

Parto Prematuro: Tratamiento con nifedipino versus atosiban. Revisión Bibliográfica Teórica

Tamayo-Barrionuevo Diana

<https://orcid.org/0000-0001-8125-4560>

¹ Posgradista de Ginecología y Obstetricia. Universidad Central del Ecuador. Quito-Ecuador.

Hernández-Guijarro Fernando

<https://orcid.org/0000-0002-6278-5996>

² Docente. Posgrado de Ginecología y Obstetricia. Universidad Central del Ecuador. - Gineco-obstetra. Departamento de Patología Obstétrica. Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora. Quito-Ecuador.

López-Mayorga Alberto

<https://orcid.org/0000-0001-6916-1409>

³ Docente. Posgrado de Ginecología y Obstetricia. Universidad Central del Ecuador. - Gineco-obstetra. Departamento de Ginecología. Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora. Quito-Ecuador.

Correspondencia:

Diana Carolina Tamayo Barrionuevo; dianayb_16@hotmail.com

Recibido: 18 de agosto de 2021

Aceptado: 29 de septiembre de 2021

Resumen:

Introducción: La amenaza de parto pretérmino es un problema de salud pública mundial y nacional. La prematuridad viene acompañada de complicaciones como inmadurez pulmonar y lesiones del sistema nervioso central, que requieren de tratamiento oportuno.

Objetivo: Establecer una comparación objetiva de los resultados del tratamiento de la amenaza de parto prematuro, mediante el uso de Nifedipina o Atosiban, realizando una revisión teórica actualizada del tema, con el propósito de ofrecer a la comunidad científica, una herramienta de consulta, sobre un tema frecuente y de alto riesgo materno fetal.

Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Google Scholar, Pubmed, Wiley Online Library, Biomed, Scopus, Medes, Medline, Pro Quest, Gale, Scopus, y ScIELO. Se incluyeron artículos publicados en revistas indexadas de alto impacto, en los últimos 5 años. Se valoró la calidad de los artículos incluidos, utilizando la metodología de Sackett, y el riesgo de sesgo, según la metodología Cochrane.

Resultados: Se observó un consenso entre los autores consultados en que no existen diferencias significativas en el efecto tocolítico de atosiban y nifedipino

Conclusiones: La literatura académica parece coincidir en que la efectividad de atosiban y nifedipino como agentes tocolíticos es similar, con ambos medicamentos se consigue prolongar el embarazo con riesgo de parto pretérmino, que es el propósito fundamental de la tocolisis.

Palabras clave: Trabajo de Parto Prematuro, Tocolisis, Nifedipino, Eficacia.

Preterm Labor: nifedipine vs atosiban treatment. Bibliographic theoretical review

Abstract

Background: The threat of preterm birth is a global and national public health problem. Prematurity is linked to complications such as pulmonary immaturity and central nervous system lesions, which require timely treatment.

Objective: To perform an objective comparison of the results of the treatment of the threat of premature delivery, using nifedipine or atosiban, carrying out an updated theoretical review of the subject, to offer the scientific community a tool for research on a frequent subject of high maternal and fetal risk.

Materials and Methods: There was a bibliographic search in specialized databases. Articles published in high impact indexed journals in the last 5 years were included. The quality of the articles included was assessed, using the Sackett methodology, and the risk of bias, according to the Cochrane methodology.

Results: There was an agreement among the authors consulted there are no significant differences in the tocolytic effect of atosiban and nifedipine.

Conclusions: The academic literature seems to agree that the effectiveness of atosiban and nifedipine as tocolytic agents is similar, with both drugs prolonging pregnancy with the risk of preterm delivery, which is the fundamental purpose of tocolysis.

Key words: Obstetric Labor Premature, Tocolysis, Nifedipine, Efficacy.

Cómo citar este artículo: Tamayo-Barrionuevo D, Hernández-Guijarro F, López-Mayorga A. Parto Prematuro: Tratamiento con nifedipino versus atosiban. Revisión Bibliográfica Teórica. Rev Fac Cien Med (Quito). 2022; 47(2):51-66



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No Comercial - Sin obras derivadas 4.0 International License

<https://doi.org/10.29166/rfcmq.v47i2.3266>

Introducción

De acuerdo al seguimiento cronológico de la gestación, se considera como parto pretérmino aquel nacimiento que ocurre después del límite de denominación del aborto o pérdida (20 semanas) y antes de las 37 semanas de gestación. Esta condición afecta aproximadamente al 11% de los nacimientos en todo el mundo. Sin embargo, la estimación se complica por las diferencias en la medición de la edad gestacional, las definiciones de prematuros, así como las diferencias en la recopilación y el informe de datos, con un 70% en las fechas de viabilidad del feto, entre las 34 y las 36 semanas con 6 días. En el Ecuador, la incidencia del parto pretérmino ronda el 14% de las gestaciones, por lo que concuerda con lo antes mencionado, siendo un problema de importancia en la salud pública, de acuerdo a las cifras de personas afectadas por el mismo¹.

Si bien el parto pretérmino es un fenómeno bastante común en el mundo, asociándose a la prematuridad del recién nacido y dar como resultado problemas relacionados en un 50% a secuelas neurológicas y 70% a los fallecimientos que ocurren en las primeras horas de vida. En relación a las condiciones del prematuro: inmadurez pulmonar, hipoxia durante el nacimiento y mecanismos fisiopatológicos lesivos al sistema nervioso central son potenciales causas de invalidez y retraso en el desarrollo psicomotor durante la niñez. Por tanto, no es raro que en patologías como la parálisis cerebral infantil se relacionen con el parto prematuro^{2,3}.

Muchas han sido las causas descritas para el parto pre término, entre ellas se destacan la infección de vías urinarias o del tracto genital, la rotura prematura de membranas, el oligohidramnios, trastornos hipertensivos gestacionales, embarazos múltiples y la predisposición genética entre otras, sin embargo, existe un número importante de partos desencadenados antes de las 37 semanas cuyo mecanismo etiológico no puede ser identificado.

Es así que la sospecha clínica se ve sesgada por la ausencia de los factores de riesgo observándose al momento del ingreso de pacientes a las unidades de cuidado obstétrica evidenciándose la inminente actividad uterina y modificaciones cervicales, desencadenándose el nacimiento casi de manera expedita⁴.

En relación a lo antes mencionado, las pacientes que ingresan con amenaza de parto pre término se caracterizan por la presencia de actividad uterina regular registrada en 10 minutos, con presentación fetal sobre el segmento inferior del útero, modificaciones cervicales menores con borramiento de hasta el 50% y dilatación de hasta 4 cm⁵. Esta condición tiene la ventaja de brindar una ventana de acción terapéutica donde puede lograrse revertir el proceso y tratar la causa si es identificada, es aquí donde se hace énfasis de la adecuada conducta terapéutica en las pacientes con amenaza de parto pre término, se desprenderán mejores resultados materno-fetales y se evidencia una posibilidad real de disminuir las cifras de prematuridad⁶.

La principal dificultad para el manejo de la amenaza de parto pre término es el diagnóstico, en relación a la medición de la longitud cervical al ser un parámetro muy utilizado para este fin, por ello un canal cervical inferior a 30 mm asociado a las contracciones uterinas, es uno de los pilares para el diagnóstico.

El uso de tocolíticos ha permitido la extensión cronológica del embarazo de tal manera la posible administración de corticoides para la maduración pulmonar del feto y de sulfato de magnesio para la neuroprotección del mismo, hasta lograr el traslado de la paciente a una unidad más adecuada para la atención de la madre y el feto. Sin embargo, la reducción de las tasas de prematuridad sigue siendo un reto importante a enfrentar⁷⁻⁹.

El empleo de los fármacos inhibidores de la actividad uterina, presenta la interrogante inicial de su elección, ya que esta dependerá de factores materno-fetales y de la eficacia demostrada en casos similares, por lo cual existen bloqueadores de los canales de calcio como el nifedipino, betamiméticos como la ritodrina y la terbutalina, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas como la indometacina y los antagonistas de los receptores de la oxitocina como el atosiban, este último medicamento es el único hasta el momento cuya única función es la tocólisis, sin embargo su efectividad y superioridad sobre otros fármacos es cuestionada por los investigadores médicos, ya que no ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA), esto debido a una probable relación entre el uso de

atosiban y las muertes fetales neonatales, por prematuridad e infecciones, sin embargo, esto no ha sido demostrado^{10,11}.

Nifedipino es uno de los medicamentos tocolíticos con mayor difusión para el manejo de la amenaza de parto pretérmino. Palacio y sus colaboradores¹² en su estudio observacional demostraron la seguridad de este medicamento, registrando solamente un 5% de reacciones adversas moderadas y un 2% de interrupción del tratamiento por esta causa. Por otro lado, Leal-Júnior, et al.,¹³ evidencian que la forma de administración es relevante, ya que se observa un tiempo requerido para el inicio del efecto relativamente menor con el empleo de las dosis sublinguales, con respecto a la ingesta oral, además de tener una inhibición de la actividad uterina más prolongada en el tiempo.

En cuanto al atosiban, se esperaría que su empleo estuviera más globalizado en la actualidad, debido a su mecanismo de acción, inhibe los receptores de la principal hormona uterotónica: la oxitocina, sin embargo, su administración ha sido debatida desde su surgimiento¹⁴. Salazar, et al.,¹⁵ desarrollaron un metaanálisis que demostró que el atosiban no tuvo diferencias significativas en la prolongación del embarazo respecto a otros tocolíticos, aunque mostró una menor mortalidad neonatal en comparación con la indometacina y menor incidencia de efectos adversos maternos frente al fenoterol, el nifedipino y la terbutalina.

Por lo tanto, los perfiles de seguridad de ambos tocolíticos son similares y bastante aceptables por lo observado en la práctica, el estudio de van Winden, et al.,¹⁶ en el que se realizó un seguimiento de los resultados perinatales y postnatales al producto de embarazos tratados con tocolisis, no evidenció superioridad del nifedipino o del atosiban en cuanto al desarrollo neurológico, el estado general de salud o el comportamiento de los niños incluidos en la investigación. Sin embargo, los estudios donde sean contrastados los resultados maternos- fetales inmediatos asociados a estos fármacos no abundan, por lo que es un tema de interés para la atención de estas pacientes.

El parto prematuro constituye un importante problema de la salud mundial y nacional, ya que la existencia de un recién nacido prematuro se pue-

de traducir en innumerables complicaciones para la madre y su producto, la familia y el sistema sanitario en general, que deberá invertir mayores recursos para su atención a corto, mediano y largo plazo. Con la administración de los fármacos tocolíticos en el manejo de la amenaza de parto pretérmino se logra un retraso del mismo de al menos 48 horas, tiempo preciado, en el cual se pueden tomar acciones que permitan algún grado de maduración pulmonar y la protección del sistema nervioso del feto, por lo que el adecuado manejo de estos medicamentos debe ser un pilar en el conocimiento del profesional de la salud que atiende a este tipo de pacientes.

Debido a que existen disímiles agentes tocolíticos disponibles para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, es necesaria la estandarización de protocolos, basados en evidencia actualizada que permitan mejorar los resultados perinatales con un costo asequible y una menor incidencia de efectos adversos y complicaciones materno- fetales. Por tanto, el recabar información relacionada a este tema permitirá la elaboración de juicios críticos acerca de la efectividad y la seguridad del nifedipino frente al atosiban, permitiendo un manejo más acertado basado en la sólida base de los conocimientos y la práctica médica de otros profesionales.

Partiendo del hecho de que existen múltiples agentes tocolíticos para emplear en estos casos, se impone la necesidad de puntualizar y estandarizar protocolos basados en las evidencias más actualizadas, de manera que el manejo de estas pacientes sea el mejor y permita una obtención de los resultados esperados a expensas del menor costo posible, que sería en este caso un menor número de efectos adversos y complicaciones.

Por tanto, se justifica la realización de este artículo de revisión teórica, que pretende establecer una comparación objetiva de los resultados del tratamiento de la amenaza de parto prematuro, mediante el uso de Nifedipino o Atosiban, con el propósito de ofrecer a la comunidad científica, una herramienta de consulta, sobre un tema frecuente y de alto riesgo materno fetal, de esta manera, se podrá lograr un manejo más acertado, basado en investigaciones sólidas, para garantizar la correcta evolución de las pacientes que se presentan con amenaza de parto pretérmino.

Materiales y Métodos

Fuentes de información: Como fuentes de búsqueda de información primaria se emplearon las bases de datos médicas especializadas Pubmed, Wiley Online Library, Biomed, Scopus, Medes, Medline, Pro Quest, Gale, Scopus, y ScIELO. En cuanto a los artículos científicos, trabajos de tesis y otras bibliografías indexadas, fueron tomadas como fuentes de información secundaria.

Estrategias de búsqueda: Se realizó una búsqueda en las bases de datos Google Scholar, Pubmed, Wiley Online Library, Biomed, Scopus, Medes, Medline, Pro Quest, Gale, Scopus, y ScIELO, mediante los operadores booleanos “and” y “or” y con los descriptores de búsqueda: “threatened preterm labor”, “tocolytic”, “atosiban” y “nifedipine”, de artículos publicados entre 2015 y 2021 en idiomas español e inglés, como revisión, artículo y capítulo de libro, tomando en cuenta los siguientes criterios de inclusión: Artículos y material bibliográfico que hagan referencia a aspectos importantes y de relevancia para el desarrollo del tema, publicados en revistas indexadas o de alto impacto, publicados en los últimos 5 años y se excluyeron, artículos publicados en fuentes de poca confiabilidad, que por el tiempo de publicación ya se consideran desactualizados, y documentos que presentaron conflicto de intereses.

Se valoró la calidad de los artículos incluidos utilizando la metodología de Sackett, y el riesgo de sesgo, según la metodología Cochrane, con el objeto de contestar la pregunta de investigación, según las nuevas evidencias; ¿Cuál de los tocolíticos: ¿Atosiban o Nifedipino en el manejo de la amenaza de parto pretérmino, es elegible?

Metodología: Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos especializadas descritas, para lo cual se emplearon los criterios de inclu-

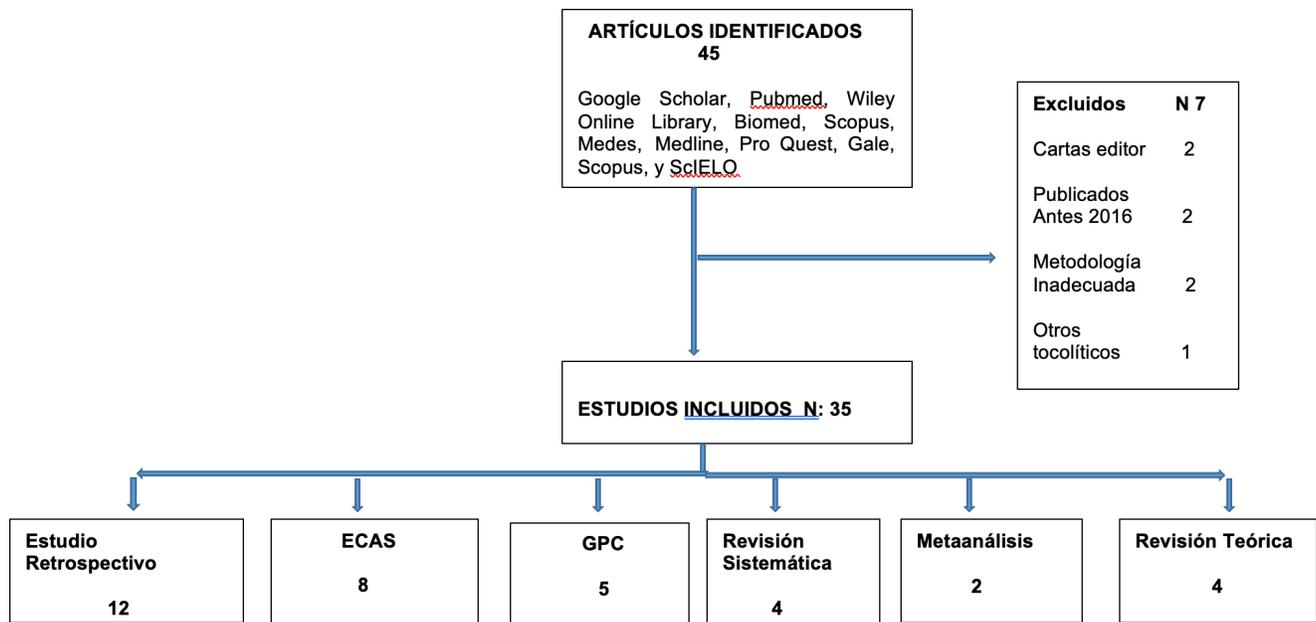
sión y exclusión y, se tomaron como estrategia de búsqueda, las diferentes combinaciones entre las variables y operadores booleanos “AND” y “OR”. Después de haber identificado las publicaciones, se realizó una lectura de los artículos y resúmenes; se escogieron aquellos que cumplieran con los criterios de selección establecidos y se registraron en una base de datos. En un segundo momento, al terminar la búsqueda comprendida entre marzo-abril de 2021, se depuraron los artículos almacenados, se eliminaron los duplicados y se realizó un análisis en profundidad de los mismos, seleccionando aquellos que permitan responder la pregunta de investigación planteada.

Se identificaron 42 artículos que comparan la efectividad de Nifedipino y Atosiban, como agentes tocolíticos y se excluyeron 7. Al aplicar los criterios de selección se eliminaron 2 por haber sido publicados antes del año 2016, 2 cartas al editor, 1 investigación en las que se comparaban con otros tocolíticos y 2 porque no tenían una descripción clara y reproducible de la metodología empleada. Al finalizar este proceso, se seleccionaron 35 artículos que se incluyeron en esta revisión. Ver Figura 1, Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4 y Tabla 5.

Se empleó el gestor bibliográfico y documentos de investigación Mendeley, para almacenar la información de trazabilidad de los artículos seleccionados, incluyendo autor/es, año de publicación, Criterios de Inclusión y exclusión, revista científica, tipo de diseño, dirección URL o código DOI. Ver tabla 1.

Metodología

Se utilizó una Búsqueda exhaustiva en bases de datos descritas empleando criterios de inclusión y exclusión, utilizando como estrategia de búsqueda las diferentes combinaciones entre variables y operadores booleanos AND y OR.



Fuente: Datos obtenidos de los artículos incluidos en la revisión
Elaborado por autores

Figura 1. Flujo del proceso de selección de los estudios

Tabla 1. Trazabilidad de los artículos seleccionados para la revisión

Nº	Autor	Año	Revista	Diseño	País	Buscador	URL
1	Pacheco et al.	2019	Recimundo	Descriptivo Transversal	Ecuador	Google académico	https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/420
2	Espinosa et al.	2019	Acta Médica Del Centro	Descriptivo Transversal	Cuba	Infomed	http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1080
3	Reyes et al.	2020	Revista Médico-Científica de la Secretaría de Salud Jalisco	Descriptivo Transversal	México	Medigraphic	https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2020/sj203h.pdf
4	Huertas et al.	2018	Rev. peru. ginecol. Obstet	Revisión teórica	Perú	Scielo	http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000300013
5	Escobar et al.	2017	Rev Med Inst Mex Seguro Soc	Casos y controles	México	Medigraphic	https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73975
6	Coffre et al.	2018	Enfermería Investigación Vinculación Docencia y Gestión	Descriptivo Transversal	Ecuador	ResearchGate	https://www.researchgate.net/publication/326196705_Factores_maternos_que_inciden_en_amenaza_de_parto_pretermino_en_adolescentes_gestantes_del_canton_San_Jacinto_de_Yaguachi
7	Bergella et al.	2017	Ultrasound Obstet Gynecol	Metaanálisis	EUA	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27997053/
8	Castro et al.	2017	Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal	Observacional Descriptivo	Perú	Google académico	https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/92
9	Fisher et al.	2017	Universidad Almería	Casos y controles	España	Dialnet	https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=181567
10	Oliveros et al.	2017	Perinatología y Reproducción Humana	Casos y controles	Venezuela	ScienceDirect	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533717300456#!

11	Ruoti et al.	2020	An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)	Revisión teórica	Paraguay	Scielo	http://scielo.iics.una.py/pdf/anales/v53n3/1816-8949-anales-53-03-115.pdf
12	Palacio et al.	2018	Progresos de Obstetricia y Ginecología	Observacional Descriptivo	España	Medes	https://medes.com/publication/140874
13	Leal et al.	2020	Gynecology and Obstetrics	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Brasil	Wiley Online Library	https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijgo.13067
14	Grzesiak et al.	2018	Oxid. Med. Cell. Longev.	Prospectivo multicéntrico	Polonia	Hindawi	https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/3919106/
15	Salazar et al.	2018	Rev Colomb Obst Gin	Revisión sistemática	Colombia	Google académico	https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/3086
16	Van Winden et al.	2020	BJOG	Estudio controlado aleatorizado	Holanda	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124520/
17	Ali et al.	2019	Int J Gynaecol Obstet	Metaanálisis	Egipto	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784056/
18	Doret et al.	2016	J Gynecol Obstet Biol Reprod	Revisión sistemática	Francia	Elsevier	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029463/
19	Pinto et al.	2018	JAMA Netw Open	Cohortes	Francia	JAMA network	https://jamanetwork.com/journals/jama-networkopen/fullarticle/2703133
20	Berger et al.	2019	Thieme	Guías de práctica clínica	Alemania	Pubmed	https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0903-2735
21	Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal	2019	Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal	Guías de práctica clínica	Colombia	Google académico	http://korialgroup.com/wp-content/uploads/2019/07/Consenso-Atosiban-pa-ra-la-prevencion-de-Parto-pretermino.pdf
22	Di Renzo et al.	2017	J Matern Fetal Neonatal Med	Guías de práctica clínica	Italia	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28482713/
23	Nazifovic et al.	2018	BMC Pregnancy Childbirth	Prospectivo multicéntrico	Austria	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445929/
24	Younger et al.	2017	Semin Perinatol	Revisión teórica	EUA	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191291/
25	Van Vliet et al.	2016	Lancet	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Holanda	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944026/
26	Nijman et al.	2019	BJOG	Análisis económico	Holanda	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666783/
27	Yu et al.	2020	Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	Casos y controles	China	Elsevier	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455920301649
28	Sentilhes et al.	2017	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	Guías de práctica clínica	Francia	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068594/
29	Nijman et al.	2018	Ultrasound in Obstetrics & Gynecology	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Holanda	Wiley Online Library	https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.17512
30	Lamont et al.	2016	Expert Opin Drug Saf	Revisión sistemática	Reino Unido	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159501/

31	Rath y Kehl	2018	Geburtshilfe Frauenheilkd	Revisión teórica	Alemania	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655648/
32	Verdumen et al.	2017	J Matern Fetal Neonatal Med	Revisión sistemática	Holanda	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27756155/
33	Care et al.	2019	BJOG	Evaluación de guías	Reino Unido	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30461172/
34	De la Luna	2016	Ginecología y Obstetricia de México	Longitudinal prospectivo	México	Medigraphic	www.ginecologiyobstetricia.org.mx
35	Saade et al.	2020	Am J Perinatol	Ensayo clínico controlado aleatorizado	EUA	Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380566/

Fuente: Datos obtenidos de los artículos incluidos en la revisión
Elaborado por autores

Tabla 2. Artículos según año de publicación

Año de publicación	n	%
2016	4	11,4
2017	9	25,7
2018	9	25,7
2019	7	20,0
2020	6	17,2
Total	35	100,0

Fuente: Datos obtenidos de los artículos incluidos en la revisión
Elaborado por autores

Tabla 3. Diseño de los artículos

Diseño	n	%
Análisis económico	1	2,9
Casos y controles	4	11,4
Cohortes	1	2,9
Descriptivo Transversal	4	11,4
Ensayo clínico controlado aleatorizado	5	14,2
Evaluación de guías	1	2,9
Guías de práctica clínica	4	11,4
Longitudinal prospectivo	1	2,9
Metaanálisis	2	5,7
Observacional Descriptivo	2	5,7
Prospectivo multicéntrico	2	5,7
Revisión sistemática	4	11,4
Revisión teórica	4	11,4
Total	35	100,0

Fuente: Datos obtenidos de los artículos incluidos en la revisión
Elaborado por autores

Tabla 4. País de publicación de los artículos

País de publicación	n	%
Alemania	2	5,7
Austria	1	2,9
Brasil	1	2,9
China	1	2,9
Colombia	2	5,7
Cuba	1	2,9
Ecuador	2	5,7
Egipto	1	2,9
España	2	5,7
EUA	3	8,5
Francia	3	8,5
Holanda	5	14,3
Italia	1	2,9
México	3	8,5
Paraguay	1	2,9
Perú	2	5,7
Polonia	1	2,9
Reino Unido	2	5,7
Venezuela	1	2,9
Total	35	100,0

Fuente: Datos obtenidos de los artículos incluidos en la revisión
Elaborado por autores

Tabla 5. Resultados según buscador

Buscador	n	%
Dialnet	1	2,9
Elsevier	2	5,7
Google académico	4	11,4
Hindawi	1	2,9
Infomed	1	2,9
JAMA network	1	2,9
Medes	1	2,9
Medigraphic	3	8,6
Pubmed	15	42,9
ResearchGate	1	2,9
Scielo	2	5,7
ScienceDirect	1	2,6
Wiley Online Library	2	5,7
Total	35	100,0

Fuente: Datos obtenidos de los artículos incluidos en la revisión
Elaborado por autores

Tabla 6. Resultados comparativos entre atosiban y nifedipino

	Atosiban	Nifedipino
Efecto tocolítico	Fármaco de primera línea para el tratamiento del parto pretérmino ²¹⁻²⁴ . Ventajas sobre otros tocolíticos en el retraso del nacimiento, en gestaciones con riesgo de parto pretérmino, especialmente si tiene más de 28 semanas ²⁷ .	Efectividad similar a atosiban en la detención del parto por 48 horas y por hasta 7 días ^{16-20,25,26,28} .
Efectos adversos maternos	Menor asociación con la aparición de efectos adversos maternos ^{17,24,30} .	Efectos adversos dependientes de la dosis, como rubor, cefalea, vértigo, taquicardia e hipotensión ³¹ .
Efectos adversos neonatales	Similar a nifedipino en la presencia de efectos adversos neonatales ^{16-20,25,26,28} .	Reducción modesta de la necesidad de ingreso en neonatología. No diferencias significativas con atosiban ^{18,19,28} .
Desventajas	Costo elevado y la necesidad de administración por vía intravenosa ^{30,31} .	Puede asociarse con efectos adversos maternos, relacionados con la vasodilatación sistémica ^{16-20,25,26,28} .
Ventajas	Único medicamento aprobado para este fin ³¹ .	Barato y de fácil aplicación. Menor costo que atosiban ³¹ .

Fuente: Datos obtenidos de los artículos incluidos en la revisión
Elaborado por autores

Resultados

Nifedipino o atosibán

De acuerdo al metaanálisis realizado por Ali et al.,¹⁷ no existen diferencias significativas en cuanto a la prolongación del embarazo entre atosiban y nifedipino a las 48 horas, ni a los 7 días, por tanto consideran que su efectividad como tocolíticos es similar; sin embargo, determinaron que atosiban se relaciona con menor cantidad de efectos adversos maternos como cefalea, palpitaciones, taquicardia, hipotensión, vómitos y náuseas.

En otro trabajo, Doret y Kayem¹⁸ determinaron que no hay diferencia entre nifedipino y atosiban con respecto al pronóstico neonatal, excepto una modesta reducción en la transferencia de la terapia intensiva neonatal con nifedipino. Atosiban y nifedipino son equivalentes a prolongar el embarazo durante más de 48 horas y durante 7 días; pero en mujeres con trabajo de parto prematuro espontáneo sin rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), nifedipino reduciría los partos pretérminos e incrementaría la duración del embarazo, sin mejorar el pronóstico neonatal. Los efectos adversos cardiovasculares maternos aumentan moderadamente con nifedipino en comparación con atosiban, sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Con respecto a sus beneficios sobre la prolongación del embarazo y la buena tolerancia materna, atosiban y nifedipino pueden usarse para la tocolisis en el trabajo de parto prematuro espontáneo sin RPMO, tanto en embarazos únicos como múltiples.

Por su parte Pinto y sus colaboradores¹⁹ en un estudio de cohortes en el que se incluyeron 1127 mujeres con riesgo de parto pretérmino, compararon el efecto de nifedipino y atosiban en la incidencia de muerte fetal y hemorragia intraventricular en los neonatos prematuros y, concluyeron que el uso de cualquiera de estos fármacos reduce la incidencia de estas complicaciones y, que no hubo diferencias significativas entre ambos en cuanto a la presencia de estas.

Para Berger y sus colaboradores²⁰ tampoco existen diferencias significativas entre atosiban y nifedipino en su efecto tocolítico, por lo que la selección debería ajustarse a las particularidades de cada caso; sin embargo, en un trabajo realizado

por Routi et al.,¹¹ se menciona que aunque se han informado niveles de eficacia similares entre nifedipino y atosiban en estudios comparativos directos e indirectos, se acepta que el bloqueador de los canales de calcio (nifedipino) se asocia con mayores efectos adversos maternos (incluida la hipotensión grave); a pesar de lo cual se prefiere en algunos contextos, debido a su mayor accesibilidad y fácil utilización.

De acuerdo a la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal²¹ y a las recomendaciones de la Asociación Europea de Medicina Perinatal según Di Renzo y sus colaboradores²² y Nazifovic y sus colaboradores²³, el fármaco de primera línea para el tratamiento del parto pretérmino es atosiban, que si bien se reconoce que tiene efecto similar al de nifedipino, sus efectos adversos son menores para la madre, aunque su costo es mayor.

En consecuencia, la ausencia de efecto sistémico en la madre y el feto, así como los efectos secundarios peligrosos para la madre y el recién nacido prematuro, distinguen a los antagonistas de los receptores de oxitocina como el atosiban de otros fármacos tocolíticos²⁴. Este hecho determina su ventaja sobre otros agentes tocolíticos y sugiere su uso como fármaco de primera línea. Su seguridad para la madre y el feto permite utilizar este tipo de tocolíticos en la etapa ambulatoria y durante el traslado a unidades obstétricas capaces de realizar cuidados intensivos de recién nacidos²².

En el ensayo clínico aleatorizado APOSTEL III, realizado por Van Vliet y sus colaboradores²⁵ y con seguimiento por Van Widen y sus colaboradores¹⁶ que incluyeron 503 mujeres con parto pretérmino, observaron que no hubo diferencias significativas en la efectividad de atosiban o nifedipino. Se realizó un seguimiento por cinco años después del nacimiento y, se determinó que el resultado neonatal no difirió entre ambos grupos de estudio, excepto en una mayor incidencia de intubación orotraqueal en el grupo que recibió atosiban, aunque sin significación estadística. Por lo tanto, los autores mencionados concluyeron que los resultados en el neurodesarrollo de los neonatos y el estado de salud fueron similares en ambos grupos de estudio; pero afirman que ninguno de los dos medicamentos debería

ser utilizado como tocolítico de primera línea en mujeres con amenaza de parto pretérmino.

En una investigación secundaria a este ensayo clínico, Nijman y sus colaboradores²⁶ observaron que en los nacidos antes de las 32 semanas de gestación, el uso de tocolíticos se asoció con una elevada incidencia de lesión cerebral; sin embargo no hubo diferencias significativas entre atosiban y nifedipino.

En otro trabajo, realizado por Yu y sus colaboradores²⁷ en el que se comparó la efectividad de atosiban con otros tocolíticos de uso tradicional, incluido nifedipino, se observó que entre las que se utilizó atosiban, fue muy baja la necesidad de utilizar otras drogas tocolíticas; además, en las mujeres con edad gestacional baja (<28 semanas), no se establecieron diferencias significativas entre los resultados de atosiban y el resto de los tocolíticos, mientras que en los embarazos de más de 28 semanas se obtuvo mayor eficacia en la prolongación del embarazo en el grupo de atosiban. Por estos motivos, en la investigación mencionada se considera que atosiban tiene ventajas sobre otros tocolíticos en el retraso del nacimiento, en gestaciones con riesgo de parto pretérmino, especialmente si tiene más de 28 semanas.

Adicionalmente, Senthiles y sus colaboradores²⁸ mencionan que el pronóstico neonatal no difiere entre nifedipino y atosiban, excepto que con el uso de nifedipino se describe una reducción modesta de la necesidad de ingreso en neonatología. Ambos medicamentos tienen una efectividad similar en la detención del parto por 48 horas y por hasta 7 días, pero en los casos de riesgo de parto pretérmino, sin RPMO, nifedipino parece tener mayor éxito, evitando el nacimiento antes de las 37 semanas, aunque esto no se asocia con ningún tipo de beneficio neonatal.

Además, se observó que el grado de tolerancia materna a los efectos adversos de la tocolisis es mayor cuando se usa atosiban, en comparación con nifedipino y otros tocolíticos, con los que los efectos cardiovasculares parecen ser más frecuentes. Ambos medicamentos han demostrado eficacia similar en embarazos múltiples y únicos. En ambos casos, no se recomienda su uso extendido (más de 48 horas). Nifedipino tiene como ventaja que puede administrarse por vía oral y

que su costo es menor que atosiban^{28,29}.

De forma similar, Lamont y sus colaboradores³⁰ establecen que los tocolíticos de primera línea son atosiban o nifedipino. La evidencia para respaldar el uso de atosiban es superior que la que respalda el uso de nifedipino; sin embargo; a pesar de que su eficacia es similar, atosiban reporta una menor asociación con la aparición de efectos adversos maternos, de forma similar al placebo; por lo que se considera más seguro; pero al ser su costo superior, en algunos contextos se utiliza menos que nifedipino.

Adicionalmente, autores como Rath y Kehl³¹ mencionan que la utilidad de atosiban es comparable a la otros tocolíticos como nifedipino y, tiene la ventaja de ser el único medicamento aprobado para este fin, aunque no en los Estados Unidos, sino en Europa. Su mayor ventaja es que se asocia con una baja incidencia de efectos secundarios maternos y, está particularmente indicado en pacientes en las que no debe usarse nifedipino o indometacina, o en los casos de enfermedad cardiovascular o metabólica preexistente en la madre. A pesar de estas ventajas, atosiban también presenta desventajas, que se relacionan con su costo elevado y la necesidad de administración por vía intravenosa.

En cuanto a nifedipino, estos investigadores mencionan que, aunque es ampliamente utilizado, no está aprobado su uso como tocolítico y se asocia con numerosos efectos adversos dependientes de la dosis, como rubor, cefalea, vértigo, taquicardia e hipotensión. La tasa de efectos adversos maternos graves es del 0,9% y es significativamente mayor en comparación con atosiban; la tasa de interrupción del tratamiento como resultado de una hipotensión marcada es < 0,5%. Entre sus ventajas mencionan que es barato y de fácil aplicación, con un efecto tocolítico poderoso, similar a atosiban y, aunque no está aprobado para este uso, es considerado como fármaco de primera línea por varias autoridades sanitarias³¹. En la tabla 6 se establece una comparación entre ambos fármacos

Discusión

En caso de amenaza de parto pretérmino entre las 24 y 34 semanas de gestación, la terapia tocolí-

tica a corto plazo se usa comúnmente en combinación con corticoides. El objetivo es posponer el parto durante al menos 48 horas, con el fin de ganar tiempo para transferir a las mujeres a un centro con instalaciones de cuidados intensivos neonatales y administrar y esperar el efecto beneficioso máximo de los corticoides con el uso de cualquiera de los tocolíticos del estudio, considerando que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los resultados. El agente tocolítico de primera elección sigue siendo un tema de debate y varía considerablemente en diferentes partes del mundo³².

Los agentes tocolíticos actualmente disponibles para su uso en el tratamiento del riesgo de parto pre término difieren con respecto a su base de evidencia, para la seguridad, eficacia y costo. Solamente los fármacos antagonistas de los receptores de oxitocina, como atosiban fueron desarrollados para el manejo del riesgo de parto pre término como tocolítico, aunque inicialmente se utilizaron para tratar la dismenorrea³⁰.

En esta revisión se observó un consenso entre los autores consultados, considerando que en los resultados del uso de nifedipino o atosiban no existen diferencias significativas en el efecto tocolítico, ni en la prolongación del embarazo a las 48 horas y a los 7 días, lo que los hace útiles a los 2 para el manejo de pacientes en riesgo de parto prematuro; sin embargo también existe concordancia en las investigaciones consultadas sobre la superioridad del atosiban en la seguridad para la madre y el producto de la concepción, con bajo reporte de eventos adversos, comparables al uso de placebo^{17-20,24,25,27-29,31,33}.

En consecuencia, la evidencia sugiere que los resultados en tocólisis son similares para ambos medicamentos, que han demostrado que pueden prolongar el embarazo de forma similar, lo que es el propósito fundamental de la tocólisis: ganar tiempo para poder optimizar las condiciones maternas y fetales para el parto pretérmino, administrar corticoides prenatales para la maduración pulmonar y, en caso necesario, trasladar a la gestante a un centro especializado para atender su parto prematuro, lo cual los hace útiles a los 2 para su uso en la práctica clínica de atención obstétrica, dependiendo de su disponibilidad y costo en el medio, especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Sin embargo, también se observó concordancia entre los investigadores consultados en cuanto a la preferencia de atosiban^{27,30}, debido a que es el único medicamento tocolítico que fue creado para este fin y, que es el único que ha sido aprobado en algunos países europeos para este uso. Atosiban es un antagonista competitivo y reversible de los receptores de oxitocina que se ha demostrado que reduce la liberación de calcio intracitoplasmático y reduce la síntesis de prostaglandinas; sin embargo, en los Estados Unidos no se aprobó para su uso como tocolítico porque su eficacia y seguridad disminuyen cuando se utiliza en embarazos de menos de 28 semanas; además existen algunas desventajas asociadas con atosiban, como la afinidad mixta entre los receptores de oxitocina y los receptores de vasopresina, lo que limita la administración por vía parenteral y varía la biodisponibilidad²⁴.

También De la Luna, et al.,³⁴ coinciden con los hallazgos de esta investigación en cuanto a la efectividad de atosiban y su baja frecuencia de efectos secundarios maternos; reportando que la prolongación del embarazo hasta siete días después de su uso es significativamente superior con atosiban en comparación con otros tocolíticos. Adicionalmente, Saade et al.,³⁵ describen que a pesar de las limitaciones para realizar ensayos clínicos con atosiban, se ha podido demostrar su efectividad y seguridad frente a placebo o atosiban como agente tocolítico.

A pesar de esto, Greziack y sus colaboradores¹⁴ determinaron que el tratamiento con atosiban se asocia con una elevación de los marcadores de estrés oxidativo después de una administración de 48h. Este efecto puede reducir su potencia como agente tocolítico y, por lo tanto, debería considerarse con respecto a su uso clínico, especialmente debido a su conexión con la aparición de un parto prematuro.

Por otra parte, algunos de las investigaciones existentes muestran su preferencia al uso de nifedipino como tocolítico^{20,28,33} debido a que ambos medicamentos tienen una efectividad similar en la detención del parto por 48 horas y por hasta 7 días, en los casos de riesgo de parto pretérmino, sin RPMO, nifedipino parece tener mayor éxito evitando el nacimiento antes de las 37 semanas, aunque esto no se asocia con ningún tipo de beneficio neonatal.

Estos hallazgos pueden sustentarse en las recomendaciones de las guías de países como Australia y Canadá^{36,37} que establecen la decisión de utilización de la tocólisis para el tratamiento del parto pretérmino, la terapia de primera línea debería ser el un medicamento bloqueador de los canales de calcio, que provoca relajación del músculo liso y es el nifedipino, el mismo que debe ser utilizado durante un máximo de 48 horas, ya que la evidencia indica que el tratamiento de mantenimiento no previene el parto prematuro ni mejora los resultados maternos o infantiles.

Los bloqueadores de los canales de calcio actúan específicamente sobre los canales de calcio de tipo T al inhibir la entrada de calcio en el músculo liso uterino. La falta de calcio libre afecta directamente la capacidad de activación de calcio-calmodulina de las quinasas de cadena ligera de miosina. El medicamento más común de esta clase es el nifedipino. Las dos vías disponibles para este medicamento son la oral y la sublingual. La literatura reciente ha demostrado que la nifedipino sublingual tiene un efecto tocolítico más rápido, logra una tocólisis más rápida¹³.

Los riesgos maternos incluyen, entre otros, cefalea intensa, mareos, náuseas e hipotensión. Los estudios no han demostrado riesgos fetales con el uso de nifedipino como tocolítico. Si existen antecedentes de hipotensión o afecciones cardíacas, el uso de nifedipino debería evitarse; a pesar de esto, la literatura reciente ha sugerido que nifedipino es el mejor agente tocolítico debido a mejores resultados neonatales y menos efectos secundarios.

En consecuencia, la evidencia indica que en caso de ser necesaria la tocólisis, pueden utilizarse tanto nifedipino como atosiban, con resultados similares en cuanto a prolongación del embarazo, el cual es el objetivo principal de esta estrategia terapéutica; sin embargo, también se observó que atosiban parece estar asociado con menor frecuencia de eventos adversos maternos y fetales; lo que lo convierte en el tratamiento de elección recomendado en varias de las investigaciones consultadas, en las que se señala como limitante a su uso, la falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados para determinar su utilidad y, su costo, que es elevado en comparación con nifedipino.

Esta revisión tuvo entre sus limitaciones que no abundan los estudios aleatorizados controlados, que aporten evidencia robusta sobre las ventajas y desventajas de atosiban frente a nifedipino en el tratamiento tocolítico. Además, al ser una revisión teórica, no se realizó un análisis cuantitativo de la evidencia disponible (metaanálisis), lo que sería importante para investigaciones posteriores.

Conclusiones

La literatura académica disponible, parece coincidir en que la efectividad de atosiban y nifedipino como agentes tocolíticos es similar. Con ambos medicamentos se consigue prolongar el embarazo con riesgo de parto pre término, que es el propósito fundamental de la tocólisis. Se describe un mejor perfil de seguridad para atosiban, con menor asociación a eventos adversos maternos y fetales; sin embargo, su elevado costo y la falta de estudios controlados aleatorizados, limitan su uso. Por otra parte, nifedipino se considera un medicamento útil para el tratamiento del parto prematuro, de menor costo y fácil administración; aunque se describen eventos adversos maternos importantes, parece ser el medicamento de elección cuando hay riesgo de parto pre término con ruptura prematura de membrana ovulares.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

El protocolo de investigación, la recolección de datos, análisis, valoración e interpretación de los mismos, discusión, redacción y la aprobación del manuscrito final fueron realizados en su totalidad por los autores.

Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento externo.

Disponibilidad de datos

Los datos disponibles mediante el autor de correspondencia.

Referencias

1. Pacheco M. Infección de vías urinarias en mujeres con amenaza de parto pretermino en el hospital de especialidades Dr. Abel Gilbert Ponton de Guayaquil en el periodo 2013. RECIMUNDO [Internet]. 2019;3(1):89–93. Available from: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/420>
2. Espinosa I, Cairo V, Silverio M, Benavides M. Epidemiología del parto pretérmino espontáneo. Acta Médica del Cent [Internet]. 2019;13(3):56–62. Available from: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1080>
3. Reyes-Hernández J, López-Navarrete KL, Reyes-Hernández GE. Revista Médico-Científica de la Secretaría de Salud Jalisco La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. Salud Jalisco. 2020 Mar 10;7(1):179-86.
4. Huertas Tacchino E. Parto pretérmino: causas y medidas de prevención. Rev Peru Ginecol y Obstet. 2018 Sep 28;64(3):399- 404.
5. Escobar B, Gordillo L, Martínez H. Factores de riesgo asociados a parto pretérmino en un hospital de segundo nivel de atención. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2017;55(4):424-8.
6. Coffre J. Factores maternos que inciden en amenaza de parto pretérmino en adolescentes gestantes del cantón San Jacinto de Yaguachi. Enfermería Investig [Internet]. 2018 Jun 2 [cited 2021 May 18];3(2):79-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.29033/ei.v3n2.2018.05>
7. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaidis KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data [Internet]. Vol. 49, Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [cited 2021 May 18]. p. 322–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27997053/>
8. Castro EC. Perfil clínico de gestantes con amenaza de parto pretérmino que concluyen en parto pretérmino. Rev Peru Investig Matern Perinat [Internet]. 2017 Dec 15 [cited 2021 May 18];6(2):18–21. Available from: <https://doi.org/10.33421/inmp.201792>
9. Fischer N. Impacto de factores maternos en la amenaza de parto pretérmino: niveles de 25-hidroxivitamina d, progesterona y estrés durante el tercer trimestre de la gestación e índice de masa corporal pregestacional. 2017 [cited 2021 May 18]; Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=181567&info=resumen&idioma=SPA>
10. Oliveros-Cubillan A, Reyna-Villasmil E, Santos-Bolívar J, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Fernández-Ramírez A. Tocolisis con sulfato de magnesio o clorhidrato de isoxuprina en amenaza de parto pretérmino. Perinatol y Reprod Humana. 2017 Sep 1;31(3):107-12.
11. Ruoti M. Tocolitics in premature labor. An la Fac Ciencias Médicas [Internet]. 2020 Dec 30 [cited 2021 May 18];53(3):115–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.18004/anales/2020.053.03.115>
12. Palacio M, Murillo C, Rueda C, Bermejo R. Estudio observacional: Seguridad de Nife-Par® en amenaza de parto pretérmino. Progresos Obstet y Ginecol [Internet]. 2018;61(5):465–70. Available from: <https://medes.com/publication/140874>
13. Leal-Júnior CC, Amorim MMR, Souza GFA, Lima AKS, Souza ASR. Effectiveness of an oral versus sublingual loading dose of nifedipine for tocolysis. Int J Gynecol Obstet [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 May 18];148(3):310–5. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13067>
14. Grzesiak M, Gaj Z, Kocyłowski R, Suliburska J, Oszukowski P, Horzelski W, et al. Oxidative stress in women treated with atosiban for impending preterm birth. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018.
15. Salazar-Castelblanco L, Restrepo-Jiménez P, Lasalvia P, Hernández-Tarapués F, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Atosiban efficacy and safety in pregnant women with threatened preterm delivery: Systematic review of the literature with network meta-analysis [Internet]. Vol. 69, Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Federacion Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG); 2018 [cited 2021 May 18]. p. 270–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3086>
16. Van Winden TMS, Klumper J, Kleinrouweler CE, Tichelaar MA, Naaktgeboren CA, Nijman TA, et al. Effects of tocolysis with nifedipine or atosiban on child outcome: follow-up of the APOSTEL

- III trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 18];127(9):1129–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124520/>
17. Ali AA, Sayed AK, El Sherif L, Loutfi GO, Ahmed AMM, Mohamed HB, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor [Internet]. Vol. 145, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. John Wiley and Sons Ltd.; 2019 [cited 2021 May 19]. p. 139–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784056/>
 18. Doret M, Kayem G. Tocolysis for preterm labor without premature preterm rupture of membranes. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 May 19];45(10):1374–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029463/>
 19. Pinto G, Houivet E, Marchand-Martin L, Kayem G, Sentilhes L, Ancel PY, et al. Association of Intraventricular Hemorrhage and Death With Tocolytic Exposure in Preterm Infants. *JAMA Netw open* [Internet]. 2018 Sep 7 [cited 2021 May 19];1(5):e182355. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 20. Berger R, Abele H, Bahlmann F, Bedei I, Doubek K, Felderhoff-Müser U, et al. Prevention and Therapy of Preterm Birth Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) - Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Etiology, Prediction, Primary and Secondary Prevention of Preterm Birth. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 19];79(8):800–12. Available from: </pmc/articles/PMC6690739/>
 21. Federación Colombiana de Asociaciones de perinatología y Medicina Materno Fetal. Uso de atosiban en el parto pretérmino [Internet]. 2019. Available from: <http://korialgroup.com/wp-content/uploads/2019/07/Consenso-Atosiban-para-la-prevencion-de-Parto-pretérmino.pdf>
 22. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2017 Sep 2 [cited 2021 May 19];30(17):2011–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28482713/>
 23. Nazifovic E, Husslein H, Lakovschek I, Heinzl F, Wenzel-Schwarz E, Klaritsch P, et al. Differences between evidence-based recommendations and actual clinical practice regarding tocolysis: A prospective multicenter registry study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2018 Nov 16 [cited 2021 May 19];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445929/>
 24. Younger JD, Reitman E, Gallos G. Tocolysis: Present and future treatment options [Internet]. Vol. 41, *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders; 2017 [cited 2021 May 19]. p. 493–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191291/>
 25. Van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 May 21 [cited 2021 May 19];387(10033):2117–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944026/>
 26. Nijman TAJ, Goedhart MM, Naaktgeboren CN, de Haan TR, Vijlbrief DC, Mol BW, et al. Effect of nifedipine and atosiban on perinatal brain injury: secondary analysis of the APOSTEL-III trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 May 19];51(6):806–12. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.17512>
 27. Yu Y, Yang Z, Wu L, Zhu Y, Guo F. Effectiveness and safety of atosiban versus conventional treatment in the management of preterm labor. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Sep 1;59(5):682–5.
 28. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) [Internet]. Vol. 210, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd; 2017 [cited 2021 May 19]. p. 217–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068594/>
 29. Nijman TAJ, van Baaren GJ, van Vliet EOG, Kok M, Gyselaers W, Porath MM, et al. Cost effectiveness of nifedipine compared with atosiban in the treatment of threatened preterm birth (APOSTEL III trial). *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 May 19];126(7):875–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666783/>
 30. Lamont CD, Jørgensen JS, Lamont RF. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm

- labour [Internet]. Vol. 15, Expert Opinion on Drug Safety. Taylor and Francis Ltd; 2016 [cited 2021 May 19]. p. 1163–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159501/>
31. Rath W, Kehl S. Acute Tocolysis - A Critical Analysis of Evidence-Based Data. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2018 [cited 2021 May 19];78(12):1245–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655648/>
 32. Verdurmen KMJ, Hulsenboom ADJ, van Laar JOEH, Oei SG. Effect of tocolytic drugs on fetal heart rate variability: a systematic review [Internet]. Vol. 30, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd; 2017 [cited 2021 May 20]. p. 2387–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27756155/>
 33. Care A, Ingleby L, Alfirevic Z, Sharp A. The influence of the introduction of national guidelines on preterm birth prevention practice: UK experience. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 May 19];126(6):763–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30461172/>
 34. De la Luna O. Parto pretérmino: eficacia y seguridad con tres esquemas de tratamiento. *Ginecol Obs Mex* [Internet]. 2016 Jul 15 [cited 2021 May 19];84(7):440–8. Available from: www.ginecologiyobstetricia.org.mx
 35. Saade G, Shennan A, Beach KJ, Hadar E, Parilla B V., Snidow J, et al. Randomized Trials of Retosiban Versus Placebo or Atosiban in Spontaneous Preterm Labor. *Am J Perinatol* [Internet]. 2020 May 7 [cited 2021 May 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380566/>