontraron que el parto se logró detener en las pacientes tratadas con isoxuprina en 84% de los casos, obteniéndose únicamente el 16% de niños prematuros en contraposición con el grupo tratado con placebo en las que se detuvo el trabajo prematuro de parto en solo el 24% de ellos, obteniéndose de esta manera el 76% de niños prematuros. (6).

En ese mismo año el Dr. Roland Richter, en Suiza publicó un estudio "Evaluación del éxito en el tratamiento de parto prematuro amenazante por drogas Betamiméticas", comparando entre el éxito de utilizar buferín, ritodrine y fenoterol en el trabajo de parto prematuro y concluyó diciendo que no había ninguna diferencia estadística entre las distintas drogas utilizadas. (19).

En el año de 1978, los Drs. Roland Richter y Malte J. Hinselmann, publicaron un estudio titulado "El tratamiento de la amenaza del parto prematuro por drogas Betamiméticas: Una comparación del fenoterol y el ritodrine" y demostraron que en pacientes con amenaza de parto prematuro el fenoterol y el ritodrine eran agentes efectivos para demorar el ataque. Sin embargo los efectos colaterales de estas drogas conllevaban algunos problemas al ser administrados por vía endovenosa causando marcada taquicardia, palpitaciones, náusea y temblores, disminuyendo estos efectos al dar una terapia oral; sin embargo concluyeron diciendo que no hay duda de que ambos, el fenoterol y el nitodrine son farmacológicamente potentes inhibidores de la actividad uterina. (18).

En ese mismo año el Dr. Graham Spearir, publicó "Alcohol, indometacina y Salbutamol una triada comparativa de su uso en el parto prematuro" en esta triada el etanol paró efecti-

vamente el parto prematuro por 48 horas en un 32% de los casos, el agente Beta-adrenergico (salbutamol) en un 60% de los casos y una combinación de etanol e indometacina en 70% de los casos. El paro fue demorado por 14 días o mas en 36, 60, y 50% respectivamente. El salbutamol fue mejor aceptado que el etanol pero la triada tuvo que ser suspendida y eventualmente abandonada pues se supo de reportes que la inhibición de los síntesis de prostaglandinas causaba un cierre prematuro del ductus arterioso, en este estudio no se encontraron problemas con el uso de indometacina. (20).

En el año de 1979, el Dr. Arias Fernando y colaboradores efectuaron "Cambios en el líquido amniótico humano relación L/S y dipalmitol lecitina asociado con el tratamiento de dexametazona" emplearon para este estudio a 31 mujeres embarazadas dándole tratamiento a 20 de ellas y el resto fue el grupo control, observándose niveles mas elevados de L/S en el grupo tratado indicando que estos cambios son una parte de la respuesta a los glucocorticoides, y que puede ser la responsable de la disminución del síndrome de dificultad respiratoria después del tratamiento. - (1).

En el año de 1979, el Dr. Steve N. Caritis, y colaboradores en Pittsburg, Pensilvania efectuaron un estudio sobre "Inhibición Farmacológica del parto prematuro" donde dan una descripción de los medicamentos utilizados actualmente en el tratamiento del parto prematuro, su modo de acción y contra-indicaciones, entre las drogas estudiadas tenemos a las inhibidoras de las prostaglandinas, sulfato de magnesio, ritodrine, isoxuprina, etanol, y otras, concluyeron en que ninguna droga es ideal para este tratamiento, y que deben hacerse nuevos estudios. (3).

En ese mismo año la Dra. Tello Moreno Luz Marina elaboró su trabajo de Tesis "Diagnóstico y manejo del Parto Prematuro

en el Hospital Roosevelt de Guatemala" efectuando una revisión de fichas clínicas de madres que presentaron un trabajo de parto prematuro y concluyó su trabajo diciendo que no existe un método estandarizado de plan de diagnóstico y terapéutico de trabajo de parto prematuro en Guatemala, recomendando estudios prospectivos sobre el plan terapéutico en nuestro medio. (22).

## MATERIAL Y METODOS

### MATERIAL:

En vista que el trabajo únicamente será una revisión bibliográfica y no un estudio estadístico pues creo conveniente recopilar datos de estudios anteriores, con el propósito de que haya una recopilación más fidedigna del diagnóstico y tratamiento del parto prematuro en nuestro medio.

### METODOS:

- a.- Método Científico, (análisis retrospectivo, inductivo, deductivo)
- b.- Conocimiento del tema a investigar.

### RECURSOS

#### HUMANOS:

- a.- Médico Asesor: Dr, Carlos Soto.
- b.- Médico Revisor: Dr, Rodolfo González Laylle
- c.- Investigador: Br, Mario Arturo de León Regil Rodríguez
- d.- Personal Bibliotecario.

#### FISICOS:

- a.- Biblioteca Central USAC.
- b.- Biblioteca Hospital Roosevelt.
- c.- Biblioteca Hospital General del IGSS.
- d.- Biblioteca INCAP.
- e.- Biblioteca Hospital General San Juan de Dios.

## CONSIDERACIONES GENERALES

### DEFINICIONES:

El parto prematuro es, con mucha la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad neonatal, ya que se deben a él, la mitad de todas las muertes neonatales y un porcentaje alto de trastornos neurológicos intelectuales y emocionales. Se han propuesto varios criterios para calificar de prematuro a un feto, tales como:

- 1.- Se considera que los niños nacidos vivos entre la 28 y la 37 semana de gestación a partir del 1er. día del último período menstrual tienen una gestación acortada.
- 2.- La incidencia del parto prematuro varía con la raza y el estado económico de la población; así la incidencia de prematuridad es mayor en la raza negra y el doble entre los hijos de los trabajadores no calificados, estos factores influyen en la incidencia de prematuridad, pero no en la tasa de mortalidad de los fetos prematuros.
- 3.- A los niños que pesan 2,500 gms. o sean 5 lbs. 8 onzas o menos al nacer se les considera que han tenido una gestación acortada, o un crecimiento intrauterino menor de lo esperado concepto que suponen inmadurez funcional.
- 4.- Longitud de la cabeza a los pies menor de 47 cm.
- 5.- Un diámetro occipito frontal de la cabeza menor de 11.5 cm.
- 6.- Una circunferencia cefálica menor de 33 cm.

- 7.- Una circunferencia torácica menor de 30 cm.
- 8.- Radiológicamente ausencia de los centros de osificación del hueso cuboide o de la epífisis distal del fémur.
- 9.- La edad gestacional basada en la última historia menstrual no es un dato fidedigno ya que pueden existir errores en los cálculos de la madre.

Se ha convenido en considerar que 2,500 gms, es el límite inferior de la madurez, los de peso menor son denominados prematuros, los límites inferiores de la prematuridad consisten en aquel peso por debajo del cual la supervivencia es imposible este límite inferior podría fijarse en 400 gms.

Se considera práctico y se ha hecho habitual clasificar los fetos con peso inferior a 1000 gms. en dos categorías: Abortos y fetos inmaduros. De acuerdo con la convención de emplear grupos de peso de 500 mgs. se considera un feto como inmaduro cuando pesa entre 500 y 999 gms. Entre tanto para obviar algunas de las dificultades, se ha hecho habitual clasificar de la siguiente manera:

#### 1.- Abortos:

Fetos cuyo peso al nacer es inferior de 500 mgs. No hay posibilidad de supervivencia.

#### 2.- Fetos Inmaduros:

Fetos cuyo peso al nacer está entre 500 y 999 gms. - Posibilidades de supervivencia escasas.

#### 3.- Fetos Prematuros:

Fetos cuyo peso al nacer está entre 1000 y 2499 gms. Las posibilidades de sobrevivida oscilan entre escasas y buenas según el peso.

#### 4.- Fetos Maduros:

Fetos de 2500 gms. o más posibilidades de vivir óptimas.

#### ETIOLOGIA:

Son muy numerosas las razones que explican por que un niño nace con peso reducido, aunque con frecuencia resultan algo confusas en un caso concreto. Los índices más elevados de premadurez se dan entre las clases de condición socio-económicas bajas. En algunos casos, la relación entre causa directa y efecto es obvia, semejante a causas iatrogénicas de parto prematuro, pero en otros casos la relación es menos clara, la mayoría de casos de parto prematuro son sin causa aparente.

Las razones iatrogénicas para el parto prematuro son más frecuentes debido al compromiso fetal o deterioro en la condición materna. Muchos infantes sin embargo nacen electivamente previo al término debido a un error en la edad gestacional. El uso de cefalometría fetal ultrasónica y el test de madurez fetal han reducido la incidencia de tales errores en muchas instituciones. - Enfermedades sistémicas agudas como una pielonefritis e infecciones virales febriles pueden asociarse con un aumento en la contractilidad uterina y el parto prematuro.

Severas enfermedades sistémicas crónicas como: Enferme-

dad renal crónica, cardíaca o hipertensión crónica se asocian con parto de infantes con bajo peso al nacer, pero frecuentemente esto no es claro pues los infantes también pueden ser prematuros. Parto prematuro comunmente ocurre en pacientes hipertiroideos, hiperparatiroides o con hiperadrenocorticismos sin tratamiento. Heridas bruscas o heridas penetrantes de el abdomen ó el útero son obviamente peligrosas para mantener el embarazo. Un aumento en las contracciones uterinas y un aumento en la incidencia de prematuridad han sido reportadas en mujeres que experimentan orgasmo en el embarazo tardío. Varios indicadores de estatus socioeconómico materno han sido repetidamente comparados con el parto prematuro, concluyendo algunos que la nutrición materna, la higiene, los hábitos sexuales, la raza, la edad o el uso de ciertas drogas, los hábitos de fumar y trabajos excesivos influyen en la incidencia del bajo peso en el nacimiento. Aunque una clara relación entre infecciones vaginales y parto prematuro aún no han sido establecidas, ciertos organismos como el micoplasma genital han sido aislados más frecuentemente del cérvix de pacientes con historia de parto prematuro. Anomalías genéticas del feto se asocian con parto prematuro, la muerte fetal usualmente resulta entre dos semanas después del parto. Hay un aumento en la incidencia de parto prematuro en pacientes con hemorragias antepartum de placenta previa o abrup-tio placentario. Una sobredistención del útero por un embarazo múltiple o un polihidramnios frecuentemente resulta en parto prematuro. Las malformaciones uterinas están comunmente asociadas con parto prematuro. Los riesgos de un aborto espontáneo y de un parto prematuro aumentan cuando un aparato anticonceptivo se encuentra dentro del útero durante la concepción o el embarazo. Algunos reportes refieren que el riesgo del nacimiento prematuro puede aumentar en mujeres quienes previamente han padecido aborto vaginal inducido y el mecanismo de dilatación del cérvix mayor de ocho milímetros es el responsable. Finalmente, aunque la ruptura prematura de membranas precede al parto pre-

maturado en aproximadamente el 15 ó 30% de los casos, el o los factores responsables de esta ruptura de membranas debería ser considerada como una causa en el inicio del parto y la pérdida repentina del líquido amniótico solamente representa el mecanismo por medio del cual ocurre éste.

#### Cuadro No. 1

### FACTORES IMPLICADOS EN EL PARTO PREMATURO

#### Maternos:

- Enfermedades sistémicas severas
- Toxemia
- Enfermedades endócrinas
- Trauma Orgánico
- Status Socio-económico
- Historia de nacimientos prematuros
- Infecciones Genitales

#### Feto placentarios:

- Embarazo múltiple
- Polihidramnios
- Oligohidramnios
- Anomalías genéticas
- Muerte fetal
- Placenta previa.

#### Uterinas:

- Sobredistención
- Malformaciones
- Infección

Infección  
Cuerpos extraños  
Ruptura de Membranas  
Trauma cervical

Otros:

latrogenia.

INCIDENCIA:

Debido a que la importancia que ha dado la estadística tanto a la edad gestacional como al peso al nacer es reciente, la incidencia de la prematuridad (gestación corta) no se ha calculado de modo adecuado. Sin embargo, respecto a una población originaria del Cáucaso con un 6.7% de incidencia de recién nacidos con bajo peso (1000 a 2500 gms.), aproximadamente la mitad de los niños tuvieron una gestación que duró 37 semanas o más. En cerca de 4% de los niños que pesaron más de 2500 gms. la gestación duró menos de 37 semanas, y el número de nacimientos prematuros entre los niños más grandes fué mayor que en los del grupo con bajo peso.

En los Estados Unidos en 1965, el 7.2% de los recién nacidos de raza blanca y el 14% de otras razas pesaron 2500 gms. o menos la incidencia varía del 6 al 16%, ya que esta variación existe en todo el mundo, será necesario desarrollar para cada grupo individual y colectivo la correlación entre el peso al nacer y la edad gestacional, con los riesgos de morbilidad y mortalidad neonatal para cada zona geográfica; la incidencia de bajo peso al nacer es mayor entre los negros que entre los blancos en los Estados Unidos. Las cifras de mortalidad perinatal y neonatal de ambos grupos de recién nacidos con bajo peso son, no obstante, menores para los negros que para los blancos.

ANATOMIA PATOLOGICA EN EL PESO DE LOS PREMATUROS:

La muerte neonatal obedece al mismo grupo general de trastornos patológicos en los prematuros y nacidos a término, consistiendo las principales diferencias en la distribución de las causas. La prematuridad por sí sola no puede considerarse como causa de muerte en un niño nacido vivo. En los prematuros, las principales causas de muerte son: Anoxia, traumatismo obstétrico, (principalmente cerebral), malformaciones, síndrome de dificultad respiratoria idiopática (membrana hialina), bronconeumonía, septicemia y otras afecciones.

El síndrome de dificultad respiratoria se encuentra en el 50% de los niños prematuros que mueren entre una hora y cuatro días después del nacimiento, la causa de este síndrome sigue obscura pero parece que intervienen en grado considerable la incapacidad de la presión negativa en la inspiración para superar la tensión superficial de los alveolos colapsados. La capacidad del pulmón fetal para segregar cantidades importantes de fosfolípidos reductores de la tensión superficial, designados en conjunto con el nombre de surfactantes, se adquiere, por lo general, en una fase tardía de la gestación. En los niños nacidos a término se han observado como causas predisponentes al síndrome de sufrimiento respiratorio a los extraídos por cesárea y a los hijos de madres con antecedentes de diabetes.

Las hemorragias resultantes de anoxia, traumatismo, infección o defecto del mecanismo de coagulación son frecuentes y a veces graves. La súbita producción de choque y colapso en los primeros días de la vida es por lo general consecuencia de hemorragia intraventricular. Las equimosis subcutáneas y la hemorragia en el plexo corodideo se presentan a menudo en los nacidos prematuramente y es probable que se deba a un aumento de la fragilidad capilar. También puede producirse una hemorragia mor-

tal en los pulmones sin que se conozca claramente la causa.

La fibroplasia retrolental es una enfermedad de los fetos muy prematuros en la cual se produce un tejido opaco detrás del cristalino del ojo durante los primeros meses después del nacimiento. Esta enfermedad se debe casi siempre a la exposición de los prematuros a concentraciones altas de oxígeno ambiental (superior al 40%), durante un período de tiempo superior a uno o dos días. La enfermedad por tanto, es casi del todo evitable, si se tiene la precaución de administrar el oxígeno para cada lactante en particular basándose para esto en los síntomas clínicos, en especial teniendo en cuenta el grado de cianosis.

La hiperbilirrubinemia del recién nacido constituye una alteración grave y a menudo pone en peligro la vida y puede precipitar la muerte neonatal. En otros casos predisponen a la aparición de ictericia nuclear (kernicterus), que es una encefalopatía producida por la bilirrubina no conjugada, acumulada en la sustancia cerebral, y que se encuentra en el 2 al 20% de las necropsias de niños prematuros.

La inmadurez como medida de la incapacidad relativa del niño prematuro para sobrevivir, es un reflejo del inadecuado desarrollo de las funciones anatómicas, fisiológicas y biológicas. Las deficiencias de estas funciones afectan a la capacidad del niño para cumplir exigencias que no tiene en el ambiente intrauterino, tales como el control de la temperatura corporal, la función inmunológica y la detoxicación y excreción de sustancias tóxicas. Cuanto más corto ha sido el período de gestación, más probable será que el niño no esté preparado para hacer frente a los rigores de la vida extrauterina. Aunque es posible que la inmadurez general no permita la supervivencia de niños muy pequeños es de desear que no sea considerada como la causa de muerte. Cuando no se conoce la causa de muerte debe clasificarse como indeterminada.

## FETOS PEQUEÑOS EN TERMINOS DE EDAD GESTACIONAL:

Fetos con peso inferior a 2500 gms. sufren un retraso de crecimiento intrauterino. El peso bajo de estos al nacer puede ser consecuencia de la interrupción brusca de una gestación normal o de un déficit nutricional de larga duración.

Los fetos pequeños por edad gestacional pueden clasificarse en tres categorías:

- a.- Mal nutrición intrauterina
- b.- Mal formación congénita
- c.- Infección intrauterina.

En la primera categoría se incluyen aquellos cuya gestación a sido más larga de lo normal y que por lo general, tienen una placenta pequeña e infartada: Se identifican por la expresión de alerta en su facies, la emaciación y su piel descamada. Los que sufren de mal nutrición intrauterina, originada por irrigación sanguínea uterina inadecuada o por insuficiencia placentaria, no se altera el crecimiento de la cabeza en perímetro y longitud, pero el peso está disminuido. El cerebro se desarrolla hasta un tamaño normal pero el hígado queda muy poco desarrollado por lo tanto, está alterada la capacidad del hígado de este para mandar glucosa al cerebro y la glucemia desciende mucho. Entre las alteraciones maternas acompañadas de disminución de la tasa de incremento de peso fetal después de la 35 semana figuran enfermedades hipertensivas y embarazos múltiples, además contribuyen el residir en una zona de mucha altitud o por fumar cigarrillos.

En la categoría de malformaciones congénitas y genéticas se presentan en infantes pequeños por edad gestacional, entre estas malformaciones debemos hacer mención de las trisomías 16-18

y 13-15. El peso bajo al nacer se relaciona con los síndromes de Turner, de DLange, de Silver y de Seckle y con la ostrogénesis imperfecta.

En la categoría de las infecciones intrauterinas se pueden mencionar la rubeola, la toxoplasmosis, la citomegalia y la listeriosis las cuales están relacionadas con el retraso en el crecimiento.

Los recién nacidos pequeños por edad gestacional no forman un grupo homogéneo. Su pronóstico depende de la causa que ha retrasado el crecimiento, son más maduros que lo que su peso parece indicar y en ellos la hiperbilirrubinemia parece seguir una evolución leve y rara vez llegan a tener un crecimiento normal.

#### DESVENTAJAS FISIOLÓGICAS QUE TIENEN LOS PREMATUROS CON RESPECTO AL RECIÉN NACIDO NORMAL:

En el prematuro existe un almacenamiento inadecuado de minerales, proteínas, grasa, vitaminas y anticuerpos. La inmadurez fisiológica hace que el organismo de él este mal equipado para su lucha contra el medio externo y esto es lo que hace que su mortalidad sea tan alta. Los grados de inmadurez varían de un niño a otro y no se relacionan con el peso de cada uno, lo mismo que hay distintos grados de inmadurez en los distintos sistemas.

A continuación principiaremos a analizar cada uno de estos sistemas:

1.- El Sistema respiratorio: Las respiraciones son irregulares, rápidas y leves con períodos de apnea y cianosis, la neu-

monía por aspiración son frecuentes debido a esta misma debilidad respiratoria.

2.- La Temperatura: Debido a inmadurez al centro que controla la temperatura estos niños tienen casi siempre bajas temperaturas y raras veces reaccionan con fiebre a la infección.

3.- Riñones: Estos órganos excretorios funcionan con poca eficiencia si se comparan con el riñón del recién nacido normal.

4.- Tracto alimenticio: La función gastro intestinal está disminuida, la secreción de enzimas de ácido clorhídrico es baja. La absorción de grasas y vitaminas liposolubles es también menor que lo normal, sin embargo solo cuando se dan cantidades grandes de grasas, estas son eliminadas en las heces; las proteínas, carbohidratos y minerales son mejor tolerados.

5.- Sistema hemático: Debido a la falta de almacenamiento de hierro y de proteínas, la anemia es común en todos los prematuros, apareciendo en los primeros meses de vida, la falta de vitamina "C" que también se almacena en los últimos meses hace que haya tendencia a las hemorragias.

6.- Función hepática: Esta es inmadura y hay poca absorción y almacenamiento de vitamina "K", las reservas de vitamina "A" son también pocas.

7.- Reflejos: Unos están disminuidos y otros no están presentes del todo.

## DESARROLLO MENTAL DEL PREMATURO:

Hay mucha discusión en el sentido de cual es el efecto de la premadurez en el desarrollo mental y emocional del niño. La mayoría de los estudios han sido hechos en grupos pequeños y por lo tanto no puede dárseles una importancia suficiente, tampoco han ellos comparado el estado socio-económico ambiental; sin embargo la impresión general es que una premadurez sin complicaciones no es, ni una desventaja para el niño.

Algunos han reportado nerviosismo exagerado en los niños prematuros, sin embargo, se considera que esto más se debe al cuidado exagerado y al consentimiento que algunos padres tienen con sus hijos cuando éstos son prematuros y no se ve eso cuando los padres tratan al niño prematuro como a cualquier otro niño. Sin embargo estudios un poco detenidos que se han hecho sobre la incidencia de deficiencias mentales, han demostrado que el porcentaje es un poco mayor en el niño prematuro, que en el niño nacido a término.

## CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LAS ENFERMEDADES EN LOS PREMATUROS:

En general, se juzga que los lactantes nacidos prematuramente están en desventaja respecto a los nacidos a término, y no se puede decir que los actuales cuidados que damos al recién nacido sean tan satisfactorios como los que facilita el medio intrauterino normal. Los prematuros sobretodo los varones, tienden a sufrir una hipoglucemia importante y sintomática, presentan una incidencia elevada de alteración respiratoria neonatal, sobre todo aquellos neonatos cuyo líquido amniótico contiene meconio en los cuales es predecible una aspiración secundaria de meconio. Los niños con hipoplasia celular están sujetos a problemas neona-

tales y mas aún los que están predispuestos por sus condiciones patológicas.

Quizás la evidencia más notable de la inmadurez fisiológica es la aparición de la ictericia tardía en la primera semana de vida el descenso, por destrucción de la hemoglobina y la escasa capacidad hepática para conjugar y excretar bilirrubina - contribuyendo a la cuantía de la hiperbilirrubinemia. Finalmente la actividad hepática cubre las necesidades y desaparece la ictericia. Seguramente se debe a la inmadurez de la función hepática los niveles de glucemia, casi siempre inferiores a los de los nacidos a término, lo mismo que la hipoproteinemia y la hipoprotrombinemia.

Los riñones de los niños prematuros funcionan peor que los de los nacidos a término. En el riñón normal los glómerulos y sus nefronas continúan su rápido proceso de desarrollo hasta el nacimiento a término y aún después de este. Nacer antes de las 37 semanas implica que los riñones tienen menos nefronas funcionantes que en los nacidos a término este funcionalismo está, pues en relación inversa a la edad del feto. De ahí se sigue una disminución de la capacidad funcional, incluyendo la filtración glomerular y las funciones tubulares. Los niños prematuros pueden concentrar la orina pero no en el mismo grado que los niños nacidos a término y está igualmente disminuida su capacidad para la diuresis osmótica. También es menor la eliminación de urea, cloro, potasio, y fósforo. Por lo tanto, los riñones tienen una capacidad funcional limitada que no les permite hacer frente a las sobrecargas urgentes, por lo que la infección, los vómitos, la diarrea o un stress térmico llevan en breve tiempo a la acidosis o a la alcalosis.

El tipo más corriente de irregularidad respiratoria en el prematuro es la llamada respiración periódica. La presentan del 30

al 40% de todos los prematuros y consiste en períodos de respiración de 10 a 15 segundos que alternan con períodos apnéicos de 6 a 7 segundos.

Se sabe que los lactantes con peso reducido al nacer tienen predisposición a la hemorragia se ha asociado con hipoxia, partos traumáticos hipoglucemia, y con el síndrome del sufrimiento respiratorio. Se han publicado muy pocas correlaciones sistemáticas entre la hemorragia y las funciones hemostáticas. Los lactantes con peso reducido al nacer, considerados como grupo, tienen niveles más bajos de los factores II, V, VII, y X, un defecto en la actividad trombotoplastica sérica y un reducido número de plaquetas.

La deficiencia decisiva del lactante prematuro, debida a la inmadurez, que explica la elevada mortalidad y morbilidad, consiste en su extraordinaria susceptibilidad a la infección. La actividad bacteriostática y bactericida del suero sanguíneo es menos intensa que en los lactantes nacidos a término y que en las personas mayores. Sus leucocitos desarrollan menos actividad fagocitaria, sus anticuerpos están disminuidos lo cual acrecienta la extraordinaria susceptibilidad a la infección.

#### DIAGNOSTICO:

Debido a la morbilidad y mortalidad que representa el prematuro, es necesario hacer un diagnóstico preciso y temprano del trabajo de parto prematuro, para determinar cuando fisiológicamente está capacitado el feto para sobrevivir fuera del claustro materno; existen ciertos parámetros para determinar la madurez fetal a saber:

1.- Subjetivos: 1a.- Edad estimada.  
1b.- Edad calculada.

2.- Objetivos:  
2a.- Ultrasonograma.  
2b.- Amniocentésis.  
2c.- Técnica radiológica.  
2d.- Examen clínico.

#### 1.- Parámetros subjetivos:

Desde tiempos pasados se han empleado algunos métodos burdos para valorar la edad gestacional calculada y estimada pudiendo caerse en errores ya que puede haber una discrepancia entre ambas. La edad calculada es la edad gestacional que se obtiene a partir de la última menstruación, mientras la edad estimada es aquella que se obtiene al medir la altura uterina; y ninguna de ellas nos da un dato fidedigno de la edad gestacional ya que en ambas se puede errar, en la primera porque las mujeres no recuerdan con exactitud la fecha de su última menstruación y en la segunda por un error en la medición de la altura uterina.

#### 2.- Parámetros Objetivos:

##### 2.A. Ultrasonograma:

El ultrasonograma emplea ondas ultrasónicas para la exploración de objetos en movimiento aprovechando las características de propagación y reflexión de las ondas sonoras sin que su utilización conlleve al menor riesgo de lesión.

Entendiendo que el crecimiento fetal es gobernado por el potencial de carácter genético y los factores que recibe de la madre a través de la placenta, sorprende que el ritmo de creci-

miento intrauterino normal se conserva dentro de límites estrechos y que los cambios no se realicen en forma rápida.

Tanto el retraso como el sobrecrecimiento fetal implica peligros para el feto que pueden repercutir en la época perinatal en lo referente a mortalidad como en el desarrollo de complicaciones a corto y largo plazo.

Sólo el 33% de productos dismaduros son identificados por medios clínicos en la época prenatal. El descubrimiento temprano y preciso del retraso del crecimiento fetal permite orientar medidas para evitar estos riesgos perinatales.

La información al respecto se puede obtener por medición ultrasónica en el período antenatal, aunque por desgracia resulta técnicamente la más difícil de obtener. El estudio ultrasónico consiste en obtener mediante el ultrasonograma una sección transversa de la cabeza fetal, identificando los ecos (reflexiones) producidos por cada parietal y el correspondiente a las estructuras encefálicas de la línea media, de tal manera que se obtiene el diámetro (biparietal). De esta manera cuando se obtienen registros adecuados, lo cual ocurre entre el 80 y 90% de los casos, la cefalometría es elevada, siempre y cuando la velocidad ultrasónica empleada sea la misma para todos los casos.

Aparentemente durante el 2o. trimestre del embarazo el crecimiento normal del feto es lineal, reduciendo gradualmente la tendencia de crecimiento en el 3er. trimestre.

Las aplicaciones practicadas de la cefalometría ultrasónica están dirigidos a determinar: A) la relación peso/nacimiento: B) valorar la maduración fetal: C) para calcular el ritmo de crecimiento fetal y D) para obtener el valor absoluto del diámetro biparietal en los casos de sospecha de desproporción cefalopélvica.

La relación del diámetro biparietal y el peso al nacimiento, solo puede obtenerse mediante mediciones seriadas, obteniendo el cálculo aproximado del peso real sólo entre el 40 y 60% de los casos y con límites de error de 450 gms. en más o menos.

La valoración de la maduración fetal por medio de la cefalometría ultrasónica tiene por objeto establecer una predicción de la fecha del parto. Esto es posible cuando el ritmo de crecimiento fetal no se ve alterado. Las mediciones aisladas con valor pronóstico, solo son útiles cuando se realizan antes de la 20 semana de gestación, pues el retraso de crecimiento es muy raro durante este período. Las mediciones repetidas pueden ser útiles para antes de la semana 34, pero después de este período, las predicciones de fecha de parto son menos fieles, debido al ritmo de crecimiento del diámetro biparietal que es más lento y más variable.

En la práctica es posible afirmar por el método ultrasónico si la edad gestacional está equivocada, en base a considerar el ritmo de crecimiento de la cabeza fetal, tomando como base el valor absoluto correspondiente para cada semana gestacional. De esta manera es posible discriminar los casos de defecto en el crecimiento. Entre más temprano se realice la evaluación en el embarazo es más fácil para distinguir el feto pequeño para su edad y el feto inmaduro. Esto es menos válido cuando el ritmo de crecimiento fetal se relaciona con la maduración.

Así la diferencia en el ritmo de crecimiento entre los fetos pequeños para su edad gestacional y el feto normal de 40 semanas, es muy pequeña y de poco valor para el diagnóstico diferencial.

Las mediciones seriadas por otra parte permiten establecer el patrón de retraso de crecimiento temprano o tardío y diferen-

ciar al feto cuyo perfil es de crecimiento constante pero anormalmente bajo desde el comienzo del segundo trimestre, del feto con crecimiento normal con retraso de crecimiento terminal en el tercer trimestre o aún al feto con el ritmo de crecimiento acelerado.

El crecimiento de la cabeza fetal es casi lineal hasta la 30a. semana de gestación; después el crecimiento es más lento y variable, pero parece haber una correlación íntima entre el diámetro biparietal mayor de 8.7 cm. y el peso fetal mayor de 2,500 gms.

Actualmente una de las indicaciones más frecuentes del ultrasonoecograma en la práctica obstétrica diaria es la localización placentaria previa a la amniocentesis con el fin de realizar una punción en el sitio adecuado y no lesionar la placenta. Esto último traería como consecuencia la contaminación con sangre de la muestra de líquido amniótico dando resultados alternados. En el sonograma, la placenta aparece como una estructura semilunar rodeada de una línea irregular que significa la placa coriónica o cara fetal de la placenta así como numerosos ecos (reflexión) intraplacentarios que representan los lagos y vasos sanguíneos. La localización placentaria se puede realizar a partir de la duodécima semana hasta el término de la gestación, lo que permite la investigación del curso de la implantación y del desarrollo del volumen placentario. Si la placenta es anterior su visualización es satisfactoria, en cambio cuando se encuentra en la cara posterior, es difícil su demostración por la atenuación que sufre el haz ultrasónico al peso por los otros tejidos intrauterinos, por lo que su diagnóstico se realiza por exclusión; en estos casos de placenta posterior se identifica como un "espacio vacío" por dentro de la placa coriónica.

La placenta de inserción baja y la placenta previa sea mar

ginal o central, se observan mejor con el contraste de la vejiga llena; en esta forma la placenta se identificará entre la vejiga y la presentación del producto. La seguridad del método varía del 97 al 100%.

## 2.b.- AMNIOCENTESIS:

Como es sabido existe una relación entre la madre y el feto que se evidencia de una manera fascinante e ilimitada desde el origen de la vida, las interacciones madre feto se dan básicamente en un medio construido por fluidos que van desde el sanguíneo que utiliza la placenta y los vasos sanguíneos, hasta el líquido amniótico y su cavidad amniótica. Estos eventos reflejan el conocimiento y desarrollo intrauterino. La evidencia de esta intersección es medible cualitativamente y cuantitativamente en el contenido del líquido amniótico, por medio de la amniocentesis.

## VOLUMEN DEL LIQUIDO AMNIOTICO:

El volumen del líquido amniótico ha sido estudiado por una variedad de técnicas las cuales incluyen estudios químicos, transferencia por isótopos y extracción del saco amniótico en la histerotomía. En la 10a. semana de gestación el volumen promedio de el líquido 30 ml. y esta aumenta lentamente cerca de 20 ml. por semana alcanzando aproximadamente 130 ml en la 15 semana. Después de esto el volumen aumenta rápidamente hasta 800 ml en la 30 semana este es el comienzo de un período de acumulación gradual alcanzando un máximo de 1000 ml en la 37 semana. Entre la 38 y 40 semana de gestación el volumen disminuye levemente hasta 800 ml y entonces hay una caída precipitada hasta 500 ml en la 42 semana, 350 ml en la 43 semana y 160 ml en la 44 semana.

## COMPOSICION DEL LIQUIDO AMNIOTICO:

El líquido amniótico está compuesto de 98 a 99% de agua con el resto existente de sólidos los cuales cerca de la mitad son orgánicos.

### PROTEINAS:

Hay una considerable variación en el contenido de proteínas del líquido amniótico, pero la concentración total es aproximadamente un 20avo de lo encontrado en el suero materno. Las proteínas del líquido amniótico tienen la misma concentración que las del suero materno con excepción del fibrinógeno el cual está ausente en el primero. Los aminoácidos también están presentes en concentración igual a la del plasma. Los valores de creatinina, urea, y ácido úrico entre el líquido amniótico aumentan lentamente desde el principio al final del embarazo, y al término son aproximadamente dos veces mayores que los valores encontrados en el suero materno.

### CARBOHIDRATOS:

El contenido de glucosa es mucho más bajo que el valor del plasma materno y que normalmente es de 10-61 mg, por 100 ml. Pequeñas cantidades de fructosa están presentes en el líquido amniótico y los ácidos láctico, pirúvico y alfa ceta glutarato también se encuentran en concentraciones bajas.

### LIPIDOS:

El total de lípidos en el líquido amniótico varía entre 490

y 590 mg/Lt, la mitad de ellos están presentes como ácidos grasos mientras que los fosfolípidos se encuentran entre 30-45 mg/Lt y el colesterol de 20-96 mg/Lt.

### ELECTROLITOS:

La concentración de electrolitos en el líquido amniótico es durante meses tempranos del embarazo igual al del plasma materno, pero conforme avanza el embarazo las concentraciones de sodio y cloro disminuyen mientras que el potasio permanece constante.

La osmolaridad disminuye conforme el embarazo progresa.

### ENZIMAS:

Un gran número de enzimas han sido encontradas en el líquido amniótico. Los niveles de fosfatasa alcalina ascienden hasta el séptimo mes de edad gestacional y permanecen así hasta el final del embarazo. La fosfatasa ácida se encuentra con valores similares a los del plasma materno. Mientras que la colinesterasa y deshidrogenasa láctica son encontradas solamente en concentraciones bajas.

### PIGMENTOS:

Las bilirrubinas están presentes en el líquido amniótico en embarazos normales pero las concentraciones disminuyen gradualmente a partir de la 36 semana. Existen pequeñas cantidades de hemoglobina y porfirina.

## HORMONAS:

La gonadotropina coriónica humana es encontrada en el líquido amniótico en concentraciones similares a las de la orina; también está presente en el líquido amniótico la hormona somatotrópica. El estrona, estradiol y estriol están desde el principio al final del embarazo y siempre permanecen conjugados.

También han sido observados en el líquido amniótico:

- La progesterona
- El pregnadiol
- Los 17 cetoesteroides
- Los 17 hidroxicorticoesteroides

## PROSTAGLANDINAS:

Durante los primeros meses de gestación el grupo E inhiben la actividad miometrial y al final el grupo F el cual estimula la contracción del miometrio.

## ESTUDIOS DE MADUREZ FETAL:

### Citología:

Este estudio se basa en la maduración de las enzimas cutáneas que resultan en la producción de células de grasa y consiste en añadir una gota de líquido amniótico y una gota de sulfato de nilo al punto 1% de alcohol, luego cuentan el número de células con glóbulos de grasa (células anaranjadas) si el contenido es mayor de 15% denota madurez.

En un embarazo temprano predominan las células parabasales e intermedias, mientras que en un embarazo avanzado son las células superficiales las que dominan.

## CREATININA:

El nivel de creatinina aumenta a medida que progresa el embarazo, como resultado de la maduración de los riñones fetales y el aumento de la masa muscular fetal, es útil para valorar la madurez del feto, en embarazos no complicados; un nivel de creatinina de 2mgs/100ml. ó mayor guarda relación con la madurez fetal con una confianza del 94%.

## BILIRRUBINA:

En la ausencia de enfermedad hemolítica del recién nacido, la longitud de onda 450 milimicras nos sirve para la madurez fetal, pues la bilirrubina gradualmente desaparece en las últimas semanas del embarazo ya que el hígado fetal ya puede conjugar bilirrubina.

## OSMOLARIDAD:

A medida que va aumentando la contribución de la orina fetal al líquido amniótico, este se hace más hipotónico disminuyendo así su osmolaridad. Suele aceptarse que una concentración de solutos de 250 miliosmoles/litro/Kg, ó menos sugiere madurez fetal.

## FOSFOLIPIDOS:

Esta técnica es la más valiosa para estimular la madurez fetal se basa en la síntesis del surfactante (sustancia tenso-activa) y está relacionada con la proporción de Lecitina/Esfingomielinina (L/S); entre las 34 y 35 semanas de gestación la cantidad de lecitina es menor que la de esfingomielinina, a partir de la 36 semana aumenta la cantidad de lecitina producida, mientras que la esfingomielinina no se altera. Una proporción L/S mayor de 2 sugiere que hay madurez pulmonar suficiente para la vida extrauterina y por lo tanto no se desarrolla síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de membrana hialina); el examen de L/S tiene que hacerse dentro del período de diez días previo al nacimiento y debe efectuarse en una forma seriada.

El test de Clemens es económico, factible de realizar en cualquier lugar y su confiabilidad es buena, pues tiene eficaz correlación con el estudio de L/S del líquido amniótico y consiste en añadir etanol al 90% en cantidades iguales y una dilución de 1:2 al líquido amniótico, se agita la mezcla y se examina en unos tubos, la lectura se da en porcentaje de posibilidades de presentar membrana hialina (SDR), un aro completo es espuma en tubos 1 y 2 nos indica una relación L/S mayor de 2 es decir aproximadamente 100% de posibilidad de no presentar membrana hialina. Si hay aro de espuma en los tubos que tienen más líquido amniótico la prueba no se lee como negativa, sino con un alto porcentaje de posibilidad de presentar membrana hialina.

Otro método para estimar el surfactante es medir la cantidad de lecitina en el líquido amniótico, si es mayor de 3,5 mg/100ml. nos indica 25% de fosfolípidos y madurez pulmonar adecuada.

Para estas pruebas el líquido amniótico no debe de estar

contaminado con sangre fetal o materna, una proporción L/S de madurez nos indica aceleración del desarrollo del hígado, madurez en la función neumológica y madurez pulmonar; además una ruptura prematura de membranas prolongada y el uso de esteroides (Betametazona) también pueden aumentar la proporción L/S.

## ENZIMAS:

A pesar de que han sido estudiadas ciertas enzimas producidas por los tejidos placentarios estas no han sido de utilidad para diagnósticos de madurez fetal.

### 2.c. TECNICA RADIOLOGICA:

La radiología se ha utilizado intentando la visualización de partes fetales que puedan asegurar el diagnóstico de embarazo, tales como la presencia o ausencia de epífisis femorales o tibiales, la detección de estos centros de osificación a veces se logra con dificultad y siempre posterior a la semana 14-16 del último período menstrual.

### 2.d. EXAMEN CLINICO:

El examen clínico lo debemos basar tanto en la madre durante su trabajo de parto, como en el recién nacido prematuro, para hacer el diagnóstico materno de parto prematuro se requiere basarse en los siguientes parámetros:

A. Contracciones uterinas que ocurren cada 7 a 10 minutos, por lo menos de 30 segundos de duración y que estén presentes al menos durante un período de 60 minutos en:

a.1. Primigrávidas con membranas intactas y dilatación cervical de 4 cms.

B. Contracciones uterinas presentes en:

b.1. Primigrávidas con 3 ó más cms. de dilatación.

b.2. En multigrávidas con 4 ó más cms. de dilatación.

b.3. Pacientes con ruptura de membranas o borramiento cervical del 75% ó más.

b.4. Pacientes con dilatación progresiva del cérvix y borramiento cervical.

Al examen clínico del prematuro debemos decir que dan la impresión de haber sufrido un estado de malnutrición profunda, ya que carecen de depósitos importantes de grasa y de masa muscular. Después de la pérdida postnatal de agua, se acentúa el aspecto característico de la malnutrición, con la piel semejante a pergamino extendida sobre los huesos. La cabeza es relativamente grande, las fontanelas amplias, la pared tórácica muy elástica, el abdomen en muchos casos distendido, los pliegues plantares del pie lisos, el tamaño de los nódulos mamarios es más pequeño, el desarrollo cartilaginoso del lóbulo de la oreja es deficiente y los genitales muy inmaduros, cuyos testículos no han descendido todavía y cuyo escroto presenta escaso desarrollo. También suele faltar la pigmentación en el momento de nacer.

Con frecuencia, el lactante prematuro causa una sensación gelatinosa al tacto y está recubierto de vernix caseosa al nacer. La piel de las manos y de las plantas de los pies es lisa, faltando la mayor parte de las arrugas que se ven en el nacido a término. En los días siguientes la piel se seca y suele volverse escamosa.

El aspecto rojizo de los primeros días de vida se convierte en palidez a medida que desciende el hematócrito. En general suele presentarse la ictericia fisiológica; puede ser máxima del quinto al séptimo día, o algo más tarde que en el nacido a término. Cuando está aumentando la bilirrubina, el color amarillo se advierte primero en la cara, descendiendo luego hasta afectar por último a los pies. El color acostumbra ser amarillo anaranjado - hasta el tercero o cuarto día, y se vuelve amarillo pálido después de la primera semana. Antes de las 36 semanas de gestación, ha resultado útil para valorar la edad gestacional verdadera el estudio neurológico y electroencefalográfico del feto. Se ha demostrado que los signos más útiles para el diagnóstico son los reflejos de prehensión, de enderezamiento, de Moro, así como la contracción pupilar, la percusión de la glabella, la marcha automática y el llanto.

## TRATAMIENTO

### CONSIDERACIONES GENERALES:

El parto prematuro es el responsable de una mayoría de morbilidad y mortalidad perinatal. La prevención del parto prematuro usualmente no es posible así que el tratamiento farmacológico es solamente un recurso disponible empleando drogas que inhiban el parto.

La edad gestacional en la cual el parto puede ser inhibido está comprendido entre dos límites, el límite más bajo es entre la 20 y la 24 semana, y el límite superior es entre la 34 a 36 semana. Previo a la semana 17 el parto no es recomendable que se inhiba pues el mecanismo por el cual este se desencadena puede ser una alta incidencia de anomalías congénitas. Entre la semana 17 y 24 la incidencia de anomalías congénitas no es tan

alta; así la inhibición del parto en este grupo no debería ser excluida solamente por la posibilidad de parirse un feto con una anomalía congénita. El límite superior de edad gestacional para inhibir el parto prematuro es determinado en parte por la edad gestacional en la cual las posibilidades de sobrevivida son casi iguales a un infante a término. Las consideraciones también están dadas por la situación clínica, los efectos potenciales de las drogas sobre la madre o el feto, así como también el valor de lecitina-esfingomielina y el estado de las membranas.

Entre la 32 y 36 semanas la relación L/S indica una madurez pulmonar fetal que puede mitigar contra el uso de drogas que inhiban el parto, particularmente en esos casos en los cuales la inhibición del parto puede estar asociada con gran riesgo a la madre o el feto. Debe reconocerse sin embargo que la madurez pulmonar en el neonato no asegura madurez de otro sistema orgánico y por eso la decisión de no tratar a la mujer en el parto prematuro no debería de hacerse completamente en base a la madurez de L/S. Los riesgos de inhibir el parto en mujeres con membranas enteras relaciona principalmente los efectos de las drogas inhibidoras del parto sobre la madre, el feto o el infante recién nacido y el riesgo de prolongar el embarazo puede forzar al feto a permanecer en un ambiente desfavorable.

El manejo de la mujer embarazada con ruptura de membranas y el parto prematuro es controversial. Cuando se usan agentes inhibidores del parto en ruptura de membranas, aumenta el riesgo de corioamnioitis y la ineffectividad de las drogas las cuales se suman a los riesgos que presenta la ruptura prematura de membranas. Aunque la inhibición del parto es menos efectiva cuando hay ruptura de membranas el parto puede ser inhibido por unas 24 ó 48 horas con el propósito de prolongar el embarazo para que puedan administrarse a la madre esteroides y de esta forma mejorar la madurez pulmonar y evitar la membrana hialina.

Existen ciertas contraindicaciones médicas y obstétricas para inhibir el parto prematuro las cuales primero tienen que excluirse para iniciar una terapéutica adecuada.

#### CONTRAINDICACIONES OBSTETRICAS Y MEDICAS PARA LA INHIBICION DEL PARTO PREMATURO

##### CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS:

- 1.- Eclampsia-pre-eclampsia severa
- 2.- Abruption Placentae
- 3.- Anomalías fetales incompatibles con la vida
- 4.- Muerte fetal
- 5.- Corioamnioitis

##### CONTRAINDICACIONES RELATIVAS:

- 1.- Hipertensión severa crónica
- 2.- Enfermedad cardíaca severa
- 3.- Enfermedad renal severa crónica
- 4.- Retardo del crecimiento fetal
- 5.- Sufrimiento fetal
- 6.- Cicatrices uterinas previas.

En los últimos 7 años han sido publicadas otras contraindicaciones incluyendo: La ruptura de membranas, una dilatación cervical mayor de 4 cm. eritroblastosis, placenta previa, diabetes mellitus, hipertiroidismo, polihidramnios, y anomalía uterina.

Muchos investigadores no consideran la presencia de una ruptura de membranas o una dilatación cervical prolongada como

contraindicaciones de la inhibición del parto.

La hemorragia vaginal de una placenta previa no es necesariamente una contraindicación para inhibir el parto a menos que el sangrado sea excesivo y la madre y el feto estén en grave riesgo. La hemorragia de la placenta previa es frecuentemente agravada por las contracciones uterinas y en casos semejantes la supervivencia del neonato podría tenerse por la inhibición del parto y la continua existencia intrauterina. La hemorragia vaginal de etiología desconocida complicada con parto prematuro no debe ser tratado con agentes inhibidores del parto por la posibilidad de un abruptio placentae. El parto prematuro en pacientes con diabetes mellitus o hipertiroidismo puede ser tratado si no hay evidencia de compromiso fetal y no hay contraindicaciones maternas para el uso de agentes inhibidores del parto.

#### AGENTES FARMACOLOGICOS QUE INHIBEN LA ACTIVIDAD UTERINA:

Los agentes farmacológicos que inhiben la contractilidad uterina se pueden agrupar en dos categorías de acuerdo a su modo de acción. El primer grupo incluye drogas que suprimen o bloquean la síntesis ó liberación de estimulantes uterinos, este grupo incluye al etanol y a inhibidores de las prostaglandinas. El segundo grupo de agentes inhibidores del parto ejercen sus efectos en las células miometrial, este último grupo de agentes puede actuar previniendo las salidas de iones a través de la membrana celular o alterando el transporte de calcio en la célula, ellos también pueden actuar directamente interfiriendo con la contractilidad de las proteínas de las células musculares, entre estas drogas se puede mencionar el sulfato de magnesio, el diazóxido y estimulantes de los receptores beta-adrenérgicos.

#### Cuadro No. 3

##### MECANISMO DE ACCION DE LAS DROGAS INHIBIDORAS DE PARTO

##### BLOQUEADORES O SUPRIMIDORES DE LA SINTESIS O LIBERACION DE ESTIMULANTES MIOMETRIALES RECONOCIDOS:

- a. Etanol
- b. Inhibidores de Prostaglandinas

##### ALTERADORES DE LAS RESPUESTAS MIOMETRIALES A LA ESTIMULACION:

- a. Sulfato de Magnesio
- b. Estimulantes de los Receptores Beta-adrenérgicos
  - b.1 Isoxuprina
  - b.2 Ritodrine
  - b.3 Terbutalina
- c. Diazóxido.

##### ETANOL:

La introducción del etanol como un inhibidor del parto resulta en parte de estudios efectuados en animales los cuales indican que la oxitocina endógena juega un papel importante en el parto. El etanol inhibe la liberación de oxitocina y cuando es administrada intravenosamente en conejas embarazadas a término, sucesivamente detenía el parto. Un efecto central del etanol fué reportado por la observación que la administración exógena de oxitacina contrariaba el efecto inhibitorio del etanol en el parto.

## FARMACOLOGIA Y FISILOGIA:

Aunque en el mecanismo de la inhibición del parto por el etanol en animales es claramente observado un efecto sobre la oxitocina endógena, el mecanismo de acción del etanol en la suspensión del parto prematuro en humanos es aún incierto. Estudios tempranos usando ensayos biológicos para oxitocina en humanos sugieren que los niveles de esta se incrementan en el trabajo de parto normal. En adición de etanol se ha mostrado que tiene un efecto inhibitorio en la liberación de oxitocina en los humanos. Estos encuentros tempranos sugieren que la oxitocina juega un papel importante en el parto humano y que la secreción endógena de la hormona podría ser suprimida por el etanol, supliendo el significado por el cual el parto humano podría ser inhibido. La oxitocina está presente durante el parto normal pero está ausente o en bajas concentraciones previo al parto, la concentración de oxitocina en la sangre venosa materna es mayor durante el parto y pueden aumentar mucho más cuando es un parto por vía vaginal que en cesáreas repetidas, la oxitocina también está presente en la sangre del cordón fetal existiendo concentraciones mayores en la arteria que en la vena. Aunque estos estudios recientes indican que la concentración de oxitocina está elevada en la sangre materna durante el parto y que el feto también puede producirlo, el papel de la hormona en la iniciación o mantenimiento del parto en los humanos aún no es clara, por eso el mecanismo propuesto por el cual el etanol inhibe el parto en los humanos aún no está probado. El etanol también puede inhibir el parto por supresión directa de la actividad miométrial, o por estimulación de sustancias inhibitoras como catecolaminas, o por la prevención de síntesis o liberación de estimulantes miométriales como las prostaglandinas F<sub>2</sub> alfa.

## INVESTIGACIONES CLINICAS:

En 1967 Fuchs y colaboradores usaron el etanol para tratar a pacientes en parto prematuro con y sin ruptura de membranas. El tratamiento prolonga el embarazo por 72 horas o más en el 67% de 52 pacientes con membranas enteras, pero solamente un 6% de 16 pacientes con ruptura prematura de membranas, así también el etanol fué menos efectivo en casos en los cuales el cérvix tenía una dilatación mayor de 3 cm.

Castren y colaboradores usaron controles populares empleando soluciones de dextrosa o medicación de sedantes con reposo en cama, indicando que el etanol fué sustancialmente más efectivo que la dextrosa en prolongar el embarazo por más de 72 horas.

Los estudios de Watring sin embargo sugieren que el etanol no es efectivo en el tratamiento de parto prematuro pero mostraron que el etanol reducía significativamente las contracciones uterinas en sus pacientes, no obstante estos efectos terminaron en menos de 24 horas.

Hay un acuerdo general entre estudios de etanol los cuales dicen que éste agente efectivamente anula las contracciones uterinas previas a la finalización del parto por un mínimo de 24 a 48 hrs. en pacientes con membranas enteras o una dilatación cervical menor de 4 cms.

Aunque, Fuchs publicó que el etanol era menos efectivo en el tratamiento del parto prematuro cuando las membranas estaban rotas, en ambos estudios la droga sucesivamente inhibía el parto por un corto tiempo, en este estudio el parto de 44% de pacientes en parto prematuro con ruptura de membranas fue demorado de 24 a 48 horas.

## DOSIS:

Fuchs utilizó una solución de etanol al 10% y dextrosa al 5%, la solución de etanol al 10% puede comprarse comercialmente en el mercado, aunque el etanol no está específicamente probado para inhibir el parto. La dosis inicial de entrada es de 7.5 ml/kg/hrs. durante dos horas y seguida de una dosis de mantenimiento de 1.5 ml/kg/hrs. por 10 a 12 horas. Este régimen produce una concentración sanguínea de alcohol de 178 más o menos 42/mg/dl al final de la droga en su dosis de mantenimiento. Si las contracciones recurren en 10 horas sucesivas al tratamiento, un segundo tratamiento es iniciado de acuerdo a la siguiente fórmula:

Reinicio de dosis: dosis de entrada X	<u>No. de horas en las cuales hubo discontinuación</u>
	10

Esta fórmula es para la dosis de entrada y la dosis de mantenimiento sigue siendo la misma.

## EFFECTOS COLATERALES MATERNOS:

Los efectos secundarios del etanol casi siempre están asociados a todos los órganos. El efecto más obvio es la embriaguez debido al efecto de la droga sobre el cerebro. Las concentraciones de alcohol en sangre entre 100 y 150 mg/dl pueden producir una intoxicación, concentraciones mayores que estas pero menores a 300mg/dl se pueden considerar como anestésicas pero concentraciones mayores de 350 mg/dl se asocian a coma y posibilidad de muerte. La concentración de alcohol detectada durante el curso simple de inhibición del parto varía de 40 a 280 mg/dl

por eso algunas pacientes presentan inquietud, embriaguez, depresión respiratoria, náusea, vómitos, llanto y malestar general. La náusea y los vómitos son más comunes al inicio de la dosis sin embargo desaparecen al poco tiempo. Estos suaves efectos colaterales pueden ser extremadamente peligrosos en pacientes con niveles alterados de conciencia por el gran riesgo de una neumonitis por aspiración. Antiácidos, antieméticos y cuidadoso monitoreo de ambos minimizan los riesgos por la infusión de la dosis. El alcohol inhibe la gluconeogénesis y produce una hipoglicemia significativa, debido a la depresión del glucógeno hepático.

La lactacidemia materna puede ser observada durante la infusión de alcohol, aunque usualmente es leve y no se asocia con una acidosis significativa, la lactacidemia también puede ser severa y amenazar la vida particularmente si el etanol es dado sobre un corto período de tiempo. El tratamiento con etanol usualmente produce una leve taquicardia materna pero la presión arterial no se afecta.

El efecto diurético del alcohol es bien reconocido ya que en las mujeres embarazadas a quienes se les aplica ocasionalmente tienen una incontinencia urinaria.

## EFFECTOS COLATERALES DEL NEONATO:

El alcohol atraviesa libremente la placenta por tal razón las concentraciones en el feto son similares a las de la madre y por eso un recién nacido puede nacer intoxicado debido a una depresión en el sistema nervioso central. En algunos estudios la depresión neonatal no es un problema pero la letargia, la apnea,

el tono disminuido y reflejos anormales son encontrados ocasionalmente en prematuros pequeños con niveles sanguíneos elevados de alcohol. El estado ácido-base, la glucosa y la insulina inmunoactiva no se alteraron con una concentración de alcohol en sangre de 90 mg/dl aunque la habilidad del neonato en eliminar el alcohol es la mitad del de la madre.

### CONTRAINDICACIONES:

No debe ser usado en pacientes con enfermedad hepática no compensada, en adictas a narcóticos la función hepática debe ser evaluada antes de su uso, la acidosis materna o fetal excluye al etanol en el tratamiento del parto prematuro, no debe darse a pacientes alcohólicas, no debe darse junto con la anestesia y narcosis, no debe darse sin ajustes previos de la dosis en pacientes epilépticos o pacientes con terapia anticoagulante, puede ser usado con cautela con diabetes mellitus por el riesgo de severa hipoglicemia.

### AGENTES INHIBIDORES DE LAS PROSTAGLANDINAS:

Las prostaglandinas ocupan un papel primordial en la reproducción humana, ya sea que se administren por vía oral, intravenosa o intraamniótica, las prostaglandinas pueden inducir contracciones uterinas en cualquier período del embarazo. Las prostaglandinas precursoras del ácido araquidónico son capaces de inducir un aborto en el segundo trimestre del embarazo cuando son inyectadas intraamnióticamente. Las prostaglandinas están presentes en el suero materno y en el líquido amniótico por todo el embarazo y la concentración de estas sustancias aumentan durante el parto.

Las síntesis de prostaglandinas puede ser inhibida por varios ácidos, agentes no esteroideos y análogos de las prostaglandinas. Desde que las prostaglandinas aparecieron parecen estar involucradas en el proceso del parto humano y la inhibición de su síntesis, esto ha sido sugerido para modificar el proceso del parto.

### FARMACOLOGIA Y FISIOLOGIA:

Los agentes antiprostaglandinas pueden funcionar por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o bloquear la acción de estas sobre los órganos blancos. Los inhibidores de las prostaglandinas más comunmente usados interfieren en la síntesis de estos. Muchas células son capaces de sintetizarlos de precursores de ácidos grasos esenciales.

Sin embargo, solo la forma no esterificada de ácidos grasos puede ser utilizada.

Sobre los niveles celulares, la concentración de ácidos grasos libres no esterificados es baja y la síntesis de prostaglandinas endógenas requiere la liberación de los ácidos precursores de al macenas celulares de fosfolípidos. Las enzimas lipolíticas como la fosfolipasa regula el abastecimiento de ácidos grasos libres para la síntesis de prostaglandinas. La biosíntesis de prostaglandinas ocurre por una serie de enzimas microsómicas llamadas "sintetasa de prostaglandinas". Varios grupos de drogas interfieren con este sistema de sintetasa.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina, indometacina, ácido salicílico, napróxeno y ácido meclofénico los cuales inactivan irreversiblemente la sintetasa de prostaglandinas. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede

de ser demostrada muy pronto después de la ingestión de inhibidores. La síntesis de prostaglandinas en las plaquetas es mínima, más o menos 1 hora después de la ingestión de 600 mg. de aspirina a 50 mg. de indometacina.

### INVESTIGACIONES CLINICAS:

Lewis y Schulman reportaron que la ingestión crónica de aspirina en mujeres embarazadas en el ataque y duración del parto influenciaba a este. En un estudio de 103 pacientes a quienes se les dieron dosis altas de ácido acetil salicílico con un mínimo de 6 meses de embarazo presentaron una gestación más prolongada.

Son pocos los reportes que sugieren que los inhibidores de las prostaglandinas reducen la contractilidad uterina en el trabajo de parto prematuro o a término. Zuckerman y colaboradores trataron a 50 mujeres entre 25 y 36 semanas de gestación con trabajo de parto prematuro con indometacina oral y en supositorios, en el 80% de mujeres tratadas fueron abolidas las concentraciones uterinas ya sea que las membranas permanecieran enteras o estuvieran rotas. Zuckerman también efectuó otro estudio en el cual la indometacina inhibe la contractilidad uterina por más de siete días en 11 de 13 pacientes (85%) con ruptura prematura de membranas y trabajo de parto prematuro, en nueve de esas 11 pacientes el embarazo llegó hasta el término.

### DOSIS:

Zuckerman y asociados administraban 100 mg de indometacina rectal seguido de 25 mg orales cada 6 horas hasta que las contracciones cesaran. En Estados Unidos ninguno de los inhibi-

dores de las prostaglandinas ha sido autorizado para su uso en el trabajo de parto prematuro.

### EFFECTOS COLATERALES MATERNOS:

Hay numerosos efectos colaterales causados por inhibidores de las prostaglandinas, estos efectos incluyen problemas en el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso central, sistema cardiovascular, sistema hemático, ojos, hígado, riñones y espina.

Los efectos colaterales mas serios son la úlcera péptica, la perforación gastrointestinal, hemorragia, trombocitopenia y reacciones alérgicas. La náusea, el vértigo, cefalea y manifestaciones alérgicas son comunmente vistos pero los efectos colaterales son leves, la mayoría de todos los efectos colaterales están relacionados con la dosis y duración de la droga. La ingestión crónica de aspirina en embarazadas aumenta la incidencia de anemia y hemorragia antes y durante el parto. La hemorragia post-parto ocurrió en 3 de 16 pacientes quienes recibieron 100 mgs. de indometacina. En mujeres que sufrieron una amenaza de aborto durante el 2do trimestre y concomitantemente recibieron inhibidores de las prostaglandinas se observó un aumento en la frecuencia de hemorragia post-parto. Las náuseas, los vómitos, la dispepsia y el rash alérgico fueron observados en mujeres embarazadas tratadas con inhibidores de las prostaglandinas.

### EFFECTOS COLATERALES EN EL NEONATO:

Los efectos colaterales en fetos y neonatos son los mismos que en los adultos pero con otros riesgos potenciales no observados en los mayores.

Los efectos de la ingestión crónica de aspirina durante el embarazo o la mortalidad perinatal es controversial, ya que la ingestión de salicilatos en períodos tardíos del embarazo puede producir anomalías en el funcionamiento plaquetario fetal y raramente una hemorragia neonatal.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede interferir con los mecanismos normales de transición del feto a la vida neonatal, esto no es inesperado pues las prostaglandinas afectan el flujo sanguíneo umbilical y la resistencia vascular en la placenta, el ductus arterioso y los vasos pulmonares. Sharp y colaboradores observaron el cierre intrauterino del ductus arterioso en fetos de ratas cuyas madres habían recibido una sola dosis de indometacina 12 a 18 horas antes del nacimiento.

Manchester y asociados, reportaron dos casos de hipertensión pulmonar transitoria en dos neonatos humanos, cuyas madres recibieron indometacina antes del parto lo que sugiere que los inhibidores de las síntesis de prostaglandinas conducen a una exagerada respuesta vascular secundaria a la hipoxia, con una resultante hipertensión pulmonar. El uso de prostaglandinas debe limitarse hasta que se haga mayores estudios en animales y humanos.

#### CONTRAINDICACIONES:

No deben ser usados pacientes con lesiones gastrointestinales activas o con historia de lesiones gastrointestinales recurrentes, ha sido reportada la agravación de epilepsia y disturbios psiquiátricos. La gastritis ocurre comunmente con su uso por lo que debe evitarse concomitantemente con etanol. No debe darse en pacientes en quienes la aspirina produce rinitis o urticarias porque hay sensibilidad cruzada.

#### SULFATO DE MAGNESIO:

Los efectos inhibidores del sulfato de magnesio sobre la contractilidad del músculo uterino es reconocido desde hace 50 años. Este reconocimiento combinado con la enorme experiencia clínica con sulfato de magnesio en pacientes con pre-eclampsia sin duda ha probado un ímpetu al usar esta droga en parto prematuro.

#### FARMACOLOGIA Y FISIOLOGIA:

Estudios in vitro han demostrado que el sulfato de magnesio suprime la contractilidad uterina, el mecanismo por el cual ejerce un efecto relajante sobre el músculo liso difiere del cual el ion paraliza los músculos esqueléticos. En el músculo esquelético, la inhibición del magnesio libre de acetil-colina en el nervio motor terminal previene el paso del impulso nervioso a la acción mecánica. Sin embargo en el músculo liso la acetil-colina no es necesaria para la actividad espontánea y las contracciones no dependen de la inervación del nervio; por eso, el magnesio debe afectar en sus contracciones al músculo liso por un efecto directo de la célula muscular.

Marshall ha demostrado in vitro que el magnesio disminuye la frecuencia de potenciales de acción y disminuye la fuerza de contracción de la musculatura lisa del útero. El magnesio también no acopla la excitación y la contracción en la musculatura lisa; así el potencial producido por estimulación eléctrica no resulta en contracción muscular. Un efecto directo del magnesio sobre los elementos contractiles puede también contribuir al efecto relajante de la droga sobre el músculo liso.

## INVESTIGACIONES CLINICAS:

Hall y asociados ha reportado que el sulfato de magnesio en una concentración de 9.6 a 12 mh/dl (1mE/1 es igual a 1.2 mg/dl) inhibe completamente la contractilidad uterina de mujeres embarazadas, inhibición que es relativa a la dosis. En una mujer embarazada una concentración sérica de magnesio de 4-8 mg/dl efectivamente reduce la contractilidad uterina. Tanto la inducción de la oxitocina como las contracciones uterinas espontáneas son suspendidas por la droga.

Steer y Petrie efectuaron un estudio comparando los efectos inhibitorios de el alcohol, el sulfato de magnesio y dextrosa al 5% en agua, este estudio incluyó no solo pacientes con membranas intactas y dilatación cervical menor de 4cm. los resultados concluyeron que el sulfato de magnesio es superior al etanol para el tratamiento del parto prematuro.

Estudios clínicos han demostrado que el sulfato de magnesio espontáneamente inhibe y aumenta la oxitocina en el parto a término, pero estudios en pacientes con parto prematuro demuestran la utilidad del sulfato de magnesio como agente inhibidor del parto.

## DOSIS:

Steer y Petrie dan la dosis de 4 gm. de sulfato de magnesio en solución al 10% como dosis de entrada por vía intravenosa, la inyección inicial es dada lentamente para prevenir vómitos. El mantenimiento era una infusión de 2 gm por hora hasta que las contracciones uterinas pararan o el parto progresara a un estado irreversible. Si las contracciones reaparecían la infusión de mantenimiento era restablecida.

## EFFECTOS COLATERALES MATERNOS:

Por efecto vasodilatador la infusión intravenosa de sulfato de magnesio produce una sensación de calor e incendios, mientras que al aplicarla rápidamente puede ocasionar náusea transitoria, cefalea, palpitaciones, sudoración, vómitos y sequedad en la boca. El reflejo patelar desaparece a una concentración sérica de 10 a 12 mg/dl, la respiración es deprimida con concentraciones plasmáticas séricas de 6 a 12 mg/dl hay alteraciones del electrocardiograma, pero el paro cardíaco ocurre hasta una concentración sérica de 30 mg/dl.

## EFFECTOS COLATERALES EN EL NEONATO:

La administración maternal de sulfato de magnesio usualmente no compromete al neonato pero últimamente han aparecido reportes de una depresión neonatal, hay una correlación entre la duración del tratamiento de la madre y el riesgo de una depresión neuromuscular en el infante recién nacido, las medidas periódicas de la concentración de magnesio sérico disminuyen el riesgo de efectos colaterales adversos.

## CONTRAINDICACIONES:

No debe administrarse a pacientes con bloqueo cardíaco o daño miocárdico, ya que la excreción renal es la vía primaria de su eliminación, el magnesio debe ser usado con cautela en pacientes con función renal dañada, no debe ser administrado junto con barbitúricos, narcóticos o drogas hipnóticas por el riesgo de depresión respiratoria.

## ESTIMULANTES DE LOS RECEPTORES BETA ADRENERGICOS:

Rucker en 1925 observó que pequeñas dosis de epinefrina inhibían la hiperactividad uterina; sin embargo, el paso natural de la respuesta y el marcado efecto cardiovascular de la droga limitaba su uso en el tratamiento del parto prematuro. Se efectuaron esfuerzos por producir un componente de la epinefrina el cual no produjera un efecto estimulante sobre el sistema cardiovascular y concluyeron la síntesis de isoxuprina.

Esta droga producía un efecto inhibitorio en la contractilidad uterina pero sus efectos cardiovasculares tenían que ser menores para un tratamiento ideal del parto prematuro. La primera generación de usos clínicos como estimulantes adrenérgicos fueron la isoxuprina, orciprenalina y la isoprenalina los cuales fueron suplantados por agentes semejantes como el fenoterol, ritodrine, salbutamol y terbutalina; estos agentes se compararon con los empleados en la primera generación de estimulantes de los receptores beta-adrenérgicos y observaron que las drogas empleadas recientemente produjeron un efecto más duradero sobre el músculo uterino y estaba asociado con pocos efectos colaterales.

## FARMACOLOGIA Y FISIOLOGIA:

Los clásicos dos receptores adrenérgicos alfa y beta fueron definidos farmacológicamente, afirmando que la estimulación de los receptores alfa usualmente resulta en vasoconstricción y la del receptor beta en vasodilatación y estimulación cardíaca. Los receptores adrenérgicos interactúan con la epinefrina y la norepinefrina, así que los agentes con estructura similar a ellos también pueden actuar como receptores beta adrenérgicos. Todos los receptores beta adrenérgicos o sea Beta 1 y Beta 2 son estruc-

turalmente similares a la epinefrina.

Los receptores adrenérgicos están localizados fuera de la superficie de la célula blanco. La interacción de un antagonista y su receptor es específica, rápida y reversible en el músculo liso. El acomplamiento del agonista con el receptor activan a la adenilciclasa, enzima localizada en la célula, ésta acelera la conversión de adenosín trifosfato (ATP) a adenosín cíclico monofosfato (AMP cíclico), este último incrementa la actividad de las cinasas de proteína en la membrana celular, y por algún proceso no explicado todavía ésta incrementa la captación y secuestro del calcio intracelular, previene la activación de la contractilidad de las proteínas de la célula muscular, resultando en una relajación muscular. Los efectos relativos de un agente beta adrenérgico en los vasos del miometrio y miocardio determinan el valor de la droga en el tratamiento del parto prematuro.

## INVESTIGACIONES CLINICAS:

En esta sección son pocos los estimulantes de los receptores beta-adrenérgicos que deben considerarse. La isoxuprina debe ser discutida por su interesante historia; el ritodrine, el salbutamol, el fenoterol y la terbutalina comúnmente usados para tratar el parto prematuro en Europa. Muchos de los efectos colaterales de los antagonistas de los beta adrenérgicos son cualitativa y cuantitativamente similares, en general las características se listan en cada fármaco descrito a continuación:

### TERBULATINA:

Inhibe efectivamente la contractilidad miometrial in vitro y en mujeres no embarazadas. El trabajo de parto espontáneo o

provocado por oxitocina en mujeres embarazadas a término es inhibido siempre que no haya dilatación cervical y probó ser efectivo en el tratamiento del parto prematuro con membranas intactas.

La dosis infundida por Ingemarsson fue de 10 microgramos por minuto en una dosis inicial e incrementaba la frecuencia en 5 microgramos por minuto cada 10 minutos, hasta un máximo de 25 microgramos por minuto, hasta que las contracciones uterinas cesaron, entonces se mantenía la infusión por 60 minutos en la misma frecuencia. La frecuencia de infusión era disminuida en 5 microgramos por minuto cada 30 minutos, hasta alcanzar la dosis de mantenimientos efectiva más baja. La infusión de mantenimiento separaba después de 8 horas, si las contracciones habían desaparecido completamente. Después de la terapia intravenosa daba terbutalina intramuscular en una dosis de 250 microgramos cuatro veces al día por tres días. Concomitantemente la droga fué dada oralmente a dosis de 15 mg. por día hasta el final de la 36 semana. La terbutalina intravenosa no ha sido aprobada en pacientes asmáticos.

#### RITODRINE:

Es un potente inhibidor de la contractilidad miometrial en no grávidas y grávidas, a término y pretérmino, sin afecta el pH pO<sub>2</sub> y pCO<sub>2</sub> fetal. Varios estudios han reportado el uso favorable de esta droga en el parto prematuro.

Wesseliu- de Casparis y asociados infundieron 200 microgramos por minuto de ritodrine por 24 a 48 horas, seguida de una dosis oral de 10 mg cuatro veces al día por 5 a 7 días. La frecuencia de infusión fue reducida así habían efectos colaterales excesivos. Thiery y asociados iniciaron la terapia con 50 a

turalmente similares a la epinefrina.

Los receptores adrenérgicos están localizados fuera de la superficie de la célula blanco. La interacción de un antagonista y su receptor es específica, rápida y reversible en el músculo liso. El acomplamiento del agonista con el receptor activan a adenilciclasa, enzima localizada en la célula, ésta acelera la conversión de adenosín trifosfato (ATP) a adenosín cíclico monofosfato (AMP cíclico), este último incrementa la actividad de las cinasas de proteína en la membrana celular, y por algún proceso no explicado todavía ésta incrementa la captación y secuestro del calcio intracelular, previene la activación de la contractilidad de las proteínas de la célula muscular, resultando en una relajación muscular. Los efectos relativos de un agente beta adrenérgico en los vasos del miometrio y miocardio determinan el valor de la droga en el tratamiento del parto prematuro.

#### INVESTIGACIONES CLINICAS:

En esta sección son pocos los estimulantes de los receptores beta-adrenérgicos que deben considerarse. La isoxuprina debe ser discutida por su interesante historia; el ritodrine, el salbutamol, el fenoterol y la terbutalina comunmente usados para tratar el parto prematuro en Europa. Muchos de los efectos colaterales de los antagonistas de los beta adrenérgicos son cualitativa y cuantitativamente similares, en general las características se listan en cada fármaco descrito a continuación:

#### TERBULATINA:

Inhibe efectivamente la contractilidad miometrial in vitro y en mujeres no embarazadas. El trabajo de parto espontáneo o

provocado por oxitocina en mujeres embarazadas a término es inhibido siempre que no haya dilatación cervical y probó ser efectivo en el tratamiento del parto prematuro con membranas intactas.

La dosis infundida por Ingemarsson fue de 10 microgramos por minuto en una dosis inicial e incrementaba la frecuencia en 5 microgramos por minuto cada 10 minutos, hasta un máximo de 25 microgramos por minuto, hasta que las contracciones uterinas cesaron, entonces se mantenía la infusión por 60 minutos en la misma frecuencia. La frecuencia de infusión era disminuida en 5 microgramos por minuto cada 30 minutos, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento efectiva más baja. La infusión de mantenimiento separaba después de 8 horas, si las contracciones habían desaparecido completamente. Después de la terapia intravenosa daba terbutalina intramuscular en una dosis de 250 microgramos cuatro veces al día por tres días. Concomitantemente la droga fué dada oralmente a dosis de 15 mg. por día hasta el final de la 36 semana. La terbutalina intravenosa no ha sido aprobada en pacientes asmáticos.

#### RITODRINE:

Es un potente inhibidor de la contractilidad miometrial en no grávidas y grávidas, a término y pretérmino, sin afecta el pH pO<sub>2</sub> y pCO<sub>2</sub> fetal. Varios estudios han reportado el uso favorable de esta droga en el parto prematuro.

Wesseliu= de Casparis y asociados infundieron 200 microgramos por minuto de ritodrine por 24 a 48 horas, seguida de una dosis oral de 10 mg cuatro veces al día por 5 a 7 días. La frecuencia de infusión fue reducida así habían efectos colaterales excesivos. Thiery y asociados iniciaron la terapia con 50 a

La transferencia placentaria de los agonistas beta adrenergicos ocasionan un aumento en la frecuencia cardíaca fetal sin ocasionarle ningún trastorno en su presión arterial.

La estimulación de los receptores beta 2 en el hígado y el músculo produce una glicogenólisis, es por eso que se observan leves niveles de hiperglicemia y ácidos grasos libres tanto en la madre como en el feto.

Los agonistas beta adrenérgicos también incrementan la producción de insulina y glucagón pero no afecta la secreción de la hormona del crecimiento, estos efectos se observan tanto en el feto como en la madre. En embarazadas diabéticas una marcada estimulación beta adrenérgica aumenta la necesidad de insulina, por tal razón el uso de estas drogas es una contraindicación relativa en diabéticas.

Cuadro No. 5

DIFERENTES RESPUESTAS DE LAS DROGAS BETA ADRENERGICAS MEDIADAS POR LOS RECEPTORES BETA 1 Y BETA 2 (TOMADO DE SCHWANCZ - FESCINA, 26) EFECTOS MEDIADOS POR LOS ADRENORECEPTORES:

BETA 1	BETA 2
<p><b>CORAZON:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de frecuencia</li> <li>- Fuerza de contracción</li> <li>- Exitabilidad de la velocidad de conducción y del consumo de oxígeno.</li> <li>- Relajación intestinal</li> <li>- Aumento de consumo de O<sub>2</sub>.</li> <li>- Lipólisis con aumento de ácidos grasos libres</li> <li>- Glucogenólisis muscular y hepática con hiperglicemia y aumento ácido láctico y pirúvico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relajación uterina</li> <li>- Vasodilatación</li> <li>- Broncodilatación</li> <li>- Aumento de la contractilidad muscular estriada.</li> <li>- Relajación del conducto deferente</li> <li>- Glucogenólisis muscular y hepática con hiperglicemia aumento del ácido láctico y pirúvico.</li> </ul>

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con enfermedad metabólica o cardíaca no deben recibir estimulantes beta adrenérgicos, podrían ser utilizados con cautela en pacientes con hipertensión, debe tenerse cuidado en pacientes con hipertiroidismo, la diabetes mellitus es una contraindicación relativa para el uso de estas drogas.

DIAZOXIDO:

El diazoxido es un poderoso antihipertensivo y cuando se administra a mujeres hipertensas durante el parto disminuye la presión sanguínea e inhibe las contracciones uterinas.

FARMACOLOGIA Y FISIOLOGIA:

El diazoxido es una benzothiadiazina estructuralmente similar a los diuréticos tiazídicos, pero sin sus propiedades diuréticas. El diazóxido disminuye la presión sanguínea por un efecto directo sobre el musculo liso de los vasos. La presión y la resistencia de la arteria pulmonar disminuyen mientras que el rendimiento y la frecuencia cardíaca junto con la corriente sanguínea de los vasos femorales, renales y coronarios aumentan, los efectos cardiovasculares del diazoxido son mayores cuando la droga se administra intravenosamente. Aunque la vida media del diazoxido es de 28 horas, los efectos antihipertensivos son de menor duración y no se relacionan con las concentraciones séricas de la droga.

El diazoxido disminuye la excreción urinaria de sodio, agua, potasio, cloro, bicarbonato y ácido úrico, pero la secreción de renina aumenta por la droga, además inhibe la liberación de insulina y provoca hiperglicemia. El diazoxido es similar a los estimulantes beta-adrenérgicos en sus efectos cardiovasculares y metabólicos, incrementa la frecuencia y el débito cardíaco y disminuye la resistencia vascular periférica, sin embargo no es bloqueado por bloqueadores beta-adrenérgicos.

## INVESTIGACIONES CLINICAS:

El diazoxido inhibe las contracciones espontáneas del músculo uterino en mujeres embarazadas y no embarazadas. Cuando el diazoxido es dado por vía intravenosa a pacientes con severa toxemia disminuye su presión arterial y se observa una marcada inhibición en las contracciones uterinas. El efecto del diazoxido en el parto prematuro aún no ha sido enteramente evaluado.

La inhibición del parto y los efectos metabólicos y cardiovasculares han sido evaluados en ratas embarazadas observándose una prolongación del embarazo sin haber ninguna otra anomalía.

## DOSIS:

Varios regímenes han sido sugeridos para el tratamiento del parto prematuro con diazoxido. Bert infundió 300 mg intravenosamente en 15 minutos observando moderada taquicardia y reducción de la presión arterial.

## EFFECTOS COLATERALES MATERNOS:

En mujeres normotensas, 60 a 300 mg. de diazoxido administradas rápidamente producen un aumento en la frecuencia cardíaca y una disminución de la presión sistólica y diastólica de 16 y 21 mm Hg. respectivamente.

El diazoxido produce hiperglicemia en pacientes hipertensas y normotensas, además causa retención de sodio y agua, sin embargo estos efectos ocurren cuando la droga es empleada por un período prolongado de tiempo.

## EFFECTOS COLATERALES DEL NEONATO:

En pacientes normotensas tratadas con diazoxido la frecuencia cardíaca fetal y el puntaje del apgar no se afectan pero sí puede producirse una hipoglicemia.

## CONTRAINDICACIONES:

No debe ser administrado en pacientes con hipertensión - por su efecto conotrópico positivo, así como también en pacientes con coartación de la aorta o insuficiencia coronaria, insuficiencia del miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva, o arritmia cardíaca. Debe ser usado con cautela en mujeres que han recibido otra medicación que pueda afectar la frecuencia cardíaca o presión arterial.

## PRONOSTICO

Después de la aceptación de estudios anteriores se comprobó que la premadurez todavía es la causa principal del fallecimiento en más de la mitad de los recién nacidos muertos por todas las causas. Resulta muy notable el extraordinario aumento de la supervivencia en los lactantes con peso inferior a los dos Kg. al nacer.

Las muertes ocurridas en prematuros se producen casi siempre (80%) en las primeras 24 horas, mientras más tiempo sobreviva las posibilidades de fallecimiento son menores. Estas muertes se deben a diversas enfermedades, la asfixia debida casi exclusivamente al síndrome de la membrana hialina, y en cantidades casi iguales, las infecciones y las hemorragias causa cerca de la mitad de las muertes, mientras que las malformaciones con-

génitas provocan solamente un 10% de ésta, si se dispone de un equipo médico auxiliar adecuado el pronóstico depende casi completamente de la edad gestacional que naturalmente está en relación con su peso al nacer.

## CONCLUSIONES:

- 1.- Al considerar varias drogas como en esta tesis, se puede observar que no hay ninguna que sea la ideal debido a los efectos colaterales indeseados o a la ineffectividad de las drogas.
- 2.- En el caso de los inhibidores de las prostaglandinas y del diazoxido el número de estudios clínicos es pequeño comparado con los efectos colaterales que pueden ocasionar, por eso sólo deben emplearse en el parto prematuro con evaluaciones seriadas del neonato.
- 3.- El sulfato de magnesio, el etanol y los estimulantes de los receptores beta adrenérgicos se emplean en numerosos estudios clínicos pues sus efectos colaterales son mas definidos.
- 4.- En pocos estudios comparativos entre el ritodrine, el sulfato de magnesio y el etanol resultó que los dos primeros eran más efectivos que el etanol en prolongar el parto prematuro.
- 5.- El ritodrine es uno de los estimulantes de los receptores beta adrenérgicos con menos efectos colaterales; así como el sulfato de magnesio es menos dañino que el etanol.
- 6.- En pacientes con diabetes mellitus, hipertensión o enfermedades cardíacas la droga de elección es el sulfato de magnesio por los mínimos efectos colaterales que produce.

## RECOMENDACIONES:

- 1.- Elaborar un protocolo de tratamiento para el trabajo prematuro de parto, teniendo en consideración la utilización de drogas beta-adrenérgicas e inhibidores de las prostaglandinas.
- 2.- Emplear la betametazona en pacientes que no pueda detenerse el trabajo prematuro de parto para acelerar la madurez pulmonar del feto.
- 3.- Para evaluar madurez pulmonar fetal emplean la amniocentésis teniendo en cuenta los valores de la relación L/S, creatinina y porcentaje de células naranja como indicadores de madurez fetal.
- 4.- Emplear ultrasonograma y amniocentésis para determinar la madurez fetal en pacientes que se tenga duda acerca de la edad gestacional.
- 5.- Evaluar un plan profiláctico del parto prematuro mediante un buen control prenatal.
- 6.- Determinar lo más rápido posible la causa desencadenante del trabajo de parto prematuro.
- 7.- Controlar por medio de clínicas de alto riesgo a pacientes con antecedentes de premadurez.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Arias Fernando.  
Changes in human Amniotic Fluid Lecithin/Sphingomyelin Ratio and Dipalmitoyl Lecithin Associated With Maternal Betamethasone Therapy.  
U.S.A. Am. J. Obstet Gynec. 1979, Apr 15.  
Pp 894-897.
- 2.- Block Mary E.  
Antenatal Glucorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant.  
Obst Gynecol 58 (2) 186-190. Aug 1977.
- 3.- Caritis Steve N. Edelstone Daniel  
Pharmacologic inhibition of preterm labor  
Am J Obst Gynecol  
Vol: 133 No. 5. March 1, 1979.
- 4.- Coutinho: E M; Vieira López: A C  
Inhibition of uterine motility by aminophylline  
U.S.A. Am J. Obst. Gynec. 1971. Pags 726-729.
- 5.- Caspi, Schreyer, Weinramb  
Changes in the amniotic fluid. Lecithin-Sphingomyelin ratio following maternal dexametasone administration.  
U.S.A. Am J. Obst. Gynec. 1975. Pags 327-331.
- 6.- Csapo A. Henczeg J.  
Arrest of premature labor by Isoxuprine.  
Am J. Obst. Gynecol. Am J. 129 (5): 482-91, Nov 1

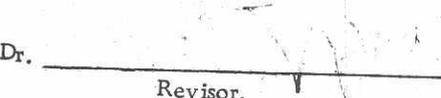
- 7.- Fuchs Fritz  
Prevention of prematurity  
Am J. Obst Gynecol 126 (7): 809-20. Dec 1976.
- 8.- Figueroa O.  
Parto Prematuro en Guatemala, Sus causas y profilaxis. (estudio preliminar de 100 casos en el Hospital Roosevelt) Tesis 1963.
- 9.- Guevara-Rubio Guillermo, Magana J.M. Caldeyno Borria.  
Acción de la Oxiprenalina (alupent) sobre la contracción sostenida del útero humano grávido el sistema cardiovascular materno y la frecuencia cardíaca fetal.  
Montevideo, Uruguay: Rch. Ginec y Obst Tomo XIII.
- 10.- Hendricks Charles.  
Empleo de isoxuprina para detener el parto prematuro del Depto. de Obst y Ginec. Escuela de Medicina. Universidad Western Reserve Cleveland, Ohio, pp 687-694. 1970.
- 11.- Landesmann Robert et al.  
The Relaxant action of Diazoxido a simpatomimetic on the uterus during term labor.  
U.S.A. Am J, ginec obst. 1971. Pags. 111-114.
- 12.- Lawerse, Niels H.  
Inhibition of premature labor: A; Multicenter Comparison of ritodrine and ethanol.  
Am J. obst genicol. 127 (8) 387. 45. 25 apr 1977.
- 13.- Miller Joseph, Pupkin Marcos.  
Premature labor and Premature rupture of the membranes.  
Am J. Obst and ginecol. Vol 132, No. 1. Sept 10. de 1978.
- 14.- Novy, Miles J., Cook J. Michaels, Manaeuger.  
Indomethacin Block of normal onset of parturition in primates.  
U.S.A. Am J. obst ginec. 1974. pag 412-415.
- 15.- Nwosu Uchenna C., Bolgnese Ronald.  
Amniotic fluid cortisol concentration in normal labor, premature labor and postmature pregnancy  
Obst Gynecol. Vol 49. No. 6 June 1977.
- 16.- Pinto, Roberto Martin, Leon Carlos M, Mazzarco Norberto Scassena Victoria.  
Action of estradiol 17B at term and onset of labor  
U.S.A. Am J. Obst Gynecol 1967. Pags 540-546.
- 17.- Richardson, C Juan, Cumingham, M Douglas, Pomeran Jeffrey, Gluck Louis.  
Acceleration of fetal lung maturation following prolonged rupture of the membranes.  
U.S.A. Am J. obst ginec. 1974. pags 115-118.
- 18.- Richter Roland, Hinselmann Malte.  
The treatment of threatened premature labor by betamimetic drugs: A comparison of fenoterol and ritodrine.  
Obst and Gynecol. Vol 53 No. 1 Jan 1979.
- 19.- Ritcher Roland.  
Evaluation of success in the treatment of threatening premature labor by Betamimetic drugs.  
Am J. obst gynecol March 10. 1979. Vol 127 No.
- 20.- Spearing Graham.  
Alcohol, indomethacin and salbutamol. A comparative trial of their use in preterm labor.  
Obst and Gynecol. Vol 53 No. 2 February 1979.

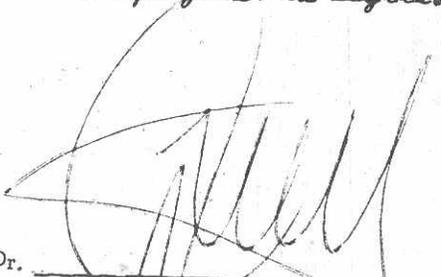
- 21.- Stander Richard W.  
Phenethanolaminas and inhibition of human myometrium.  
U.S.A. Am J. Obst Gynec 1966. pag 749-765.
- 22.- Schaffer- Avery  
Enfermedades del recién nacido.  
3a. edición 1978. Editores Salvat, México. Pags 25-30.
- 23.- Tello Moreno, Luz Marina.  
Diagnóstico y manejo del parto prematuro en el Hospital  
Roosevelt de Guatemala. Tesis 1979.
- 24.- Vaughan-Nelson-Mckay  
Tratado de Pediatría.  
6a. edición 1978. Editores Salvat, México. Págs. 362-368.
- 25.- Williams  
Obstetricia  
4a. edición 1977. Editores Salvat, México. Págs 887-896.
- 26.- Woodman-Gilman  
Bases farmacológicas de la terapéutica.  
5a. edición 1975. Editorial Interamericana, México.
- 27.- Zuckerman Henryck, Reiss Uziel, Rubinstein Igal.  
Inhibition of human premature labor by indomethacin.  
Am J. Obst Gynec 1974. December 787-799.

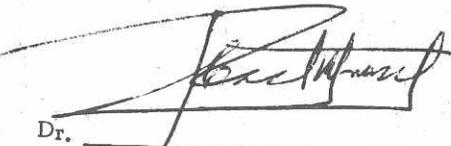
Br.   
Mario Arturo de León Régil Rodríguez.

  
Asesor,  
Carlos Soto Vásquez.

Director de Fase III  
Rector A. Nuila E.

Dr.   
Revisor,  
Rodolfo Gonzalez Laylle.

Dr.   
Secretario  
Raúl A. Castillo Rodas.

Dr.   
Decano,  
Rolando Castillo Montalvo.