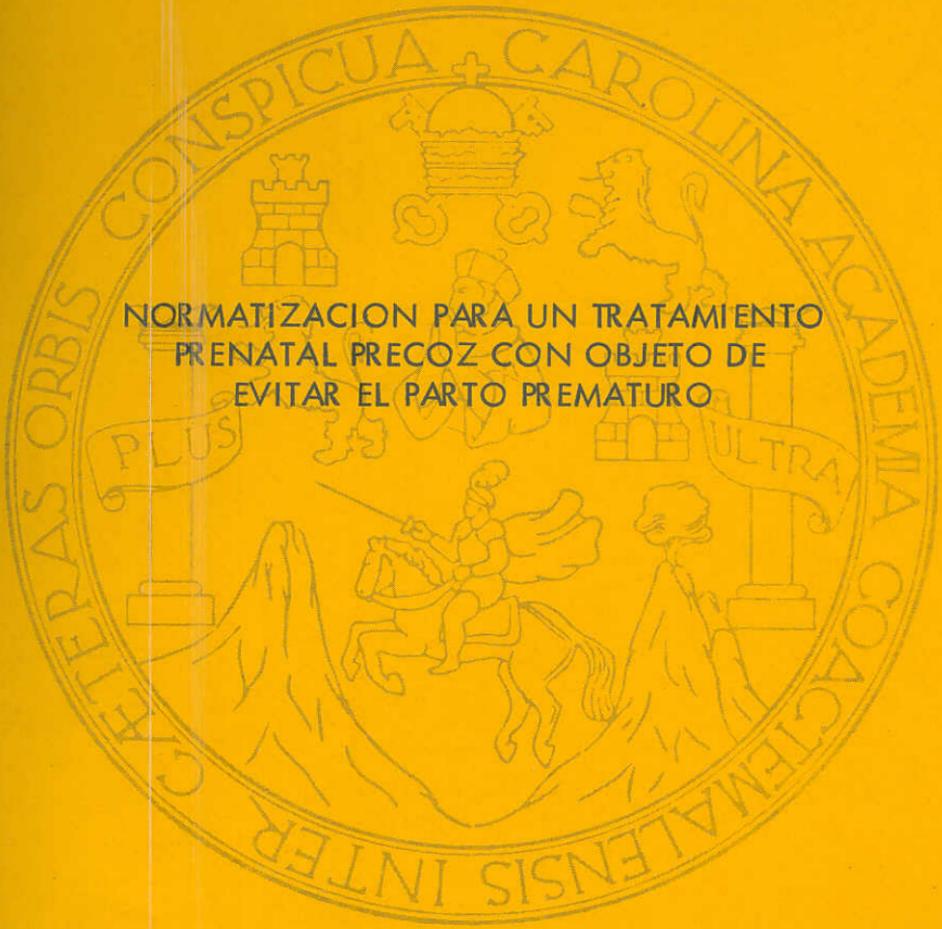


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a knight on a horse, holding a lance. Above the knight is a crown. To the left is a castle tower, and to the right is a lion rampant. Below the knight is a banner with the word 'PLUS'. To the right of the knight is another banner with the word 'ULTRA'. The outer ring of the seal contains the Latin text 'CAETERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER'.

NORMATIZACION PARA UN TRATAMIENTO
PRENATAL PRECOZ CON OBJETO DE
EVITAR EL PARTO PREMATURO

SERGIO SEGUNDO SALINAS MENDIETA

- I. INTRODUCCION
- II. HISTORIA Y ANTECEDENTES
- III. OBJETIVOS ESTRATEGIA PROGRAMA PROPUESTO
- IV. JUSTIFICACION
- V. PROGRAMA DE ACCION.
 - V-a.- Programa de Intervención Normativa sobre el manejo Prenatal de la Prematurez.
 - V-b.- Medios para alcanzar los objetivos.
 - V-c.- Difusión de las normas.
 - V-d.- Contenido del estudio.
 - V-e.- Bases del programa.
 - V-f.- Población de interés.
- VI. MATERIAL Y METODOS
- VII. NORMAS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA AMENAZA Y/O DEL TRABAJO PARTO PREMATURO. (SCHWARCZ Y COL)
- VIII. JUSTIFICACION E INDICACIONES DE LAS DROGAS - UTERO-INHIBIDORAS EN ESTUDIO.

IX. ESTUDIO Y ANALISIS DE CASOS

X. CONCLUSIONES

XI. RECOMENDACIONES

XII. BIBLIOGRAFIA

NORMATIZACION PARA UN TRATAMIENTO PRENATAL PRECOZ CON OBJETO DE EVITAR EL PARTO PREMATURO

****La reducción del número de recién nacidos con insuficiencia ponderal puede resolverse dentro de los centros asistenciales maternos-infantiles por medio del diagnóstico precoz y de la aplicación racional y uniforme de un tratamiento prenatal precoz con objeto de evitar el parto prematuro.

I.- INTRODUCCION

Debido a las altas tasas de mortalidad neonatal en América latina que no han disminuido de manera significativa en los últimos 10 años (1) y que al momento actual alrededor del 70% de los niños que mueren en el período neonatal pesan menos de 2500 grs al nacer, lo que se considera INSUFICIENCIA PONDERAL, en todos los grupos de trabajo en donde se aglutina a Obstetras, Pediatras y Perinatólogos, existe una preocupación que constituye un común denominador: REDUCIR LAS TASAS DE MORTALIDAD PERINATAL.

Este objetivo tan específico me involucra en el abordaje de muchos problemas socio-económicos-médicos-culturales, y dentro de ellos incluyo el manejo y tratamiento oportuno de la amenaza y trabajo de parto prematuro.

Se trata de canalizar parte de nuestro esfuerzo en lo anterior, para intentar reducir la frecuencia de prematuridad, con lo que obviamente disminuirémos la frecuencia y las tasas de morbilidad neonatal y como consecuencia la perinatal.

La mortalidad neonatal de los recién nacidos con insuficiencia ponderal es 30-40 veces superior a la correspondiente a nacidos con peso mayor de 2500 grs (2,3,4). La frecuencia de recién nacidos con peso insuficiente que no ha experimentado cambios en el último decenio, oscila entre el 10 y el 25% de los nacidos vivos. En algunas regiones estas cifras pueden ser aún mayores. (5)

De los niños con insuficiencia ponderal, el 50-70% corresponde a prematuros con peso adecuado para su edad gestacional (6).

El prematuro tiene graves problemas de adaptación a la vida extrauterina por la inmadurez de sus órganos y sistemas. Entre los más graves a título de ejemplo, se menciona el Síndrome de Dificultad Respiratoria Idiopática (SDRI) o enfermedad de Membrana Hialina, que produce del 20-30% de las muertes neonatales (7,8).

La incidencia estimada de SDRI en niños que pesan menos de 2500 grs es de alrededor del 15% (9). Los niños nacidos a término muy ocasionalmente presentan SDRI. La incidencia de secuelas neurológicas en los niños nacidos con peso insuficiente que sobreviven es muchas veces mayor que en los que nacieron con un peso superior a los 2500 grs. (10)

En base a lo anterior el CENTRO LATINOAMERICANO DE PERINATOLOGIA Y DESARROLLO HUMANO DE Montevideo, Uruguay, diseñó un programa de normatización diagnóstica y terapéutica para maternidades de Latinoamérica, sobre detención del parto prematuro. En este proyecto colaborativo quiero incluir al Departamento de Obstetricia del Hospital Regional HELEN LOSSI DE LAUGERUD GARCIA DE COBAN, ALTA VERAPAZ, realizando un estudio retrospectivo DIAGNOSTICO del 1o. de Enero de 1979 al 30 de Abril de 1980, para a continuación iniciar la etapa prospectiva TERAPEUTICA en la que implantaré las normas de Diagnóstico y Tratamiento por espacio de 3 meses.

II.- HISTORIA Y ANTECEDENTES

En América Latina se estima que cada año nacen aproximadamente 10 millones de niños, de los cuales 1.3 millones mueren antes de cumplir 2 años de edad (24); de estas estimaciones emerge el hecho de que en América Latina, en cada generación anual de vivos, se está produciendo cerca de 1 millón de defunciones en los primeros 2 años de vida, que podrían evitarse mediante la aplicación de tecnologías eficaces y relativamente sencillas.

En algunas comunidades rurales y semirurales de los países en desarrollo de América Latina, Africa y Asia, la incidencia de trastornos mentales entre los niños que requieren cuidados generales de salud alcanza el 30%. Estas altas tasas de mortalidad y morbilidad por causas relativamente controlables están condicionadas por factores económicos y sociales negativos, dentro de los cuales se incluye la inadecuada accesibilidad a los servicios de salud. En ese sentido cabe recordar que en la mayor parte de los países en desarrollo, la cobertura de control prenatal es en general tardía, de escasa cobertura e insuficiente integración.

La salud de cada niño depende de su herencia genética, de las condiciones maternas durante su vida intrauterina, de las características de la alimentación y nutrición, del grado de exposición a infecciones, traumas y de que reciba tratamiento adecuado y oportuno en caso de padecer enfermedades. La protección de los procesos de reproducción, crecimiento y desarrollo tiene como fin no solamente la reducción de la mortalidad infantil, sino el control de las circunstancias perinatales y ambientales que condicionan su resultado final en términos del aporte de nuevos seres humanos y la disminución de la prevalencia del bajo peso al nacer, teniendo en cuenta la alta proporción de muertes infantiles asociadas con la prematuridad y la desnutrición del feto in

útero. Las acciones correspondientes se relacionan con la educación y nutrición de la madre y la aplicación de tecnologías apropiadas para la atención perinatal integral (25).

Actualmente en nuestro medio se observa un tipo de información más verbal, práctica y personal que impresa, sobre el parto prematuro y sus posibles soluciones, por lo que en el presente trabajo se hará referencias escritas a estudios efectuados en otros países sobre este aspecto.

Richard W. Stander en Indianapolis, Indiana EEUU, publicó un trabajo titulado "INHIBICION DEL MIOMETRIO HUMANO POR ACCION DE LAS FENOLAMINAS"; estudiaron el efecto de la isoxsuprina provocando depresión miometrial en el sistema aislado, obteniendo especímenes de miometrio humano embarazado, de los bordes superiores de la herida de operación cesárea; las muestras fueron probadas obteniendo su presión máxima de la contractibilidad miometrial, asimismo lograron inhibir la actividad espontánea del útero humano grávido y la provocada experimentalmente. La mayoría de investigadores han asumido que la isoxsuprina por tener relación estructural con la epinefrina, provoca su influencia inhibitoria en el músculo uterino en virtud de la estimulación beta-adrenérgica receptora local, sin embargo Clarck, Lish y Dugan, han sugerido que la isoxsuprina puede tener un mecanismo adicional por el cual detiene la actividad del músculo uterino.

Entre los efectos secundarios de la isoxsuprina, está una hipotensión de grado relativamente serio por ello se cree que uno de los efectos de la isoxsuprina es la inhibición del músculo liso vascular por estimulación del receptor beta-adrenérgico, mientras que la inhibición miometrial ocurre primariamente por otro mecanismo; consideraciones teóricas sugieren el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos para prevenir la vasodilatación e hipotensión mientras la inhibición miometrial es mantenida por la isoxsupri-

na. (11)

En 1967, Roberto Marin Pinto y colaboradores publicaron un estudio de 100 pacientes embarazadas en período del parto, para determinar el efecto del estradiol 17-B al inicio del parto, observando que al grupo a quien se administró estradiol 17-B tuvo el parto más rápido que el grupo control. Basándose en los hechos afirmaron que el estradiol 17-B juega un papel básico en el principio del parto. También deducen la propiedad que posee en algunos casos, especialmente aquellos en los cuales es necesario establecer una edad de embarazo. El efecto del estradiol aumentando la contractibilidad uterina y la madurez del cérvix estando el feto vivo da la ventaja de utilizar inducción del parto (12).

En 1968, se encuentra un trabajo efectuado por J.J. Poseiro, G. Guevara Rubio, J.M. Magaña, R. Caldeyro Barcia sobre "ACCION DE LA ORCIPRENALINA (ALUPENT) SOBRE LA CONTRACTIBILIDAD DEL UTERO HUMANO GRAVIDO, EL SISTEMA CARDIOVASCULAR MATERNO Y LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL". Los autores presentan los resultados obtenidos durante la administración de orciprenalina en pacientes que cursan el 3er trimestre del embarazo, la mayoría en trabajo de parto, encontrando que la orciprenalina inhibe la contractibilidad del útero humano grávido sin efectos nocivos para la madre y el feto; los efectos colaterales fueron una leve taquicardia materna, descenso poco marcado en la presión arterial y taquicardia fetal, sin embargo todos los recién nacidos tuvieron APGAR alto. (13)

En 1970, en Montevideo Uruguay, se publicó un informe preliminar sobre dos casos en quienes se efectuó "PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA AMENAZA DE PARTO PREMATURO" realizado por J.M. Magaña, G. Delard, R. Belitsky y R. Caldeyro Barcia. Utilizaron orciprenalina (Alupent) como útero-inhibidor, encontrando que esta droga es de gran utilidad cuando se presen-

ta una hipercontractibilidad que puede llevar a un parto prematuro, manteniendo su efectividad en administraciones prolongadas, lo que permite llevar la gestación hasta un producto viable. (14)

En el mismo año Robert Landesman, Elsimar Metzker Coutinho, Kathleen H. Wilson, Antonio Carlos Vieira López, publicaron en New York EEUU, un estudio sobre el "EFECTO RELAJANTE DEL DIAZOXIDO EN EL MIOMETRIO HUMANO GRAVIDO"; (Diazóxido, un derivado de benzotiadiazina); fue inyectado IM en 18 pacientes para determinar sus propiedades relajantes en el útero humano grávido. El diazóxido relaja los músculos lisos y es empleado como agente antihipertensivo no solo por su efecto diurético sino también porque posee actividad vascular específica, pero este efecto hipotensivo es mínimo en pacientes normotensas.

El diazóxido es un potente inhibidor de la actividad del miometrio no grávido y grávido, produce también una taquicardia breve.

En resumen las pruebas iniciales en el útero también grávido indican que el diazóxido provoca interrupción de la contractibilidad miometrial en el parto normal. (15)

En 1971, encontramos otro intento para resolver el problema donde Coutinho y Vieira López (16) utilizaron la aminofilina para inhibir la motilidad uterina. Los efectos fueron: depresión de la actividad del útero, con disminución del tono de los músculos y una reducción en la frecuencia y la amplitud de las contracciones. El efecto duró tanto como la droga se fue inyectando, la actividad uterina fue regresando al nivel preinyectorio tan pronto como se suspendió la administración. Los cambios de la presión y el pulso fueron mínimos.

En el mismo año Robert Landesman y Col (17) efectuaron un estudio sobre la amina-simpaticomimética llamada RITODRINA - en su acción relajante sobre el útero durante el término de la labor. El propósito de la investigación fue investigar la acción muscular y los efectos de la ritodrina en baja infusión durante el período del embarazo. La droga fue administrada a un grupo selecto de mujeres en el período del parto para obviar dificultades de las falsas contracciones y falsos dolores. Los resultados obtenidos consistieron en una reducción de la amplitud de las contracciones seguida de disminución del tono muscular, redujo la actividad uterina con inmediata efectividad en baja dosis y sus efectos continuaron más allá del período de administración. La ritodrina es altamente efectiva para contrarrestar la motilidad del útero durante el parto, con una actividad más específica sobre el útero que sobre el aparato cardiovascular, en el que interfiere muy poco. Estas propiedades son muy prácticas en el uso clínico para controlar el parto prematuro y el sufrimiento fetal causado por la excesiva actividad uterina.

En 1974, J. Novy Miles, Michel J. Cook y Lynne Mannaugh (18), presentaron un estudio sobre "EL BLOQUEO NORMAL DEL PRINCIPIO DEL PARTO POR LA INDOMETACINA". - La Indometacina es un conocido inhibidor de la biosíntesis de prostaglandinas. Estos descubrimientos indican que las prostaglandinas son requisitos fisiológicos para que se inicie el parto en primates, siendo sustancias uterotómicas potentes, usadas para inducir el parto y como reguladores de la actividad miometrial. Se sugiere la utilidad de la Indometacina como relajante uterino y como conocido inhibidor de la síntesis de prostaglandinas para prolongar el parto en monos.

Los autores presentan datos evidentes de que la indometacina administrada a humanos en dosis terapéuticas en las últimas semanas de embarazo prolonga la gestación.

En 1974, Joan Richardson, Jeffrey J. Pomerance, M Douglas Cuninghan y Louis Gluck (19) publicaron en California EEUU un estudio sobre la "ACELERACION DE LA MADURACION DEL PULMON FETAL PROVOCADO POR LA ROTURA PROLONGADA DE LAS MEMBRANAS"; ellos aseguran que la prolongada rotura de membranas fuerza a una aceleración del pulmón fetal, independiente de la edad gestacional o peso del nacimiento dando como resultado la ausencia de Síndrome de dificultad respiratoria. Estos autores estudiaron 206 casos de niños nacidos prematuros con peso de 2268 grs y para asegurarse de que fueran realmente prematuros, sin complicaciones maternas excepto la rotura prematura de membranas, encontraron que los que presentaban ruptura prematura de membranas tuvieron una mayor cantidad de L/S con la aceleración de la maduración pulmonar. Sin embargo sugieren que hay factores asociados a la ruptura prolongada de las membranas los cuales son todavía indefinidos y que tienden a acelerar la maduración del pulmón fetal probablemente aumentando la producción de la fase activa de lecitina.

En 1975 E. Caspi y Col (20) publicaron en Tel Aviv, Israel, un estudio sobre "CAMBIOS DE LECITINA/ESFINGOMIELINA - EN EL FLUIDO AMNIOTICO CON LA ADMINISTRACION MATERNAL DE DEXAMETASONA"; observaron 15 fetos de 34 semanas de gestación o menos, a los cuales se les administró dexametasona 48 horas antes a las madres, encontrando aumento en L/S a las 48 horas. El modo de acción del corticosteroide en el pulmón del feto no es claro; podría ser que se acelerara la síntesis del surfactante; el tiempo del principio del tratamiento y el período con un número adecuado de L/S es entre 48 y 96 horas. Ellos opinan que en el parto planeado no se debería dar glucocorticoides, de esta manera la maduración del pulmón podría ser activada en algunos pacientes más temprano.

Llama la atención el informe preliminar sobre "NUEVO

ENFOQUE EN EL MANEJO DEL PARTO PREMATURO" de Tegucigalpa Honduras, efectuado por José Rubén López y Col (21) - quienes encontraron un índice de prematuridad del 10.2% y a continuación efectuaron un estudio en 67 pacientes aplicando normas terapéuticas establecidas y como medicamentos utilizaron un útero-inhibidor (FENOTEROL), un inhibidor de la síntesis y liberación de prostaglandinas (INDOMETACINA) y un acelerador de la madurez pulmonar (BETAMETASONA). El mayor número de casos correspondió a pacientes que estaban entre la 30 y 34 semanas de gestación, la dilatación cervical al inicio del tratamiento fue de cero en 40 pacientes y hasta de 3 cms en 8 pacientes. Los resultados obtenidos mediante monitorización fueron: una disminución de la contractibilidad uterina, no hubo cambios significativos estadísticamente en la presión arterial, la frecuencia cardíaca materna aumentó significativamente. En el 50% de los casos se logró detener el parto por 30 días y en total el 97% de los partos fueron detenidos en un intervalo de 4 horas a 116 días. Del total de pacientes el 78% tuvieron Partos Eutócicos Simples. Los recién nacidos en gran proporción tuvieron un puntaje APGAR de 7 y 10 al min. como a los 5 min.

En esta serie la tasa de mortalidad fue de 16.9% incluyen de fetos y neonatos con pesos iguales o mayores de 1000 grs.

En el año de 1979, Fernando Arias, Jorge Pineda, Larry W, Johnson efectuaron un estudio sobre los "CAMBIOS EN EL LIQUIDO AMNIOTICO HUMANO, RELACION L/S Y DIPALMITOIL LECITINA ASOCIADO CON EL TRATAMIENTO DE BETAMETASONA" en un esfuerzo de entender los cambios bioquímicos responsables de la disminución de la incidencia de (SDRI) Síndrome Dificultad Respiratoria Idiopática observada en niños nacidos prematuros, después de terapia materna con glucocorticoides. Efectuaron este estudio en 31 mujeres embarazadas, le dieron tratamiento a 20 de ellas y el resto fue el grupo control;

los resultados fueron más altos para L/S en el grupo tratado. También se observó elevación del dipalmitato de lecitina en el grupo tratado. Estos resultados indican que los cambios cuantitativos - en la composición de lecitina/esfingomielina, son una parte de la respuesta a los glucocorticoides y que puede ser la responsable de la disminución de SDR1 después del tratamiento. (22)

También en 1979 se encuentra un excelente trabajo sobre "INHIBICION FARMACOLOGICA DEL PARTO PREMATURO" - donde se encuentra una descripción de los medicamentos utilizados actualmente en el tratamiento del parto prematuro, su modo de acción y contraindicaciones; entre las drogas estudiadas tenemos a las inhibidoras de las prostaglandinas sulfato de magnesio, rito drina, isoxzuprina, etanol y otras; concluyen que ninguna droga es ideal para este tratamiento y que deben hacer nuevos estudios (23).

En Guatemala, finalmente, existe una tesis elaborada por la Dra. Luz Marina Tello Moreno titulada "DIAGNOSTICO Y MANEJO DEL PARTO PREMATURO" llevada a cabo en el Hospital Roosevelt en el mes de Julio de 1979, el cual concluye el uso de las drogas usadas deben ser objeto de una normatización.

be tomar las medidas necesarias para prolongar la gestación con el fin de que nazcan más niños maduros, capaces de adaptarse mejor a la vida extrauterina. También aquellos que nazcan con insuficiencia ponderal deben recibir el tratamiento precoz y adecuado para disminuir la morbilidad neonatal y sus secuelas, quedando este último renglón abierto para estudios posteriores.

IV.- JUSTIFICACION

La fundamentación o justificación de este trabajo se basa en la necesidad de aplicar un programa de detención de parto prematuro necesario para llevar a los productos de estos embarazos a la madurez necesaria para su viabilidad, así como también dejar propuesta la aplicación de la normatización diagnóstica y terapéutica llevada a cabo por Ricardo Schwarcz y colaboradores que son las mismas que se aplican rutinariamente en múltiples centros maternos infantiles de Europa, EEUU y Canadá.

Este conjunto de normas propuestas reemplazará a los existentes en la maternidad del Hospital de Cobán, luego de ser ampliamente discutidas y aprobadas por el equipo médico responsable, previa prueba del programa durante un estudio prospectivo a llevarse a cabo por mi persona durante los meses de Mayo, Junio y Julio de 1980.

En relación a las normas obstétricas propuestas, estas han sido actualizadas y adaptadas al medio latinoamericano, las que merecen una consideración en particular, más que todo en relación a las drogas que se proponen utilizar, los cuales son fármacos de uso habitual en la práctica obstétrica de múltiples centros asistenciales. Como ocurre en la mayoría de los fármacos suficientemente probados, la latrogenia negativa aparece siempre en algún momento cuando se sobrepasan las dosis o se utilizan vías para su administración no recomendadas.

El nuevo currículum de estudios de la carrera de Medicina, uno de cuyos propósitos fundamentales es formar médicos adaptados a las necesidades nacionales, requiere que el estudiante sea formado y adquiera conocimientos, exponiéndose a experiencias-

relacionadas con los problemas médicos de la sociedad guatemalteca, tanto en el área urbana como rural. Es imprescindible que se disponga del personal médico capaz de asumir responsabilidad en la programación y ejecución de las actividades en materia de salud que deberán realizarse a escala nacional; para tal fin se necesita que los médicos estén debidamente orientados y motivados hacia ese tipo de experiencias en el ejercicio de su profesión.

Para finalizar quiero agregar que este tipo de experiencias son las necesarias para culminar con una actividad curricular final que me permitirá aplicar en forma integral los conocimientos y actitudes adquiridos en los años previos de estudio.

V. PROGRAMA DE ACCION

PROGRAMA DE INTERVENCION NORMATIVA SOBRE EL MANEJO PRENATAL DE LA PREMATUREZ

Recolección y control materno uniforme con elaboración de una ficha clínico materna con los datos prenatales que se requieran de todas aquellas pacientes que acudan a los centros asistenciales públicos para estandarizar el programa materno infantil.

Otorgar toda la importancia al diagnóstico y tratamiento prenatal uniforme y precoz de las embarazadas que llegan a los servicios de salud con AMENAZA DE PARTO PREMATURO O EN PARTO PREMATURO EN SU ETAPA INICIAL, para que se establezca nuevamente una gestación normal y permitir el nacimiento de niños maduros capaces de adaptarse mejor a la vida extrauterina.

Para los casos en que es inevitable el nacimiento de un niño prematuro con grave insuficiencia ponderal, normatizar un tratamiento precoz y adecuado para contribuir a disminuir la morbilidad y mortalidad de este período y las secuelas neurológicas.

Y, para lograr la meta propuesta, establecer normas diagnósticas y terapéuticas tanto para la amenaza de parto prematuro como del parto prematuro mismo que, aplicadas precozmente, permitan prolongar la gestación, asimismo establecer normas uniformes de asistencia adecuada para el RN prematuro, en especial a su asistencia inmediata y su alimentación. (ESTUDIO POSTERIOR).

Dictar y promover normas que se adecúen y alcancen a los distintos estratos socio-económicos del ámbito general respetando sus diferentes posibilidades, para así alcanzar una respuesta satisfactoria a las medidas impuestas por medio de la aplicación de normas específicas en cada uno de los sectores por los cuales deben pasar las embarazadas con riesgo de prematuridad y los recién nacidos prematuros.

V-a.- MEDIOS PARA ALCANZAR LOS OBJETIVOS.

- 1.- Aplicación sistemática y uniforme de normas de reconocida efectividad, de diagnóstico precoz y tratamiento para detener la amenaza o el trabajo de parto prematuro, y para acelerar la madurez pulmonar fetal.
- 2.- Normatización de la asistencia del parto y del RN de Pre-termino.

V-b.- DIFUSION DE LAS NORMAS

La experiencia del programa ejecutado en la maternidad del Hospital de Cobán Alta Verapaz servirá para replicar las características generales más positivas del modelo en Centros de Salud periféricos y del área rural de Guatemala.

En esta segunda etapa aún no planificada, el éxito de una buena cobertura dependerá de la máxima simplificación y adaptación al medio sin pérdida de su eficiencia.

V-c.- CONTENIDO DEL ESTUDIO

- 1.- Tipo de atención médica y cuidados generales dependientes del diagnóstico obstétrico.

2.- Rapidez con que se realizan la atención médica y los cuidados generales, uniformidad de los mismos, consecuencias y resultados tanto negativos como positivos.

3.- Responsabilidad médica y paramédica de la atención de la embarazada en la discusión de las normas diagnósticas que se aplican ante: AMENAZA DE PARTO PREMATURO, PARTO PREMATURO, así como las normas posteriores.

4.- Conocimiento de los antecedentes de las embarazadas según ficha clínica, historia del problema actual y características del mismo así como también existencia de otros elementos predisponentes y desencadenantes.

V-d.- BASES DEL PROGRAMA

El programa poseerá los siguientes pilares:

1. Criterio uniforme para el diagnóstico precoz de la amenaza del trabajo de parto prematuro en su etapa inicial.
2. Inhibición farmacológica de la contractibilidad uterina precozmente aumentada con un esquema terapéutico normatizado durante la internación y luego del alta médica.

V-e.- POBLACION DE INTERES

Está constituida por aquellas embarazadas con fetos vivos, que acuden espontáneamente o son referidas a los hospitales de maternidad con signos y síntomas de amenaza de y/o trabajo de parto prematuro. La edad gestacional será desde la semana 28 de amenorrea hasta la semana 38 inclusive. Estas pacientes no deberán presentar contraindicaciones para prolongar su gestación o para la administración de los fármacos propuestos.

VI. MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

Pacientes que acuden a la emergencia del hospital por problemas de amenaza y/o trabajo de parto prematuro incipiente, durante los meses de mayo, junio y julio de 1980.

Pacientes que acudieron al hospital de Cobán durante el año de 1979 y los meses de Enero, febrero, marzo y abril de 1980.

METODOS

Los métodos a llevar a cabo serán tanto inductivos como deductivos ya que se aplicará evaluación a los registros maternos del archivo estadístico del hospital de Cobán concernientes únicamente a partos prematuros y/o amenaza del mismo para determinar sus consecuencias y la efectividad de los tratamientos aplicados.

Se hará evaluación de las correcciones y adaptaciones que fueron necesarias durante la aplicación de las normas de diagnóstico y terapéutica.

Se hará una comparación retrospectiva del manejo de las pacientes durante los años 1979 y los meses Enero, Febrero, Marzo y Abril de 1980 con la aplicación de las normas del programa de detención del parto prematuro durante los meses de mayo, junio y julio de 1980.

La aplicación del programa durante el estudio prospectivo

se hará con parámetros simples y fáciles de obtener que sirvan para evaluar la efectividad del programa.

Se tabularán el número de amenazas y partos prematuros que recibieron tratamiento normatizado.

Se tabularán el número de fracasos en el tratamiento de las amenazas de parto prematuro y el tiempo entre el inicio del tratamiento y el parto.

Se tabularán el número de amenazas o partos detenidos con éxito.

Los datos de la aplicación del programa serán recogidos únicamente en la población de interés compuesta por las amenazas y trabajos de parto prematuro atendidos en la maternidad durante los meses del estudio prospectivos.

Se adjuntará a la historia clínica de las madres cuando ingresen con el Dx de amenaza o de parto prematuro, una ficha de evaluación obstétrica prefabricada la que será procesada al final del estudio.

RECURSOS

1. Archivo estadístico del hospital.
2. Registros maternos.
3. Ficha prefabricada de evaluación obstétrica.
4. Hojas de papel bond para las gráficas.
5. Medicamentos IV, PO.

VII. NORMAS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA AMENAZA Y/O DEL TRABAJO DE PARTO PREMATURO

Cuando la mujer embarazada que no ha llegado a las 38 semanas de amenorrea presenta signos y síntomas de amenaza o de trabajo de parto prematuro, deberá ser internada con emergencia para su inmediata atención. El tipo de atención, cuidados generales y especiales dependerán del diagnóstico obstétrico que deberá ser establecido con rapidez sobre la base de las siguientes guías:

1.- DIAGNOSTICO DE AMENAZA DE PARTO PREMATURO

<u>EDAD GESTACIONAL</u>	<u>CONTRACCIONES UTERINAS PRECOZMENTE AUMENTADAS</u>	<u>CUELLO UTERINO</u>
28-38 semanas	son percibidas y causan molestias	en borramiento
feto clínicamente pequeño	frecuencia mayor de 2-3 por hora; persistencia mayor de una hora	comienzo de dilatación (oficio Interno)

Estos signos y síntomas constituyen la base para establecer el diagnóstico. Cuando se presentan aisladamente resultan a veces insuficientes para definir el cuadro.

1-1.- EDAD DEL EMBARAZO

Amenorrea.- De 28-38 semanas de amenorrea segura (con

feto vivo) y que se correlacione con los signos clínicos o paraclínicos que confirmen la edad gestacional.

Tamaño y madurez fetal.— Estos se deben correlacionar con la amenorrea. Cuando hay dudas sobre la fecha de la última regla o esta se desconoce, el tamaño y la madurez fetal son los signos de mayor importancia. La medida de la altura uterina, del diámetro biparietal por ultrasonografía, de los parámetros del líquido amniótico en el caso de que pueda obtener (evitando las punciones) o los datos obtenidos de una radiografía fetal, son los elementos que ayudan al diagnóstico del embarazo de pretérmino. En el caso de rotura de membranas, obtener líquido amniótico por amnioscopia, si fluye con facilidad, para establecer madurez fetal.

1-2.- CONTRACCIONES UTERINAS

Se caracterizan por ser dolorosas o que le causen molestias a la embarazada, detectables por la palpación abdominal o por tocografía externa. Su frecuencia deberá exceder los valores normales para la edad del embarazo.

FRECUENCIA CONTRACTIL	SEMANA 28 a 32 hasta 2 contracciones por hora.
* NORMAL	SEMANA 33 a 36 hasta 3 contracciones por hora.

* Kaiser, I.L. The contractily Activity of the pregnant human uterus prior to labor. tesis de doctorado. Universidad de Minesota, USA. Dic. de 1953.

Cuando la contractibilidad uterina presenta un patrón muy aumentado se iniciará rápidamente la terapéutica útero-inhibidora.

Cuando la frecuencia contráctil es ligeramente superior a la normal, el patrón de tratamiento con fármacos útero-inhibidores se hará si la frecuencia contráctil persiste luego de una hora de observación. Durante esa hora la embarazada reposará en cama y recibirá un comprimido de diazepam (Valium 10 mgs). Una persona adiestrada registrará la frecuencia contráctil en esa hora por medio de la palpación abdominal o con la ayuda de un tocógrafo externo. Con un criterio preventivo se comenzará el tratamiento (inhibición de la contractibilidad uterina) frente a contracciones uterinas precozmente aumentadas (frecuentes, intensas y persistentes), aún cuando estas sean el único signo detectado.

1-3.- CUELLO UTERINO

Con exámenes anteriores: que se aprecien modificaciones con relación al último examen vaginal realizado. Estos cambios deben ser importantes para ser tenidos en cuenta dada la subjetividad del método que los valora. El dato es más confiable cuando fueron realizados por la misma persona. También hay que recordar que las modificaciones deben sobrepasar los cambios fisiológicos del istmo-cervix que se esperan encontrar de acuerdo al tiempo transcurrido entre el último examen realizado y el actual.

Sin examen anterior: se debe encontrar un cuello cuyas características muestren una diferencia marcada en relación a las que se esperan encontrar normalmente de acuerdo a la paridad y edad gestacional, aunque sin alcanzar las del comienzo de trabajo de parto (cuello parcial o totalmente borrado con 2 cms o más de dilatación).

No se debe olvidar la búsqueda de desgarros y de incompetencia cervical. Estos pueden ser la causa de la amenaza de parto prematuro.

1.4.- OTROS ELEMENTOS DE AYUDA DIAGNOSTICA Y AGRAVANTES DEL DIAGNOSTICO DE LA AMENAZA DE PARTO PREMATURO

- Expulsión de limos
- dolor lumbo sacro con las contracciones.
- rotura prematura de las membranas ovulares.
- antecedentes de partos prematuros.
- clase social baja.
- mal nutrición materna.
- peso previo al embarazo menor de 45 Kg.
- reducción de peso durante las gestaciones.
- insuficiente ganancia de peso semanal.
- madre soltera.
- trabajo con esfuerzo físico.
- escalera para llegar al hogar.
- edad materna menor de 18 y mayor de 40 años.
- talla baja.
- fumadora durante la gestación.
- intervalo intergenésico breve.
- placenta previa sin hemorragia genital.
- infección urinaria.

No se menciona otras patologías que pueden estar vinculadas con la prematurez como la hipertensión arterial, la toxemia gravídica, el polihidramnios, las anomalías congénitas graves, etc.

Su tratamiento debe ser discutido individualmente. En ciertos casos no conviene prolongar la gestación ya que muchas patologías pueden comprometer seriamente la vitalidad fetal y contraindican en principio el intento de prolongar la gestación amenazada de interrupción prematura. En ciertos casos es mejor para la madre y el futuro niño dejar que el parto prematuro iniciado

espontáneamente llegue a su fin lo antes posible. Por otra parte, existen algunas patologías que restringen o contraindican en forma relativa el uso de los fármacos con efectos vasoactivos, del tipo de los úteroinhibidores estimulantes de los adrenoreceptores beta que se recomiendan en este programa. A continuación se listan aquellas patologías y situaciones en las que prolongar la gestación amenazada de interrupción prematura, resulta en principio contraindicada:

- rotura prematura de membranas ovulares con sospecha o con evidencia de infección ovular.
- cardiopatía orgánica no compensada.
- ritmos cardíacos patológicos maternos.
- abruptio placentae.
- placenta previa con hemorragia.
- hipertensión arterial crónica.
- nefropatía crónica.
- toxemia gravídica moderada o grave.
- retardo del crecimiento y sufrimiento fetal crónico.
- diabetes no estabilizada y de difícil manejo.
- diabetes con vasculopatía grave.
- polihidramnios.
- eritroblastosis fetal grave.
- malformaciones congénitas fetales graves.
- hipertiroidismo.
- Trabajo de parto con más de 4 cms de dilatación cervical.
- madurez pulmonar fetal comprobada (lecitina y/o prueba de clemens) en gestaciones mayores de 35 semanas.

La estimulación enzimática con glucocorticoides dados a la madre para acelerar la madurez del pulmón fetal, está proscrita en las siguientes situaciones.

- evidencia de madurez pulmonar por análisis del líquido amniótico.
- antes de la semana 25 de amenorrea conocida.
- después de la semana 35 de amenorrea conocida.
- rotura prematura de membranas con signos de infección - ovular.
- infección materna graves.
- diabetes (no estabilizada y de difícil manejo)
- anomalías congénitas fetales graves.

En las situaciones mencionadas, los procedimientos actuales que se aplican para detener el parto prematuro pueden ser perjudiciales para la madre o el feto, por lo que hay que dejarlo evolucionar espontáneamente. Antes de tomar una rápida resolución en cuanto a detener o no el parto prematuro, la paciente será evaluada teniéndose en cuenta la gravedad de la patología asociada junto con los otros factores negativos o positivos que se presentan.

2. DIAGNOSTICO DE "TRABAJO DE PARTO PREMATURO"

Los signos y síntomas que se describen a continuación si se encuentran aisladamente son generalmente insuficientes para definir el cuadro.

2-1 EDAD DEL EMBARAZO

De 28 semanas a 38 semanas de amenorrea conocida y que se correlacione con signos clínicos o paraclínicos que confirmen la edad gestacional. Si la amenorrea es desconocida el diagnóstico se establece en base a otros signos (altura uterina, rayos X, ultrasonografía).

2-2 CONTRACTIBILIDAD UTERINA

Frecuencia de las contracciones: 1 o más en 10 min.

Duración: de 15 seg o más detectadas con la palpación abdominal o por tocografía externa.

Patrón contráctil: este patrón debe mantenerse como mínimo a los comienzos de la dilatación cervical (2-3 cms), durante 30 min. aproximadamente a pesar del reposo en cama y de la administración de sedantes o antiespasmódicos de acción general.

2-3 CUELLO UTERINO.

Borramiento: total o parcialmente borrado. Su ausencia en multíparas no tiene valor diagnóstico.

Dilatación: 2 cms o más.

Borramiento y dilatación en progreso: en relación a un examen anterior.

2-4 OTROS ELEMENTOS QUE AYUDAN AL DIAGNOSTICO

La rotura prematura o precoz de las membranas ovulares.

El apoyo de la presentación sobre el cuello uterino.

3. CONFIRMACION DEL DIAGNOSTICO DE AMENAZA O DE PARTO PREMATURO.

Cuando no se puede establecer el Dx con seguridad se procederá a internar a la pte. con reposo absoluto en cama. Se ad-

ministrarán 10 mgs de diazepam (Valium) por vía oral y durante 1 hora se observará la evolución de la sintomatología ya descrita. Si esta persiste se iniciará el tratamiento de ataque sin demoras.

4. FRANCO TRABAJO DE PARTO (MAS DE 4 CMS DE DILATACION)

Se define como tal cuando la dilatación cervical supera los 4 cms y la contractibilidad uterina se mantiene en valores superiores a los indicados en 2-2.

Esta situación en la mayoría de los casos se torna irreversible. En estas condiciones la respuesta a los fármacos útero-inhidores no es suficiente y duradera a los fármacos para diferir el nacimiento del feto de pretérmino.

INHIBICION DE LA CONTRACTIBILIDAD UTERINA Y ACCELERACION DE LA MADUREZ PULMONAR FETAL.- TRATAMIENTO NORMATIZADO.

Establecido el Dx de amenaza o de parto prematuro recordar:

a.- Evaluar el caso y repasar las contraindicaciones para prolongar la gestación y para el uso de las drogas propuestas.

b.- Realizar los controles clínicos maternos fetales en condiciones basales previo al tratamiento. Estos se realizan principalmente debido a los efectos de las drogas betamiméticas. Interesa también cuantificar clínicamente los efectos sobre la contractibilidad uterina, para regular la dosis y establecer el momento en que se suspende el tratamiento de ataque (en caso de éxito o fracaso).

c.- Tratar simultáneamente la patología asociada. Esta puede ser la causa del parto prematuro (infección urinaria, incompetencia cervical).

TRATAMIENTO DE ELECCION

Se propone un tratamiento racional basado en un enfoque fisiopatológico del problema. Desde el comienzo se indica el uso simultáneo de varios fármacos. Unos inhibirán las contracciones uterinas por mecanismos diferentes y otros tranquilizarán a la paciente y acelerarán la madurez pulmonar fetal. Para ello se utilizarán simultáneamente:

- a) un útero-inhibidor de rápida instalación de sus efectos, el betamimético fenoterol (PARTUSISTEN).
- b) un psico-fármaco para tranquilizar a la pte, DIAZEPAN.

c) un inductor de la madurez pulmonar fetal, el glucocorticoide BETAMETASONA.

(14) Fármacos uteroinhibidores de efectiva aplicación en obstetricia y sus mecanismos de acción.

ETAPAS PARA EJECUTAR EL PLAN TERAPEUTICO.

- 1.- Tratamiento de Ataque.
- 2.- Tratamiento de sostén durante la internación.
- 3.- Tratamiento de sostén ambulatorio.

1.- TRATAMIENTO DE ATAQUE

En esta etapa el fármaco betamimético podrá ser administrado por vía oral o intravenoso. Cuando es posible la vía IV, es la de elección con el objeto de reducir la contractibilidad uterina rápida e intensamente. En esta etapa aguda, la vía oral para administrar el fármaco betamimético es un recurso útil para aquellas maternidades en que no disponen de personal suficiente y adiestrado para controlar la infusión IV y sus efectos colaterales sobre la madre y el feto. Los fármacos betamiméticos por vía PO son menos potentes y más lentos en actuar. Sin embargo por esta vía son más seguros ya que evitan accidentes, cuando no es posible garantizar un control intensivo de la embarazada.

TRATAMIENTO DE ATAQUE BETAMIMETICO POR VIA INTRAVENOSA.

- 1- Reposo absoluto en cama.

- 2- Diazepan (Valium) 10 mgs intramuscular
- 3- Fenoterol (Partusisten) infusión IV continua: 1-4 mcg/min; en las embarazadas hipotensas reemplazar por: Etil-adrianol (Effortil) 250-500 mcg/min en infusión IV.
- 4- Betametasona, 12 mgs IM en gestaciones menores de 35 sem (dosis inicial).

NOTA. LAS 4 MEDIDAS SE APLICAN SIMULTANEAMENTE

Con el betamimético Fenoterol (Partusisten) se debe buscar la dosis mínima necesaria para inhibir la contractibilidad uterina sin provocar efectos cardiovasculares indeseables que pueden poner en peligro a la madre (evitar taquicardias superiores a 120 lat/min y variaciones de la presión arterial superiores al 15% de los valores previos a la administración de la droga).

Comenzar siempre el partusisten IV a 1 mcg/min. Asegurarse que la infusión está pasando bien por la vena y realizar los controles maternos fetales según esquema (ver más adelante). Esperar 20 minutos para evaluar la respuesta. Si a los 20 min. del comienzo la inhibición uterina es insuficiente y la frecuencia cardíaca materna no superó los 120 lat/min, aumentar la dosis de partusisten a 2 mcg/min. Esperar otros 20 min y si aún es insuficiente la respuesta, pasar a 4 mcg/min siempre que la FCM sea inferior a 120 lat/min.

En pacientes hipotensas o que desarrollan una marcada hipotensión con la administración de partusisten, reemplazarlo por Effortil, 250-500mcg/min IV continuo (a las dosis propuestas, el effortil estimula los betareceptores con uteroinhibición y los alfa receptores del sistema vascular provocando tolerables aumentos de la presión arterial.

No es necesario abolir totalmente las contracciones uterinas. Se debe intentar reducir la actividad uterina a una frecuencia menor de 2-3 contracciones por hora.

PREPARADO DE LA SOLUCION DE FENOTEROL (PARTUSISTEN)

- * 0,5 mgs de partusisten (fenoterol) = 1 amp de 10 ml.
- * Disolver 1 mg (2 amp de 10 ml) en 250 cc de D/A 5%.

DOSIS DE PARTUSISTEN INTRAVENOSO CONTINUO

<u>BAJA</u>	<u>MEDIANA</u>	<u>ALTA</u>
1 mcg/min 5 gts/min	2 mcg/min 10 gts/min	4 mcg/min 20 gts/min

PREPARADO DE LA SOLUCION DE ETIL-ADRIANOL (EFFORTIL)

- * 10 mgs de Effortil = 1 amp de 1 ml.
- * Disolver 10 amp en 200 cc de sol D/A 5%.

DOSIS DE EFFORTIL INTRAVENOSO CONTINUO

<u>BAJA</u>	<u>MEDIANA</u>	<u>ALTA</u>
250 mcg/min 10 gts/min	500 mcg/min 20 gts/min	1000 mcg/min 40 gts/min

FINALIZACION DEL TRATAMIENTO DE ATAQUE BETAMIMETICO INTRAVENOSO

- a.- Una vez que la contractibilidad uterina haya decrecido significativamente (menos de 2-3 contracciones/hora) por espacio mínimo de 4 horas se continúa con el tratamiento de sostén con la paciente internada.
- b.- Cuando la contractibilidad no disminuye y el parto progresa luego de 4-5 horas de infusión (fracaso del método)
- c.- Toda vez que la dilatación cervical haya superado los 4 cms durante el tratamiento.

REINICIACION DEL TRATAMIENTO DE ATAQUE BETAMIMETICO INTRAVENOSO

- a.- Cuando se logró uteroinhibición, pero luego de un tiempo de suspendida la infusión reaparecen las contracciones. Cuando esta situación se repite, con menos de 4 cms de dilatación debe intentarse una prolongación del embarazo durante 24-48 horas hasta que actúen los corticoides. Luego de este período y ante la imposibilidad de detener el parto se suspende la infusión definitivamente.
- b.- Si durante el tratamiento de sostén reaparece un patrón contráctil anormal que pone en peligro la continuación de la gestación menor de 38 semanas.

TRATAMIENTO DE ATAQUE BETAMIMETICO POR VIA ORAL

- 1- reposo absoluto en cama
- 2- Diazepan (Valium) 10 mgs IM
- 3- Fenoterol (Partusisten) Oral, 5-15 mgs

- 4- Betametasona, 12 mgs IM en gestaciones menores a 35 sem (dos inicial)

NOTA. LAS 4 MEDIDAS SE APLICAN SIMULTANEAMENTE.

Si a los 30 min de comenzado el tratamiento la actividad uterina no cede y la frecuencia Cardíaca materna no superó 120 lat/min se administrarán otros 5 mgs. Se controlará durante una hora.

Si no se observa modificación de la contractibilidad y de la frecuencia cardíaca materna, se administrarán 5 mgs por tercera vez a la 1:30 horas de comenzado el tratamiento. Si la actividad no disminuye 30 min después debería administrarse el fenoterol por vía IV.

FINALIZACION DEL TRATAMIENTO DE ATAQUE BETAMIMETICO ORAL.

- a.- Cuando luego de 4 horas de comenzado el tratamiento la contractibilidad es menor de 2-3 contracciones/hra. Se continuará con el tratamiento de sostén con la paciente internada.
- b.- Se suspenderá para pasar a la vía IV cuando la contractibilidad no disminuye luego de 2-4 horas.
- c.- Toda vez que la dilatación cervical haya superado los 4 cms.

REINICIACION DEL TRATAMIENTO DE ATAQUE BETAMIMETICO POR VIA ORAL

Si durante el tratamiento de sostén reaparece un patrón contráctil anormal que pone en peligro la continuación de la gestación menor de 38 semanas.

TRATAMIENTO DE SOSTEN CON LA PACIENTE INTERNADA

Finalizado el tratamiento de ataque con éxito se indicará:

- 1- Reposo absoluto en cama las primeras 48 horas.
Si las membranas ovulares están íntegras, se permitirá la movilización gradual con prohibición para realizar esfuerzos físicos de cualquier tipo.
- 2- Restricción de exámenes vaginales a los indispensables.
- 3- Partusisten oral, 5 mgs cada 6 horas.
- 4- Valium oral, 10 mgs cada 6 horas (primeras 48 horas)
- 5- Betametasona, 12 mgs IM a las 24 horas de la primera dosis. (dada al comienzo del tratamiento de ataque). La 3a dosis se repetirá (12 mgs) a los 7 días si el embarazo no alcanzó las 35 sem.

FINALIZACION DEL TRATAMIENTO DE SOSTEN CON LA PACIENTE INTERNADA.

- a.- En caso de éxito el tratamiento de sostén se mantendrá como mínimo durante 48 horas. El tiempo máximo de internación dependerá de la duración del tratamiento de la patología asociada que pudiera existir. Se sugiere prolongar la

internación en los casos en que no hay seguridad que se cumpla correctamente el tratamiento ambulatorio.

b.- En caso de reaparecer un patrón contráctil como el que dio motivo al ingreso, se reiniciará el tratamiento de ataque.

c.- En caso de rotura prematura de membranas, con signos clínicos de infección avular se suspenderá el tratamiento.

d.- Cuando la gestación alcanza las 38 sem.

CONDICIONES AL ALTA.

a.- Desaparición de los signos y síntomas que motivaron la internación (amenaza o parto prematuro en su etapa inicial).

b.- Sin patología asociada o en tratamiento de la misma.

c.- En condiciones socio-económicas, de higiene y culturales mínimas que permitan la prosecución normal de la gestación, de manera de evitar que estas causas sean el desencadenante de una nueva amenaza de la gestación.

d.- Con domicilio próximo a un centro de salud preparado para el control del tratamiento ambulatorio instituido.

e.- Previo al alta la embarazada debe ser informada, alertada y entrenada para:

- el autocontrol de la intensidad y frecuencia de sus contracciones uterinas durante el día, de la frecuencia de su pulso
- los signos y síntomas que dan comienzo al trabajo de parto

- la importancia del diagnóstico precoz de estos signos para detener con éxito nuevas amenazas de parto prematuro

- la importancia de cumplir correctamente con el tratamiento que el médico ha indicado.

- acudir al médico por cualquier síntoma que ella crea anormal por mínimo que sea.

TRATAMIENTO DE SOSTEN AMBULATORIO

a.- Al alta la embarazada es referida al consultorio periférico.

b.- Retorno gradual a las actividades físicas con prohibición de esfuerzos físicos.

c.- Aspirina oral, 1 gr c/6 horas a partir del 7o. día durante 7 días con un vaso de leche.

d.- Partusisten oral, 5 mgs cada 6 horas hasta alcanzar la semana 38.

e.- Betametasona (12 mgs IM) (3a dosis) a los 7 días de comenzado el tratamiento (si esta dosis no se dio durante la internación y el embarazo no alcanzó las 35 sem)

f.- Control en consulta externa para embarazadas de alto riesgo perinatal. Primer control al 3o.-4o. día. Sigüientes controles con intervalos no mayores de 7 días.

VIII. JUSTIFICACION E INDICACIONES DE LAS DROGAS UTEROINHIBIDORAS EN ESTUDIO

(26)

Desde 1960 se han sinterizado y ensayado una serie de fármacos para lograr potentes efectos útero-inhibidores con mínimos efectos adversos (27).

Otro aporte importante en los últimos años ha sido la utilización de fármacos inhibidores de la síntesis y liberación de las prostaglandinas, dado el papel que estas juegan en la regulación de la contractibilidad uterina.

Las indicaciones para el uso de los fármacos utero-inhibidores durante la gestación son las siguientes:

AMENAZA O PARTO PREMATURO EN SU ETAPA INICIAL (MENOR 4 CMS)

SUFRIMIENTO FETAL AGUDO INTRAPARTO.

HIPERACTIVIDAD UTERINA EN CSTP ANTERIOR O GRAN MULTIPARA.

HEMORRAGIA LEVE POR PLACENTA PREVIA.

AMENAZA DE ABORTO.

A. FISIOLOGIA DE LA CONTRACCION UTERINA

En el proceso de contracción muscular se producen en forma sincrónica 3 hechos fundamentales:

1. Despolarización de la membrana celular
2. Liberación de Ca^{++} dentro de la célula.
3. Deslizamiento de las proteínas contráctiles.

La membrana de la célula miometrial del útero humano grávido en reposo está polarizada (-48, -55(MV) milivoltios (28) por existir mayor concentración de cargas positivas en el exterior de la célula. La llegada de un estímulo aumenta momentáneamente la permeabilidad al ion Na^{++} produciéndose una despolarización que origina un potencial eléctrico. Al llegar al retículo sarcoplásmico permite la liberación pasiva de Ca^{++} el que alcanza la miofibrilla y activa la acción ATPasa de la miosina (28). La energía liberada por este proceso provoca el deslizamiento de los filamentos de actina entre los de miosina, produciéndose el acortamiento muscular.

Cuando el estímulo cesa se produce la repolarización de la membrana por la salida de ion K^{+} . El retículo sarcoplásmico no libera más Ca^{++} sino que por el contrario, a través de un proceso activo, comienza a captarlo. La energía necesaria para esta etapa es provista por el AMP cíclico, nucleótido constantemente sintetizado por la adenilciclasa, a partir del ATP y degradado por la fosfodiesterasa a AMP (29).

Al disminuir el Ca^{++} libre, se inhibe la acción ATPasica de la miosina, cesa la liberación de energía y se produce la relajación muscular. La redistribución iónica a través de la membrana celular se debe a la acción de la bomba de sodio y potasio, con lo cual la célula recupera las condiciones previas a la estimulación.

Lo expuesto hasta ahora demuestra el rol destacado que el nivel de ion Ca^{++} libre intracelular (IC) tiene en el proceso de contracción-relajación.

B. RECEPTORES ADRENERGICOS

Nos referiremos directamente a los receptores adrenérgicos

tipo beta por sus respuestas vasodilatadoras y uteroinhedoras.

Los receptores beta-adrenérgicos se dividen a su vez en beta 1 y beta 2 debido a que miden diferentes respuestas. La sensibilidad de estos receptores adrenérgicos está influida por las hormonas esteroides.

EFFECTOS MEDIADOS POR LOS ADRENORECEPTORES

<u>Beta 1</u>	<u>Beta 2</u>
.Aumento de la frecuencia	Relajación Uterina
.Aumento de la fuerza de contracción	Vasodilatación
.Aumento de la excitabi- lidad	Broncodilatación
.Aumento de la velocidad de conducción	Aumento de la contrabili- dad muscular estriada.
.Aumento del consumo de oxígeno	Relajación del conducto de- ferente.
Relajación Intestinal	Glucogenólisis muscular y he- pática con hiperglicemia, au- mento de ácido láctico y pi- rúvico.
Aumento del consumo de oxíge- no	
Glucogenolisis muscular y he- pática con hiperglicemia, au- mento de Acido Láctico y Pi- rúvico.	

Las drogas beta-miméticas ejercen su acción estimulando la adenilciclase (componente de los receptores) con aumento del AMP cíclico.

El AMP cíclico, es el nucleótido que provee la energía necesaria para regular el nivel de Ca^{++} libre. La síntesis y degradación de este nucleótido está a su vez regulada por las hormonas estimulantes de los receptores adrenérgicos y por las prostaglandinas (30) El efecto de las prostaglandinas se explica por la disminución del AMP cíclico y por la estimulación de la acción de la miosina. Las prostaglandinas, al inhibir la acción de la adenilciclase, disminuyen el AMP cíclico, con el consiguiente aumento del Ca^{++} intracelular.

La contracción uterina es consecuencia de este aumento.

Las prostaglandinas del grupo E y F son las más conocidas en la fisiología uterina. La F2 alfa es la que juega el rol más destacado sobre la contractibilidad uterina.

C. DESENCADENAMIENTO DEL PARTO.

Mecanismos fisiológicos de la iniciación del parto.

1. El feto humano a expensas de su eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal participa activamente de este proceso.

2. Ciertas malformaciones fetales se asocian con gestaciones prolongadas:

Agenesia o hipoplasia de hipotálamo y/o hipófisis
Hipoplasia suprarrenal primaria (Corticoides disminuidos)
Existen datos como contraprueba que sugieren que la hiperactividad de la suprarrenal del feto podría causar parto prematuro. (31)

3. La adrenal del feto es estimulada por la (ACTH) Hormona Adreno-cortico-trófica secretada por la adenohipófisis fe-

tal, la que a su vez recibe una orden del hipotálamo. Cuando la adrenal es estimulada se produce un aumento del cortisol y de la dihidroepiandrosterona. Esto determina un aumento subsiguiente de los estrógenos, ya que además del mayor sustrato ofertado a la placenta, el cortisol estimula el sistema aromatizante. Por el contrario, la Progesterona cae debido a una inhibición de sus síntesis.

4. Si a una mujer al término se le administran corticoides se produce la iniciación del parto dentro de los 4 días. Esto no ocurre cuando es de pretérmino.

5. Los corticoides fetales, al producir la síntesis y liberación de prostaglandinas, parecen ser la clave en el desencadenamiento del parto.

6. La concentración intracelular de estrógenos y Progesterona influya sobre la síntesis de prostaglandinas. Los estrógenos, al hacer más labil la membrana del lisosoma favorecen su ruptura con la consiguiente liberación de fosfolipasa y ulterior síntesis de prostaglandinas. La progesterona, por el contrario, estabiliza a los lisosomas.

7. Dentro de los lisosomas, hay enzimas hidrolíticas que cuando son liberadas producen degeneración celular. Los cambios degenerativos observados en la decidua materna antes del inicio del parto serían producidas por la liberación de hidrolasa y fosfolipasa.

8. Las prostaglandinas liberadas actúan sobre los niveles de AMP cíclico de las células miometriales y por los mecanismos ya comentados producen la contractibilidad del miometrio.

D. DROGAS CON RECONOCIDAS PROPIEDADES UTEROINHIBIDORAS.

1. Los estimulantes de los adrenoreceptores beta.
2. Los inhibidores de la síntesis y liberación de las Prostaglandinas.

* El uso del alcohol quedaría limitado a aquellos casos - en que la paciente es sorprendida por contracciones uterinas exageradas y mientras no se cuente con otros recursos; podría ser útil la ingesta de alcohol (cognac, - Whisky) en el hogar.

D-1. FARMACOS ESTIMULANTES DE LOS ADRENORECEPTORES BETA.

La estimulación de los receptores uterinos, especialmente - los llamados beta 2 producen relajación uterina.

ISOXSUPRINA (VADOSILAN)
ETIL ADRIANOL (EFFORTIL)
RITODRINE
ORCIPRENALINA (ALUPENT)
SALBUTAMOL
FENOTEROL (PARTUSISTEN)
TERBUTALINA

Estos agentes beta-estimulantes poseen la propiedad de inhibir la contractibilidad uterina de la mujer grávida.

D-2. EFECTOS COLATERALES INDESEABLES DE LOS FARMACOS BETA ESTIMULANTES.

Cardioaceleradores
Vasodilatadores
Hipotensivos
Lipólisis
Glucogenólisis
Palpitaciones, náuseas, vómitos.

El desencadenamiento de la glicólisis y lipólisis debe ser tenido en cuenta cuando el niño nace después de 2-3 horas del comienzo de una infusión IV que fracasa en su intento de detener el parto. En algunos de estos RN se puede presentar una ligera acidosis metabólica por aumento de los ácidos láctico, acetoacético y beta-hidroxi-butírico.

D-3. APLICACION DE LOS B-ESTIMULANTES EN EL PARTO PREMATURO.

Todas estas sustancias B-estimulantes se han aplicado para reducir la contractibilidad uterina precozmente aumentadas. Su efectividad, así como la de otros útero-inhibidores, es máxima cuando se administran durante la amenaza de parto prematuro incipiente con las membranas ovulares íntegras. Cuando la dilatación cervical supera los 4 cms y/o las membranas están rotas, resulta difícil detener el parto prematuro ya iniciado.

En estas circunstancias casi siempre los fármacos útero-inhibidores resultan inefectivos para detener el parto más allá de las 6 a 24 horas. La vía IV es la más efectiva para comenzar la terapia; durante el tratamiento de ataque estas infusiones deben ser prolongadas (no menos de 2-4 horas) y se deben repetir cada vez que la contractibilidad uterina aparece. La vía oral se utili-

za durante el tratamiento de sostén, una vez inhibidas las contracciones por vía intravenosa.

D-4. FARMACOS INHIBIDORES DE LA SINTESIS Y LIBERACION DE LAS PROSTAGLANDINAS.

Se ha demostrado que la síntesis de prostaglandinas y su liberación pueden ser inhibidas por agentes anti-inflamatorios o anti-piréticos del tipo de Indometacina o Aspirina.

INDOMETACINA: 100 mgs (rectal) más 25 mgs PO cada 6 horas hasta 24 horas después de cesar las contracciones. Se deben evitar tratamientos mayores de 7 días.

ASA: 4-6 grs/día

D-5. EFECTOS ADVERSOS DE LOS FARMACOS ANTI-PROSTAGLANDINAS.

INDOMETACINA: a) Cierre del ductus arterioso.

En el recién nacido humano los pediatras la han usado para cerrar el ductus arterioso persistentemente abierto. Sin embargo, en el feto humano, cuando esta droga es dada a la mujer embarazada para inhibir sus contracciones uterinas, a la dosis y durante el tiempo arriba indicados, este fenómeno no se ha reportado.

b) Reacciones alérgicas en la madre.

Excepcionalmente se puede presentar un rash máculo-papuloso o trastornos gastro intestinales que desaparecen rápidamente con la supresión de la medicación.

En resumen hasta ahora no se han comunicado efectos adversos en especial sobre el feto y el recién nacido cuando se administró este fármaco a mujeres grávidas en parto prematuro. La administración de la indometacina se restringe a los primeros días a fin de lograr, junto con los B-miméticos, una efectiva y sostenida útero-inhibición que permita esperar el efecto inductor de la maduración pulmonar fetal de los glucocorticoides dados a la madre. En la mayoría de las gestaciones de más de 28 semanas el efecto inductor de la madurez pulmonar se logra entre las 24 y 72 horas de la administración del corticoide.

IX. ESTUDIO Y ANALISIS DE CASOS

En el Hospital Regional de Cobán se atendieron durante 1979 y los 4 primeros meses de 1980 un total de 2001 partos de los cuales 78 fueron prematuros representando el 3.80% del 100%.

Número total de partos (1979)	= 1502
4 primeros meses (1980)	= 499
TOTAL	= 2001 = 96.20%

Número total de partos Prematuros (1979)	= 49
Número total de partos Premat. 4 m (1980)	= 29
TOTAL	= 78 = 3.80%

Se clasificaron los partos prematuros según las causas más frecuentes de donde resultaron que el 100% de los mismos fueron trabajos de partos avanzados y secundarios a las siguientes causas:

- IGNORADAS: 50 casos; dilatación completa.
- Ruptura prematura de membranas: 13 casos; dilatación entre 6-10 cms
- Infección Urinaria: 8 casos; dilatación entre 5-7 cms
- Traumas: 2 casos; dilatación 8 y 10 cms respect.
- Pre-Eclampsia: 5 casos; dilatación ninguna.

Se aplicaron tratamientos a los casos de Pre Eclampsia y a 4 casos de los 8 casos de Infección Urinaria, siendo en todos los casos negativos;

De los 5 casos de Pre Eclampsia solo 1 caso evolucionó a Eclampsia con 37 semanas de gestación y tuvo que ser evacuado el útero así como también los otros casos (pre Eclampsia) los que

presentaron sufrimiento fetal agudo por lo que se decidió (CSTP) Cesárea también; se obtuvieron productos vivos con pesos que oscilaban entre 3.6 a 4.2 lbs.

Ninguno de los 4 casos de infección urinaria que presentaban Trabajo de parto activo con dilatación de 5 cms que se les aplicó tratamiento con Isoxsuprina durante 6 horas pudo ser detenido eficazmente, evolucionando a la expulsión del producto, en regulares condiciones pero vivos y con semanas de gestación que oscilaban entre las 31 y 36 semanas según Dubowitz y pesos entre 3.8 y 4.6 lbs.

El resto de trabajos de partos prematuros que oscilaban entre 27 y 36 sem de gestación, presentaban complicaciones tales como amnioititis, dilatación avanzada o completa y evolucionaron a la expulsión del producto en un tiempo de 1/2 a 4 horas, obteniéndose productos con pesos entre 2.2 a 4.0 lbs. vivos.

El manejo de las pacientes durante los años 1979 y los 4 primeros meses de 1980 fue bastante nulo ya que como se podrá observar las causas predisponentes eran tan avanzadas que no dieron tiempo de tratamiento alguno.

AÑO 1979 y 4 MESES 1980

NUMERO DE TRATAMIENTOS CON DROGAS UTEROINHIBIDORAS9.....
RESULTADOS.....NEGATIVOS ..

CAUSAS MAS FRECUENTES DE PARTO PREMATURO Y/O AMENAZA.....

AÑO 1979 y 4 MESES DE 1980

Ruptura prematura de membranas	
15	
Ignorada	Infección Urinaria
50	8
Trauma	Preeclampsia
2	5

EFFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS APLICADOS

NEGATIVOS PARA LOS 9 CASOS
DILATACION CERVICAL AVANZADA REECLAMPSIA Y SUFRIMIENTO FETAL AGUDO ECLAMPSIA

	<u>NUMERO</u>	<u>CAUSAS</u>	<u>RESULTADOS</u>
TRABAJO DE PARTO PREMATURO	73	Sin corrección por trabajo de parto avanzado	Parto Premat. Recién nacido de bajo peso.
CORRECCIONES EN TRATAMIENTO	5	Pre Eclampsia Sufrimiento fetal agudo.	CSTP (Cesárea)

El análisis de casos en el estudio retrospectivo dio los mismos resultados que en los casos no tratados del estudio Prospectivo

vo ya que la mayoría de las veces se trató de casos avanzados de trabajo de parto prematuro.

En cambio el análisis de los casos en el estudio prospectivo si dio resultados más satisfactorios debido a la rápida detección y administración de los medicamentos uteroinhibidores y eliminación de las causas desencadenantes;

6 casos fueron detenidos con éxito del total de 13 trabajos de partos prematuros secundarios a Infección Urinaria, aplicándose en 4 de ellos únicamente tratamiento de reposo, diazepam y eliminación de la causa con antibióticos y en 2 casos todo el tratamiento protocolario siendo detenidos con éxito por presentar 2 cms de dilatación y contracciones incipientes; las semanas de gestación eran de 34 a 37 semanas;

El resto de casos (5 en total) debido a lo avanzado de sus dilataciones no fue posible detenerlos, las semanas de gestación oscilaban entre 28 y 34 semanas y se obtuvieron productos con pesos de 2.6 a 3.12 lbs; únicamente 1 caso terminó en CSTP por diagnóstico de Placenta Previa y sangrado profuso con 36 semanas de gestación, obteniéndose producto vivo con peso de 4.1 lbs; también se presentó un caso fallido para el tratamiento protocolario, el cual ingresó con diagnóstico de trabajo de parto prematuro de causa ignorada y con dilatación de 2 cms y 35 semanas de gestación; la causa de la falla fue inhabilidad para manejar los medicamentos propuestos por personal médico y paramédico más el tiempo que retrasó su administración que fue de 6 horas, se obtuvo un producto vivo y con un peso de 3.9 lbs.

TRATAMIENTO NORMALIZADO DE 13 CASOS

<u>NUMERO DE CASOS</u>	<u>CAUSA</u>	<u>DILATACION</u>	<u>RESULTADOS</u>
6	Infección urinaria	2 cms (2 casos) ninguna (4 casos)	POSITIVO POSITIVO
5	Ruptura prematura de membrana Amnioititis	5-10 cms	NO SE APLICO
1	Placenta Previa	4 cms	CSTP
1	Ignorada	2 cms	FALLIDO

Los casos normatizados fueron de la siguiente manera:

Se detectaron 6 casos de Infección Urinaria con 4 bajo amenaza y 2 con trabajo de parto incipiente, de los cuales se les aplicó tratamiento a los 4 primeros con reposo, valium y antibióticos y a los 2 últimos con partusisten, etc. logrando remitir toda la sintomatología a cero, dándoseles egreso 1 semana más tarde de completamente asintomáticas;

El resto de los casos (5 en total) debido a lo avanzado de sub dilataciones no se les aplicó ningún tratamiento;

El caso de la placenta previa terminó en CSTP.

NOTA LA DROGA PROTOCOLARIA INDOMETACINA SE EXCLUYÓ DEL PROTOCOLO DEBIDO A NO HABERLA ENCONTRADO EN FORMA DE SUPOSITORIO EN LA CASA PRODUCTORA.

CONCLUSIONES

1. Las tasas de prematuridad por partos prematuros son altas en comparación con otras poblaciones (Latinoamérica) en las que solo representa el 10% para toda la región.
2. Aplicando un tratamiento normatizado se disminuyó la incidencia de partos prematuros.
3. Las drogas propuestas son las ideales.
4. Los factores socio-económicos-políticos-culturales son negativos en la lucha para detectar el trabajo de parto prematuro.
5. Los tratamientos no son oportunos debido a lo avanzado de la signología de los casos.
6. Se necesita continuar con los estudios para implantar este trabajo en Guatemala ya que los casos fueron pocos pero significativos.
7. Las acciones ideales para reducir el nacimiento de niños con insuficiencia ponderal son las que se dirigen al mejoramiento del nivel socio-económico-médico-cultural de la población.
8. El problema puede resolverse dentro de los centros asistenciales rurales y hospitalarios por medio del diagnóstico precoz y de la aplicación racional y uniforme de un tratamiento prenatal precoz para detener el parto prematuro.

9. El programa deberá dirigirse hacia el parto prematuro o su amenaza con feto de crecimiento normal para su edad gestacional.
10. Los estudiantes de Medicina son básicos en la elaboración de este tipo de trabajos por su exposición a este tipo de experiencias relacionadas con los problemas médicos de la sociedad guatemalteca.
11. La recolección y tabulación de datos a través de fichas médicas debe ser completa ya que en su mayoría son defectuosas por no existir datos exactos de los problemas en las fichas clínicas previas (estadísticas).
12. Se necesita normatizar un tratamiento para el recién nacido prematuro con el fin de evitar sus complicaciones.
13. No hay normas simples para los diferentes estratos sociales que indiquen los riesgos de la prematurez así como evitarlas.
14. Es necesaria la normatización y la asistencia del recién nacido de pretérmino.

RECOMENDACIONES

1. Aplicar estudios de mayor tiempo sobre la aplicación de este protocolo de tratamiento para concluir mejores datos.
2. Aplicar rutinariamente las drogas propuestas en los Hospitales de la república.
3. Elaborar programas tendientes a que la población adquiera conocimientos acerca de la signología de la amenaza de parto prematuro y las medidas a seguir.
4. Que la facultad de Medicina a través de sus estudiantes de Medicina Integral y Materno Infantil desarrollen programas tendientes al control mensual de las embarazadas para evitar problemas similares.
5. Mejorar el nivel socio-económico-médico-cultural de la población Guatemalteca.
6. Tratar de implantar las normas aquí propuestas a nivel de centros y puestos de salud rurales.
7. Promover entre los estudiantes la mejor elaboración de fichas médicas en relación al problema para evitar sus defectos actuales.
8. Normatizar el tratamiento a seguir con el recién nacido de pretérmino para evitar su deceso, así como también del parto de pretérmino.
9. Realizar con rapidez y uniformidad el tratamiento propuesto.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- World Health Organization. World Health Statistics Annual. Vital Statistics and causes of death. Vol No. 1, Génova 1975.
- 2.- Monetti, V. Rossi de Carvalho. P. Mortalidad materna y del infante en el estado de Sao Paulo en 1960-1970. Sao Paulo, Instituto de Saude. Publicación No. 24, serie D, No. 8 1975.
- 3.- Lechtig, A. Propuesta para un estudio colaborativo de "Indicadores de riesgo de bajo peso al nacer". Instituto de Nutrición de CA y Panamá. OPS/OMS. Sept 1975.
- 4.- Jurado García, E. Epidemiología de la prematurez. Boletín Hospital Infantil, México. 25:105; 1968.
- 5.- La insuficiencia Ponderal del Recién nacido desde el punto de vista sanitario. OMS. Serie de informes técnicos. - No. 217. 1970.
- 6.- Prevención de la mortalidad y la morbilidad perinatales. - OMS. Serie de informes técnicos. No. 457. 1970.
- 7.- Butler, N.R. Perinatal problems. The second part of the British perinatal mortality survey. Edimburgo Livingstone, 1969.
- 8.- Yerushalmy, J. Relation of birth-weight, gestacional age and rate of intrauterine growth to perinatal mortality. - Clinics Obstetric-Ginecol. No. 13, 635. 1966.

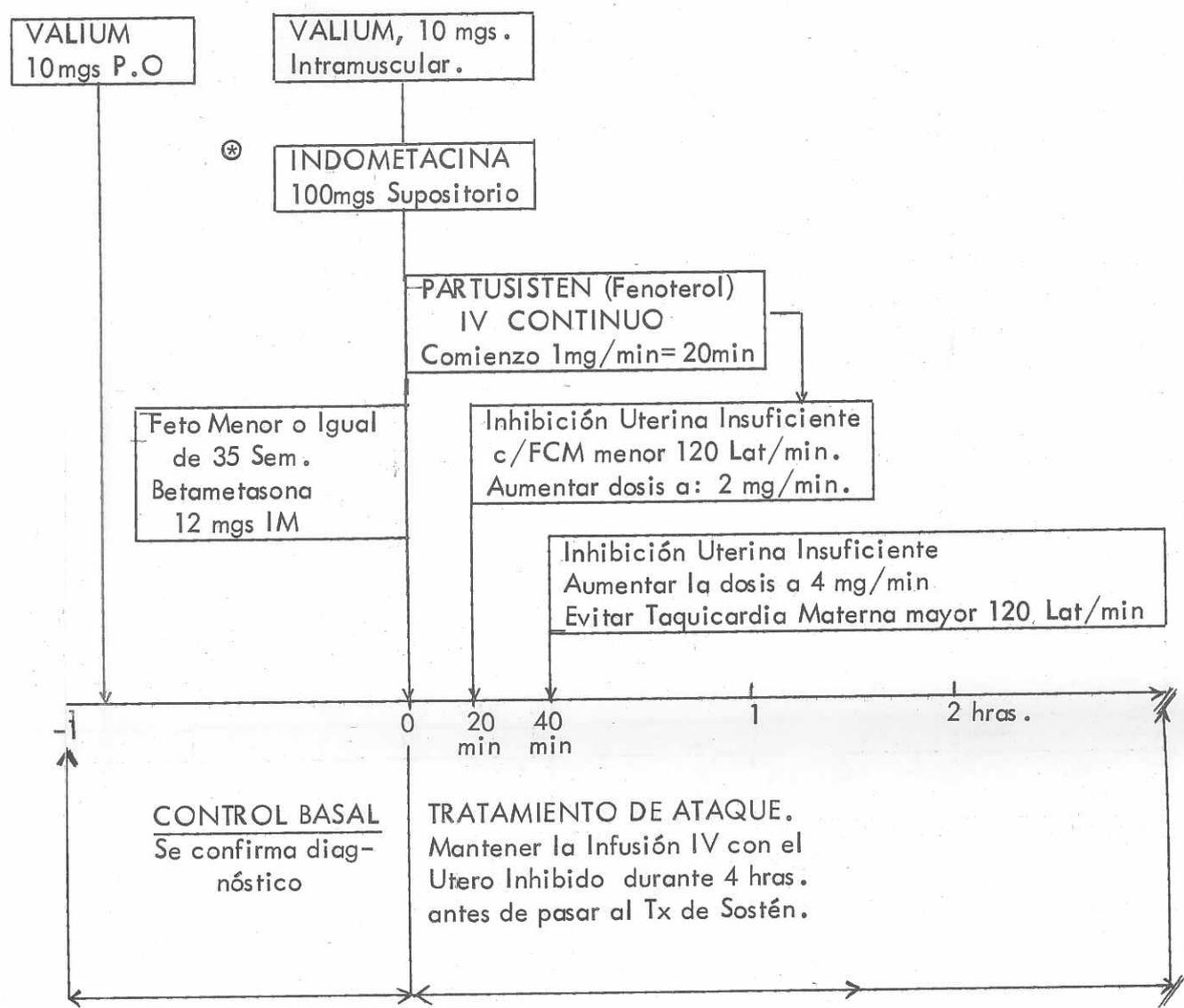
- 9.- Drage, J.S.; Berendes, H.: APGAR score and outcomes of the newborn. Pediatrics Clinics North American; 13; 635; 1966.
- 10.- Babson, S, G; Benson, C.R: Management of high-risk pregnancy and intensive care of the neonate. Second edition St. Louis, Mosby; 1971.
- 11.- Stander, Richard W: Phenethanolamines and inhibitions of human miometrium. USA. AM. J. Obst-Gynec. 1966; pp 749-765.
- 12.- Pinto Roberto. M.M; Leon Carlos; Mazzocco Norma; Scasserra Victoria. Action of Estradiol 17-B, at term and onset of labor. USA. AM. J. Obst-Gynec. 1967; pp 540-546.
- 13.- Poseiro, J.J; Guevara Rubio, G.; Magaña, J.M.; Caldeyro Barcia, R.: Acción de la orciprenalina (alupent) sobre la contractibilidad del útero humano grávido, el sist. Cardiovascular materno y la FCF. Montevideo, Uruguay, Arch, Gynec y Obst, tomo XXIII, Dic 1968, No. 3, pp 99-118.
- 14.- Delard. J.M.; Magaña, J.M.; Caldeyro Barcia R.: Profilaxis y Tx de la amenaza de parto prematuro. Montevideo, Uruguay Arch. Gynec-Obst. Tomo XXIV. Abril-Agosto 1969. No. 1 y 2. p 8.
- 15.- The relaxant effect of Diazoxide on gravid human miometrium in vivo. USA. AM. J. Obst-Gynec, 1970. pp - 1080-1084.

- 16.- Coutinho, E.M.; Vieira López, A.C.: Inhibition of uterine motility by aminophylline. USA. AM. J. Obst-Gynec, 1971; pp 112-114.
- 17.- Landesman Robert, et al. The relaxant action of ritodrine a sympathomimetic amine on the uterus during term labor. USA. AM. J. Obst-Gynec. 1971. pp 726-729.
- 18.- Novy Miles. J.; Michael, J. Cook and Lynne Manaugh. Indomethacin block of normal onset of parturition in primates. USA. AM. J. Obst-Gynec. 1974, pp 412-415.
- 19.- Richardson, C. JOAN; Pomerance Jeffrey J.; Cuninhan M. Douglas; Gluck Louis: Acceleration of fetal lung maturation following prolonged rupture of the membranes. - USA. AM. J. Obst-Gynec. 1974. pp 115-118.
- 20.- Caspi, E; Shreyer, P; Weinramb, Z.: Changes in amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio following maternal dexametasone administration. USA. American Journal - Obst-Gynec. 1975. pp 327-331.
- 21.- López Canales, José R, et al. Nuevo enfoque en el manejo del parto prematuro (Informe preliminar). Tegucigalpa, Hond Depto de Gineco-Obst del Hos Materno-infantil. - 1978. 18 pag, mimeografiado.
- 22.- Arias Fernando; Pineda Jorge; Johnson Larry W; Changes in human amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio and Dipalmitoil lecithin associated with maternal betametasone therapy USA, AM. J. Obst-Gynec. 1979. pp 894-897.
- 23.- Caritig, Steve N; Edelstone Danieel I; Muller Eberhard.: Pharmacologic Inhibition of preterm labor. USA. AM. J. Obst-Gynec. Marzo 1979. pp 557-566.
- 24.- Manejo Perinatal de la prematuridad. P. Schwarcz; H. Capurro; R. Bejar; R. Belitzky; A. Gonzalo Díaz; J.L. Díaz Rosello y M. Martell. Centro Latinoamericano de Perinatología CLAP. Montevideo, Uruguay, Publicación científica 755. Feb 1978.
- 25.- La salud de los niños. Un desafío y una responsabilidad. - El niño y su medio ambiente. Héctor R. Acuña. Director de la oficina Sanitaria Panamericana. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Vo. 87, No. 4, 1979. pp 334-335.
- 26.- Agentes uteroinhibidores en Obstetricia. Ricardo Schwarcz J. Angel Gonzalo Díaz y Col. Symposium International sobre Ecología fetal. Inst Dexeus Universidad de Barcelona España 10-12 Nov 1977 Publicación científica No. 731.
- 27.- Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic receptors. AM. J. Physiol. 153:586. 1948.
- 28.- Brummer H.C.; Collins W.P.: Factors affecting miometrial activity during pregnancy. J. Obst-Gynec. Brith. Cwlth. 79, 985- 1972.
- 29.- Batra. S.: The role of calcium binding by subcellular particles in the contraction and relaxation of the myometrium. - Am J. Obst-Gynec. 112. 851. 1972.

- 30.- Bhalla R.C.; Sanvorn B.H.; Korenhan. S.G. Hormonal Interation in the uterus: Inhibition of isoproterenol-induced acumulations of adenosine 3'5' ciclic monophosphate - of oitocin and prostaglandines. Proc Nat. Acad. Sci. USA 69: 3761. 1972
- 31.- Anderson A.B.M.; Laurence K; Davies K y Col. Fetal - Adrenal Weigth and the cause of premature delivery in human pregnancy. J. Obst-Gynec. Britth. Cwlth. 81: 11, 1974.

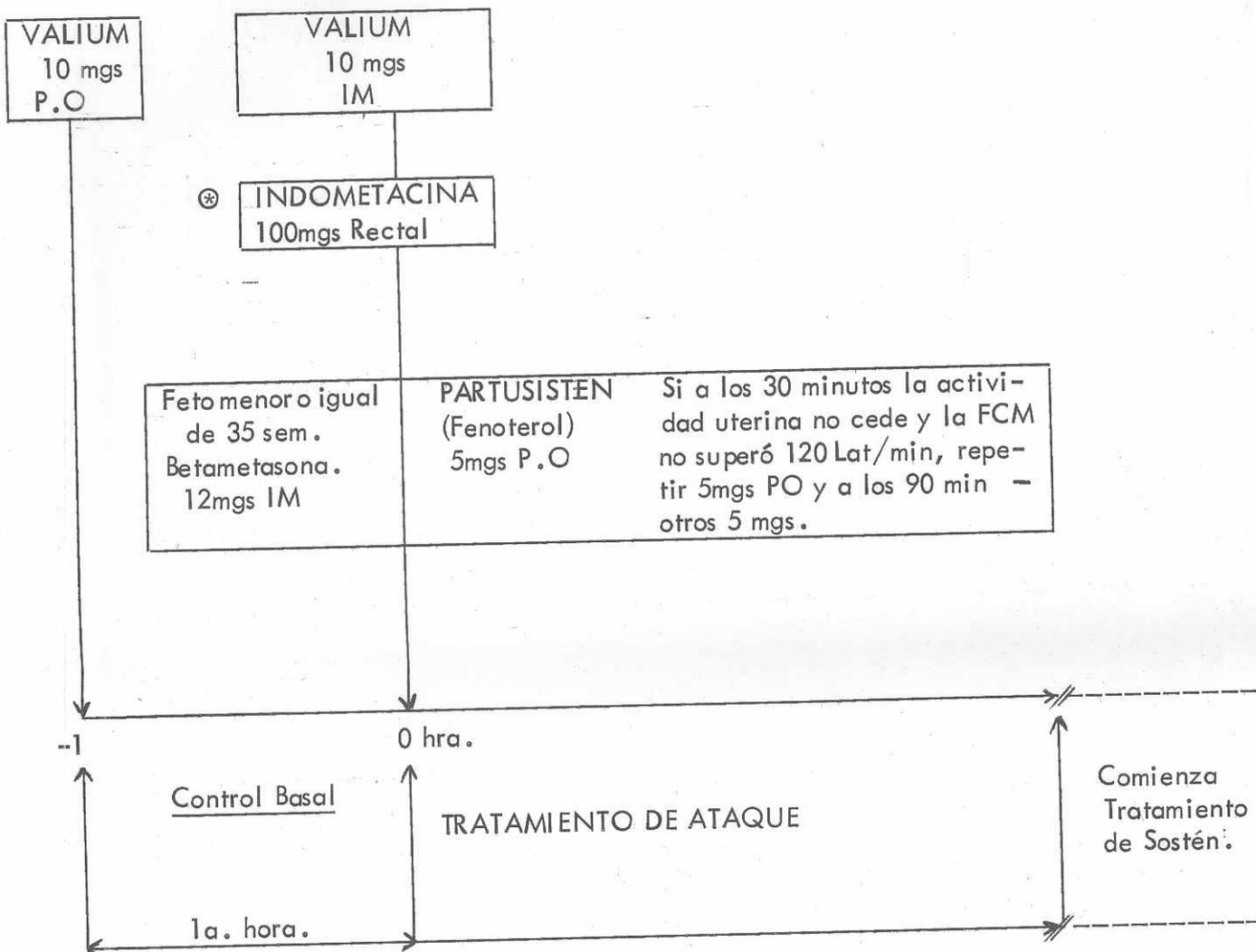


TRATAMIENTO DE ATAQUE BETAMIMETICO IV



[⊗] La droga Indometacina fue excluida del programa por no existir al momento del estudio en la forma propuesta.

TRATAMIENTO DE ATAQUE BETAMIMETICO P.O



⊛ La Droga Indometacina fue excluida del programa por no existir al momento del estudio en la forma propuesta.