

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Tocolisis en el tratamiento del trabajo de parto prematuro

Dr. Enrique Oyarzún Ebenesberger
Profesor Auxiliar de Obstetricia y Ginecología
Departamento de Obstetricia y Ginecología

Dr. Mauricio Mondión Romo
Becado de Obstetricia y Ginecología
Departamento de Obstetricia y Ginecología

Dr. Braulio Herrera González
Departamento de Obstetricia y Ginecología

El parto prematuro constituye el principal problema de salud pública que un ginecoobstetra enfrenta en su práctica clínica. Su incidencia es de aproximadamente 8%-10%. Si se excluyen las malformaciones congénitas, el 75% de la mortalidad neonatal y el 50% de las disfunciones neurológicas se relacionan directamente con esta patología. Aun cuando la incidencia de prematuridad no ha mostrado modificaciones significativas en los últimos años, la morbimortalidad neonatal atribuible a esta causa muestra una tendencia descendente. Esta reducción se atribuye a la mejora en la atención neonatal de los prematuros, más que al éxito de las estrategias preventivas y terapéuticas del parto prematuro.

El trabajo de parto prematuro genuino (idiopático, con membranas íntegras) constituye una proporción variable de los partos prematuros, que oscila entre un 20% y un 50%, dependiendo de la composición racial y socioeconómica de la población estudiada.

La morbilidad neonatal de los prematuros es de magnitud variable, dependiendo principalmente del peso de nacimiento, la edad gestacional y las intervenciones terapéuticas. Las complicaciones más frecuentes de estos recién nacidos son síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, apneas, hemorragia intraventricular y fibroplasia retrolental. Adicionalmente, pueden presentar morbilidad neurológica a largo plazo, expresándose clínicamente desde dificultad de aprendizaje hasta parálisis cerebral.

El especialista debe enfrentar el problema de la prematuridad primariamente desde un punto de vista preventivo. Ello implica identificar grupos de riesgo de acuerdo a los antecedentes personales y obstétricos. En las mujeres de riesgo, es necesario diagnosticar precozmente la amenaza de parto prematuro, para lo cual se emplean, entre otras, las siguientes estrategias: educación orientada a la identificación de síntomas tempranos, examen cervical seriado y monitorización ambulatoria de la actividad uterina. Ante la presencia de síntomas de parto prematuro, se debe intervenir para frenar las contracciones uterinas (tocolisis).

Una adecuada intervención terapéutica supone una correcta comprensión de las definiciones de trabajo de parto prematuro, un adecuado conocimiento de la fisiología y fisiopatología de la contractilidad uterina y de las drogas tocolíticas disponibles, incluyendo sus indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos.

Iniciaremos la discusión en torno a la tocolisis con algunas consideraciones. La primera es que no existe consenso en la definición de trabajo de parto prematuro, de la que se desprende la indicación de tocolisis. La segunda es que la evaluación del uso de tocolíticos es difícil de sistematizar por la falta de consenso en torno al objetivo de este tratamiento; posibles alternativas serían obtener embarazos de término, alcanzar 34 semanas de gestación, posponer el parto 48 horas y mejorar las tasas de morbimortalidad. La última es que las tasas de prematuridad no han variado significativamente pese al uso masivo y universal de agentes tocolíticos.

El diagnóstico de trabajo de parto prematuro se basa en la dinámica uterina y en las modificaciones cervicales (Tabla 1). En las pacientes que reúnen los criterios señalados, debe evaluarse el subgrupo que, teniendo trabajo de parto prematuro, se beneficiará de la interrupción espontánea del embarazo más que de la tocolisis. La Tabla 2 resume las contraindicaciones de tocolisis.

TABLA 1

DIAGNOSTICO DE TRABAJO DE PARTO PREMATURO

- Edad gestacional entre 20 y 36 semanas
- Dinámica uterina aumentada (contracciones uterinas dolorosas) y percibidas por la paciente (≥ 2 CU/10 min o ≥ 4 CU/20 min).
- Modificaciones cervicales
 - Borramiento $\geq 80\%$
 - Dilatación ≥ 2 cm

CU: Contracción uterina

TABLA 2

CONTRAINDICACIONES DE LA TOCOLISIS

- Enfermedad materna grave (diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal)
- Trabajo de parto avanzado (dilatación mayor de 5 cm)
- Feto muerto o feto con anomalías congénitas incompatibles con la vida (agenesia renal, anencefalia)
- Retardo del crecimiento intrauterino
- Corioamnionitis (infección ovular)
- Madurez pulmonar fetal
- Metrorragia grave (placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta).

MECANISMO DE LA CONTRACTILIDAD UTERINA: BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA TOCOLISIS

Al igual que en otros tipos de músculos, el fenómeno central en la contracción miométrial es la interacción entre actina y miosina. La relación entre estas moléculas fibritares se modifica con la fosforilación de la cadena liviana de miosina, cambio bioquímico que se traduce en un cambio físico caracterizado por el acortamiento de la fibra. La reacción de fosforilación está controlada por la enzima miosinkinasa, cuya actividad es modulada por la concentración intracelular de AMP cíclico (AMPc) y calcio (Ca⁺⁺) (Figura 1).

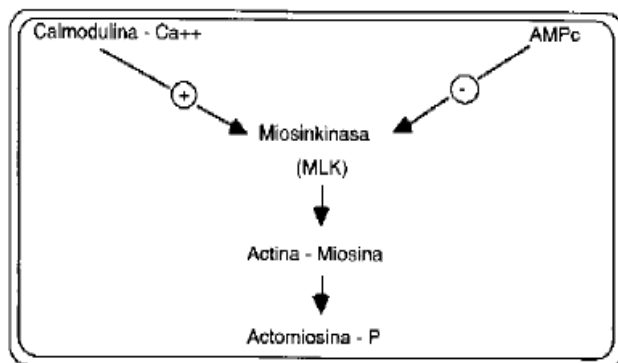


Figura 1. Contractilidad miométrial. Acción de la enzima miosinkinasa (MLK).

El calcio intracelular, en la forma de complejos calmodulina-calcio, es un activador de la miosinkinasa. El calcio intracelular es regulado por el flujo iónico del mismo a través de la membrana celular y por su liberación desde reservorios intracelulares. La entrada de calcio a la célula ocurre a través de dos mecanismos: por una parte, depolarización de la membrana, que lleva al ingreso de calcio a la célula por canales específicos (mecanismo voltaje-dependiente) y, por otra, a través del mecanismo calcio-magnesio-ATPasa (mecanismo voltaje-independiente). El calcio intracelular se almacena en el retículo sarcoplásmico y en las mitocondrias. El AMPc y la progesterona promueven la acumulación de calcio en estos reservorios. La prostaglandina F_{2α} y la ocitocina estimulan su liberación (Figura 2).

Los niveles de AMPc intracelular dependen de la activación de la adenilciclasa. Los agentes β miméticos activan la adenilciclasa, aumentando los niveles de AMPc, que inhibe a la miosinkinasa. Por otra parte, los β miméticos disminuyen los niveles de calcio intracelular, al aumentar los depósitos en mitocondria y retículo sarcoplásmico (Figura 3).

La adecuada contractilidad uterina requiere, además, de la coordinación entre las fibras, lo que depende de las conexiones estrechas o *gap junctions*. La concentración de estas estructuras intercelulares y la concentración de receptores a ocitocina dependen de factores endocrinos, tales como el balance estrógeno/progesterona y los niveles locales de prostaglandinas.

AGENTES TOCOLÍTICOS

β miméticos

Los agentes beta agonistas ejercen su acción tocolítica a través de los receptores β₂ de la fibra miométrial. La disminución del calcio intracelular y el aumento del AMPc inhiben a la miosinkinasa, efectos que ocurren aun en presencia de ocitocina.

La forma de administración del fenoterol y los efectos globales y sistémicos de los β agonistas se describen en las Tablas 3 y 4. Dado que los β agonistas que se utilizan en Obstetricia no son ciento por ciento específicos, existen efectos colaterales que derivan del estímulo de receptores β, entre los que destacan:

Efectos cardiovasculares. El estímulo de los receptores β₂ vasculares provoca vasodilatación e hipotensión diastólica. Compensatoriamente, aumentan la frecuencia y el gasto cardíaco, lo que se traduce en hipertensión sistólica. El aumento del gasto cardíaco durante la terapia tocolítica se ha estimado en un 40%-60%. El estudio ecocardiográfico no ha demostrado variación en el tamaño de las cámaras cardíacas durante la tocolisis. Por otra parte, no se ha observado un aumento significativo en la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes sin cardiopatía. También se observa cierto efecto β₁, manifestado por inotropismo y cronotropismo positivos. De estos efectos se desprende la contraindicación del uso de β₂ agonistas en pacientes con cardiopatías o arritmias de base.

La arritmia más frecuentemente observada es la taquicardia supraventricular. También se han informado casos de fibrilación auricular y extrasístoles ventriculares. Estos hallazgos justifican contar con un electrocardiograma basal en las pacientes que recibirán β₂ agonistas.

Por otra parte, la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica,

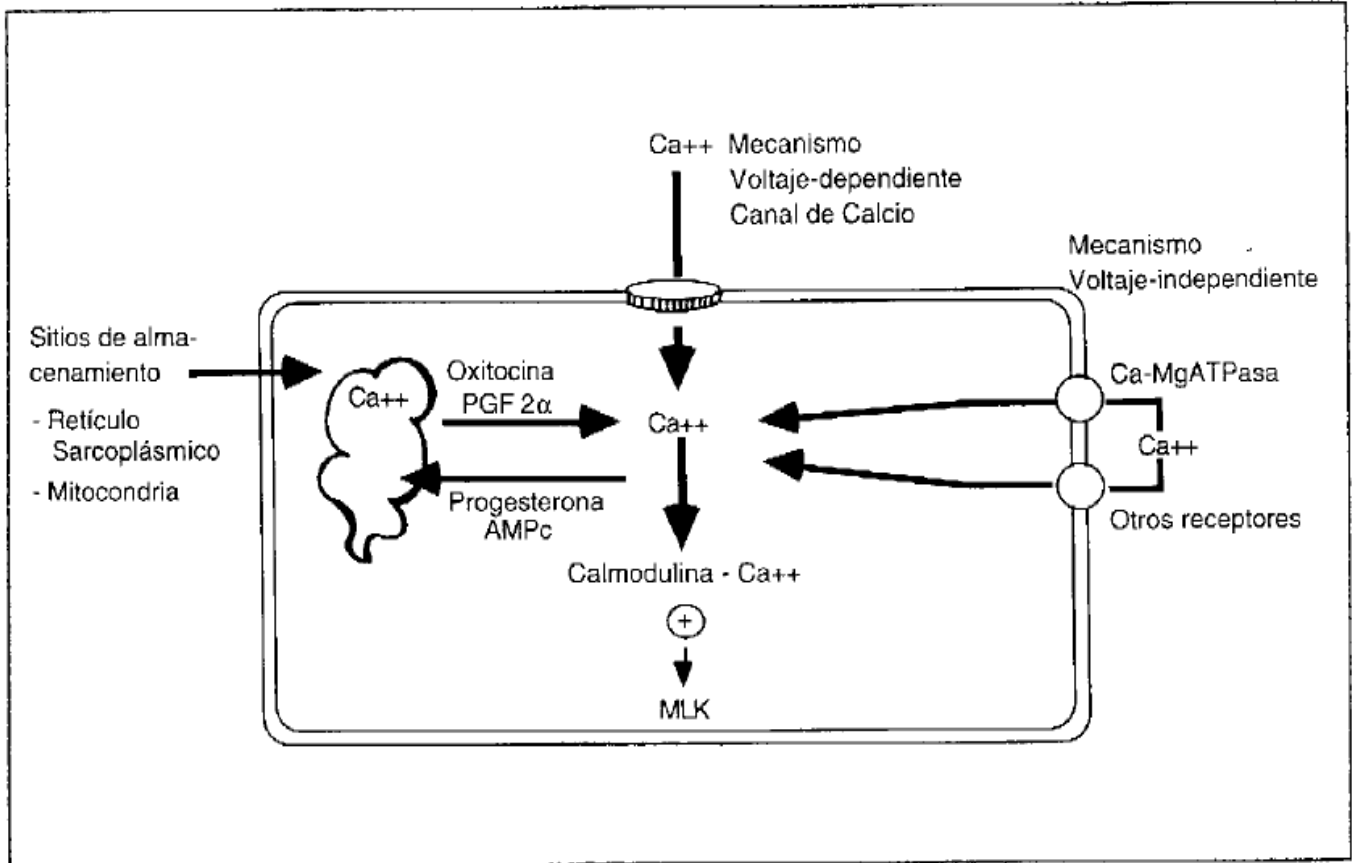


Figura 2. Papel del calcio (Ca⁺⁺) en la contracción de la fibra muscular uterina.

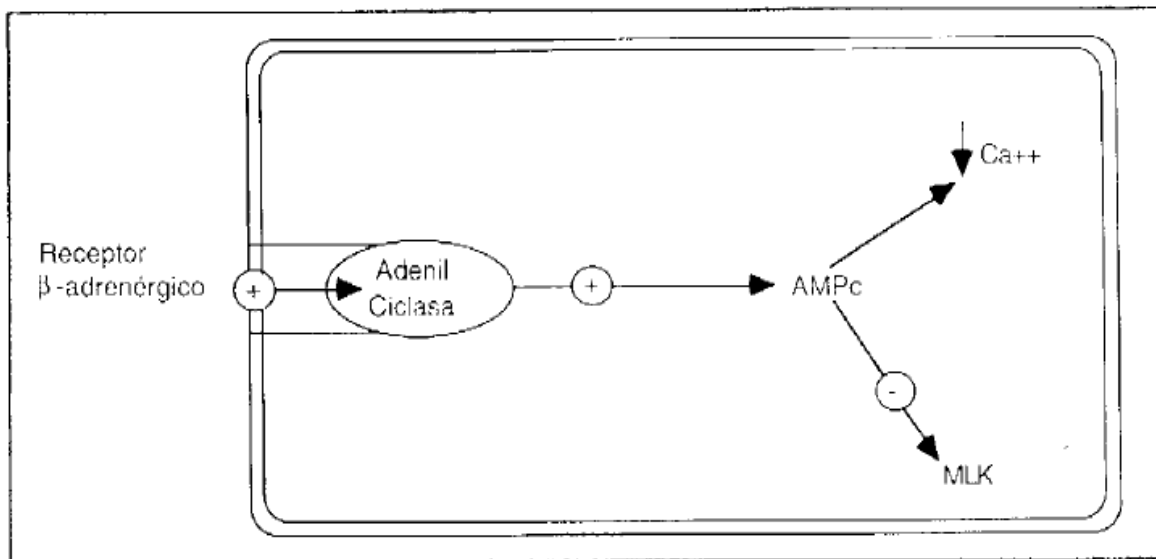


Figura 3. Efecto del AMPc en la contracción uterina.

los principales determinantes del consumo miocárdico de oxígeno, aumentan con el uso de β_2 agonistas.

TABLA 3

FORMA DE ADMINISTRACION DEL FENOTEROL

INFUSION INTRAVENOSA

- Monitorización del pulso, presión arterial y actividad uterina maternas y de la frecuencia cardiaca fetal.
- Dosis inicial: 1 $\mu\text{g}/\text{min}$
- Aumentar la dosis en 0,5 $\mu\text{g}/\text{min}$ cada 30 minutos hasta que cesen las contracciones uterinas o se desarrollen efectos colaterales.
- Dosis máxima: 4 $\mu\text{g}/\text{min}$. Depende de la sensibilidad de la paciente al fármaco. Suspender la administración de fenoterol si el trabajo de parto persiste con dosis máxima.
- Si se logra la detención del trabajo de parto, continuar con la infusión por 12 horas, disminuyendo gradualmente la dosis hasta 1-0,5 $\mu\text{g}/\text{min}$, y luego comenzar con la terapia oral.

TERAPIA ORAL

- 5 mg cada 6 horas (1 comp. = 5 mg). Iniciar tratamiento 30 minutos antes de suspender terapia i.v.
- Se sugiere mantener el tratamiento por un plazo de 7-10 días o hasta completar 36 semanas de gestación.
- Si durante el tratamiento oral se reinicia la actividad uterina, se debe reiniciar la infusión intravenosa.

TOCOLISIS DE URGENCIA

- Diluir 1 ml de fenoterol (0,05 mg) en 20 ml de suero fisiológico y administrar en bolos de 2 a 3 ml (5-7,5 μg) (1 ampolla 10 ml = 0,5 mg).

PREPARACION DE LA INFUSION CONTINUA

- 1 ampolla de fenoterol = 0,5 mg.
- Preparar una solución en 500 ml de suero glucosado al 5% con 4 ampollas de fenoterol (2 mg/500 ml).
- Administrar a 30 ml/hora (2 $\mu\text{g}/\text{min}$).

Edema pulmonar. Es una complicación grave e infrecuente del tratamiento con β agonistas, a la que se atribuye mortalidad materna. Su fisiopatología no se encuentra aclarada y su incidencia oscila entre 0,3% y 5% de las pacientes tratadas. No se han demostrado factores cardiogénicos, por lo que se ha asociado a un aumento de la permeabilidad vascular (efecto directo de la droga, que en presencia de infección ovular se observa hasta en el 10% de los casos) y sobrecarga hídrica (efecto antidiurético de los β miméticos con retención de sodio y agua a nivel renal).

TABLA 4

EFFECTOS DE LOS β MIMETICOS

RECEPTOR β_1	RECEPTOR β_2
↑ Frec. cardiaca	↓ Actividad uterina
↑ Vol. de eyección	↓ Tono broncomotor
	↓ Tono vascular
↑ Flujo renal	↓ Motilidad intestinal
↑ Lipolisis	↑ Renina
↓ HCO_3^-	↑ Aldosterona
↓ K^+ intracelular	↑ Insulina
	↑ Glicogenolisis
	↑ Lactato

Complicaciones metabólicas. Destacan las siguientes:

a) Hidratos de carbono: La administración de β miméticos provoca hiperglicemia sobre 140 mg/dl en 20%-50% de las pacientes y sobre 200 mg/dl en forma excepcional. La paciente diabética no diagnosticada presenta un mayor riesgo. Los β miméticos estimulan a nivel pancreático la síntesis y liberación de glucagón, y aumentan la glicogenolisis y la neoglucogénesis. Otras alteraciones metabólicas, tales como el aumento de la lipolisis, el aumento de la producción de ácido láctico en el músculo y el mayor consumo de HCO_3^- , explican que la mujer diabética sometida a tocolisis tenga un mayor riesgo de presentar cetoacidosis;

b) Electrolitos: La alteración más frecuente es la hipokalemia (30%-40%), observándose caídas de 0,6 a 1,5 mEq/lit bajo el nivel basal. Esta alteración se atribuye a una redistribución del ion al espacio intracelular. El efecto revierte a las pocas horas de suspendido el fármaco; en forma excepcional se requiere el aporte exógeno de potasio.

La Tabla 5 resume las principales contraindicaciones de la tocolisis con agentes β agonistas.

La investigación clínica para evaluar los β_2 agonistas como tocolíticos se inició en 1971. En la práctica clínica se utiliza una gran variedad de productos: isoxuprina, orciprenalina, fenoterol, salbutamol, terbutalina y ritodrina; sin embargo, sólo esta última ha sido adecuadamente evaluada en estudios controlados. En efecto, entre 1971 y 1980 se realizaron estudios prospectivos y multicéntricos con el fin de evaluar la eficacia tocolítica de la ritodrina, comparándola con placebo o etanol, demostrando una eficacia variable. En 1988 se publicó un metaanálisis basado en 16 trabajos, con 890 pacientes, en el que se concluye que el tratamiento con β miméticos parenterales sólo es efectivo en la prolongación del embarazo en 24-48 horas, sin que se observen diferencias significativas en la morbilidad perinatal. Estos resultados son similares a los obtenidos en un estudio colaborativo canadiense publicado en 1992, que incluyó a 708 pacientes.

En nuestro medio debe reevaluarse el uso de tocolisis con fenoterol, considerando que esta droga no ha sido adecuadamente evaluada, así como los resultados obtenidos con ritodrina. La prolongación del embarazo por 24-48 horas puede ser importante en la disminución de la morbilidad perinatal, especialmente en el grupo de edad gestacional en que la administración de corticoides juega un papel importante en la prevención del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, ya que la inducción óptima de madurez pulmonar fetal con corticoides requiere de 48 horas entre la primera dosis y la resolución del parto.

TABLA 5

CONTRAINDICACIONES DE TOCOLISIS CON β AGONISTAS

- Cardiopatía materna sintomática
- Aritmia materna
- Hipertiroidismo materno
- Diabetes materna mal controlada
- Uso de diuréticos depletors de potasio
- Contraindicaciones generales de tocolisis (Tabla 2)

Sulfato de magnesio

El sulfato de magnesio disminuye la contractilidad uterina a través de un mecanismo que aún no se ha establecido. La hipótesis más aceptada es que el Mg^{++} compete con el Ca^{++} en la membrana celular durante la depolarización, produciendo una disminución en la magnitud del cambio de la concentración de calcio intracelular. La disminución del calcio intracelular inhibe la acción de la miosinquinasa y, consecuentemente, la contractilidad uterina.

Se utiliza por vía parenteral y se administra de modo similar al

utilizado en la prevención de eclampsia en mujeres hipertensas (Tabla 6). Sus ventajas con respecto a los β agonistas radica principalmente en una tasa significativamente menor de efectos adversos y en la simplicidad de su monitorización clínica.

TABLA 6

SULFATO DE MAGNESIO COMO TOCOLITICO. FORMA DE ADMINISTRACION

DOSIS DE CARGA

5 g en 100 ml de solución fisiológica o glucosada al 5%, administrados en 20-30 minutos

DOSIS DE MANTENCION

2-3 g/hora, dependiendo de la respuesta clínica y del monitoreo de toxicidad

MONITORIZACION

- Diuresis > 30 ml/hr
- Reflejos osteotendíneos no deben abolirse
- Frecuencia respiratoria 15 o más por minuto

NIVELES SANGUINEOS

- Terapéutico 5-8 mEq/l
- Arreflexia 10-12 mEq/l
- Depresión respiratoria 12-14 mEq/l

Efectos adversos. Con frecuencia se observa hipotensión arterial transitoria durante la administración del bolo endovenoso. Sin embargo, no se observa taquicardia compensadora y el gasto cardiaco no sufre modificaciones. Es frecuente observar otros síntomas maternos, tales como bochornos. En rangos terapéuticos (6-8 mEq/l), la morbilidad materna es mínima.

La disminución del calcio libre y total es atribuida a un aumento de la excreción urinaria provocada por magnesio. La implicancia clínica de este hecho no está aclarada.

El sulfato de magnesio aumenta el flujo uterino y placentario, pasando libremente al feto. En éste se ha descrito una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal en la monitorización electrónica. El estudio de flujo con Doppler no ha revelado modificaciones en la circulación a nivel uterino ni umbilical.

En el recién nacido expuesto en forma antenatal a sulfato de magnesio se ha descrito disminución de la peristalsis (simulando íleo meconial) e hipotonía. Estos efectos son dosis-dependientes y traducen sobredosis en la madre. Debe recordarse que la excreción de magnesio es lenta (24-48 horas) en el recién nacido, especialmente si es prematuro.

Indometacina

La indometacina es el inhibidor de la síntesis de prostaglandinas más utilizado y evaluado como tocolítico. Sus efectos sobre la hemodinamia fetal y neonatal, además de la disminución de la diuresis fetal, han limitado su uso clínico.

Su mecanismo de acción se basa en la disminución de la concentración de prostaglandinas, especialmente $F2\alpha$, a nivel decidual y miometrial. Las prostaglandinas son reguladoras del calcio intracelular y ejercen un efecto potenciador de los agentes contráctiles endógenos (ocitocina).

La indometacina ha demostrado eficacia como tocolítico, prolongando el embarazo en plazos variables, según composición del grupo estudiado. Su uso ha tenido efectos sobre la morbilidad perinatal.

El principal efecto adverso del uso de indometacina es el cierre precoz del ductus arterioso y predisponer al neonato a hipertensión pulmonar. Estos fenómenos se han evidenciado en estudios experimentales en animales y se han observado ocasionalmente en humanos, siendo difícil establecer una relación causa-efecto. Algunos investigadores, mediante el uso de Doppler, demostraron una disminución del flujo sanguíneo a través del ductus en fetos expuestos a indometacina. El efecto revierte espontáneamente al suspender el fármaco. Aun cuando la evidencia no es concluyente, y considerando que la sensibilidad del ductus a la indometacina es directamente proporcional a la edad gestacional, se recomienda usar indometacina sólo en embarazos de menos de 32 semanas.

La indometacina puede producir oligoamnios debido a disminución del flujo renal fetal. De hecho, este efecto es utilizado terapéuticamente en casos seleccionados de polihidramnios.

Los efectos adversos maternos son mínimos y se relacionan con intolerancia gástrica a la ingesta oral. A diferencia de otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, la indometacina no afecta significativamente la función plaquetaria, y no se asocia a hemorragias del embarazo ni del puerperio.

Existen diversos esquemas de administración. El más utilizado es una dosis inicial de 50-100 mg (supositorio rectal), seguido de 25 mg c/6 horas por 3-5 días. Otra alternativa es administrar una dosis de 100 mg (supositorio rectal) por día, por tres días.

Otros agentes tocolíticos

Alcohol. El alcohol fue el primer agente tocolítico usado en Obstetricia. La administración i.v. de soluciones de etanol inhibe la secreción neurohipofisaria de hormona antidiurética y de ocitocina. Más específicamente, el etanol reduce la frecuencia de los pulsos de ocitocina y disminuye la sensibilidad miometrial a ocitocina y prostaglandinas.

Sus principales efectos adversos son intoxicación, deshidratación, riesgo de aspiración y aumento de la lactacidemia materna y fetal. Su inferioridad como tocolítico con respecto a otros

agentes y sus efectos adversos, lo han desplazado de la práctica clínica.

Progesterona. La información del papel de derivados de progesterona en el manejo del parto prematuro deriva del análisis de estudios clínicos que buscaron definir el papel del caproato de $17-\alpha$ hidroxiprogestero en mujeres con mala historia obstétrica. El metaanálisis realizado por Keirse en 1990 demostró una disminución de la incidencia de parto prematuro en mujeres tratadas profilácticamente con esta droga, sin cambios en la morbilidad perinatal. En la actualidad no es utilizada como tocolítico.

Bloqueadores del calcio. Estos agentes (nifedipino, verapamil) tienen demostrada acción tocolítica. Estudios en animales han comprobado que inhiben la respuesta contráctil del miometrio a la ocitocina y a las prostaglandinas. Su acción se manifiesta principalmente en la intensidad de las contracciones, más que en la frecuencia de éstas o el tono miometrial basal.

La experiencia clínica es muy restringida, y no se dispone de estudios prospectivos y aleatorios que evalúen su acción tocolítica. Estudios recientes no controlados en grupos limitados de pacientes han demostrado preliminarmente buenos resultados.

Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la entrada del calcio a la célula, a través de sus canales voltaje-dependientes. La relajación de la musculatura lisa resultante no es específica para el miometrio y se traduce también en vasodilatación y disminución de la velocidad de conducción atrioventricular.

Los efectos adversos más frecuentes son hipotensión y taquicardia compensadora. La principal reserva sobre su uso proviene de sus efectos sobre la perfusión placentaria. Estudios en animales demuestran una importante disminución del flujo uteroplacentario y una pérdida de su capacidad de autorregulación. Sin embargo, los resultados han sido contradictorios, ya que en humanos no se han observado alteraciones en la monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal ni efectos adversos perinatales. Su utilización rutinaria como tocolíticos requiere de mayor investigación.

CONTROVERSIAS EN TÓCOLISIS

¿Deben usarse tocolíticos en casos de rotura prematura de membranas en embarazos de pretérmino?

Ante esta circunstancia, la mayoría de las experiencias publicadas utilizan tocolíticos en conjunto con la administración de corticoides, por lo que la influencia de la tocolisis sobre los resultados perinatales es difícil de evaluar. Los resultados obtenidos en un estudio multicéntrico colaborativo en los Estados Unidos de Norteamérica y en el metaanálisis realizado por Ohlson (1991), no demuestran beneficios en el pronóstico del recién nacido.

Estas evidencias, sumadas al riesgo de sus efectos adversos, apoyan la conducta de no usar tocolíticos en estas circunstancias.

¿Hay ventajas en la asociación de dos agentes tocolíticos?

El fundamento farmacológico de esta conducta es reducir las dosis de cada agente individual, al utilizar conjuntamente fármacos

con diferentes mecanismos de acción. Esto permite reducir los efectos colaterales y, eventualmente, potenciar el efecto tocolítico de cada uno de ellos.

Se ha evaluado la asociación de ritodrina y sulfato de magnesio, comparándose con el uso de estos agentes en forma individual. Los resultados no son concluyentes. Los efectos adversos cardiovasculares maternos obligan muchas veces a la suspensión de los tratamientos combinados. Debe recordarse que tanto el sulfato de magnesio como los β miméticos producen vasodilatación periférica y aumento del gasto cardíaco. Esta evidencia teórica y clínica sugiere que en casos de refractariedad, es preferible cambiar de medicamento en vez de asociar un segundo tocolítico.

¿Cuál es el papel de la tocolisis oral?

Pese al frecuente uso de tocolisis oral, la literatura al respecto es muy escasa y con resultados que no permiten fundamentar su uso.

No existen bases teóricas ni prácticas para el uso profiláctico de β agonistas orales en pacientes de riesgo o con falso trabajo de parto prematuro. El único subgrupo en el que estos agentes han demostrado su utilidad es el de las pacientes con trabajo de parto prematuro que responden a los β agonistas parenterales. En este grupo, los tocolíticos orales logran disminuir las tasas de recurrencia y rehospitalización. En relación a la duración del tratamiento, se recomienda usarlos hasta las 36 semanas de gestación.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Basinger RE, Niebyl JA. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Rev Obstet Gynecol Surv* 1990; 45(7):415-440.
2. Keirse MJN. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:149-154.
3. Omer H, Palti Z, Friedlander D. Evaluating treatments for preterm labor: possible solutions for some methodological problems. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 22:229-236.
4. King JF, Grant A, Keirse MJN, Chalmers J. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:211-222.
5. The Canadian Preterm Labor Investigations Group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 1992; 327:308-312.
6. Hankins GDV. Complications of beta-sympathomimetic tocolytic agents. En: Clark SL, Cotton DB, Hankins GDV, Phelan JP, editores: *Critical care obstetrics*. 2ª edición. Boston. Blackwell Scientific 1991; 231-244.
7. Leveno K, Little B, Cunningham FG. The national impact of ritodrine hydrochloride for inhibition of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1990; 76:12-15.