

Morbilidad y mortalidad del neonato prematuro expuesto a tocolíticos, en el Centro Médico ABC

María Eréndira Ortiz Ruiz,* Miguel Corres Molina,** Rosalía García Ruiz,* José Antonio Rodríguez Martínez***

RESUMEN

Antecedentes: El parto pretérmino representa un problema perinatal con repercusiones económicas, sociales y emotivas. Al establecer el diagnóstico, se inicia una terapia tocolítica con el riesgo de desarrollar manifestaciones adversas propias del tratamiento. **Objetivo:** describir la morbilidad y mortalidad del neonato prematuro expuesto a tocolíticos en el Centro Médico ABC. **Metodología:** Estudio descriptivo, retrolectivo y transversal de enero 2004 a diciembre 2008. Se incluyeron cuarenta y cinco casos, recolectando las variables maternas y del recién nacido pretérmino del archivo clínico electrónico. **Resultados:** Se utilizó monoterapia en un 73.3% de los casos, siendo la orci-prenalina el uteroinhibidor preferido (51.1%). En los casos expuestos a betamiméticos, uno presentó síndrome de dificultad respiratoria y otro neonato expuesto a MgSO₄ presentó hemorragia intraventricular. Siete de los neonatos que fueron expuestos a betamiméticos presentaron más de una complicación; tres neonatos expuestos a nifedipino, dos neonatos expuestos a indometacina y cinco neonatos de los expuestos a multiterapia. Hubo dos muertes neonatales, una en los expuestos a betamiméticos y la otra en los expuestos a multiterapia. **Conclusión:** Los prematuros expuestos a multiterapia tuvieron un Apgar más bajo. La tasa de mortalidad del neonato pretérmino relacionada a la exposición antenatal a tocolíticos fue de 0.3%.

Palabras clave: Morbilidad, mortalidad, neonato prematuro, tocolíticos.

Nivel de evidencia: IV.

Morbidity and mortality in the premature neonate exposed to tocolytic therapy in the ABC Medical Center

ABSTRACT

Background: Preterm birth is an important perinatal problem, causing great economic, social and emotional impact. Adverse effects related to tocolytic therapy are always a major concern. **Objective:** To describe morbidity and mortality of premature neonates who have been exposed to tocolytic therapy in The American British Cowdray Medical Center. **Methods:** Descriptive, retrolective and transversal study from January 2004 to December 2008. Forty five cases of preterm birth were studied. Maternal and neonatal variables were analyzed from the patient's records. **Results:** Monotherapy was used in 73.3% of the cases, orci-prenaline being the most preferred utero-inhibitor (51.1%). In the group of neonates exposed to betamimetics, one presented neonatal respiratory distress syndrome, while another exposed to magnesium sulphate presented grade IV intraventricular hemorrhage. More than one complication in neonates was observed in seven neonates exposed to betamimetics, three exposed to nifedipine, two exposed to indomethacin and five exposed to multidrug therapy. Multidrug exposed neonates had a lower Apgar. Two neonatal deaths were observed, one in the group exposed to betamimetics and another in the multidrug group. **Conclusions:** Premature neonates exposed to multidrug therapy had a lower Apgar. The mortality rate of the preterm neonate exposed to tocolytic therapy was 0.03%.

Key words: Morbidity, mortality, preterm neonates, tocolytics.

Level of evidence: IV.

* Gineco-Obstetra Médico del Staff del Centro Médico ABC.
** Maestro en Ciencias Médicas, Gineco-Oncólogo. Médico del Staff del Centro Médico ABC.
*** Médico Residente de Medicina Familiar. Galicia, España.

Recibido para publicación: 08/02/13. Aceptado: 12/04/13.

Correspondencia: María Eréndira Ortiz Ruiz
Centro Médico ABC, Campus Santa Fe. Avenida Carlos Graef Fernández Núm. 154, consultorio 330. Col. Tlaxala, Santa Fe, 05300, México, D.F.
Tel: 16647241/16647242, E-mail: dktrmeor@hotmail.com

Abreviaturas:
SDR: Síndrome de dificultad respiratoria
EMH: Enfermedad de membrana hialina
DBP: Displasia broncopulmonar
HIV: Hemorragia intraventricular
ECN: Enterocolitis necrotizante
PC: Parálisis cerebral
RR: Riesgo relativo
MgSO₄: Sulfato de magnesio
DEIH: Días de estancia intrahospitalaria

INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino (PP) constituye uno de los motivos más frecuentes de admisión a los hospitales, y representa un problema perinatal con repercusiones económicas, sociales y emotivas. Al establecer el diagnóstico de parto pretérmino, se inicia la terapia tocolítica con el riesgo de desarrollar manifestaciones adversas propias de dicho tratamiento.

El PP se define, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como el nacimiento que ocurre a partir de la semana 20.1 hasta la semana 36.6 de gestación.¹ Se han reportado diversos factores de riesgo relacionados con PP, tanto maternos como fetales,² aunque hasta en un 50% la etiología es idiopática.³

El PP es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal en países en desarrollo, contribuyendo de un 60 a un 80% de las muertes neonatales. En México, según Calderón et al, se presenta con una incidencia de un 7%.⁴

La tasa de mortalidad neonatal ha disminuido en los últimos años. En la actualidad sobrevive más del 50% de los neonatos de 25 semanas y más del 90% de los neonatos por arriba de las 28 a 29 semanas. Las principales complicaciones a corto y largo plazo asociadas a la prematuridad, incluyen síndrome de dificultad respiratoria (SDR), enfermedad de membrana hialina (EMH), displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN), sepsis, parálisis cerebral (PC), deterioro intelectual, ceguera y sordera. Los neonatos prematuros a menudo requieren cuidados intensivos. La efectividad de las intervenciones no farmacológicas para prevenir el PP, que incluyen reposo absoluto, abstinencia de relaciones sexuales e hidratación (oral o parental), es incierta aún.

Dentro de las intervenciones farmacológicas contamos con las siguientes: uso de corticosteroides para inducir maduración pulmonar tales como la betametasona y la dexametasona, los cuales se administran entre las semanas 24 y 34 de gestación, ya que se asocian con una disminución significativa de la morbilidad y mortalidad neonatal.⁵⁻⁷

Sobre los antibióticos, de acuerdo a una revisión de Cochrane, se encontró que su administración a mujeres con trabajo de parto prematuro y membranas intactas, reduce la infección materna definida como corioamnionitis o endometritis (riesgo relativo [RR]: 0.74, intervalo de confianza [IC] del 95%), pero no tiene efecto alguno en la reducción del PP o en los resultados neonatales adversos. Los agentes tocolíticos han sido utilizados para prolongar el em-

barazo y además mejoran los resultados perinatales, al permitir: a) que el feto logre mayor maduración antes de nacer, b) que mejore la maduración pulmonar mediante la administración de corticosteroides prenatales⁸ y c) que haya tiempo para el traslado a un centro de atención terciaria con instalaciones para el cuidado intensivo neonatal.⁹ Se han utilizado diversos agentes tocolíticos como sulfato de magnesio ($MgSO_4$), bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas de los receptores de oxitocina, betamiméticos y antiinflamatorios no esteroideos.

Los tocolíticos prolongan el embarazo de dos a siete días, tiempo necesario para la administración de esteroides para la madurez fetal; posterior a los siete días del uso de estos medicamentos no se ha demostrado ningún beneficio, al contrario incrementan potencialmente los riesgos materno-fetales. Un metaanálisis mostró que los tocolíticos disminuyen el riesgo de parto dentro de las primeras 24 horas (OR = 0.47; IC 95% de 0.29-0.77), 48 horas (OR = 0.57; IC 95% de 0.38-0.83) y 7 días (OR = 0.6; IC 95% de 0.38-0.95). Decidir qué agente tocolítico utilizar de primera línea es difícil para los ginecólogos, de hecho, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), basados en la ausencia de una efectividad superior de alguno de estos agentes, afirma que no existe aún un tocolítico de primera elección.

Ejemplos de tocolíticos

- a) Los inhibidores de la prostaglandina sintetasas como la indometacina no provocan efectos colaterales maternos de importancia, pero se asocian a efectos adversos fetales severos.¹⁰ Sin embargo, cuando la terapia es utilizada por un breve periodo en pacientes con menos de 32 semanas de gestación, los efectos colaterales son inusuales.¹¹⁻¹³ Debe evitarse en fetos con restricción del crecimiento intrauterino.¹⁴
- b) El nifedipino comparado con los betamiméticos muestra un margen de seguridad tanto materna como fetal, lo que ha sugerido su uso como fármaco de primera línea.¹⁵
- c) Los betamiméticos más utilizados son: terbutalina, salbutamol, orciprenalina. Tienen pocos efectos fetales, aunque reportes han descrito mayor HIV y no han mostrado beneficios en cuanto a muerte perinatal o muerte neonatal.¹⁶⁻¹⁸
- d) El atosiban es un antagonista del receptor de oxitocina, el cual en un metaanálisis hecho por Cochrane y algunos estudios clínicos, se ha asociado a muertes neonatales y reacciones maternas adversas.¹⁹

e) El sulfato de magnesio ha mostrado efectos fetales, con incremento en la mortalidad perinatal, en especial en fetos de peso entre 700 y 1250 g.²⁰⁻²³ Estudios han concluido que no existe evidencia en que sea eficaz para detener el trabajo de parto pretérmino o de disminuir la morbilidad perinatal en el manejo de PP.

El objetivo del presente estudio fue describir la morbilidad y mortalidad del neonato prematuro expuesto a tocolíticos en el Centro Médico ABC. Se estudiaron características maternas, neonatales, así como morbilidad y mortalidad del neonato prematuro de acuerdo al tocolítico al que fue expuesto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrolectivo y transversal en el Centro Médico ABC, en un periodo de 5 años, éste fue del 01 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2008. Se seleccionaron los expedientes de aquellos neonatos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: recién nacidos únicos con una edad gestacional entre 20.1 y 36.6 semanas, exposición a algún tocolítico en su periodo fetal cuyo expediente clínico se encontrase completo y que los comités de ética e investigación institucionales hayan autorizado la revisión de expedientes. Los criterios de exclusión fueron: productos pretérmino gemelares y productos expuestos a tocolíticos que llegaron a término.

Se estudiaron las características del embarazo y resolución del mismo de las pacientes que recibieron los agentes tocolíticos, tales como edad materna, antecedente de tabaquismo, alcoholismo y parto pretérmino previo; también presencia de infecciones al momento de iniciar tocolíticos, presencia de cerclaje, integridad de las membranas, uso de antibiótico, uso de inductores de madurez pulmonar y el número de dosis aplicadas; vía de resolución, edad gestacional al momento de la exposición y días de estancia intrahospitalaria (DEIH). También las características de estos neonatos pretérmino, dependiendo del tipo de terapia (multiterapia o monoterapia) y tocolítico al que estuvo expuesto, como: peso, sexo, talla, puntaje APGAR al minuto y a los 5 minutos, Silverman, tiempo con oxígeno (O₂), uso de CPAP, administración de Factor Surfactante, edad gestacional al momento del nacimiento, días de estancia intrahospitalaria y estado a su egreso.

Los datos se recolectaron de la base de datos del archivo clínico electrónico del Centro Médico ABC,

se ingresaron a una base de datos creada para este protocolo y se procesaron en el paquete estadístico del programa SPSS 17.0 para Windows.

Se realizó estadística descriptiva tanto de las características maternas como de las neonatales para los distintos tipos de tratamiento tocolítico. Se realizó el análisis de la morbilidad del neonato y también se calculó la tasa de mortalidad del neonato prematuro expuesto a tocolítico.

RESULTADOS

En un periodo de cinco años se registraron 5,852 nacimientos, presentándose 152 casos de amenaza de parto pretérmino, de los cuales 136 estuvieron expuestos a tocolíticos; se excluyeron a las pacientes que llegaron a término, las que cursaban con embarazo gemelar o de alto orden fetal y aquellos que no contaban con expediente clínico completo, quedando 45 casos para este estudio.

La edad media de las madres fue de 31.86 ± 4.2 , de éstas, once (24.4%) estuvieron expuestas a tabaquismo y cuatro (8.9%) a alcoholismo; la infección de vías urinarias se presentó en doce (26.7%) de las pacientes, además de ser la infección que se encontró con mayor frecuencia. A once (24.4%) de las pacientes se les colocó cerclaje. Nueve (20%) tuvieron antecedente de PP previo. El 95.5% de las pacientes presentaron a su ingreso membranas fetales integrales, en el 75.5% se usó esquema de maduración pulmonar; el tipo de inductor de madurez pulmonar más usado fue la betametasona en 71.1% de las pacientes, también se utilizó dexametasona en el 4.4 y en el 24.4% restante no se utilizó inductores de madurez pulmonar. El 82.2% recibieron antibiótico. La vía de resolución más frecuente fue la cesárea en un 71.1% de las pacientes. El promedio de DEIH materna fue de 3.4 ± 4.6 días. La edad gestacional media en la que estuvieron expuestos los fetos a tocolíticos fue a la semana 31 ± 3.26 (21.6-36.5) de gestación.

La terapia con tocolíticos más común fue la monoterapia utilizada en treinta y tres (73.3%) gestantes, mientras que la multiterapia se usó en las doce (26.7%) restantes.

Los tocolíticos más utilizados como monoterapia fueron los betamiméticos (orciprenalina o salbutamol) en un 51.1%, los inhibidores de prostaglandinas (indometacina) en el 13.3%, los bloqueadores de canales de calcio (nifedipino) en un 8.9%, y MgSO₄ en el 2.2%; en cuanto a la multiterapia la combinación más usada fue un betamimético con un inhibidor de las prostaglandinas.

El nacimiento fue en promedio a las 34.6 semanas de gestación en los expuestos a betamiméticos, de 36 semanas en expuestos a $MgSO_4$, de 33.4 semanas en expuestos a bloqueadores de calcio, de 32.2 semanas en expuestos a inhibidores de prostaglandinas y a las 33 semanas en expuestos a multiterapia.

El peso promedio en los neonatos expuestos a betamiméticos fue de 2,395 g, a sólo 105 g de lo que se consideraría un adecuado peso al nacer; de 2,245 g en el expuesto a $MgSO_4$, de 1,984 g en los expuestos a bloqueadores de canales de calcio, de 1,750 g en los expuestos a indometacina y 1,974 g en los expuestos a multiterapia.

La talla en el nacimiento mostró diferencias, ya que el neonato expuesto a $MgSO_4$ fue de 49 cm, mientras que la menor fue de 41.83 ± 7.19 cm en los neonatos expuestos a inhibidores de las prostaglandinas.

El grupo expuesto a $MgSO_4$ fue el que mostró una menor calificación en el puntaje de Silverman; este resultado mostró lo contrario para el grupo expuesto a los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en donde se observó un puntaje de Silverman elevado, lo cual se podría correlacionar con que éste fue el grupo con un menor peso al nacimiento promedio.

Las horas de exposición al tocolítico en el periodo antenatal de estos neonatos prematuros fueron: para los betamiméticos de 44.39 ± 27.47 horas, para el $MgSO_4$ un periodo de 96 horas, para los antagonistas de los canales de calcio de 27.5 ± 9.84 horas y para el inhibidor de prostaglandinas de 22 ± 13.50 horas. En el caso de los neonatos expuestos a multiterapia, ésta fue de 60.18 ± 39.03 horas.

Sólo el 25% de los neonatos prematuros expuestos a antagonistas de canales de calcio y el 9.1% de los expuestos a multiterapia requirieron de CPAP.

El promedio de los DEIH neonatal fue de 13.17 ± 30.12 días en los expuestos a betamiméticos, de tres días en los expuestos a $MgSO_4$, de 24.25 ± 26.10 días en expuestos a bloqueadores de canales de calcio, 17.50 ± 17.43 días en expuestos a inhibidores de prostaglandinas y 8.72 ± 15.53 días en expuestos a multiterapia.

Sólo uno de los neonatos expuestos a betamiméticos presentó SDR y otro neonato expuesto a $MgSO_4$ presentó HIV.

Se reportaron dos muertes durante el periodo neonatal, uno de los neonatos pertenecía al grupo expuesto a betamiméticos y el otro, al grupo con exposición a multiterapia.

DISCUSIÓN

El tocolítico al que estuvieron expuestos la mayoría de los neonatos fueron los betamiméticos en un 51% de los casos, lo contrario al $MgSO_4$, que se usó en el 2.2%.

En el caso de los antagonistas de receptores de oxitocina como el atosiban, sólo se usó en conjunto con otros tocolíticos. Varios estudios aleatorizados han demostrado que el atosiban es tan efectivo como los betamiméticos, pero con menos efectos colaterales, por lo que sería una buena opción terapéutica como monoterapia. Once (25%) de los neonatos prematuros tuvieron exposición antenatal a multiterapia.

A pesar de que en tan solo el 35.6% de las pacientes que ingresaron para uteroinhibición se documentó infección, llama la atención que la gran mayoría de las pacientes recibieron antibiótico, es decir, en un 82.2% de ellas. Se ha visto que en estudios recientes el uso de antibióticos disminuye la corioamnionitis o endometritis, pero no tiene efecto alguno en la reducción del parto pretérmino o los resultados neonatales adversos, por lo que se debería analizar el costo/beneficio de emplear a los antibióticos de manera rutinaria.

Se aplicó el esquema de madurez pulmonar en la mayoría de estos neonatos (75.6%), lo cual coincide con la literatura, ya que se ha visto que los esteroides deben usarse siempre que se sospeche o se confirme diagnóstico de PP, debido a que han demostrado disminuir las complicaciones propias de la prematuridad a corto y largo plazo.

Se ha reportado en múltiples estudios que no existe beneficio con la administración de esquemas repetidos de corticoesteroides, y que por el contrario puede predisponer a efectos secundarios en el neonato, por lo que se debe administrar únicamente un esquema.

En las variables neonatales analizadas existieron diferencias entre los diversos tocolíticos. La edad gestacional mínima al nacimiento se observó en los neonatos expuestos a inhibidores de prostaglandinas y fue de 32.2 ± 4.68 semanas, comparada con el $MgSO_4$, en los que los recién nacidos llegaron a 36 semanas en promedio, lo cual nos dio una diferencia significativa de cuatro semanas de gestación. En este estudio se calculó el peso promedio al nacer, como sabemos éste influye de manera importante en la necesidad de cuidados intensivos neonatales, de soporte nutricional y de otros cuidados para que el producto recupere poco a poco su peso ideal, observando que los neonatos expuestos a betamiméticos fueron los que alcanzaron el

mayor peso (2,395 g), mientras que los expuestos a inhibidores de la síntesis de prostaglandinas mostraron en promedio el peso más bajo al nacer (1,750 g).

Es interesante ver como los recién nacidos pretérmino expuestos a múltiples úteroinhibidores tuvieron las calificaciones de Apgar más bajas.

Los expuestos a betamiméticos fueron los que requirieron mayor tiempo de O₂, ya que lo utilizaron en promedio 211 horas y el expuesto a MgSO₄ fue el que requirió menor tiempo (48 horas). Se aplicó el factor surfactante en tres de los 11 neonatos prematuros expuestos a multiterapia.

Mientras que Groome y colaboradores reportaron que los neonatos expuestos a betamiméticos presentaban dos veces más HIV y en una revisión de Cochrane no se demostró un beneficio en cuanto a la muerte neonatal con el uso de betamiméticos. En nuestro estudio los neonatos expuestos a betamiméticos fueron los que presentaron una mayor morbilidad, así como una muerte neonatal; ningún neonato expuesto a betamiméticos presentó HIV, contrario al neonato prematuro expuesto a MgSO₄ que sí la presentó.

Presentaron más de una complicación (EMH, SDR, retinopatía del prematuro y sepsis) siete neonatos expuestos a betamiméticos, tres neonatos expuestos a nifedipino, dos neonatos expuestos a indometacina y cinco neonatos de los expuestos a multiterapia. La mayoría de los neonatos se egresaron por mejoría.

Durante el periodo de estudio se registraron 5,852 nacidos vivos de los cuales 25 fueron muertes neonatales. De éstos, solamente dos casos estuvieron relacionados con la exposición a tocolíticos. Por lo tanto, la tasa de mortalidad neonatal general del hospital fue de 4% (25/5852) en un periodo de cinco años (01 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2008), y la tasa de mortalidad de neonatos prematuros expuestos a tocolítico fue de 0.3% (2/5852 nacimientos).

Este estudio tiene deficiencias inherentes a su diseño transversal y retrolectivo, la terapia tocolítica no fue uniforme entre las pacientes debido a los diferentes manejos, ya que es un centro con una gran cantidad de médicos tratantes. Este estudio tiene la limitación de que dicha asociación pudiera no ser causal, por lo cual necesitamos diseñar el estudio con los criterios de causalidad. Así mismo, dada la naturaleza descriptiva del estudio, no aplica comparar los resultados de la morbilidad entre los diversos tratamientos.

CONCLUSIÓN

La eficacia del tratamiento antibiótico para tratar una infección subclínica en una paciente gestante

con amenaza de parto pretérmino y membranas íntegras, no ha sido demostrado, por lo que no puede recomendarse el uso rutinario de antibióticos. Además, en ausencia de evidencia clara del seguimiento de los recién nacidos pretérmino expuestos a tocolíticos, podemos concluir que la terapia tocolítica debe limitarse sólo a las pacientes con un embarazo menor a 34 semanas de gestación, ya que son las que se van a ver beneficiadas con el uso de éstos, debido a que son neonatos los que pudieran requerir de una unidad de cuidados intensivos o bien en aquéllas en las que no se ha completado un esquema de maduración pulmonar con corticoesteroides para promover la maduración pulmonar fetal. Debido a que no existe evidencia clara de la eficacia de un tocolítico sobre otro y que es la razón principal por la que se escoge cualquiera de estos agentes, debería realizarse un consenso sobre su uso en este centro con el objetivo de prolongar el embarazo y reducir la morbimortalidad del neonato prematuro. El sulfato de magnesio no debe considerarse como un agente tocolítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabero RL, Fabre RE. Diagnóstico y tratamiento del parto pretérmino. En: Grupo Mexicano de Consenso. Manejo clínico de la amenaza de parto pretérmino. Ginecol Obstet Mex. 2007; 75: 29-36.
2. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003; 82: 687-704.
3. Challis JR. Understanding preterm birth. Clin Invest Med. 2001; 24: 60-67.
4. Calderón J, Vega G, Velásquez J, Morales R, Vega AJ. Factores de riesgo materno asociados al parto pretérmino. Rev Med IMSS. 2005; 43 (4): 339-342.
5. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm Barth. In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software; 2000.
6. National Institutes of Health. 2nd consensus panel on antenatal steroids. Washington: 2000.
7. Alan HJ, Roger FS. Choice and dose of corticosteroids for antenatal treatments. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190 (4): 878-881.
8. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library; 2003.
9. Powell SL, Holt VL, Hickok DE, Easterling T, Connell FA. Recent changes in delivery site of low-birth-weight infants in Washington: impact on birth weight-specific mortality. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1995; 173 (5): 1585-1592.
10. Souter D, Harding J, McCowan L, O'Donnell C, McLeay E, Baxendale H. Antenatal indomethacin-adverse fetal effects confirmed. Aust NZ J Obstet Gynaecol. 1998; 38: 11-16.
11. Vermillion S, Newman R. Recent indomethacin tocolysis is not associated with neonatal complications in preterm infants. Am J Obstet Gynecol. 1999; 181: 1083-1086.
12. Garder M, Owen J, Skelly S, Hauth JC. Preterm delivery after indomethacin: a risk factor for neonatal complications? J Reprod Med. 1996; 41: 903-906.

13. Dudley D, Hardie M. Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 151: 181-184.
14. Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 48-486.
15. Tsatsari V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonist. A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 840-847.
16. Jeyabalan A, Caritis S. Pharmacologic inhibition of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol.* 2002; 45 (1); 99-113.
17. Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver AP, Davis RO, Copper RL. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal β -sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 873-879.
18. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamiméticos para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus.* 2008. Oxford: Update Software.
19. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Antagonistas de receptores de oxitocina para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 3, 2008.* Oxford: Update Software.
20. Peaceman AM, Meyer BA, Thorp JA, Parisi VM, Creasy EK. The effect of magnesium tocolysis on the fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 771-774.
21. Mitterdorf R, Covert R, Elin R, Pryde PG, Khoshnood B, Lee K. Umbilical cord serum ionized magnesium level and total pediatric mortality. *Obstet Gynecol.* 2001; 98 (1): 75-78.
22. Mitterdorf R, Dambrosia J, Damman O, Pryde PG, Lee K, Ben-Ami T et al. Association between maternal serum ionized magnesium levels at delivery and neonatal intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 2002; 140 (5): 540-546.
23. Holocomb WL Jr, Shackelford GD, Petrie RH. Magnesium tocolysis and neonatal bone abnormalities: a controlled study. *Obstet Gynecol.* 1991; 78 (4): 611-614.