

Edema pulmonar como complicación materna del uso de betamiméticos en gestación gemelar

L.C. Tejerizo-López, A.I. Teijelo, M.M. Sánchez-Sánchez, R.M. García-Robles, J. Moro, F. Jiménez-Vicente*, A. Tejerizo-García, J.M. Benavente, J.A. Pérez-Escanilla y F. Corredera

Servicios de Obstetricia y Ginecología y *Medicina Interna. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

SUMMARY

We report two cases of pulmonary oedema associated with prolonged intravenous tocolytic therapy with betamimetics in patients with multiple pregnancies. Although betamimetics may have direct myocardial side effects, the underlying pathological mechanism are mainly non-cardiogenic. The most important one appears to be fluid overload, related to the amount of fluids given intravenously and as a direct result of betamimetic drug on renal excretion of sodium and water. Neonatal benefit from prolonged tocolytic therapy remains hypothetical. If this strategy is used, the prevention of adverse cardiovascular effects requires exhaustive maternal supervision, especially in cases of multiple pregnancy. The use of concentrated betamimetic solutions to reduce the volume of fluids and the association of progesterone therapy can reduce the infusion rate and the duration of the tocolytic therapy.

INTRODUCCIÓN

Los agonistas de los receptores beta incluyen los agonistas beta no selectivos (isoprenalina, adrenalina, etc.) y los agonistas β_2 selectivos (orciprenalina, pirbuterol, salmeterol, etc.)¹. Entre estos últimos la ritodrina es ampliamente utilizada en obstetricia para relajar el útero y contrarrestar el parto prematuro¹⁻⁶.

Los resultados y los efectos secundarios de los β_2 -miméticos en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro han sido objeto de numerosas publicaciones. La infusión de ritodrina, así como de otros agonistas betaadrenérgicos, ha dado como resultado efec-

TABLA I. Complicaciones potenciales de los agentes tocolíticos

Agentes betaadrenérgicos
Hiperglucemias
Hipopotasemias
Hipotensión
Edema de pulmón
Insuficiencia cardíaca
Arritmias
Isquemia miocárdica
Muerte materna
Sulfato de magnesio
Edema de pulmón ^a
Depresión respiratoria ^a
Paro cardíaco ^a
Tetania materna ^a
Marcada parálisis muscular ^a
Hipotensión marcada ^a
Indometacina
Hepatitis ^b
Insuficiencia renal ^b
Hemorragia gastrointestinal ^b
Nifedipino

^aEste efecto es raro, se ve con niveles tóxicos. ^bEste efecto es raro y se asocia con el uso crónico. (Tomada de American College of Obstetricians and Gynecologists²; Cunningham et al⁶.)

tos colaterales frecuentes y algunas veces graves (tabla I)^{5,6}. Se han observado taquicardias, hipotensión, aprensión, opresión o dolor torácico, depresión electrocardiográfica del segmento S-T, edema pulmonar e incluso muerte materna. Los efectos metabólicos maternos incluyen hiperglucemia, hiperinsulinemia (excepto en pacientes diabéticas), hipopotasemia, acidosis láctica y cetoacidosis⁶. Los efectos colaterales menos graves, pero aun así problemáticos, incluyen emesis, cefaleas, temblores, fiebre y alucinaciones.

No obstante, pocos, de entre los trabajos que se ocupan del uso de ritodrina en la amenaza de parto pretérmino, conciernen específicamente a pacientes con gestación múltiple, máxime teniendo en cuenta que la incidencia de esta última ha aumentado desde

Aceptado para su publicación el 19 de noviembre de 1999.

la introducción de procreaciones médicamente asistidas y que la prematuridad complica alrededor del 36-42% de las gestaciones gemelares⁶⁻¹⁰ y el 68-100% de las gestaciones triples^{9,11,12}.

Presentamos 2 casos u observaciones de edema pulmonar en mujeres portadoras de gestación gemelar bajo tratamiento con β_2 -miméticos (ritodrina).

CASO CLÍNICO

Gestante, en su primer embarazo, de 21 años de edad. Gestación gemelar espontánea.

Menarquía: 12 años. FM: 3-4/29-31, con dismenorrea y menorragias esporádicas. Amigdalectomía y apendicectomías previas. Padre fallecido de infarto de miocardio a los 55 años.

Fumadora habitual de un paquete de cigarrillos, aproximadamente, al día, que ha reducido, según sus manifestaciones a 2-3 cigarrillos diarios al quedar embarazada.

El embarazo transcurre con normalidad hasta la semana 30 de amenorrea, en que se detecta una presión arterial límite (140/90 mmHg), una elevación moderada de la uricemia (371 $\mu\text{mol/l}$) y de la creatinina (88 $\mu\text{mol/l}$), sin proteinuria asociada. No presentaba edemas. Se decidió su ingreso para reposo y observación. A los 2 días del mismo, con 31 semanas cumplidas de gestación, inició amenaza de parto pretérmino. Se administraron glucocorticoides con un intervalo de 24 h (2 dosis).

Se inició infusión con ritodrina a dosis de 0,10, 0,15, 0,05 mg/min, respectivamente, los días 1, 2 y 3. En la mañana de este tercer día se detectó hipertensión arterial (HTA) con una presión arterial sistólica oscilando entre 150 y 180 mmHg y una presión arterial diastólica entre 90 y 100 mmHg, así como una taquicardia estable de 110 lat/min, sin otra manifestación clínica, ni alteraciones en el perfil hematológico y bioquímico. La auscultación pulmonar era normal. Por la tarde, del mismo día, la paciente se quejó de disnea. Visitada por el servicio de medicina interna se le diagnosticó la instauración de un edema pulmonar con agravación de la hipertensión arterial. La PO_2 era de 38 mmHg, aunque la radiografía de tórax (practicada con protección) no evidenciaba cardiomegalia.

Bajo anestesia general se realizó cesárea de urgencia, naciendo 2 varones vivos de 1.010 y 1.050 g de peso, respectivamente. La paciente fue trasladada a la UVI.

El tratamiento médico posterior ha precisado intubación traqueal con ventilación asistida, así como la administración de diuréticos, vasodilatadores y simpaticomiméticos durante 48 h.

La paciente mejoró de forma rápida y completa. La ecocardiografía realizada a los 5 días de practicada la cesárea era normal. Abandonó la UVI al cuarto día de su ingreso.

CASO CLÍNICO

Paciente de 34 años, nulípara, primigesta, con gestación gemelar espontánea.

Menarquía: 13 años. FM: 3-5/25-28. Ningún antecedente personal de interés. Madre fallecida a los 60 años de cáncer de mama.

Embarazo normal, tratado con hierro oral, hasta la semana 34 cumplida de gestación en que ingresó de urgencia por presentar amenaza de parto pretérmino. No se le administró tratamiento con glucocorticoides.

Se inició infusión con ritodrina a dosis de 0,15 mg/min durante 4 días, elevándose a 0,20 mg/min el quinto día. No se observó ninguna anomalía clínica o biológica destacable durante este tratamiento, excepto una taquicardia ocasional comprendida entre 100 y 110 lat/min. En la mañana del sexto día de tratamiento, la paciente presentó trabajo prematuro de parto con refractariedad a la tocólisis. Modificaciones cervicales súbitas y rápidas, con parto por vía baja a las 2 h aproximadamente, naciendo mujeres vivas de 1.800 y 1.730 g.

Unos 5 min antes del parto la paciente se quejó de disnea, desarrollándose un edema agudo y masivo de pulmón, por ello se decidió trasladar urgentemente a la paciente del paritorio a la UVI. La radiografía de tórax puso de manifiesto cardiomegalia importante, y la ecocardiografía evidenciaba signos de cardiomiopatía. Se instauró ventilación asistida, con administración de simpaticomiméticos y diuréticos.

Una exhaustiva investigación etiológica no demostró ningún signo que indicara una patología cardíaca crónica subyacente, una patología inmunológica o un síndrome infeccioso reciente.

La mejoría fue lenta y progresiva; dejó de la UVI a los 8 días de su ingreso en la misma y fue dada de alta definitiva a los 2 meses de su ingreso en el hospital.

Ocho días después, bajo tratamiento digitálico y diurético, la paciente estaba asintomática, el corazón tenía un tamaño normal y la ecocardiografía no evidenciaba más que una disminución mínima de la contractilidad del vértice ventricular.

DISCUSIÓN

Como ya se ha señalado, la utilización de sustancias betamiméticas se acompaña de múltiples efectos secundarios (metabólicos, hidroelectrolíticos, biofísicos, etc.)¹³. Una de las complicaciones más amplia-

TABLA II. Factores de riesgo de síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) en pacientes con terapia betamimética (conjunción de 90 casos descritos en la bibliografía)

FACTOR DE RIESGO DEL SDRA	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
Infección	27	29,0
Sobreadministración de líquidos	22	23,7
Gemelaridad	18	19,4
Factor no identificado	18	19,4
Multiagente terapéutico	18	19,4
Transfusión sanguínea	9	9,7
Enfermedad cardíaca	9	9,7
Miopatía	4	
Valvular	2	
Isquemia	3	
Preeclampsia	5	5,4

Tomada de Cabero¹³.

mente tratada en la bibliografía médica es la aparición de edema pulmonar durante o después del tratamiento con estos fármacos para inhibir el trabajo de parto prematuro^{8,9,13-20}. La incidencia de esta complicación es evaluada de manera muy diferente en las publicaciones americanas¹⁵ y en las europeas^{8,21}. Los mecanismos fisiopatológicos no son bien conocidos y, probablemente, son multifactoriales.

Las sustancias betamiméticas reducen la excreción renal^{13,22}, en especial el sodio y el potasio^{6,8,13,23}, mediante un estímulo del sistema renina-aldosterona²⁴. Todo ello condiciona un aumento de volumen plasmático, confirmado por el descenso del valor de la hemoglobina, del hematócrito y de la albúmina¹³. Existe una correlación, estadísticamente significativa, entre el descenso del hematócrito y la cantidad de ritodrina asociada¹³, así como una relación significativa con el incremento de renina y aldosterona²⁵. En este

sentido, cabe destacar que las pacientes se comportan de distinta manera si reciben solución salina isotónica como vehículo o no¹³. Philipsen et al²⁶ señalan que las que reciben solución fisiológica presentan balance de líquidos positivo, mientras que no es así cuando reciben suero glucosado. Domenichi y Thoulon²⁷, por su parte, subrayan que la utilización de suero salino isotónico como solución vectora para la administración de β_2 -miméticos ha sido considerada responsable de variaciones del hematócrito y de los valores de albúmina más intensos que después de la perfusión de suero glucosado.

Stubblefield²⁸, en 1978, aportó por vez primera la asociación entre terapia betamimética y presencia de edema agudo de pulmón. Desde entonces se han multiplicado las aportaciones en la bibliografía médica sobre esta complicación que da lugar a una importante morbilidad¹³. Cabero¹³, en 1996, señala unos 20 casos descritos de muerte materna por esta causa.

Mecanismos implicados en la génesis del edema pulmonar

Varias circunstancias pueden considerarse como potenciales desencadenantes o precipitantes del edema pulmonar subsiguiente al uso de betamiméticos^{8,13}. En la tabla II se resumen las más significativas¹³.

El mecanismo íntimo que explica por qué los betamiméticos provocan edema agudo de pulmón no es del todo conocido. En la figura 1¹³ se esquematizan las fuerzas más significativas que determinan el intercambio entre capilares y el espacio intersticial del pulmón, regidas por la ley de Starling: $F_l = k (P_c - P_t) - D (P - T)$, siendo F_l = movimiento del líquido, k = factor de permeabilidad, P_c = presión hidrostática ca-

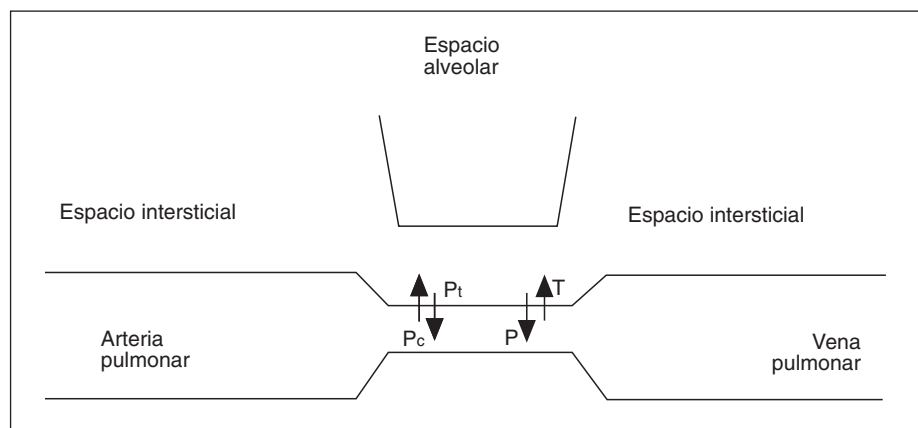


Fig. 1. Esquema funcional de las presiones que rigen el movimiento acuoso en el capilar alveolar. P_c : presión hidrostática capilar; P_t : presión hidrostática del tejido intersticial; P : presión osmótica plasmática; T : presión oncótica del tejido intersticial. (Tomada de Cabero¹³.)

pilar, P_i = presión hidrostática del líquido intersticial, D = coeficiente de reflexión, P = presión osmótica plasmática y T = presión oncótica del líquido intersticial. Teóricamente, cualquier alteración de los componentes de la fórmula puede provocar una anomalía que lleve al edema pulmonar y realmente las sustancias betamiméticas pueden modificar o alterar varios de los componentes de la fórmula, justificando la aparición del edema¹³.

Recordemos que el edema pulmonar es una entidad caracterizada por daño de las células alveolares o del endotelio vascular, que resulta en la acumulación excesiva de líquidos en el intersticio y en su etapa más avanzada también dentro del espacio alveolar²⁹.

Alteraciones cardiopulmonares durante el embarazo que favorecen el desarrollo del edema de pulmón

Durante el embarazo normal existe un aumento significativo del volumen intravascular, evaluado por unos en un 40-60%³⁰ y por otros en promedio de 40-45%³¹⁻³³, lo que provoca que los vasos pulmonares acojan un volumen sanguíneo de 800-1.200 ml en lugar de los 500-700 ml de la mujer no gestante^{13,33,34}. El aumento del volumen sanguíneo es consecuencia de un incremento del volumen plasmático y de los eritrocitos, pero el aumento del primero es mayor que el de los segundos, de tal modo que el 60-70% de dicho incremento se debe al volumen plasmático, evaluándose el incremento de eritrocitos en promedio del 33%^{35,36}, hecho que justifica el moderado descenso de eritrocitos observado durante el embarazo^{13,33}. Debido a mecanismos adaptativos de la gestación, vasodilatación, disminución de las resistencias vasculares sistémica y pulmonar y disminución moderada de la presión coloidosmótica, la sobrecarga intravascular no tiene efectos negativos^{13,33,37}.

La presión coloidosmótica intravascular capilar es una presión osmótica que se desarrolla por la cantidad de moléculas dentro de la circulación sanguínea y que depende siempre de una membrana intermedia, en este caso el endotelio vascular²⁹. Las moléculas involucradas para ejercer esta presión son, básicamente, albúmina (en un 75%), globulina (en un 20%) y fibrinógeno (en un 5%)^{29,38}.

La presión coloidosmótica intravascular del capilar pulmonar se ha medido y es de $\pm 25,4$ mmHg en mujeres no gestantes, disminuyendo esta presión en la gravidez hasta $\pm 22,4$ mmHg^{29,38-40}. La concentración de albúmina plasmática disminuye a lo largo de la gestación, llegando al final de ésta a unos valores que apenas pueden mantener una presión coloidosmótica

normal^{39,41}. Este hecho favorece el movimiento de líquido hacia el espacio extravascular y contribuye a la tendencia al edema observado en las gestantes¹³.

Mayores descensos de la presión intravascular del capilar pulmonar, como ocurre en grávidas hipertensas ($\pm 17,9$ mmHg) y grávidas con preeclampsia/eclampsia ($\pm 13,7$ mmHg), constituyen un mecanismo coadyuvante en la aparición del edema agudo de pulmón.

La etiología de esta disminución en la presión coloidosmótica es objeto de una intensa investigación^{29,42}. Al disminuir la cantidad de solutos coloides en la sangre, la presión osmótica se invierte hacia el intersticio con la tendencia de los líquidos intravasculares de moverse hacia el mismo^{29,42}, teniendo en cuenta que la presión coloidosmótica del tejido intersticial es de 16 ± 3 mmHg, lo que hace que, en condiciones normales, haya un gradiente y exista siempre la tendencia a regresar parte del plasma fugado hacia el espacio intravascular²⁹.

Como ya hemos apuntado, durante la gestación hay una disminución de las resistencias vasculares periféricas. La aparición del territorio vascular uteroplacentario representa la presencia de un *shunt* vascular^{13,33}, que junto con la disminución de ciertas aminas presoras por un mecanismo endocrino^{13,33,43-47} y dependiente de las prostaglandinas^{13,33,48,49}, disminuye la acción de la metaarteriola distalmente, con la consecuente disminución de la presión arterial, principalmente diastólica^{13,33}.

Un importante factor condicionante del incremento del gasto cardíaco durante el embarazo es la reducción o disminución de la viscosidad sanguínea, resultante ya del citado incremento del volumen sanguíneo en relación con el volumen eritrocitario^{13,33}. A pesar del aumento de la eritropoyetina^{35,36}, las concentraciones de hemoglobina y eritrocitos, así como el hematócrito, disminuyen ligeramente durante el embarazo normal³³. En consecuencia, la viscosidad sanguínea total disminuye⁵⁰. En realidad, la taquicardia que acompaña las anemias está causada más por la disminución de la viscosidad que por la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno¹³.

Otro factor que se debe considerar es el aumento de la frecuencia cardíaca, que en reposo se eleva de 10 a 15 lat/min en el embarazo^{13,33}. No está bien definido si este incremento se debe a lo comentado anteriormente o bien existe un incremento secundario a otros factores, ya sean metabólicos o tiroideos^{13,33}. En cualquier caso, el efecto neto es un aumento importante del gasto cardíaco tanto por incremento de la frecuencia cardíaca materna como del volumen ventricular diastólico final^{13,51}.

No solamente el desequilibrio de fuerzas entre las distintas presiones osmóticas, ya citado, contribuye a explicar la etiología del edema pulmonar²⁹. Se ha sospechado desde hace años que la membrana endotelial *per se* tiene una función importante y se ha estudiado su estructura y los daños de la misma desde el punto de vista histológico, ultraestructural, bioquímico, biofísico y molecular²⁹. No existe, en opinión de Cabero¹³, manifestación clara de que el embarazo por sí mismo altere la permeabilidad de las membranas endoteliales en situación de normalidad, no así en situaciones como la preeclampsia en que las proteínas endoteliales e incluso ciertas prostaglandinas alteran el normal funcionamiento de la permeabilidad. De hecho, comenta Alfaro Rodríguez²⁹, podría existir dentro del espacio intravascular capilar una cierta presión coloidosmótica (esto es, un nivel adecuado de solutos), pero si el daño de la membrana capilar es grande, habrá «fuga» importante de proteínas y otros solutos hacia el intersticio o pérdida por orina. Insiste²⁹ en que la etiología del edema pulmonar en el síndrome preeclampsia/eclampsia, causa más frecuente de edema, está constituida por pérdida de la presión coloidosmótica y acentuada, en ocasiones, por daño de la membrana. El daño de la membrana endotelial es más frecuente en casos de infecciones graves o sepsis, lo que puede llevar a que prevalezca el edema pulmonar a pesar del tratamiento, e incluso algunas infusiones intravenosas de coloides son deletéreas porque todo se fuga al intersticio²⁹.

Aun cuando está claro que la gran mayoría de las pacientes con edema pulmonar en el embarazo, del tipo no cardiogénico, no tienen dentro de sus factores etiológicos el aspecto central, esto es, fallo intrínseco de «bomba» (fallo miocárdico), no pocas veces la presión hidrostática intravascular se eleva por la presencia de un aumento de la poscarga (generalmente una crisis hipertensiva), lo que hace inmediatamente que la presión diastólica final del ventrículo izquierdo también se eleve^{29,32}. Al mejorar la crisis hipertensiva mejora la presión hidrostática vascular y cesa el riesgo de fuga de líquido hacia el intersticio.

Por último, en el momento del alumbramiento, la desaparición del territorio uteroplacentario provoca un aumento de la presión sistémica y pulmonar^{13,33}. Ello está provocado por el incremento de la precarga secundaria al traspaso agudo de sangre del territorio uteroplacentario al sistema circulatorio sistémico y al aumento de la poscarga, por la desaparición del *shunt* del espacio intervelloso¹³. Este fenómeno, que es bien conocido en los casos de preeclampsia⁵³, también ocurre, aunque en menor proporción, en situación de normalidad¹³.

Efectos secundarios de los betamiméticos que pueden influir en la aparición de edema de pulmón

Algunos efectos secundarios, metabólicos, electrolíticos, hemodinámicos, hormonales, etc., de los betamiméticos, parecen estar muy directamente relacionados con la aparición del edema de pulmón^{6,8,13,20}.

Expansión del volumen intravascular

Los datos actuales sugieren que los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en las observaciones del edema pulmonar, subsiguientes al uso de betamiméticos, no son cardiogénicos^{8,17,19}, y está admitido que el primero de éstos es la sobrecarga hidrosódica⁸.

Tras la administración de betamiméticos es posible observar un significativo descenso del valor de la hemoglobina y del hematócrito como consecuencia de la expansión del volumen plasmático¹³. Este incremento del volumen plasmático es uno de los factores más importantes en el momento de explicar el incremento del gasto cardíaco demostrado. El incremento del volumen plasmático se acompaña, además, de una marcada reducción de la eliminación urinaria, demostrable ya a las 2 h de iniciado el tratamiento con betamiméticos¹³. Existen datos que sugieren que la causa es una acción sobre la hormona antidiurética (ADH) incrementándola^{19,23}. No obstante, se ha observado que el nivel de ADH se normaliza a las 6 h de iniciada la terapia, mientras que la disminución de la excreción urinaria persiste durante todo el tratamiento¹³. La renina plasmática también aumenta con los betamiméticos, pero la aldosterona disminuye a valores de mujer no gestante, lo que sugiere que esta retención hídrica y de los electrolitos no depende de ésta.

Los betamiméticos causan la retención de sodio y de agua, lo que conduce a una sobrecarga de volumen, pero la sensibilidad de las pacientes a la retención sódica durante el tratamiento con betamiméticos varía mucho^{6,8,13}, pero no es ilógico pensar que la mayoría del sodio administrado se retiene gracias a un aumento de la reabsorción tubular, ya sea bajo la influencia del sistema renina-aldosterona, ya sea por la acción directa de los betamiméticos sobre las células tubulares renales^{13,19,23}. Kleinman et al⁵⁴ observaron una disminución del 70% de la fracción del gasto cardíaco que corresponde a los riñones, cuando se administra ritodrina, lo que sugeriría menor perfusión renal, secundaria a la respuesta de la renina y la angiotensina, y una disminución de la excreción. El efecto antidiurético desaparece rápidamente después de finalizar la terapia intravenosa, de ahí que la ma-

yoría de pacientes aumentan la diuresis dentro de la hora siguiente a la supresión del tratamiento¹³.

Hourdequin et al⁸ hacen hincapié en que en la práctica clínica habitual la ritodrina se administra en perfusión intravenosa mediante bomba, y que dosis crecientes de este betamimético precisan la perfusión igualmente creciente de solución hidrosódica vehiculizadora. Es factible, pues, que la administración de grandes cantidades de solución agrave la sobrecarga hídrica y, consecuentemente, el riesgo de desarrollar un edema pulmonar⁸. La utilización de una solución de ritodrina más concentrada, incluso la administración del betamimético mediante jeringa eléctrica, en volumen muy reducido, puede ser una terapia optativa para disminuir el riesgo de complicación iatrogénica⁸.

Como comentan Nimrod et al⁵⁵, la elevada presión capilar pulmonar, en el contexto de una función ventricular izquierda normal, sugiere que la sobrecarga de volumen puede contribuir o ser la responsable del edema pulmonar.

Disminución de la resistencia vascular periférica

Los betamiméticos provocan un descenso marcado de las resistencias periféricas, cuya consecuencia es un descenso de la presión diastólica, significativo a los 30 min de iniciada la terapia^{1,13}. Dado que la presión sistólica puede aumentar ligeramente, el resultado final es un aumento de la presión diferencial. Adicionalmente, la resistencia periférica puede disminuir gracias a la hemodilución secundaria a la retención hídrica, que a su vez disminuye la viscosidad¹³.

La reducción de la resistencia vascular periférica es otro componente importante que explica el incremento del gasto cardíaco por los betamiméticos¹³. Además, el gasto está incrementado no sólo por el descenso de la poscarga, sino también porque el descenso de la impedancia venosa de retorno provoca un incremento de la precarga. Estas alteraciones motivan mayor trabajo cardíaco, cuyo resultado final puede ser el fallo ventricular, unido a los otros mecanismos fisiopatológicos citados¹³.

Efectos cardíacos directos

Los betamiméticos no tienen selectividad absoluta sobre los receptores β_2 y son responsables de efectos secundarios directos sobre el miocardio^{6,8}.

Los betamiméticos tienen efectos inotrópico y cronotrópico positivos¹³. Estos efectos, cuando se suman a los anteriores, provocan un incremento del 50 al 60% del gasto, en el momento de iniciar la terapia, estabilizándose posteriormente en el 35-40%^{56,57}. Este incremento se superpone al incremento del 40% que ya

presenta la gestación normal, y no es inusual llegar a valores de hasta 100 lat/min o más en una gestante que recibe betamiméticos¹³. La taquicardia es casi constante, pues, en mujeres gestantes con esta terapia^{6,17,27}. La fracción de eyección ventricular y la fracción corta aumentan y las dimensiones de la fracción final sistólica del ventrículo izquierdo disminuyen¹³.

Parece posible, también, que los betamiméticos pueden tener efecto sobre los vasos miocárdicos¹³, y se han demostrado en algunos casos alteraciones variables del electrocardiograma indicadoras de isquemia miocárdica^{6,17,27}. En ratas, el isoproterenol produce isquemia y necrosis subendocárdica en varios días, posiblemente causada por una depleción intracelular de adenosín monofosfato¹³. No obstante, no ha sido posible demostrar incrementos de creatinfosfocinasa de origen miocárdico en pacientes que recibieron betamiméticos durante largo tiempo¹³.

Hourdequin et al⁸ concluyen que las cardiomiopatías subsiguientes al uso de betamiméticos podrían explicarse por una acción directa sobre el miocardio.

Descenso de la presión coloidosmótica plasmática

El aumento de volumen plasmático subsiguiente a la administración de betamiméticos diluye todavía más la albúmina y, por tanto, disminuye la presión coloidosmótica^{13,58}.

La presencia de hiperglucemia y la administración de soluciones cristaloides a pacientes con amenaza de parto pretérmino acentúan el problema^{8,13}.

Aumento de la permeabilidad vascular

Aunque las sustancias betamiméticas más habitualmente utilizadas no están clasificadas químicamente como catecolaminas, su farmacología clínica es muy similar y suficiente para considerar su potencial efecto y agresividad sobre el endotelio capilar^{1,13}. James⁵⁹ señala que la toxicidad de las catecolaminas sobre el endotelio ha sido descrita en pacientes con feocromocitoma que presentaron endoarteritis obliterante en el pulmón. De cualquier forma, se cree que éste es un efecto crónico, a largo plazo, y de presentación no aguda, aunque como posibilidad hay que tenerla en cuenta^{13,59}.

Así, los betamiméticos han sido implicados como una causa de la permeabilidad capilar^{6,13,20}. Varios autores señalan que la monitorización hemodinámica invasiva parece probar una presión capilar pulmonar normal, lo que sugiere que el edema de pulmón no es de origen cardiogénico, sino más bien era causado por un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, es decir, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)^{18,20,60}.

Papel de la infección

Entre los factores de riesgo propuestos como coadyuvantes en la aparición del edema pulmonar subsiguiente al uso de betamiméticos se ha citado la infección materna coexistente^{6,13,20,61}. La posibilidad de que ciertas anomalías infecciosas actuasen sobre el capilar pulmonar, contribuyendo a un defecto de su permeabilidad, es factible^{13,20,61}, máxime teniendo en cuenta que al menos el 10% de las amenazas de parto pretérmino tienen como etiología una alteración infecciosa¹³. Se sabe por otras patologías que las enfermedades infecciosas pueden cursar con SDRA por el efecto tóxico de ciertas endotoxinas^{13,29}. Así, el 29% de las pacientes con SDRA presentan alteraciones infecciosas⁶². Además, las pacientes que más alteraciones presentan son aquellas que tienen mayor refractariedad al tratamiento —más días y más dosis— y en estos casos la causa infecciosa es la más frecuente¹³.

En estos casos graves, probablemente, las mujeres presenten un cuadro de verdadero SDRA semejante al observado en otros pacientes, como en casos de politraumatismos, etc.^{13,63}.

Papel de la duración del tratamiento

Está admitido actualmente que los betamiméticos no tienen más que una limitada eficacia en el tratamiento del trabajo prematuro de parto. Efectivamente, en distintos estudios aleatorizados⁶⁴⁻⁶⁷, el tiempo ganado gracias al tratamiento se limita a algunas horas y no entraña ninguna modificación significativa de la incidencia de parto pretérmino, de incidencia de niños de bajo peso al nacimiento y de la mortalidad perinatal. No obstante, los estudios citados^{64,67}, todos ellos anglosajones, se han realizado utilizando los métodos usuales en estos países: los criterios fijados para el diagnóstico de amenaza de parto prematuro son muy estrictos y corresponden, en general, a formas graves de mal pronóstico (*true preterm labor*, de los autores anglosajones), y por otra parte la tocólisis intravenosa se limita, en principio, a un corto tratamiento, de una duración máxima de 24-48 h.

Por contra, existen pocos datos sobre los tratamientos tocolíticos de larga duración⁶⁴⁻⁶⁷, que es, por otra parte, de uso corriente para especialistas galos⁸. Un estudio de Gabriel et al⁶⁸, comparando modalidades y resultados de la tocólisis de 51 gestaciones únicas y 32 múltiples (26 embarazos gemelares y 6 gestaciones triples), muestran que una estrategia de tocólisis prolongada lleva a terapias mucho más largas en las gestaciones múltiples que en las gestaciones únicas (tabla III). La posología o dosificación diaria de rito-

drina es similar, pero el aporte global de betamiméticos y de solutos, y por tanto la sobrecarga líquida, es más importante y es responsable probablemente del aumento de riesgo de complicaciones iatrógenas. Además, el beneficio neonatal de esta estrategia es hipotético, a falta de un estudio preciso aleatorizado, aunque ciertos datos experimentales abogan en su contra⁸. En efecto, en la oveja, después de inducción prematura de trabajo de parto con mifepristona, la administración continuada de ritodrina no entraña más que una inhibición transitoria de las contracciones uterinas, seguida de un rebrote ineluctable de la tocólisis por desensibilización del miometrio con rarefacción de los receptores^{69,70}.

En resumen, la tocólisis de larga duración, además de su probable ineficacia, conlleva el peligro de mayor riesgo de complicaciones, entre ellas el edema pulmonar⁸.

Papel de los tratamientos asociados

Progesterona

Pocos estudios han evaluado la asociación de diferentes tocolíticos. No obstante, una disminución de la duración media de la perfusión intravenosa y de la posología media de los betamiméticos ha sido comunicada en caso de asociación a un tratamiento con progesterona micronizada⁷¹. El beneficio neonatal de esta asociación no ha sido probado, pero al menos éste podría permitir la disminución de incidencia de efectos secundarios maternos⁸.

Glucocorticoides

La administración de glucocorticoides en la amenaza de parto pretérmino es usual para tratar de acelerar la maduración pulmonar fetal. Por ello, muchas pacientes que presentaron edema pulmonar recibieron, conjuntamente con los betamiméticos, glucocorticoides para madurar el pulmón fetal (generalmente, dexametasona o betametasona)^{6,13,20}, pero como también se han observado casos de alteración pulmonar sin el uso concomitante de esteroides, éstos no parecen ser cruciales en la aparición del edema pulmonar^{6,13,15,18}.

Los glucocorticoides están dotados de un efecto mineralocorticoide que teóricamente puede agravar la retención hidrosódica y aumentar el riesgo de edema pulmonar asociado a los betamiméticos⁸. Sin embargo, este efecto mineralocorticoide es tenido como débil con los productos habitualmente utilizados, durante un tiempo muy breve para la prevención del síndrome de membrana hialina, por lo que es dudoso

TABLA III. Datos del inicio, duración y circunstancias del tratamiento tocolítico en 51 pacientes con gestación única (58 APP) y 32 pacientes con gestación múltiple (26 embarazos gemelares y 6 embarazos triples) (38 APP)

	GESTACIONES ÚNICAS (N = 58 APP)	GESTACIONES MÚLTIPLES (N = 38 APP)	NIVEL DE SIGNIFICACIÓN
Edad gestacional al ingreso	31,3 ± 2,6	30,3 ± 3,5	
Duración de la tocólisis (días)			
Total	7,8 ± 8,1	17,2 ± 17,3	p < 0,01
Con débito de perfusión > 0,10 mg/dl	2,0 ± 3,0	7,1 ± 12,3	p < 0,01
Edad gestacional al cese del tratamiento	32,6 ± 2,7	33,0 ± 2,6	
Motivos de cese de tratamiento, n° (%)			
Éxito de la tocólisis	53 (91,4)	18 (47,4)	p < 0,01
Fracaso de la tocólisis y/o efectos secundarios inaceptables	5 (8,6)	18 (47,4)	p < 0,01
Aparición de otra patología	0	2 (5,2)	

APP: amenaza de parto pretérmino. (Tomada de Gabriel et al⁶⁸.)**TABLA IV. Evolución materna bajo tratamiento intravenosos prolongado con ritodrina en 51 gestaciones únicas y 32 gestaciones múltiples**

	GESTACIONES ÚNICAS (N = 51)	GESTACIONES MÚLTIPLES (N = 32)	NIVEL DE SIGNIFICACIÓN
Ningún problema cardíaco (%)	96,0	65,6	p < 0,01
Hipertensión arterial gravídica (%)	2,0	6,2	
Edema pulmonar (n.º)	0	3	
Otros efectos secundarios de la tocólisis (%)*	2,0	18,8	p < 0,01

*Estos efectos secundarios son taquicardia superior a 120 lat/min y alteraciones repetidas de la presión arterial con presión sistólica a 145 mmHg. (Tomada de Gabriel et al⁶⁸.)

que dichos esteroides tengan un efecto adicional al ya descrito efecto antiidiurético de los betamiméticos solos^{13,17,19}.

Las incertidumbres sobre la parte de responsabilidad de los glucocorticoides en la génesis de ciertos edemas pulmonares no justifica, según Hourdequin et al⁸, que sea eliminado un tratamiento en el cual el beneficio neonatal parece bien demostrado.

Hendricks⁷² y Esteban-Altirriba et al⁷³ comentan que la revisión cuidadosa de los casos de muerte por edema agudo de pulmón, en casos tratados con betasimpaticomiméticos, permite asegurar casi siempre que se trata de casos en que el fármaco betamimético se administró asociado a corticoides, aunque puntualizan que, en otros casos de fallecimiento materno, no se respetaron las contraindicaciones y con algunos de ellos se administró un volumen de líquido exagerado.

Comparación entre gestaciones únicas y múltiples

Los resultados del estudio ya citado de Gabriel et al⁶⁸ ponen de manifiesto que las causas de cese del tratamiento tocolítico son diferentes en los dos grupos (tablas III y IV). En las gestaciones únicas, la tocólisis es más frecuentemente considerada como un

éxito y se ha suspendido, bien por el cese de las concentraciones, bien porque la gestación haya alcanzado el término de 36 semanas⁶⁸. Según los criterios precedentes, en el caso de las gestaciones múltiples, sólo el 47,4% de las tocólisis efectuadas han sido consideradas eficaces⁶⁸. En los demás casos, el cese del tratamiento ha sido motivado por un fracaso de la tocólisis y/o la aparición de efectos secundarios intolerables: taquicardia grave, superior a 120 lat/min, alteraciones repetidas de la presión arterial o edema pulmonar⁶⁸.

Aproximadamente el 19-20% de los casos descritos de edema pulmonar, subsiguiente al uso de betamiméticos, ha sido descrito en mujeres portadoras de gestaciones gemelares^{13,19,20,74}. Las madres con gestación múltiple tienen una mayor incidencia de parto prematuro y, por ello, están más expuestas a padecer los efectos secundarios de los betamiméticos, por lo que la asociación puede que sea simplemente un artefacto estadístico¹³. Sin embargo, está admitido que las pacientes con gestaciones múltiples presentan un exceso plasmático en comparación con las pacientes en las que la gestación es monofetal^{8,13}. Igualmente, las mujeres con gestación múltiple tienen mayor tendencia a la anemia, lo que incrementa las demandas hemodinámicas¹³.

Papel de las procreaciones médicamente asistidas

Una consecuencia importante de las procreaciones médicamente asistidas ha sido el aumento de la incidencia de las gestaciones múltiples en el curso de los últimos 10 años. En la serie de Hourdequin et al⁸, la mitad de las pacientes portadoras de una gestación múltiple quedaron embarazadas después de un tratamiento inductor de la ovulación o después de un ciclo de fecundación *in vitro*. En particular, 2 de los 3 casos de edema de pulmón reseñados por dichos autores⁸ han afectado a pacientes con gestación triple médicamente inducidas.

A pesar de los progresos actuales en su cuidado y vigilancia, las gestaciones triples siguen siendo gestaciones de muy alto riesgo, por lo que es preciso esforzarse por prevenirlas mediante una estrategia adaptada al número de embriones transferidos y, eventualmente, con corrección por una política de reducción embrionaria^{75,76}.

Comentarios a nuestros casos

La etiología del edema agudo de pulmón presentado por el primer caso clínico puede parecer incierta, dado que una hipertensión gravídica se detectó con escaso margen de tiempo previo al desencadenamiento de la amenaza de parto pretérmino, y hay casos de edema agudo de pulmón que han sido descritos en pacientes que presentaban una toxemia grave en ausencia de todo tratamiento tocolítico^{29,77}.

No obstante, en nuestra observación, el tratamiento tocolítico en curso, la ausencia de cardiomegalia, la evolución rápidamente favorable, la ecocardiografía normal al quinto día posparto y la ausencia de alteraciones en el funcionalismo hepático y renal, son datos a favor de la responsabilidad primaria del tratamiento tocolítico, incluso aunque la hipertensión materna pueda considerarse como un factor agravante.

En el segundo caso clínico existe una cardiomiopatía del periparto, complicación rara de la gestación cuya etiología es mal conocida⁷⁸. Algunos autores han señalado en estas pacientes una elevada tasa de patologías cardiovasculares subyacentes, en particular hipertensión arterial crónica, estenosis mitral y miocarditis viral^{78,79}. Estas patologías no se han puesto en evidencia en el caso que hemos presentado, a pesar de la exhaustiva investigación. Lampert et al⁸⁰ han descrito 15 casos de miocardiopatía periparto, de las cuales cuatro estaban asociadas a tocólisis prolongada por terbutalina y las 11 restantes aparecieron en ausencia de todo tratamiento tocolítico. Curiosamente, los 4 casos aparecidos en el curso de un tratamiento tocolítico

han evolucionado muy favorablemente, con recuperación de la función cardíaca normal en pocas semanas, mientras que la evolución de las otras pacientes ha sido más larga y solamente siete de ellas habían recuperado una función cardíaca normal después de más de 63 semanas⁸⁰. Estos datos concuerdan con nuestra observación y sugieren que ciertas miocardiopatías del periparto, presuntamente idiopáticas, pueden estar ligadas a la utilización de los betamiméticos, sobre todo si éstas son prolongadas, y se distinguirían de los casos realmente idiopáticos por su mejor pronóstico^{8,80}.

CONCLUSIÓN

Los tratamientos tocolíticos han sido objeto de numerosos estudios y publicaciones, pero pocos de entre ellos se interesaban específicamente en los resultados obtenidos en las gestaciones múltiples^{8,68,81}.

En un trabajo de Rayburn et al⁸¹, por ejemplo, las dosis administradas de ritodrina y la duración del tratamiento eran similares en las gestaciones únicas y en las gestaciones múltiples, y no se ha señalado ninguna complicación materna, pero la duración media de la tocólisis había sido muy corta, inferior a 24 h. Sin embargo, Hourdequin et al⁸, basándose en su experiencia, destacan que hay diferencias importantes entre los embarazos únicos y los embarazos múltiples, al menos cuando se adopta una estrategia de tocólisis prolongada. La duración del tratamiento es más larga y los efectos secundarios maternos son más frecuentes y más graves en las gestaciones múltiples⁸.

Para los autores anglosajones, la duración de la tocólisis intravenosa no debe pasar de las 48 h. El impacto de estas tocólisis cortas sobre la tasa de prematuridad es muy limitado, pero las complicaciones maternas son raras y al menos permiten considerar el traslado a un centro especializado y efectuar una prevención del síndrome de membrana hialina⁸.

El beneficio neonatal de la tocólisis intravenosa prolongada por los betamiméticos no está demostrado, de este modo nos podemos preguntar si este tratamiento aún es legítimo en las gestaciones múltiples⁸. Si es utilizado, su empleo impone una vigilancia cardiovascular y biológica escrupulosa, con auscultación frecuente y electrocardiograma y ionograma diario, además de modalidades de administración muy particulares^{8,68,79}. A la vista de la bibliografía, las medidas preventivas esenciales son^{8,68,79}:

1. La reducción del aporte del líquido diario con utilización de soluciones concentradas o con administración del betamimético con jeringa autopulsada mejor que con bomba peristáltica.

2. Asociación de un tratamiento con progesterona que permite reducir la duración y la posología del tratamiento con betamiméticos^{8,71}.

RESUMEN

Aportamos 2 casos de edema pulmonar por uso de betamiméticos, sobrevenidos en el curso de tratamientos tocolíticos intravenosos prolongados en casos de pacientes con gestación múltiple. Si bien los betamiméticos están dotados de efectos directos sobre el miocardio, los mecanismos fisiopatológicos involucrados son sobre todo no cardiogénicos. El principal es la retención hidrosódica consecutiva al aporte de solutos por vía intravenosa y a la acción directa de los betamiméticos sobre la excreción renal de sodio y de agua. El beneficio neonatal de las tocólisis prolongadas es aún hipotético. Si se emplea esta estrategia, la prevención de las complicaciones cardiovasculares impone una vigilancia materna exhaustiva, especialmente en el caso de gestación múltiple, la utilización de soluciones de betamiméticos concentrados para limitar el volumen de las perfusiones y la asociación de un tratamiento con progesterona que puede permitir reducir la posología y la duración del tratamiento tocolítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Landsberg L, Young JB. Fisiología y tratamiento del sistema nervioso autónomo. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KL, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna I (14.^a ed.). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1998; 488-501.
2. Leveno KJ, Klein VR, Guzik DS, Young DR, Hankins DV, Williams ML. Singlecentre randomised trial of ritodrine hydrochloride for preterm labour. *Lancet* 1986; 1: 1296-1297.
3. Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. Turning of the signal: Desensitization of β adrenergic receptor function. *FASEB J* 1990; 4: 2881-2889.
4. Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 1992; 327: 308.
5. American College of Obstetricians and Gynecologist. Preterm Labor. *Technique Bulletin N.º* 206; Junio 1995.
6. Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF, Leveno JK, Gilstrap LC III, Hankins GDV et al. Nacimiento pretérmino. En: Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF, Leveno NF, Gilstrap III LC, Hankins GDV et al, editores. Williams Obstetricia (20.^a ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1998; 855-895.
7. Roberts WE, Morrison JC, Hamer C, Wiser WL. The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet Gynecol* 1990; 76 (Supl): 855-895.
8. Hourdequin P, Beanarczyk L, Gabriel R, Harika G, Queux C, Wahl P. Complications maternelles des traitements tocolytiques par les beta-mimétiques. A propos de trois cas d'oedème pulmonaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996; 25: 528-532.
9. Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hankins GDV et al. Embarazo múltiple. En: Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV et al, editores. Williams Obstetricia (20.^a ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1998; 743-770.
10. Carrera JM, Mallafré J, Ruiz J, López Rodó V, Izquierdo M, Manubens M et al. Embarazo gemelar. En: Cabero LI, editor. Riesgo elevado obstétrico. Barcelona: Masson, 1996; 249-275.
11. Boulot P, Hedon B, Pelliccia G, Sarda P, Montoya F, Mares P et al. Favorable outcome in 33 triplet pregnancies managed between 1985-1990. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 43: 123-129.
12. Cerqueira Dapena MJ, Cabero Roura L. Asistencia a la gestación multifetal. En: Fabrè González E, editor. Manual de asistencia a la patología obstétrica. Zaragoza: SEGO, Wyeth-Lederle, 1997; 793-819.
13. Cabero LI. Parto pretérmino. En: Cabero Roura LI, editor. Riesgo elevado obstétrico. Barcelona: Masson, 1996; 47-95.
14. Elliott HR, Abdulla U, Hayes PJ. Pulmonary oedema associated with ritodrine infusion and betamethasone administration in premature labour. *Br Med J* 1978; 2: 799-800.
15. Katz M, Robertson PA, Creasy RK. Cardiovascular complications associated with terbutaline treatment for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 605-608.
16. Benedetti TJ, Valle R, Ledger WJ. Antepartum pneumonia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 413-417.
17. Benedetti TJ. Maternal complications of parenteral β -sympathomimetic therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 1-5.
18. Mabie WC, Pernoll ML, Witty JB, Biswas MK. Pulmonary edema induced by betamimetic drugs. *South Med J* 1983; 76: 1354-1360.
19. Pisano RJ, Rosenow EC. Pulmonary edema associated with tocolytic therapy. *Ann Intern Med* 1989; 110: 714-718.
20. Weinberger SE, Weiss ST. Enfermedades pulmonares. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. Complicaciones médicas durante el embarazo. Buenos Aires: Panamericana, 1996; 436-481.
21. Ingemansson I, Bendtsson B. A five years experience with terbutaline for preterm labor: low rate of severe side effects. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 176-180.
22. Schrier RW, Liberman R, Ufferman RC. Mechanism of antidiuretic effect of beta adrenergic stimulation. *J Clin Invest* 1972; 51: 97-111.
23. Grospietsch G, Fenske M, Girndt TJ, Ulrich E, Kuhn W. The renin-angiotensinaldosterone system, antidiuretic hormonal levels and water balance under tocolytic therapy with fenoterol and verapamil. *Int J Gynecol Obstet* 1980; 17: 590-595.
24. Lammintausta A, Erxtola R. Effect of long-term salbutamol treatment on renin-aldosterone system in twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 58: 447-452.
25. Rusn O, Lupan C, Baltescu V. Magneziiul serie in sarcina normala la termen si nasterea prematura. Rolul magneziterapieii in combaterea nasterii premature. *Obstet Ginecol* 1966; 14: 215-224.
26. Philipsen T, Ericson PS, Lynggard F. Pulmonary edema following ritodrine-saline infusion in premature labor. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 304-308.
27. Domenichini Y, Thoulon JM. Accidents cardiovasculaires des bêtamimétiques en obstétrique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1982; 11: 861-867.

28. Stubblefield PG. Pulmonary edema occurring after therapy with dexamethasone and terbutaline for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 341-342.
29. Alfaro Rodríguez HJ. Edema pulmonar agudo en el embarazo. En: Fiorelli Rodríguez S, Alfaro Rodríguez HJ, editores. *Complicaciones médicas en el embarazo*. México: McGraw-Hill-Interamericana, 1996; 305-312.
30. Peck TM, Arias F. Hematologic changes associated with pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1979; 22: 785-798.
31. Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965; 26: 393-399.
32. Whittaker PG, MacPhail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 33-39.
33. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno JK, Gilstrap LC III, Hankins GDV et al. *Adaptaciones maternas al embarazo*. En: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno JK, Gilstrap LC III, Hankins GDV et al, editores. *Williams Obstetricia* (20.^a ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1998; 175-207.
34. De Swiet M. The respiratory system. En: Hytten FE, Chamberlain G, editores. *Clinical Physiology in Obstetrics* (2.^a ed.). Oxford: Blackwell, 1991; 83-107.
35. Pritchard JA, Adams RM. Erythrocyte production and destruction during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 750-755.
36. Widness JA, Clemons GK, García JF, Schwartz R. Plasma immunoreactive erythropoietin in normal women studied sequentially during and after pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 646-650.
37. Clark SL, Cotton DB, Bishop C, Hill Y, Southwick J. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161: 1439-1442.
38. Wu PI, Udani V. Colloid osmotic pressure: variations in normal pregnancy. *J Perinatol* 1983; 11: 193-199.
39. Goni, B, Cotton DB, Spillman T. Peripartum colloid osmotic changes: effects of controlled fluid management. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 812-817.
40. Nguyen HN, Clark SL, Greenspoon J, Diesfield P, Wu PY. Peripartum colloid osmotic pressures: correlation with serum proteins. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 807-810.
41. Robertson EG, Cheyne GA. Plasma biochemistry in relation to oedema of pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Comm* 1972; 79: 769-774.
42. Bhatia RK, Bottoms SF, Saleh AA, Norman GS, Mammen EF, Sokol RJ. Mechanisms for reduced colloid osmotic pressure in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 106-108.
43. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of antihypertensive II pressor response throughout primigravida pregnancy. *J Clin Invest* 1973; 52: 2682-2689.
44. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 43: 854-861.
45. Cunningham FG, Cos K, Gant NF. Further observation on the nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 581-583.
46. Chelsey LC. Renin, angiotensin, and aldosterone in pregnancy. En: Chelsey LC, editor. *Hypertensive disorders in pregnancy*. Nueva York: Appleton-Century-Crofts, 1978; 236-270.
47. August P, Mueller FB, Sealey JE, Edersheim TG. Role of renin-angiotensin system in blood pressure regulation in pregnancy. *Lancet* 1995; 345: 896-897.
48. Everett RB, Worley RJ, MacDonald PC, Gant NF. Effects of the prostaglandin synthetase inhibitors on pressor response to angiotensin II in human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 1007-1010.
49. Broughton-Pipkin F, Melrelles RS. Prostaglandin E₂ attenuates the pressor response to angiotensin II in pregnant subjects but not in nonpregnant subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 168-173.
50. Huisman A, Aarnouze JG, Heuvelmans JHA, Goshiga H, Fidler V, Huijjes HJ et al. Whole blood viscosity during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 1143-1149.
51. Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, Sibai MB, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 849-856.
52. Benedetti TJ, Kates B, Williams V. Hemodynamic observations of severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 15: 330-334.
53. Rafferty TD, Berkowitz RL. Hemodynamics in patients with severe toxemia during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 263-270.
54. Kleinman G, Nuwayhid B, Rudelstorfer R. Circulatory and renal effects of β -adrenergic stimulation in pregnancy sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 865-874.
55. Nimrod CA, Beresford P, Fraiss M, Belenkie I, Tyberg J, Fremit A et al. Hemodynamic observations on pulmonary edema associated with a β -mimetic agent. A report of two cases. *J Reprod Med* 1984; 29: 341-344.
56. Bieniarz J, Ivankovich A, Scommegna A. Cardiac output during ritodrine treatment in premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 910-920.
57. Wagner JM, Morton MJ, Johnson KA. Terbutaline and maternal cardiac function. *JAMA* 1981; 246: 2697-2701.
58. Cotton DB, Strassner HT, Lipson LG, Golstein DA. The effects of terbutaline on acid-base serum electrolytes and glucose homeostasis during management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 617-624.
59. James NT. On the cause of sudden death in pheochromocytoma, with special reference to the pulmonary arteries, the cardiac conduction system and the aggregation of platelets. *Circulation* 1976; 54: 348-356.
60. Benedetti TJ, Hargrove KA. Maternal pulmonary edema during premature labor inhibition. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 335-375.
61. Hatjis CG, Swain M. Systemic tocolysis for premature labor is associated with an increased incidence of pulmonary edema in the presence of maternal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 723-728.
62. Dodds WG, Iams JD. Maternal C-reactive protein and preterm labor. *J Reprod Med* 1987; 32: 257-530.
63. Cabero L, Latorre FJ. *Complicaciones pulmonares (edema pulmonar) de los betasimpaticomiméticos*. En: Cabero LI, Cararach V, editores. *Curas intensivas en Perinatología*. Barcelona: MCR, 1993; 77-83.
64. Larsen JF, Eldon K, Lange AP, Leeguard M, Osler M, Olsen JS et al. Ritodrine in the treatment of preterm labor: second Danish multicenter study. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 607-613.
65. Leveno KJ, Littel BB, Cunningham FG. The national impact of ritodrine hydrochloride for inhibition of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 12-15.
66. The Canadian Preterm Labor Investigation Group. Treatment of preterm labor with β -adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 1992; 327: 308-312.
67. Higby M, Xenakis EMJ, Paverstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1247-1259.
68. Gabriel R, Harikai G, Saniez D, Durot S, Quereux C, Whal P. Prolonged intravenous ritodrine therapy: a comparison between multiple and singleton pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57: 65-71.

69. Casper RF, Lye SJ. Myometrial desensitization to continuous but not to intermittent β -adrenergic agonist infusion in the sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 301-305.
70. Lye SJ, Dayes BA, Freitag CL, Brooks J, Casper RF. Failure or ritodrine to prevent preterm labor in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1399-1408.
71. Noblot G. The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 203-209.
72. Hendricks CH. The case for nonintervention in preterm labor. En: Elder MG, Hendricks CH, editores. *Preterm labor*. Londres: Butterworths, 1981; 93-107.
73. Esteban-Altirriba J, Durán Sánchez P, Roca B, Martí A, Ubieta JJ. Prematuridad. *Clin Invest Gin Obst* 1991; 18: 284-299 y 339-352.
74. Hankins GDV. Complications of beta-sympathomimetic tocolytic agents. En: Clark SL, Cotton DB, Hankins GDV, Phelan JD, editores. *Critical care in obstetrics*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991, 223-250.
75. Newman RB, Hamer C, Miller MC. Outpatient triplet management: a contemporary review. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 547-555.
76. Peaceman AM, Dooley SL, Tamura SK, Socol ML. Antepartum management of triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 67: 243-248.
77. Cotton DB, Jones MM, Longmire S, Dorman KF, Tessem J, Joyce TH III. Role of intravenous nitroglycerin in the treatment of severe pregnancy-induced hypertension complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 91-93.
78. Tejerizo LC, Teijelo A, Corredera F, Moro J, Sánchez Sánchez MM, Pérez Escanilla JA et al. Cardiopatía y gestación. *Clin Invest Gin Obst* 1998; 25: 387-405.
79. Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GDV, Anderson PL, Lucas MJ, Armstrong KF. Peripartum heart failure: idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 1986; 67: 157-168.
80. Lampert MB, Hibbard J, Weiner L, Briller J, Lindheimer M, Lang RM. Peripartum heart failure associated with prolonged tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 493-495.
81. Rayburg W, Piehl E, Schork MA, Kirschit J. Intravenous ritodrine therapy: a comparison between twin and singleton gestations. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 243-248.