



EFICACIA Y SEGURIDAD DE ATOSIBAN EN MUJERES GESTANTES CON DIAGNÓSTICO DE AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA CON METAANÁLISIS EN RED

Atosiban efficacy and safety in pregnant women with threatened preterm delivery: systematic review of the literature with network meta-analysis

Lina Salazar-Castelblanco, MD¹; Paula Restrepo-Jiménez, MD²;
Pieralessandro Lasalvia, MD¹; Fabián Hernández-Tarapués,
Camilo Castañeda-Cardona, MD³; Diego Rosselli, MD⁴

Recibido: noviembre 3/17 – Aceptado: noviembre 20/18

RESUMEN

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de atosiban en gestantes con amenaza de parto pretérmino comparado con nifedipino, indometacina, terbutalina, fenoterol y placebo.

Materiales y métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura en ocho bases de datos electrónicas (Medline, Central, Embase, entre otras), mediante términos de búsqueda libres y estandarizados. Los desenlaces evaluados incluyeron tiempo de retardo del parto, mortalidad neonatal, proporción de eventos adversos maternos y proporción de complicaciones neonatales. Se evaluó la calidad de la evidencia por estudio y para el cuerpo de evidencia, y se sintetizó la información mediante

metaanálisis, cuando fue posible; de lo contrario, se resumió de forma narrativa.

Resultados: se incluyeron once estudios. Atosiban no mostró diferencias estadísticamente significativas en retardo del parto contra otros uteroinhibidores. Mostró menor mortalidad neonatal que la indometacina (RR = 0,21; IC 95 %: 0,05 a 0,92), y menor proporción de eventos adversos maternos totales que el fenoterol (RR = 0,16; IC 95 %: 0,08 a 0,31), el nifedipino (RR = 0,48; IC 95 %: 0,3 a 0,78) y la terbutalina (RR = 0,44; IC 95 %: 0,28 a 0,71).

Conclusiones: atosiban tiene una eficacia similar para retardar el parto ante la amenaza de un parto pretérmino con otros comparadores (certeza moderada), con ventajas frente a indometacina en mortalidad neonatal (certeza baja) y frente a fenoterol, nifedipino y terbutalina en eventos adversos maternos (certeza moderada).

Palabras clave: trabajo de parto prematuro, metaanálisis, nifedipino, indometacina, terbutalina, fenoterol, placebo, reacciones adversas relacionadas con medicamentos.

¹ Asistente de investigación, NeuroEconomix, Bogotá (Colombia).

² Facultad de medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá (Colombia).

³ Gerente de Proyectos, NeuroEconomix, Bogotá (Colombia).

⁴ Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá (Colombia).
diego.rosselli@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To assess the efficacy and safety of atosiban in pregnant women with risk of preterm delivery as compared to nifedipine, indomethacin, terbutaline, fenoterol and placebo.

Materials and methods: A systematic literature review was carried out in eight electronic databases, including Medline, Central, and Embase, using free and standardized search terms. Outcomes assessment included time delay until delivery, neonatal mortality, ratio of adverse maternal events, and ratio of neonatal complications. The quality of the evidence was evaluated per study and for the body of evidence and, whenever feasible, the information was synthesized into a meta-analysis. Alternatively, a narrative summary was presented.

Results: Eleven studies were included. Atosiban did not show any statistically significant differences in terms of delaying delivery versus other uterine contraction inhibitors. The neonatal mortality was lower compared to indomethacin (RR = 0.21; 95% CI: 0.05 to 0.92), and the percentage of total maternal adverse events was lower compared to fenoterol (RR = 0.16; 95% CI: 0.08 to 0.31), nifedipine (RR = 0.48; 95% CI: 0.3 to 0.78), and terbutaline (RR = 0.44; 95% CI: 0.28 to 0.71).

Conclusions: Atosiban has similar efficacy for delivery delay in patients with risk of preterm delivery as compared to other agents (moderate certainty), showing some advantages regarding neonatal mortality (low certainty) versus indomethacin, and compared to fenoterol, nifedipine and terbutaline in terms of maternal adverse events (moderate certainty).

Keywords: preterm labor, meta-analysis, nifedipine, indomethacin, terbutaline, fenoterol, placebos, and medication-associated adverse reactions.

INTRODUCCIÓN

La amenaza de parto pretérmino se define como el inicio del trabajo de parto que genera cambios en el cuello uterino, los cuales permiten el descenso y nacimiento del producto de la gestación antes de la

semana 38 (1). El parto pretérmino, definido como el nacimiento entre las semanas 20 y 37 y 6 días de gestación, es la mayor causa de morbilidad neonatal (2). Se estima que ocurren anualmente cerca de 15 millones de partos pretérmino alrededor del mundo, lo que corresponde al 11,1 % de todos los nacimientos (3). Un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) encontró que la proporción de partos pretérmino en Sudamérica y Latinoamérica es del 8,1 y 7,9 %, respectivamente, frente a la cantidad de partos totales registrados en cada región (4). En Colombia, según las cifras del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), los partos prematuros representaron el 20,1 % de los nacimientos en 2016 (5).

Entre los factores de riesgo que se han asociado al parto pretérmino se encuentran: los maternos como la edad materna (menor a 18 o mayor a 40 años), el bajo nivel socioeconómico, tabaquismo, el consumo de sustancias psicoactivas o alcohol, actividad física excesiva, estrés y desnutrición, alteraciones uterinas, infecciones, el antecedente de parto pretérmino, ruptura de membranas, gestación múltiple, sangrados de primer y segundo trimestre, las causas fetales, y la placentación anormal (1, 6).

Se ha estimado que el 28 % de las muertes fetales que ocurren anualmente se deben al parto pretérmino (7). La morbilidad y mortalidad neonatal están inversamente relacionadas con la edad gestacional al nacimiento: el 99 % de la morbilidad asociada al parto pretérmino ocurre antes de la semana 34 (2). El 80 % de los bebés nacidos en la semana 24 mueren, mientras que el 90 % de los bebés nacidos en la semana 30 de gestación sobreviven. Se ha demostrado que los bebés nacidos a las semanas 22, 24 y 26 de gestación tienen tasas de mortalidad, de 54, 21 y 2 % respectivamente, con tasas de sobrevivencia sin morbilidad al año mayores de 0,02, 14,1 y 45,9 % (8). Esto implica que la prolongación del embarazo aumenta en cualquier caso la probabilidad de supervivencia del neonato.

Los neonatos prematuros presentan mayor proporción de alteraciones del neurodesarrollo (5),

de complicaciones respiratorias como asma y bronquitis (9), con consecuencias potenciales en costos físicos, psicológicos y económicos (10). Los impactos a largo plazo de los prematuros sobrevivientes son: deterioro visual—ceguera, miopía, retinopatía, hipermetropía— en un 25 %, deterioro auditivo en 5-10 %, enfermedad pulmonar crónica de la prematurez que genera dependencia del oxígeno en casa (40 %), enfermedad cardiovascular como incremento de presión arterial, reducción de función pulmonar, incremento de los índices de asma, falla en el crecimiento y ganancia de peso acelerada en la adolescencia. A nivel del neurodesarrollo, se encuentran los trastornos de ejecución de la marcha, retardo global del desarrollo y secuelas psiquiátricas y conductuales (desorden de hiperactividad y déficit de atención, aumento de trastorno de ansiedad y depresión) (10).

El diagnóstico de trabajo de parto pretérmino se basa en la presencia de contracciones uterinas regulares con modificaciones cervicales (11). Según la guía de atención de la Secretaría de Salud de Bogotá, el diagnóstico se hace en pacientes con embarazo entre las semanas 20 y 37 que presentan actividad uterina de por lo menos 4 contracciones en 20 minutos u 8 en 1 hora, con membranas íntegras y modificaciones a nivel cervical como borramiento del 80 % y dilatación de 2 cm (1).

El tratamiento del trabajo de parto pretérmino está indicado en pacientes con edad gestacional entre 20 y 37 semanas, con actividad uterina regular. Son contraindicaciones de tratamiento las pacientes que presenten ruptura de membranas, corioamnionitis, malformaciones congénitas y muerte fetal (1). El tratamiento del trabajo de parto pretérmino se centra en la hidratación, ya que la hipovolemia puede asociarse con un aumento en la actividad uterina; sin embargo, se utilizan medicamentos tocolíticos para inhibir las contracciones uterinas con el fin de retrasar el trabajo de parto y lograr la maduración efectiva del feto (1, 2, 12). Existen diversas familias terapéuticas utilizadas como tocolíticos, entre las cuales se encuentran los agonistas β_2 , bloqueadores

de canales de calcio, antagonistas de receptores de oxitocina e inhibidores de ciclooxigenasa (13). La elección del agente tocolítico por utilizar se basa en las características de cada paciente, y el perfil de seguridad y efectividad de cada medicamento (14).

Atosiban es un tocolítico antagonista de los receptores de oxitocina aprobado en 2007 para demorar el nacimiento pretérmino inminente en mujeres embarazadas mayores de 18 años de edad, con 24 a 33 semanas completas de gestación, y frecuencia cardíaca fetal normal, que presentan amenaza de parto pretérmino por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), entidad regulatoria que da el registro sanitario para la comercialización de medicamentos en Colombia.

Al revisar los metaanálisis disponibles en la literatura, ninguno de los obtenidos mediante la búsqueda en las bases de datos evaluaba la totalidad de los desenlaces, ni las condiciones de interés para nuestro estudio tales como: edad gestacional de la madre al momento del parto, retardar el parto, proporción de mortalidad neonatal, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, proporción de eventos adversos maternos y de complicaciones neonatales. Dada la importancia del manejo del parto pretérmino para la disminución de complicaciones maternas y neonatales, este estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad y seguridad de atosiban comparado con nifedipino, indometacina, terbutalina, fenoterol y placebo para la prevención de parto pretérmino tomando en cuenta los resultados perinatales y maternos.

MATERIALES Y MÉTODOS

La pregunta final de investigación de este trabajo se encuentra en la tabla 1. Esta pregunta fue refinada mediante una consulta a expertos donde se definió la necesidad de limitar la edad gestacional a la indicada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (entre 24 y 33 semanas completas), y de no considerar el

Tabla 1.
Pregunta de evaluación en la estructura PICOT

P	Pacientes adultas con amenaza de parto pretérmino entre 24 y 33 semanas
I	Atosiban
C	Nifedipino, indometacina, terbutalina, fenoterol, placebo
O	<p>Efectividad</p> <p><i>Primarios</i></p> <p>Tiempo de retardo del parto mayor a 48 horas</p> <p>Tiempo de retardo del parto mayor a 7 días</p> <p><i>Secundario</i></p> <p>Edad gestacional al momento del parto</p> <p>Seguridad</p> <p><i>Primarios</i></p> <p>Proporción de mortalidad neonatal</p> <p>Proporción de eventos adversos maternos</p> <p><i>Secundarios</i></p> <p>Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido</p> <p>Hemorragia intraventricular</p> <p>Leucomalacia periventricular</p> <p>Proporción de complicaciones neonatales</p>
T	Según lo reportado en los estudios

sulfato de magnesio como comparador, como se había propuesto inicialmente.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

Tipo de estudios: ensayos clínicos aleatorizados fase III sin restricción por fecha de publicación, que tuvieran disponible el texto completo para ser evaluados en su totalidad al incluirlos en la revisión y el metaanálisis.

Tipo de población: estudios que hubieran incluido pacientes adultas gestantes con amenaza de parto pretérmino inminente, definida como contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración, y con una frecuencia mayor de 4 contracciones cada 30 minutos; dilatación del cuello uterino de 1 a 3 cm (0 a 3 cm para las nulíparas) y borrado > 50%; con edad gestacional de 24 a 33 semanas completas, y con frecuencia cardíaca fetal normal (110-160 lpm) según el panel de expertos y la guía colombiana de manejo de trabajo de parto pretérmino (1).

Tipo de intervención: la tecnología de interés fue atosiban y los comparadores nifedipino, indometacina, terbutalina, fenoterol y placebo.

Para la efectividad se consideraron como desenlaces primarios la ausencia de parto a las 48 horas y a los 7 días, y como resultados secundarios la diferencia en edad gestacional al momento del parto. Para la seguridad se consideraron como primarios la proporción de mortalidad neonatal y la proporción de eventos adversos maternos, y como secundarios, el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, la frecuencia de hemorragia intraventricular, la frecuencia de leucomalacia periventricular, y la proporción de complicaciones neonatales totales.

En caso de que los estudios no estuvieran disponibles en texto completo, es decir que fueran *posters* o *abstracts*, estos no fueron incluidos dado que no se contaba con la totalidad de la información sobre las características y los desenlaces de dichas referencias para poder ser incluidos en el análisis.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de la literatura a través de las siguientes bases de datos: Medline vía PubMed, EMBASE (Elsevier), Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (plataforma Wiley), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (plataforma Ovid), Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx), WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y ClinicalTrials.gov (anexo 1).

Los términos clave utilizados en la búsqueda fueron definidos a partir de la pregunta PICOT (tabla 1). Como primer paso se incluyeron los términos para definir la población y, posteriormente, los términos de búsqueda para las tecnologías de interés.

Los criterios para definir la población a manera de texto libre y vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) fueron: “Obstetric labor”, “Premature” [Mesh] y “Preterm birth”. Los términos para las tecnologías de salud de interés que fueron asociados a través del operador booleano *odds ratio* (OR) fueron: “Nifedipine”, “Terbutaline”, “Atosiban”, “Indomethacin”, “Fenoterol” y “placebo”. Finalmente, el grupo de términos de búsqueda que definían la población fue unido con los términos de las tecnologías de salud de interés mediante el operador booleano “AND”.

Los términos de búsqueda utilizados fueron ajustados de acuerdo con la plataforma de búsqueda de cada base de datos electrónica. No se utilizaron filtros en cuanto a la disponibilidad de texto (resumen), fecha de publicación, tipo de estudio, ni idioma (anexo 1).

Asimismo, se realizó una búsqueda manual en “bola de nieve” a partir de la lista de referencias de cada artículo seleccionado por los revisores en busca de otras publicaciones que cumplieran con los criterios de selección previamente planteados.

Tamización de referencias y selección de estudios

Previo al inicio del proceso se socializaron los criterios de selección de los artículos y se aclararon dudas respecto al proceso de selección. La tamización de referencias se realizó por dos investigadores (LS y PR) de manera independiente, sin conocer los resultados del otro revisor. Posteriormente, se compararon los artículos seleccionados por cada uno de los revisores, las dudas en cuanto a la selección de los artículos fueron resueltas mediante consenso entre los revisores, evaluando de nuevo título y resumen, y en caso de requerir más información se obtuvo el texto completo para finalmente tomar la decisión de incluir o no los artículos. En caso de desacuerdo, se recurrió a un tercer investigador (DR).

Evaluación de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de la evidencia y el riesgo de sesgos se realizó para cada artículo de manera paralela por dos investigadores (LS y PR). Los artículos escogidos fueron evaluados mediante la herramienta diseñada por la Colaboración Cochrane para detección de riesgo de sesgo (15). Esta herramienta evalúa el riesgo de que un estudio presente los siguientes sesgos: selección (se tuvo en cuenta la generación aleatoria y el ocultamiento de la asignación), ejecución (se evaluó el cegamiento de los participantes y el personal), detección (se valoró el riesgo de evaluación de los resultados), desgaste (se evaluó la presencia de datos incompletos) y reporte (se tuvo en cuenta si se presentó el reporte de datos de forma selectiva). Teniendo en cuenta los aspectos previamente mencionados se categorizó cada artículo en: alto riesgo de sesgo, bajo riesgo de sesgo o riesgo de sesgo no determinable. En caso de desacuerdo, se recurrió a un tercer investigador (DR).

Adicionalmente, para evaluar la calidad del conjunto de la evidencia encontrada para cada uno de los desenlaces se utilizó la herramienta desarrollada

por Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group (16), la cual evalúa: el número de estudios disponibles para cada desenlace, el diseño de los estudios, el riesgo de sesgo, la inconsistencia de los resultados, el carácter indirecto de los resultados, la imprecisión y otras consideraciones (gradiente dosis respuesta y sesgo de publicación). Para este se tuvieron en cuenta las consideraciones para evaluar metaanálisis en red (17). Las tablas de resumen de la evaluación de calidad se reportaron según el modelo propuesto para metaanálisis en red (17).

Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Para la extracción de datos se tuvieron en cuenta las publicaciones seleccionadas, así como los reportes publicados como apéndices y suplementos de los mismos en los casos en los que fuera necesario y estuvieran disponibles. De todas ellas se extrajo información sobre intervenciones, criterios de inclusión y exclusión del estudio primario, número de pacientes, edad, características clínicas, tipo de análisis, desenlaces evaluados, aprobación ética, lugar y financiación. Estos datos fueron organizados en una tabla de Excel® para todos los estudios. La extracción de datos se realizó buscando información reportada dentro de los análisis por intención de tratar. Si estaban disponibles, se consideró la información de los análisis de seguridad específicamente para eventos adversos. Se planeó extraer los siguientes datos para los brazos de cada uno de los estudios: número total de pacientes por cada brazo, número de pacientes analizados. Posterior a la extracción de los datos se realizó un control de calidad de la información obtenida cotejándola con los datos registrados en los estudios primarios. Para el análisis de eventos adverso se sumaron todos los eventos maternos reportados para cada uno de los estudios, tanto en el grupo de intervención como en el grupo control, y se realizó la comparación.

Análisis estadístico. Una vez obtenidos los estudios incluidos se valoró cuáles comparaciones eran

directas o cabeza a cabeza. En caso de que alguna comparación no presentara información directa, se evaluó la posibilidad de realizar comparaciones indirectas con metaanálisis en red. Para ello, en primer lugar, se identificó si existía una red de comparaciones que permitiera construir la comparación indirecta. En caso de existir, se verificaron las características de las poblaciones y los métodos de cada estudio para evaluar la transitividad dentro del conjunto de información encontrado. Cuando no fue posible, se realizó un reporte narrativo de los desenlaces a partir de la información reportada en los estudios primarios. De lo contrario, se llevó a cabo un metaanálisis en red utilizando la herramienta estadística R (*R Development Core Team*) en su versión 3.2.3 y el paquete de R netmeta en su versión 0.9-2, que utiliza un modelo de análisis frecuentista. Para cada estudio, en desenlaces categóricos, se extrajo la cantidad de eventos y de población, o la medida de comparación: razón de riesgo (RR), *hazard ratio* (HR), *odds ratio* (OR), con su respectiva medida de dispersión o intervalo de confianza para ser evaluada (15). Para los continuos, se extrajo el promedio de cada grupo con su medida de dispersión o su diferencia promedio con intervalo de confianza. No se consideraron *a priori* análisis de subgrupos.

Esta información se introdujo al programa estadístico mediante plantillas realizadas en Microsoft Excel. Una vez realizado el análisis se verificó la presencia de heterogeneidad estadística con I^2 categorizándola como se sugiere en el manual Cochrane (18): no significativa entre 0 y 40 %, moderada entre 30 y 60 %, sustancial entre 50 y 90 % y considerable entre 75 y 100 %. Adicionalmente, se realizó la prueba Q dentro y entre diseños para evaluar la heterogeneidad y la consistencia. Se verificó la consistencia del modelo comparando las relaciones directas disponibles con las estimaciones realizadas por el modelo. El modelo presenta estimación de todas las comparaciones posibles entre todos los desenlaces. Se reportaron los resultados mediante tablas de liga presentando resultados de estimadores del modelo y directos, adecuados según el

desenlace. Mediante una metodología frecuentista análoga al Surface Undercumulative Ranking Curve (SUCRA), utilizada en los modelos bayesianos, y disponible dentro del paquete netmeta, se calcularon las probabilidades de ser la mejor opción dentro de las utilizadas en el modelo.

Aspectos éticos. Al ser una revisión de literatura y un metaanálisis se considera una investigación sin riesgo. Según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 (19), las investigaciones sin riesgo se describen como “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

RESULTADOS

La búsqueda en las bases de datos arrojó un total de 5245 referencias, luego de eliminar duplicados se obtuvo un total de 4599 referencias. De estas, se seleccionaron 30 que cumplían criterios de inclusión según título y *abstract* para ser evaluadas en texto completo. Finalmente, se incluyeron 11 estudios (20-30), que corresponden a ensayos clínicos aleatorizados, para ser incluidos en los análisis cualitativo y cuantitativo. Las características de los estudios incluidos se encuentran en el anexo 2; la mayoría de estos consideraba únicamente dos brazos. Todos los estudios cumplían la edad gestacional de inclusión de alguna de las siguientes maneras: considerar todo el rango de interés, considerar parcialmente el rango de interés, considerar un rango más amplio, pero reportar información para el rango de interés. La mayoría de estudios incluyeron una población de mujeres jóvenes con promedios de edad entre 25 y 30 años. En la mayoría de los estudios se consideró la participación de embarazos únicos y gemelares. Los motivos de exclusión de referencias se presentan en el anexo 3. Se encontraron 4 registros de

clinicaltrials.gov sin resultados y una con reporte en *poster*, por lo que no se consideraron para los resultados. Otro estudio solo presentaba registro de haber sido retirado antes de iniciar el experimento. De los restantes, 9 estudios no representaban los criterios de inclusión de poblaciones (reportes de edades gestacionales fuera del rango considerado, dilatación cervical excesiva), y dos presentaban resultados de diversos comparadores de forma agregada (beta-agonistas en conjunto, medicamentos y reposo de forma conjunta). En la figura 1 se muestra el flujograma PRISMA de tamización de referencias.

Riesgo de sesgos

Se evaluaron los 11 ensayos clínicos controlados fase III (20-30). Se detectó alto riesgo de sesgos de desempeño y detección para 5 estudios (20, 21, 23, 24, 28) por ser abiertos. Para los demás estudios se encontró riesgo bajo o indeterminado de sesgo de selección, desempeño, detección, desgaste, reporte y otras fuentes de sesgo. Las tablas de resumen de riesgo de sesgo se encuentran en la figura 2.

Calidad de la evidencia

En el anexo 4 se presentan los perfiles de evidencia GRADE para los desenlaces importantes con las tablas de resumen de la evidencia, junto con la geometría de red.

Efectividad

Tiempo de retardo del parto mayor a 48 horas. No parto a las 48 horas: para este desenlace se identificaron 8 estudios relevantes (20, 21, 23-26, 28, 30) que totalizan 1436 pacientes aleatorizadas, se realizó un metaanálisis en red. La tabla 2 resume los resultados. Se evidencia que atosiban no presenta diferencias estadísticamente significativas contra fenoterol (RR = 1,26; IC 95 %: 1-1,59, certeza moderada), nifedipino (RR = 1,02; IC 95 %: 0,91-1,15, certeza moderada) y terbutalina (RR = 1,06; IC 95 %: 0,93-1,21, certeza moderada). Resultados similares se observan en las comparaciones directas. Tampoco

Tabla 2.
Tiempo de retardo del parto mayor a 48 horas*

Tabla de liga								
Estimadores directos								
	Atosiban	1,26 (1,00-1,59)	1,00 (0,88-1,13)	1,10 (0,95-1,27)				
Estimadores del modelo		1,26 (1,00-1,59)	Fenoterol	-	-			
		1,02 (0,91-1,15)	0,81 (0,62-1,05)	Nifedipino	0,92 (0,70-1,22)			
		1,06 (0,93-1,21)	0,84 (0,64-1,10)	1,04 (0,89-1,22)	Terbutalina			
Estimadores del modelo, directo e indirecto								
Comparación	Número de estudios directos	Proporción de información desde estudios directos	Estimador del modelo	Estimador directo	Estimador indirecto	Razón de estimadores directo e indirecto	Z	P valor
atosiban:fenoterol	1	1	1,26	1,26	ND	ND	ND	ND
atosiban:nifedipino	3	0,87	1,0204	0,9971	1,1857	0,8409	-0,99	0,3198
atosiban:terbutalina	2	0,82	1,0609	1,095	0,9209	1,1892	0,99	0,3198
fenoterol:nifedipino	0	0	0,8099	ND	0,8099	ND	ND	ND
fenoterol:terbutalina	0	0	0,842	ND	0,842	ND	ND	ND
nifedipino:terbutalina	2	0,32	1,0396	0,9236	1,0983	0,8409	-0,99	0,3198

* Se presenta la tabla de liga con la comparación de cada elemento reportado en la columna contra el elemento de cada fila. En la parte inferior se encuentran los estimadores del modelo, en la parte superior los directos, cuando están disponibles. Se reporta también la tabla de diferencia de los estimadores directo e indirecto para cada comparación evaluada, con la respectiva prueba estadística.

se evidencian diferencias significativas entre fenoterol, nifedipino y terbutalina (tabla 2). Este análisis presentó un I^2 de 44,7 % (heterogeneidad moderada) con una prueba Q con valores p de 0,11 dentro de los diseños y 0,24 entre los diseños, es decir, no estadísticamente significativa. Para este análisis no se encontró inconsistencia relevante (anexo 4).

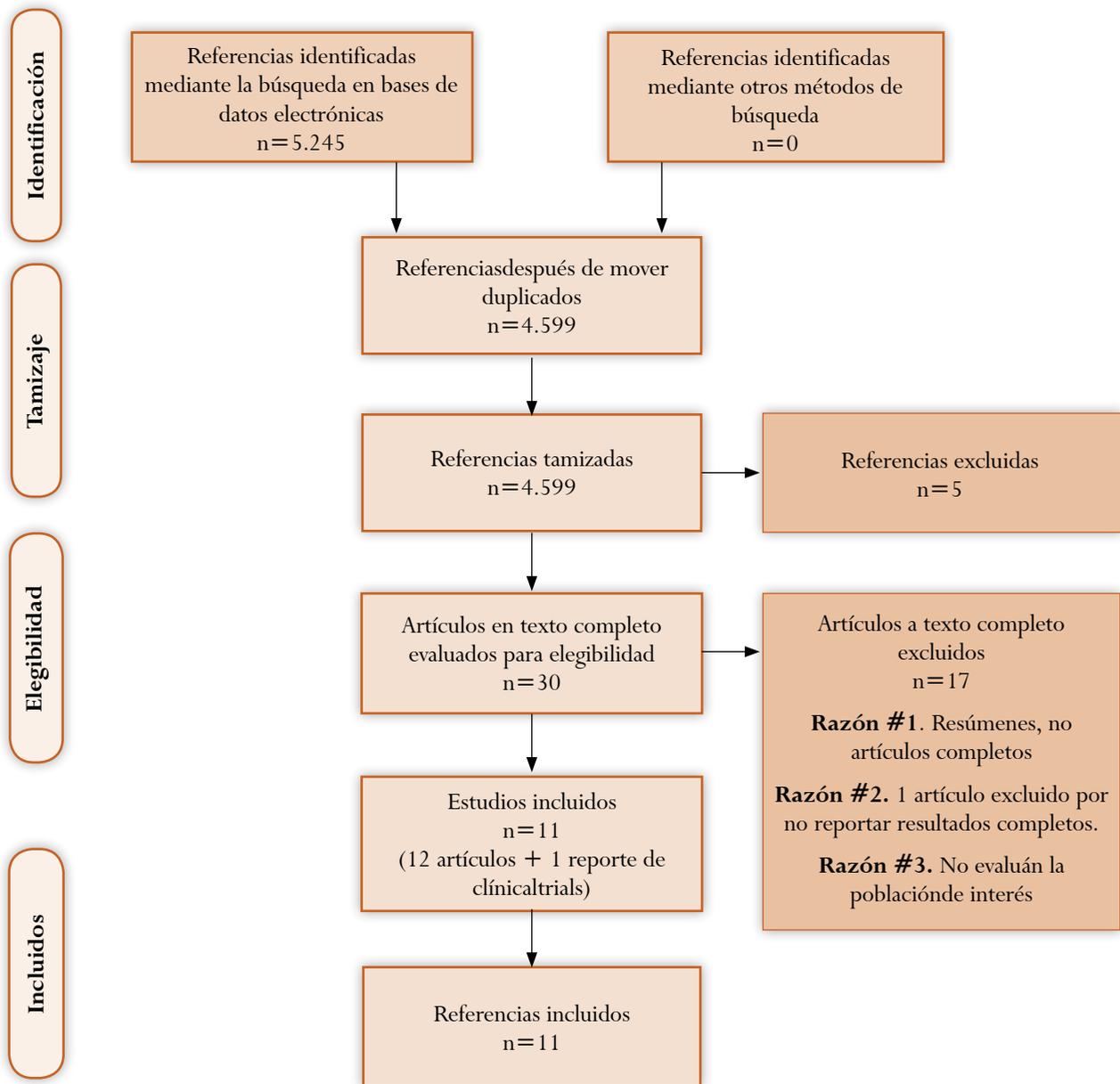
Con respecto a la comparación de atosiban con placebo, el estudio directo (22) reporta el desenlace de manera compuesta junto con el no requerimiento de tocolíticos adicionales a las 48 horas. Para esta

comparación, en gestantes entre 28 y 33 semanas completas, se encontró una diferencia absoluta de riesgo de 14 % (IC 95 %: 4-23).

Tiempo de retardo del parto mayor a 7 días: para esta comparación se identificaron 7 estudios relevantes (20, 21, 23-26, 29) que totalizan 1305 pacientes aleatorizadas; se realizó un metaanálisis en red (tabla 3). Se evidencia que atosiban no presenta diferencias estadísticamente significativas contra fenoterol (RR = 1,18; IC 95 %: 0,71-1,95, certeza moderada), nifedipino (RR = 1,06; IC 95 %: 0,82-1,37, certeza

Figura 1.

Diagrama de flujo PRISMA para la tamización y selección de evidencia (búsqueda de novo)



moderada) y terbutalina (RR = 1,37; IC 95 %: 0,99-1,89, certeza baja). Resultados similares se observan en las comparaciones directas en todos los casos menos en la comparación con terbutalina, donde la comparación directa a partir de 2 estudios muestra una diferencia estadísticamente significativa (RR = 1,61; IC 95 %: 1,08-2,4) (tabla 3). Este análisis presentó un I^2 de 82 % con una prueba Q

con valores p de 0,0003 dentro de los diseños y 0,052 entre los diseños. Esto significaría una heterogeneidad moderada a severa (anexo 4).

Con respecto a la comparación con placebo, el estudio directo (22) reporta el desenlace de manera compuesta junto con el no requerimiento de tocolíticos adicionales a los 7 días. Para esta comparación, en gestantes entre 28 y 33 semanas

Figura 2.

Riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos, herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome data (attrition bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cabar 2008, Atosiban vs Terbutalina	+	?	?	?	+	+	+
European 2001, Atosiban vs Terbutalina	+	+	+	+	+	+	+
Kashanian 2006, Atosiban vs Nifedipino	+	+	-	-	+	+	+
Klauser 2012, Indometacina vs Nifedipino	+	+	?	?	+	+	+
Mawaldi 2007, Nifedipino vs Terbutalina	+	+	-	?	+	+	+
Nonnenmacher 2009, Atosiban vs Fenoterol	+	?	-	-	+	+	+
Romero 2000, Atosiban vs Placebo	+	+	+	+	+	+	+
Salim 2012, Nifedipino vs Atosiban	+	+	-	-	+	+	+
Valdes 2012, Nifedipino vs Fenoterol	+	+	?	?	+	+	+
Van Vliet 2016, Nifedipino vs Atosiban	+	+	-	-	+	+	+
Weerakul 2001, Nifedipino vs Terbutalina	+	?	?	?	+	+	+

completas, se encontró una diferencia absoluta de riesgo de 17 % (IC 95 %: 7-26 %).

Edad gestacional al momento del parto. Para este desenlace se identificaron 4 estudios relevantes (23, 24, 27, 30). A partir de estos, que totalizan 849 pacientes aleatorizadas, se realizó un metaanálisis en red (tabla 4). Se evidencia que atosiban no presenta diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional comparado con indometacina

(0,91 semanas; IC 95 %: -7,74-5,92), nifedipino (-0,91 semanas; IC 95 %: -3,54-1,71) y terbutalina (-0,13 semanas; IC 95 %: -5-4,74). Este análisis presentó un I² de 0 %, con una prueba Q con valores p de 0,85 dentro de los diseños, y no calculable entre los diseños. En este caso no fue posible evaluar la coherencia de las comparaciones directas e indirectas, dada la estructura de la red.

Tabla 3.
Tiempo de retardo del parto mayor a 7 días*

Tabla de liga								
Estimadores directos								
	Atosiban	1,18 (0,71-1,95)	0,97 (0,73-1,29)	1,61 (1,08-2,40)				
Estimadores del modelo		1,18 (0,71-1,95)	Fenoterol	-	-			
		1,06 (0,82-1,37)	0,90 (0,51-1,58)	Nifedipino	1,02 (0,63-1,64)			
		1,37 (0,99-1,89)	1,16 (0,64-2,11)	1,29 (0,92-1,82)	Terbutalina			
Estimadores del modelo, directo e indirecto								
Comparación	Número de estudios directos	Proporción de información desde estudios directos	Estimador del modelo	Estimador directo	Estimador indirecto	Razón de estimadores directo e indirecto	Z	P valor
atosiban:fenoterol	1	1	1,18	1,18	ND	ND	ND	ND
atosiban:nifedipino	3	0,83	1,06	0,97	1,58	0,62	-1,39	0,1632
atosiban:terbutalina	2	0,66	1,37	1,61	0,99	1,62	1,39	0,1632
fenoterol:nifedipino	0	0	0,9	ND	0,9	ND	ND	ND
fenoterol:terbutalina	0	0	1,16	ND	1,16	ND	ND	ND
nifedipino:terbutalina	1	0,51	1,29	1,02	1,66	0,62	-1,39	0,1632

* Se presenta la tabla de liga con la comparación de cada elemento reportado en la columna contra el elemento de cada fila. En la parte inferior se encuentran los estimadores del modelo, en la parte superior los directos, cuando están disponibles. Se reporta también la tabla de diferencia de los estimadores directo e indirecto para cada comparación evaluada, con la respectiva prueba estadística.

Seguridad

Mortalidad neonatal. Para este desenlace se identificaron 3 estudios relevantes (24, 25, 27). A partir de los otros estudios, que totalizan 835 pacientes aleatorizadas, se realizó un metaanálisis en red (tabla 5). Se evidencia que atosiban presenta una diferencia estadísticamente significativa contra indometacina (RR = 0,21; IC 95 %: 0,05-0,92, certeza baja) y no presenta diferencias significativas comparado con nifedipino (RR = 0,45; IC 95 %: 0,19-1,1, certeza baja) y terbutalina (RR = 0,5; IC 95 %: 0,13-1,91,

certeza baja). No se evidenciaron diferencias significativas entre indometacina, nifedipino y terbutalina dentro del metaanálisis. Resultados similares se observan en las comparaciones directas (tabla 5) (24, 25, 27). Tampoco se evidencian diferencias significativas entre fenoterol, nifedipino y terbutalina. Dada la estructura de la evidencia, no se pudo calcular I^2 ni la prueba Q (ver anexo 4).

Proporción de eventos adversos maternos. Para este desenlace se identificaron 5 estudios relevantes (20, 21, 23, 26, 28). A partir de los estudios, que totalizan

Tabla 4.
Edad gestacional al momento del parto*

Tabla de liga								
Estimadores directos								
	Atosiban	-	-0,91 (-3,54-1,71)	-				
Estimadores del modelo	-0,91 (-7,74-5,92)	Indometacina	0,00 (-6,30-6,30)	-				
	-0,91 (-3,54-1,71)	0,00 (-6,30-6,30)	Nifedipino	0,78 (-3,33-4,89)				
	-0,13 (-5,00-4,74)	0,78 (-6,74-8,30)	0,78 (-3,33-4,89)	Terbutalina				
Estimadores del modelo, directo e indirecto								
Comparación	Número de estudios directos	Proporción de información desde estudios directos	Estimador del modelo	Estimador directo	Estimador indirecto	Razón de estimadores directo e indirecto	Z	P valor
atosiban:indometacina	0	0	-0,9115	ND	-0,9115	ND	ND	ND
atosiban:nifedipino	2	1	-0,9115	-0,9115	ND	ND	ND	ND
atosiban:terbutalina	0	0	-0,1315	ND	-0,1315	ND	ND	ND
indometacina:nifedipino	1	1	0	0	ND	ND	ND	ND
indometacina:terbutalina	0	0	0,78	ND	0,78	ND	ND	ND
nifedipino:terbutalina	1	1	0,78	0,78	ND	ND	ND	ND

* Se presenta la tabla de liga con la comparación de cada elemento reportado en la columna contra el elemento de cada fila. En la parte inferior se encuentran los estimadores del modelo, en la parte superior los directos, cuando están disponibles. Se reporta también la tabla de diferencia de los estimadores directo e indirecto para cada comparación evaluada, con la respectiva prueba estadística.

588 pacientes aleatorizadas, se realizó un meta-análisis en red (tabla 6). Se evidencia que atosiban presenta diferencias estadísticamente significativas contra fenoterol (RR = 0,16; IC 95 %: 0,08-0,31, certeza moderada), nifedipino (RR = 0,48; IC 95 %: 0,3-0,78, certeza moderada) y terbutalina (RR = 0,44; IC 95 %: 0,28-0,71, certeza moderada). Resultados similares se observan en las comparaciones directas, a excepción de la comparación directa entre atosiban y terbutalina (RR = 0,55;

IC 95 %: 0,3-1,00), donde el estimador puntual es similar pero el intervalo de confianza no muestra significancia estadística. Este análisis tiene un I² de 0%, y un valor p para la prueba Q dentro de diseños de 0,61 y entre pruebas de 0,24.

La tabla de resumen de evidencia para el meta-análisis en red de este desenlace se encuentra en el anexo 4.

Dado que este análisis considera de forma agregada los eventos adversos, se presenta a continuación

Tabla 5.
Mortalidad neonatal*

Tabla de liga								
		Estimadores directos						
	Atosiban	-	0,45 (0,19-1,10)	0,50 (0,13-1,91)				
Estimadores del modelo	0,21 (0,05-0,92)	Indometacina	2,20 (0,66-7,30)	-				
	0,45 (0,19-1,10)	2,20 (0,66-7,30)	Nifedipino	-				
	0,50 (0,13-1,91)	2,42 (0,33-17,96)	1,10 (0,22-5,48)	Terbutalina				
Estimadores del modelo, directo e indirecto								
Comparación	Número de estudios directos	Proporción de información desde estudios directos	Estimador del modelo	Estimador directo	Estimador indirecto	Razón de estimadores directo e indirecto	Z	P valor
atosiban:indometacina	0	0	0,2066	ND	0,2066	ND	ND	ND
atosiban:nifedipino	1	1	0,4545	0,4545	ND	ND	ND	ND
atosiban:terbutalina	1	1	0,5	0,5	ND	ND	ND	ND
indometacina:nifedipino	1	1	2,2	2,2	ND	ND	ND	ND
indometacina:terbutalina	0	0	2,42	ND	2,42	ND	ND	ND
nifedipino:terbutalina	0	0	1,1	ND	1,1	ND	ND	ND

* Se presenta la tabla de liga con la comparación de cada elemento reportado en la columna contra el elemento de cada fila. En la parte inferior se encuentran los estimadores del modelo, en la parte superior los directos, cuando están disponibles. Se reporta también la tabla de diferencia de los estimadores directo e indirecto para cada comparación evaluada, con la respectiva prueba estadística.

la información reportada en los estudios primarios de forma desagregada.

En la tabla 7 se reportan los datos específicos de los diferentes eventos adversos reportados en cada estudio contra atosiban con los análisis estadísticos reportados. Se evidencian una reducción estadísticamente significativa entre atosiban y nifedipino en hipotensión y eventos globales (23), una reducción estadísticamente significativa entre atosiban y terbutalina en taquicardia, taquipnea y disnea, y un aumento estadísticamente significativo entre atosiban

y terbutalina en náusea, vértigo y olas de calor (26). Para los otros desenlaces no se encontraron pruebas estadísticas reportadas.

Para los restantes desenlaces de seguridad (síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, hemorragia intraventricular, leucomalacia intraventricular y complicaciones neonatales) se realizó un reporte de la información presentada en los artículos primarios, dado que no se disponía de suficiente información para hacer metaanálisis en red o metaanálisis directo simple (tabla 8). No hay

Tabla 6.
Eventos adversos maternos*

Tabla de liga								
Estimadores directos								
	Atosiban	0,16 (0,08-0,31)	0,39 (0,21-0,71)	0,55 (0,30-1,00)				
Estimadores del modelo		0,16 (0,08-0,31)	Fenoterol	-	-			
		0,48 (0,30-0,78)	3,02 (1,34-6,82)	Nifedipino	0,79 (0,48-1,30)			
		0,44 (0,28-0,71)	2,77 (1,23-6,24)	0,92 (0,60-1,40)	Terbutalina			
Estimadores del modelo, directo e indirecto								
Comparación	Número de estudios directos	Proporción de información desde estudios directos	Estimador del modelo	Estimador directo	Estimador indirecto	Razón de estimadores directo e indirecto	Z	P valor
atosiban:fenoterol	1	1	0,16	0,16	ND	ND	ND	ND
atosiban:nifedipino	2	0,62	0,4834	0,3874	0,6962	0,5565	-1,17	0,2422
atosiban:terbutalina	1	0,63	0,443	0,55	0,3061	1,7971	1,17	0,2422
fenoterol:nifedipino	0	0	3,0211	ND	3,0211	ND	ND	ND
fenoterol:terbutalina	0	0	2,7685	ND	2,7685	ND	ND	ND
nifedipino:terbutalina	1	0,75	0,9164	0,79	1,4197	0,5565	-1,17	0,2422

* Se presenta la tabla de liga con la comparación de cada elemento reportado en la columna contra el elemento de cada fila. En la parte inferior se encuentran los estimadores del modelo, en la parte superior los directos, cuando están disponibles. Se reporta también la tabla de diferencia de los estimadores directo e indirecto para cada comparación evaluada, con la respectiva prueba estadística.

diferencias estadísticamente significativas entre atosiban y nifedipino en los cuatro eventos evaluados (24). En la comparación con terbutalina no hay reporte de análisis estadístico, aunque informan menos frecuencia de dificultad respiratoria del recién nacido, hemorragia intraventricular (25) y eventos totales (26).

DISCUSIÓN

El presente estudio realiza una revisión sistemática de literatura para comparar atosiban contra otros

tratamientos en pacientes con gestaciones entre 24 y 33 semanas completas. En relación con la efectividad, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas contra nifedipino, terbutalina, fenoterol en término de no parto a las 48 horas y 7 días. Estos resultados tienen una certeza moderada a baja respecto a la evidencia. Con respecto a placebo, se encontró un estudio que reporta diferencias significativas en el desenlace compuesto de no parto o requerimiento de tocolíticos adicionales a las 48 horas y 7 días.

Tabla 7.
Reporte de eventos adversos maternos, por estudio

Estudios y comparación	Desenlace	Frecuencia eventos, n (%)		Valor p
		Atosiban	Comparador	
Kashanian, Atosiban vs. Nifedipino (20)	Cefalea	3/40 (7,5 %)	3/40 (7,5 %)	No reportado
	Vértigo	3/40 (7,5 %)	9/40 (22,5 %)	No reportado
	Dolor en flancos	1/40 (2,5 %)	0/40 (0 %)	No reportado
	Hipotensión	0/40 (0 %)	11/40 (27,5 %)	No reportado
	Palpitaciones	0/40 (0 %)	3/40 (7,5 %)	No reportado
	Taquicardia	0/40 (0 %)	3/40 (7,5 %)	No reportado
Nonnenmacher, Atosiban vs. Fenoterol (21)	Cardiovasculares	2/51 (4 %)	42/54 (78 %)	No reportado
Salim, Atosiban vs. Nifedipino (23)	Hipotensión	2/70 (2,9 %)	8/75 (10,7 %)	0,07
	Taquicardia	1/70 (1,4 %)	3/75 (5,3 %)	0,24
	Palpitaciones	0/70 (0 %)	1/75 (1,3 %)	No reportado
	Cefalea	2/70 (2,9 %)	4/75 (5,3 %)	0,52
	Nausea	0/70 (0 %)	1/75 (1,3 %)	No reportado
	Vómito	0/70 (0 %)	0/75 (0 %)	No reportado
	Prurito	0/70 (0 %)	1/75 (1,3 %)	No reportado
	Irritación local	0/70 (0 %)	0/75 (0 %)	No reportado
	Rash	0/70 (0 %)	0/75 (0 %)	No reportado
	Cualquier evento	5/70 (7,1 %)	17/75 (22,7 %)	0,01
Cabar, Atosiban vs. Terbutaline (26)	Taquicardia	0/40 (0 %)	20/40 (50 %)	< 0,05
	Taquipnea	0/40 (0 %)	5/40 (12,5 %)	< 0,05
	Disnea	0/40 (0 %)	3/40 (12,5 %)	< 0,05
	Náusea	5/40 (17,5 %)	0/40 (0 %)	< 0,05
	Vértigo	3/40 (12,5 %)	0/40 (0 %)	< 0,05
	Cefalea	2/40 (5 %)	2/40 (5 %)	No reportado
	Ola de calor	1/40 (2,5 %)	0/40 (0 %)	< 0,05

En cuanto a seguridad, se evidenció una posible menor cantidad de mortalidad neonatal de atosiban en comparación con indometacina, y diferencias no significativas frente a nifedipino y terbutalina (certeza baja). Es importante considerar que este

resultado se pudo analizar desde una red con un total de tres estudios primarios. En relación con eventos adversos maternos, se encontró una probable menor frecuencia respecto a fenoterol, nifedipino y terbutalina (certeza moderada). Para este

Tabla 8.
Información reportada en los estudios primarios respecto a los desenlaces síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y complicaciones neonatales totales

Estudio	Comparador	Frecuencia eventos, n (%)		Prueba estadística reportada
		Atosiban	Comparador	
Dificultad respiratoria del recién nacido				
European Atosiban study group 2001 (25)	Terbutalina	27/131 (20,6%)	47/153 (30,7%)	No reportado
Van Vliet* (24)	Nifedipino	21/294 (7%)	11/297 (4%)	RR de Nifedipino vs. Atosiban 0,55 (IC 95 %: 0,27-1,15)
Hemorragia intraventricular				
European Atosiban study group (25)	Terbutalina	7/131 (7,3%)	13/153 (8,5%)	No reportado
Van Vliet (24)	Nifedipino	2/294 (1%)	5/297 (2%)	RR de Nifedipino vs. Atosiban 2,47 (IC 95 %: 0,48-12,75)
Leucomalacia periventricular				
Van Vliet (24)	Nifedipino	2/294 (1%)	1/297 (<1%)	RR de Nifedipino vs. Atosiban 0,49 (IC 95 %: 0,05-5,46)
Complicaciones neonatales				
Cabar (26)	Terbutalina	6/40 (15%)	8/40 (20%)	No reportado
Van Vliet (24)	Nifedipino	45/294 (15%)	42/297 (14%)	RR de Nifedipino vs. Atosiban 0,91 (IC 95 %: 0,61-1,37)

* En este estudio reportan frecuencia de displasia broncopulmonar

desenlace vale la pena resaltar que se trata de un análisis en conjunto, que puede estar uniendo eventos adversos de naturaleza distinta. En ese sentido, se considera razonable verificar todas las comparaciones para cada evento a fin de poder personalizar de manera más adecuada el perfil de seguridad según la paciente. No se encontraron diferencias significativas en dificultad respiratoria del recién nacido, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y complicaciones neonatales.

¿Qué tan completa fue la revisión respecto a la información obtenida de acuerdo con los desenlaces? La tamización amplia de literatura busca captar toda la información relevante disponible en textos publicados en revistas o reportada en registros. Se puede argumentar que la limitación en edad gestacional entre 24 y 33 semanas completas pudo limitar el alcance de las conclusiones de esta investigación, dado que lleva a no incluir algunos estudios. Sin embargo, consideramos que esto hace la revisión relevante

en el contexto local, dado que enfoca la literatura recogida en la población sobre la que atosiban tiene indicación a nivel local.

Calidad del cuerpo de evidencia. Como se reporta en tablas de resumen de evidencia, los resultados presentados tienen una certeza que va entre moderada y baja. Para los desenlaces de efectividad se encuentran dificultades respecto a precisión de los resultados reportados, que no permiten diferenciar de forma clara entre ausencia de diferencia y falta de poder estadístico para los resultados donde no se alcanza significancia estadística. Para estos desenlaces no se considera significativo el hecho de que algunos estudios en la red de evidencia fueran abiertos.

Con respecto a mortalidad neonatal, se encuentra una certeza baja en el cuerpo de evidencia disponible. Este se da por problemas relacionados con precisión de los estimadores y la estructura de la red, que implica que algunas comparaciones vengan exclusivamente desde asas de primer grado. Para eventos adversos maternos, también el cuerpo de evidencia se limita a certeza moderada por el riesgo de sesgo de algunos estudios abiertos, que para este desenlace pueden ser relevantes tanto en términos de desempeño como de detección.

Aplicabilidad de los resultados considerando la calidad de la evidencia. Con base en lo anterior, se puede considerar que no hay diferencias importantes en efectividad con respecto a otros comparadores activos (certeza moderada). Los resultados de mortalidad neonatal, aunque pueden mostrar información interesante, probablemente necesitan más y mejor evidencia primaria para ser considerados directamente en la toma de decisiones; sin embargo, esos resultados no deberían ser ignorados. Los resultados de eventos adversos maternos, con certeza moderada, muestran unas reducciones de los mismos en relación con otros comparadores activos. Esto puede tener implicaciones en la práctica clínica. Al mirar más en detalle los eventos reportados (tabla 7) se evidencia que las reducciones de eventos adversos de atosiban son de índole cardiovascular, como hipotensión, taquicardia y similares. Este es un aspecto

potencialmente importante ya que hay casos en los que la hipotensión materna severa se relaciona con aumentos en la morbilidad neonatal porque conlleva una disminución de la perfusión placentaria (2, 31). Esto podría implicar valoración por parte del clínico para considerar si las diferencias en estos eventos pueden hacer preferir atosiban frente a otras opciones. Un razonamiento similar se puede hacer con los otros eventos adversos reportados.

La principal fortaleza de este estudio es el uso de una metodología de revisión sistemática para buscar y sintetizar la evidencia disponible sobre una pregunta concreta. El hecho de que la revisión considere estudios clínicos aleatorizados representa otra fortaleza para el cuerpo de evidencia, ya que esos optimizan el control de sesgos para preguntas de intervención. La búsqueda extensa de literatura, ampliada a través de “bola de nieve”, trata de lograr captar de forma sensible todas las publicaciones relevantes, aunque no puede asegurar absoluta certeza. El uso de tablas de resumen de evidencia facilita la comunicación de resultados para los clínicos. Al revisar los metaanálisis disponibles en la literatura, ninguno de los obtenidos mediante la búsqueda en las bases de datos evaluaba la totalidad de los desenlaces, ni comparadores de interés para nuestro estudio, por lo que se podría considerar un trabajo con un aporte incremental a la literatura existente. La restricción de población a la indicación INVIMA de gestantes entre 24 y 33 semanas completas puede ayudar a hacer la revisión aún más relevante en la perspectiva local.

En cuanto las debilidades, vale la pena resaltar que el uso de metaanálisis en red puede introducir debilidades en los resultados encontrados, dado que la evidencia indirecta es de menor calidad que la directa en términos generales. En este caso específico, este efecto no es necesariamente grande, dado que en casi todas las comparaciones había un porcentaje importante de información proveniente de la evidencia directa. Adicionalmente, la estructura de red para algunos desenlaces, como mortalidad neonatal, implica tener muchas comparaciones

idénticas a la de los estudios directos, mientras que la información indirecta se usa solo para informar algunos desenlaces frente a los que no se tenían comparaciones indirectas. La no inclusión de población colombiana en los estudios evaluados es una limitación potencial, aunque inevitable y posiblemente con efecto marginal sobre los resultados. La restricción de población a gestantes entre 24 y 33 semanas completas se podría considerar como una limitación en términos de captar estudios relevantes y después generalizar resultados. Un efecto de esto pueden ser diferencias con otros estudios previos. Por ejemplo, algunos resultados difieren de los obtenidos en el metaanálisis realizado por Flenady *et al.* (32), en cual se encontró que no hay evidencia que permita sugerir que atosiban es mejor en términos de prolongación del embarazo comparado con placebo (32). Las diferencias en los resultados del metaanálisis de Flenady *et al.* y el presente estudio podrían deberse a que en dicho metaanálisis se incluyeron dos investigaciones en pacientes con edad gestacional diferente a la de interés para el presente estudio y la explicitada en el registro sanitario. En este caso, se incluyó la información del desenlace compuesto a partir de un estudio primario exclusivamente, lo cual podría limitar la utilidad de esta conclusión; no obstante, resulta útil ya que da luces de un posible efecto favorable de atosiban respecto a placebo.

CONCLUSIONES

Atosiban probablemente no presenta diferencias en efectividad respecto a nifedipino, terbutalina y fenoterol en términos de no parto a las 48 horas y 7 días en gestantes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino en gestantes entre 24 y 33 semanas (certeza moderada a baja). La comparación de atosiban contra placebo, a partir de un estudio primario, muestra un posible desempeño favorable de atosiban en un desenlace compuesto de retardo del parto y no uso de tocolíticos a las 48 horas y 7 días.

Con respecto a seguridad, posiblemente haya menor frecuencia con atosiban frente a indometacina,

mientras que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a nifedipino y terbutalina (certeza baja).

Con respecto a eventos adversos maternos, se encontraron posibles reducciones de eventos con atosiban frente a fenoterol, nifedipino y terbutalina. Vale la pena mirar en detalle las diferencias de eventos adversos específicos frente cada comparador para evaluar si estos producen cambios en conductas clínicas.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Este trabajo recibió financiación de Biopas S.A.

REFERENCIAS

1. Irigorri V, Rodríguez Donado A, Perdomo Suarez D. Guía de manejo de trabajo de parto pretérmino. Secretaría Distrital de Salud. Bogotá: Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología; 2013.
2. Lamont CD, Jørgensen JS, Lamont RF. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:1163-73. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1187128>
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379:2162-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
4. Beck S, Wojdyla D, Say L, Pilar Bertran A, Meraldi M, Harris Requejo J, et al. The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88:31-8. <https://doi.org/10.2471/BLT.08.062554>
5. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Nacimientos 2016; 2017.
6. Voto L, Valenti E, Asprea I, Voto G, Votta R. Parto pretérmino. *FAGO.* 2014;13:5-10.
7. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet.* 2005;365:891-900.

8. Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *Jama*. 2009;301:2225-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.771>
9. Odibo IN, Bird TM, McKelvey SS, Sandlin A, Lowery C, Magann EF. Childhood respiratory morbidity after late preterm and early term delivery: A study of medicaid patients in South Carolina. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30:67-75. <https://doi.org/10.1111/ppe.12250>
10. Mendoza AL, Claros DI, Mendoza LI, Arias MD, Pe-aranda CB. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rev Chil Obs Ginecol*. 2016;81:330-42. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262016000400012>
11. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Amenaza de parto pretérmino. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2012;55:347-66.
12. Kam KYR, Lamont RF. Developments in the pharmacotherapeutic management of spontaneous preterm labor. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:1153-68. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.7.1153>
13. Lamont RF. The development and introduction of anti-oxytocic tocolytics. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2003;110:108-12. <https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.00055.x>
14. Schleußner E. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Ärzteblatt Int*. 2013;110:227-35; quiz 236.
15. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928-d5928.
16. Schuneman H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. 2013 (visitado 2018 oct 31). Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
17. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018;93:36-44. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.10.005>
18. Higgins J, Green S. 9.5.2 Identifying and measuring heterogeneity. 2011 (visitado 2018 oct 31). Disponible en: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_5_2_identifying_and_measuring_heterogeneity.htm
19. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 8430 de 1993.
20. Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;91:10-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.06.005>
21. Nonnenmacher A, Hopp HDJ. Wirksamkeit und sicherheit von Atosiban vs. pulsatiler applikation von fenoterol bei der behandlung vorzeitiger wehen. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2009;213:201-6. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1225640>
22. Romero R, Sibai B, Sanchez-Ramos L, Valenzuela G, Veille J, Tabor B. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:1173-83. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.95834>
23. Salim R, Garmi G, Nachum Z, Zafran N, Baram S, Shalev E. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;120:1323-31. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182755dff>
24. van Vliet E, Nijman T, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kook M. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:2117-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00548-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00548-1)
25. European Atosiban Study Group. The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. A randomized, double-blind, controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:413-22.
26. Cabar FR, Bittar RE, Gomes CM, Zugaib M. O atosibano como agente tocolítico: Uma nova proposta

- de esquema terapéutico. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30:87-92. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032008000200007>
27. Klauser C, Briery C, Keiser S, Martin R, Kosek M, Morrison J. Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:2778-81. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.714819>
28. Mawaldi L, Duminy P, Tamim H. Terbutaline versus nifedipine for prolongation of pregnancy in patients with preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100:65-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.06.047>
29. Valdés E, Salinas H, Toledo V, Lattes K, Cuellar E, Perucca E, et al. Nifedipine versus fenoterol in the management of preterm labor: A randomized, multicenter clinical study. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;74:109-15. <https://doi.org/10.1159/000338856>
30. Weerakul W, Chittacharoen A, Suthutvoravut S. Nifedipine versus terbutaline in management of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;76:311-3. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(01\)00547-1](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(01)00547-1)
31. Page A, Page GH. Tocolysis in 2016: An evidence-based clinical review. *Int J Obstet Gynaecol Res.* 2016;3:462-73.
32. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DNM. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3(6)

Conflicto de intereses: este trabajo fue financiado por el laboratorio Biopas, fabricante del producto. Los autores manifiestan que tuvieron independencia de criterio y que el laboratorio no intervino ni en la recolección de información, ni en el análisis e interpretación de resultados ni la elaboración del manuscrito.

ANEXOS

Anexo 1.

Estrategias de búsqueda y resultados de cada una para cada base de datos

Reporte de búsqueda # 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Medline
Plataforma	PubMed
Fecha de búsqueda	08/06/2017
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de idioma	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	“Obstetric Labor, Premature”[Mesh] OR “Preterm birth”[All Fields] OR “Premature Birth”[Mesh] AND “Terbutaline”[Mesh] OR “KWD-2019”[All Fields] OR “Indomethacin”[Mesh] OR “Nifedipine”[Mesh] OR “nifedipine”[MeSH Terms] OR “nifedipine”[All Fields] OR “bay 1040”[All Fields] OR “fenoterol”[MeSH Terms] OR “fenoterol”[All Fields] OR “th”[All Fields] AND “1165a”[All Fields] OR “th 1165a”[All Fields] OR “Fenoterol”[Mesh] OR “atosiban”[Supplementary Concept] OR “atosiban”[All Fields] OR “rwj 22164”[All Fields] OR “atosiban”[Supplementary Concept] OR “atosiban”[All Fields] OR “orf 22164”[All Fields]
Referencias identificadas	1097
Referencias sin duplicados	1074

Reporte de búsqueda # 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	08/06/2017
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de idioma	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	“prematurity”/exp OR “premature labor”/exp AND (“fenoterol”/exp OR “atosiban”/exp OR “indometacin”/exp OR “terbutaline”/exp OR “nifedipine”/exp OR “terbutaline sulfate”/exp)
Referencias identificadas	3958
Referencias sin duplicados	3894

Reporte de búsqueda # 3

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	08/06/2017
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de idioma	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	“Preterm birth” OR “Premature Birth” AND “Terbutaline” OR KWD-2019 OR “Indomethacin” OR “Nifedipine” OR bay 1040 OR th 1165a OR Fenoterol OR “atosiban” OR rwj 22164 OR orf 22164
Referencias identificadas	21
Referencias sin duplicados	21

Reporte de búsqueda # 4

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	08/06/2017
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de idioma	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	“Preterm birth” OR “Premature Birth” AND “Terbutaline” OR KWD-2019 OR “Indomethacin” OR “Nifedipine” OR bay 1040 OR th 1165a OR Fenoterol OR “atosiban” OR rwj 22164 OR orf 22164
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda # 5

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	08/06/2017
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de idioma	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	“Preterm birth” OR “Premature Birth” AND “Terbutaline” OR KWD-2019 OR “Indomethacin” OR “Nifedipine” OR bay 1040 OR th 1165a OR Fenoterol OR “atosiban” OR rwj 22164 OR orf 22164
Referencias identificadas	173
Referencias sin duplicados	171

Reporte de búsqueda # 6

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Lilacs
Plataforma	Biblioteca virtual en salud BVS
Fecha de búsqueda	08/06/2017
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de idioma	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	tw: Preterm birth OR Premature AND tw:Terbutaline OR tw: Indomethcin OR tw: Nifedipine OR tw: Fenoterol OR tw: atosiban
Referencias identificadas	32
Referencias sin duplicados	32

Reporte de búsqueda # 7

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	WHO International Clinical Trials Registry
Plataforma	ICTRP portal
Fecha de búsqueda	08/06/2017
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de idioma	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Preterm birth OR Premature Birth AND Terbutaline OR KWD-2019 OR Indomethacin OR Nifedipine OR bay 1040 OR th 1165a OR Fenoterol OR atosiban OR rwj 22164 OR orf 22164
Referencias identificadas	2
Referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda # 8

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	ClinicalTrials.gov
Plataforma	
Fecha de búsqueda	08/06/2017
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de idioma	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Preterm birth OR Premature Birth AND Terbutaline OR KWD-2019 OR Indomethacin OR Nifedipine OR bay 1040 OR th 1165a OR Fenoterol OR atosiban OR rwj 22164 OR orf 22164
Referencias identificadas	66
Referencias sin duplicados	66

Anexo 2.

Descripción de los estudios incluidos

Autor / año	Cabar (24)	European (23)
Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado
Comparaciones	Atosiban vs. Terbutalina	Atosiban vs. Terbutalina
Dosis	Atosiban bolo 6,75 mg, inf 300 μ g/min x 3-5 h, 100 μ g/min x 3.5 h	Atosiban bolo 6,75 mg, inf 300 μ g/min x 3 h, 100 μ g/min x 18 h
	Terbutalina 2,5 mg infusión en 500 mL glucosa 5 % (20 mL/h)	Terbutalina 10-25 ug en dextrosa al 5 %
Tipo de análisis	Intención a tratar	-
Tamaño de la muestra	80	249
Lugar	São Paulo, Brasil	República Checa, Dinamarca, Suecia, Reino Unido
Criterios de inclusión	Pacientes con gestación única, edad gestacional 23-33 semanas y 6 días, membrana íntegras, feto vivo, sin comorbilidades maternas, sin patología feto-placentaria, sin restricción de crecimiento intrauterino, sin sufrimiento fetal, sin incompetencia cervical, con índice de líquido amniótico entre 5 y 25	Pacientes mayores de 18 años con edad gestacional entre 23-33 semanas completas con trabajo de parto pretérmino definido como la presencia de 4 o más contracciones en 30 min de duración mayor o igual a 30 s, dilatación cervical de 0-3 cm o 1-3 cm en nulíparas y multíparas respectivamente y borramiento mayor al 50%
Criterios de exclusión	No reportados	Gestación múltiple, ruptura de membranas, sangrado vaginal, uso de AINEs para tocolisis en las 12 h previas, preeclampsia severa o hipertensión, temperatura corporal mayor a 37,5 °C, infección urinaria, alteraciones feto-placentarias, comorbilidades maternas, contraindicaciones para uso de terbutalina, consumo de alcohol o sustancias psicoactivas, hipersensibilidad a la droga de estudio, participación en un ensayo clínico el mes previo
Edad promedio	28,4 años	--
Membranas ovulares	Intactas	Intactas
Edad gestacional de inicio de tocólisis	23-33,6 semanas	23-33 completas
EG inicio del parto	28-40 semanas	35 semanas
Tipo de gestación	Única	Única y múltiple

Autor / año	Cabar (24)	European (23)
Desenlaces evaluados	Tiempo de prolongación del parto	Tiempo de prolongación del parto
	Eventos adversos maternos	Eventos adversos maternos
	Complicaciones neonatales	Complicaciones neonatales que requirieron UCIN
Aprobación ética	Comisión de ética para el análisis de proyectos de investigación (CAPPesq) del HC-FMUSP	Comité de ética de cada institución y de acuerdo con la declaración de Helsinki
Financiación	No reporta	Ferring Pharmaceuticals

Autor / año	Mawaldi (26)	Klauser (25)
Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado
Comparaciones	Terbutalina, Nifedipino	Indometacina, sulfato de magnesio, nifedipino
Dosis	Terbutalina dosis de carga de 0,25 mg, repetir cada 45 minutos	Indometacina 100 mg continuar 50 mg cada 6 h máx 48 h
	Nifedipino 30 mg dosis inicial, 20 mg a los 90 min y continuar 20 mg cada 8 h por 48 h	Sulfato de magnesio 6 g, mantenimiento 4-6 g/h y continuar a 20-30 mg cada 4-6 h
		Nifedipino
Tipo de análisis	Por intención de tratar	NA
Tamaño de la muestra	Terbutalina 95, nifedipino 79	Indometacina 34, sulfato de magnesio 33, nifedipino 42
Lugar	Arabia Saudita	Estados Unidos
Criterios de inclusión	Pacientes con edad gestacional entre 24 y 34 semanas con 1 a 3 contracciones uterinas cada 10 min por 1 h, dilatación cervical de 0-3 cm para nulíparas y de 1-3 cm para multíparas, borramiento cervical menor al 50%	Pacientes con edad gestacional entre 20 y 32 semanas con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, membranas íntegras, gestaciones únicas o gemelar, dilatación cervical 1 a 6 cm y borramiento del cuello.
Criterios de exclusión	Gestaciones múltiples con más de 2 fetos, hemorragia severa, ruptura de membranas, comorbilidades maternas, temperatura mayor a 37,5 °C, hipotensión, malformaciones mayores	Preeclampsia, abrupcio placentario, malformaciones fetales mayores, corioamionitis, restricción del crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal
Edad promedio	Terbutalina 25,3 (5.6), nifedipino 25,4 (5,8)	NA
Membranas ovulares	Intactas	Intactas
Edad gestacional de inicio de tocólisis	Terbutalina 30.6 (2.4), Nifedipino 30.4 (2.1)	NA

Autor / año	Mawaldi (26)	Klauser (25)
EG inicio del parto	NA	Indometacina 31,8 (4,2), sulfato de magnesio 31,2 (3,9), nifedipino 31,8 (4,5)
Tipo de gestación	Terbutalina: único 83 (87,4), gemelar 12 (12,6), Nifedipino: único 67 (84,8), gemelar 12 (15,2)	Gemelar: indometacina 16, sulfato de magnesio 10, nifedipino 15
Desenlaces evaluados	Prolongación de la gestación, parto en 48 h, complicaciones después de 3 h de tratamiento	Morbilidad neonatal, muertes neonatales, días de requerimiento de ventilador artificial en neonatos, días de requerimiento de UCI neonatal
Aprobación ética	Comité de ética del King Abdulaziz Medical City Research	No reportado
Financiación	No reporta	No reporta

Autor / año	Valdes (27)	Weerakul (28)	Romero (22)
Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado
Comparaciones	Nifedipino, fenoterol	Nifedipino, terbutalina	Atosiban vs. placebo
Dosis	nifedipino 20 mg iniciales con posibilidad de readministrar hasta máximo 60 mg en 1 h. Dosis de mantenimiento 20 mg cada 6 h. Fenoterol 1 mcg/min inicial, máximo 4 mcg/min. Dosis de mantenimiento 0,5-1 mcg/min	nifedipino dosis inicial 10 mg con repetición cada 30 min hasta máximo 40 mg. Dosis de mantenimiento entre 60-120 mg/día Terbutalina dosis inicial 0,25 mcg, mantenimiento 5 mcg/min máximo 15mcg/min	Atosiban: infusión en bolo de 6,25 mg, seguida de infusión 300 mcg/min por 3 h y después 100 mcg-min por hasta 45 horas; Placebo: en iguales volúmenes y velocidad que atosiban
Tipo de análisis	Por intención de tratar	Por intención de tratar	Por intención de tratar
Tamaño de la muestra	132	89	Atosiban 246, placebo 255
Lugar	Chile	Bangkok, Tailandia	Estados Unidos
Criterios de inclusión	Gestación única, pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, edad gestacional entre 22 y 34 semanas con membranas íntegras	Pacientes con amenaza de parto pretérmino y edad gestacional entre 28 y 34 semanas completas	Pacientes con amenaza de parto pretérmino con membranas intactas y dilatación cervical menor a 3 cm con gestación entre 20 semanas y 33 semanas con 6 días

Autor / año	Valdes (27)	Weerakul (28)	Romero (22)
Criterios de exclusión	Infección intrauterina, malformaciones fetales mayores, abrupcio de placenta, restricción del crecimiento intrauterino, contraindicaciones para la terapia tocolítica, ruptura de membranas	No reporta	Presencia de anomalías fetales o placentares, estado fetal insatisfactorio, sospecha de corioamnionitis, indicaciones maternas para parto, infección de vías urinarias, manifestaciones clínicas de abuso de sustancias
Edad promedio	Nifedipino 26,2 (6,1), Fenoterol 25,5 (6,9)	Nifedipino 27,96 (4,78), Terbutalina 28,52 (5,34)	No reportado
Membranas ovulares	Intactas	Intactas	Intactas
Edad gestacional de inicio de tocólisis	Nifedipino 31,7 (2,7), Fenoterol 31,2 (2,4)	Nifedipino 31,8 (1,49), Terbutalina 31,18 (2,5)	Atosiban 30,3 (3,07), placebo 31,0 (2,52)
EG inicio del parto	NA	NA	No reportado
Tipo de gestación	NA	NA	Atosiban única 210/246 múltiple 36/246, placebo única 212/255, múltiple 43/255
Desenlaces evaluados	Eficacia del tocolítico como primera línea. Parto antes de 24 h, entre 24 y 48 h, después de 48 h, después de 7 días. Prolongación de la gestación. Eventos adversos maternos. Descontinuación del medicamento. Desenlaces perinatales y neonatales	Prolongación del parto, parto después de 48 h, parto antes de la semana 34, parto después de la semana 37, edad gestacional al nacimiento, peso al nacer	Tiempo de hasta fallo terapéutico o parto, porcentaje de tratamiento exitoso a las 24 horas, 48 horas y 7 días, eventos adversos maternos y fetales
Aprobación ética	No reportado	No reportado	Aprobación de cada institución participante
Financiación	Fondo nacional de investigación en salud	No reporta	No reportado

Anexo 3.

Referencias excluidas y motivos de exclusión

1. Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: A comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 128(1):129-34. Razón de exclusión: no cumple con los criterios de la población estudiada. Incluye pacientes desde la semana 24 hasta la semana 35.
2. Cárcamo JA, Flores E. Nifedipina: una opción en uteroinhibición comparado con el uso de Fenoterol. *Rev Med Hondur.* 1998;66(1):12-6. Razón de exclusión: incluye pacientes con edad gestacional fuera del rango de interés.
3. Goodwin TM, Valenzuela G, Silver H, Creasy G. Atosiban Study Group: Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1996;88(3):331-6. Razón de exclusión: no cumple con los criterios de la población estudiada. Incluye pacientes desde la semana 24 hasta la 34.
4. Goodwin TM, Paul R, Silver H, Spellacy W, Parsons M, Chez R, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(2):474-8. Razón de exclusión: no cumple con los criterios de la población estudiada. Incluye pacientes desde la semana 26 hasta la semana 36.
5. Helmer H, Husslein P. Inhibition of premature labor with atosiban. *Geburtshilfe und frauenheilkunde.* 2003;63(7):687-9. Razón de exclusión: no incluye población de interés.
6. Husslein P, Cabero Roura L, Dudenhausen JW, Helmer H, Frydman R, Rizzo N, et al. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J Perinat Med.* 2007;35(4):305-13. Razón de exclusión: no hacen análisis diferenciado entre atosiban y el tratamiento usual (b-agonistas, calcio antagonistas, sulfato de magnesio, otros tocolíticos o reposo en cama).
7. Klauser CK, Briery CM, Tucker AR, Martin RW, Magann EF, Chauhan SP, et al. Tocolysis in women with advanced preterm labor: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(5):696-700. Razón de exclusión: incluye pacientes con dilatación mayor a 4 cm.
8. MetroHealth Medical Center. NCT01869361. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01869361>. Razón de exclusión: sin resultados.
9. Niebyl JR, Blake DA, White RD, Kumor KM, Dubin NH, Robinson JC, et al. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136(8):1014-9. Razón de exclusión: incluye pacientes con edad gestacional fuera del rango de interés.
10. Nisell H, Wolff K. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG.* 2003;110(1):89. Razón de exclusión: no hacen un análisis diferenciado del atosiban vs. cada uno de los beta-agonistas.
11. Hospital Clínico Universitario de Santiago. NCT01314859. 2014 (visado 2017 jun 21). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01314859>. Razón de exclusión: Este estudio ha sido retirado antes de la inscripción.
12. Padovani TR, Lopes LC. Nifedipine and terbutaline: Comparative study of effectiveness and safety in preventing preterm labor. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;119:S761. Razón de exclusión: poster.
13. Parry E, Roos C, Stone P, Hayward L, Mol BW, McCowan L. The NIFTY study: A multi-centre randomised double blind placebo controlled trial of nifedipine maintenance tocolysis in Fetal Fibronectin positive women in threatened preterm labour. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):S216. Razón de exclusión: no incluye población de interés.
14. Saint Thomas Hospital. NCT01360034. 2015 (visado 2017 jul 1). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01360034>. Razón de exclusión: sin resultados.

15. Stanford University. NCT00486824. 2015 (visitado 2017 jul 1). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486824?term=NCT00486824&rank=1>. Razón de exclusión: sin resultados.
16. Thomas Jefferson University. NCT00466128. 2015 (visitado 2017 jul 1). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00466128>. Razón de exclusión: sin resultados.
17. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1184-90. Razón de exclusión: No cumple con los criterios de la población estudiada. Incluye pacientes desde la semana 20 hasta la semana 36.

Anexo 4.

Tablas de resumen de evidencia y calificación GRADE para NMA

Estimadores del efecto, intervalos de credibilidad y certeza en la evidencia para el uso de atosibán en el tratamiento de pacientes adultas embarazadas con amenaza de parto pretérmino

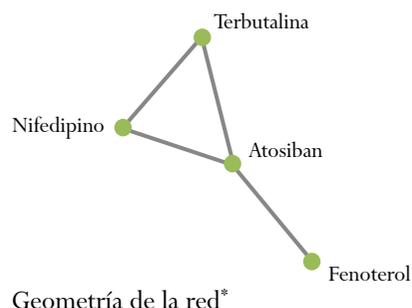
SOF- NMA

Tipo de población: pacientes adultas embarazadas con amenaza de parto pretérmino

Intervenciones: atosiban

Comparador (referencia): fenoterol, nifedipino, terbutalina

Entorno: paciente



Desenlace : tiempo de prolongado parto > 48 horas						
Total de estudios: 8 estudios Total de participantes: 1436 pacientes	Efecto relativo** (95% CrL)	Efectos absolutos anticipados*** (95% CrL)			Certeza de la evidencia	Ranking****
		Sin la intervención	Con la intervención	Diferencia		
Atosiban	-	-	680/1000	-	-	P = 1 0,8059
vs. Fenoterol	1,26 (1 a 1,59) Estimado de la red	540/1000	680/1000	140 más por 1000 (de 0 más a 252 más)	⊕⊕⊕⊕ ^{1,2,3,5} Moderada	P = 4 0,0620
vs. Nifedipino	1,02 (0,91 a 1,15) Estimado de la red	667/1000	680/1000	13 más por 1000 (de 67 menos a 89 más)	⊕⊕⊕⊕ ^{1,2,4,5} Moderada	P = 2 0,6649
vs. Terbutalina	1,06 (0,93 a 1,21) Estimado de la red	641/1000	680/1000	38 más por 1000 (de 51 menos a 118 más)	⊕⊕⊕⊕ ^{1,2,4} Moderada	P = 3 0,4672

Tabla de definiciones del MAR-TRH

* Las líneas representan las comparaciones directas

** Estimadores del metaanálisis con el intervalo de credibilidad. Método bayesiano

*** Efectos absolutos anticipados calculados por estudio de van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al. Nifedipine vs. atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): A multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2016;21;387(10033):2117-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00548-1.

**** Ranking estadístico: P score. Valores de la probabilidad de ser la mejor opción terapéutica.

Certeza de la evidencia (Sistema GRADE)

Calidad alta: alta confianza en que el efecto real se encuentra cerca del efecto estimado.

Calidad moderada: moderada confianza en efecto estimado: hay posibilidad de que el efecto real esté cercano del efecto estimado, pero posiblemente difieren de manera sustancial.

Calidad baja: la confianza del efecto estimado es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente al estimado.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el efecto estimado: el efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado.

Explicaciones

1. Este efecto fue determinado por un efecto aleatorio del modelo debido a heterogeneidad (I2 = 44,7).
2. Coherencia: acuerdo entre los efectos de las intervenciones procedentes de las comparaciones directas e indirectas.
3. Evidencia indirecta: la evidencia indirecta para esta comparación se encuentra en una conexión de primer orden.
4. Evidencia indirecta: la evidencia indirecta para esta comparación se encuentra en una conexión de segundo orden, aunque la mayor parte del estimador proviene de la evidencia directa.
5. Imprecisión: el IC 95% considera no efecto y efecto clínicamente relevante.

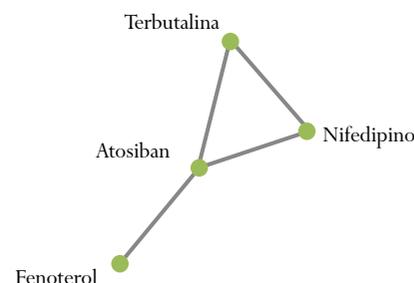
Estimadores del efecto, intervalos de credibilidad y certeza en la evidencia para el uso de atosiban en el tratamiento de pacientes adultas embarazadas con amenaza de parto pretérmino

SOF- NMA

Tipo de población: pacientes adultas embarazadas con amenaza de parto pretérmino

Intervenciones: atosiban

Comparador: fenoterol, nifedipino, terbutalina



Entorno: paciente

Geometría de la red*

Desenlace: tiempo de prolongado parto > 7 días						
Total de estudios: 7 estudios Total de participantes: 1305 pacientes	Efecto relativo** (95% CrL)	Efectos absolutos anticipados*** (95% CrL)			Certeza de la evidencia	Ranking****
		Sin la intervención	Con la intervención	Diferencia		
Atosiban	-	-	510/1000	-	-	P = 1 0,79
vs. Fenoterol	1,18 (0,71 a 1,95) Estimado de la red	432/1000	510/1000	78 más por 1000 (de 208 menos a 248 más)	⊕⊕⊕⊕1,2,4 Moderada	P = 3 0,43
vs. Nifedipino	1,06 (0,82 a 1,37) Estimado de la red	481/1000	510/1000	29 más por 1000 (de 112 menos a 138 más)	⊕⊕⊕⊕1,2,5 Moderada	P = 2 0,63
vs. Terbutalina	1,37 (0,99 a 1,89) Estimado de la red	372,3/1000	510/1000	138 más por 1000 (de 5 menos a 240 más)	⊕⊕⊕⊕1,2,5 Baja	P = 4 0,13

Tabla de definiciones del MAR-TRH

* Las líneas representan las comparaciones directas.

** Estimadores del metaanálisis con el intervalo de credibilidad. Método bayesiano.

*** Efectos absolutos anticipados calculados por estudio de van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, *et al.* Nifedipine vs. atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;21;387(10033):2117-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00548-1.

**** Ranking estadístico: P score. Valores de la probabilidad de ser la mejor opción terapéutica.

Certeza de la evidencia (Sistema GRADE)

Calidad alta: alta confianza en que el efecto real se encuentra cerca del efecto estimado.

Calidad moderada: moderada confianza en efecto estimado: hay posibilidad de que el efecto real esté cercano del efecto estimado, pero posiblemente difieren sustancialmente.

Calidad baja: la confianza del efecto estimado es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente al estimado.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el efecto estimado: el efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado.

Explicaciones

- Este efecto fue determinado por un efecto aleatorio del modelo debido a heterogeneidad ($I^2 = 82,2\%$).
- Coherencia: acuerdo entre los efectos de las intervenciones procedentes de las comparaciones directas e indirectas.
- Coherencia: resultados distintos entre la comparación directa y la indirecta.
- Evidencia indirecta: la evidencia indirecta para esta comparación se encuentra en una conexión de primer orden.
- Evidencia indirecta: la evidencia indirecta para esta comparación se encuentra en una conexión de primer y segundo orden, aunque la mayoría de la influencia proviene de la comparación directa.

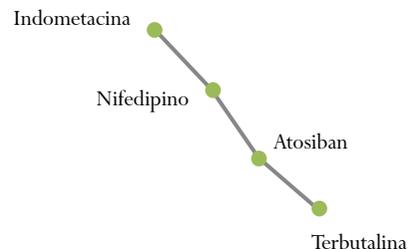
Estimadores del efecto, intervalos de credibilidad y certeza en la evidencia para el uso de atosiban en el tratamiento de pacientes adultas embarazadas con amenaza de parto pretérmino

SOF- NMA

Tipo de población: pacientes adultas embarazadas con amenaza de parto pretérmino

Intervenciones: atosiban

Comparador (referencia): fenoterol, nifedipino, terbutalina



Entorno: paciente

Geometría de la red*

Descenlace: Mortalidad neonatal						
Total de estudios: 3 estudios Total de participantes: 835 pacientes	Efecto relativo** (95 % CrL)	Efectos absolutos anticipados*** (95 % CrL)			Certeza de la evidencia	Ranking****
		Sin la intervención	Con la intervención	Diferencia		
Atosiban	-	-	50/1000	-	-	P = 1 0,9284
vs. Indometacina	0,21 (0,05 a 0,92) Estimado de la red	238/1000	50/1000	188 menos por 1000 (de 4 menos a 950 menos)	⊕⊕○○1,3,4 Baja	P = 4 0,1038
vs. Nifedipino	0,45 (0,19 a 1,1) Estimado de la red	111/1000	50/1000	61 menos por 1000 (de 213 menos a 5 más)	⊕⊕○○ 1,2,5 Baja	P = 3 0,4651
vs. Terbutalina	0,5 (0,13 a 1,91) Estimado de la red	100/1000	50/1000	50 menos por 1000 (de 335 menos a 24 más)	⊕⊕○○,1,2,5 Baja	P = 2 0,5027

Tabla de definiciones del MAR-TRH

* Las líneas representan las comparaciones directas.

** Estimadores del metaanálisis con el intervalo de credibilidad. Método bayesiano.

*** Efectos absolutos anticipados calculados por estudio de van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, *et al.* Nifedipine vs. atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;21;387(10033): 2117-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00548-1.

**** Ranking estadístico: P score. Valores de la probabilidad de ser la mejor opción terapéutica.

Certeza de la evidencia (Sistema GRADE)

Calidad alta: alta confianza en que el efecto real se encuentra cerca del efecto estimado.

Calidad moderada: moderada confianza en efecto estimado: hay posibilidad de que el efecto real esté cercano del efecto estimado, pero posiblemente difieren sustancialmente.

Calidad baja: la confianza del efecto estimado es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente al estimado.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el efecto estimado: el efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado.

Explicaciones

1. Heterogeneidad nula ($I^2 = 0$).
2. Evidencia indirecta: hay una conexión directa y todo el estimador depende de ella.
3. Evidencia indirecta: la evidencia indirecta para esta comparación se encuentra en una conexión de primer orden.
4. Imprecisión: con intervalos de confianza considera efecto favorable muy grande y de poca importancia.
5. Imprecisión: con intervalos de confianza considera efecto favorable grande y efecto no favorable grande.

Estimadores del efecto, intervalos de credibilidad y certeza en la evidencia para el uso de atosiban en el tratamiento de pacientes adultas embarazadas con amenaza de parto pretérmino

SOF- NMA

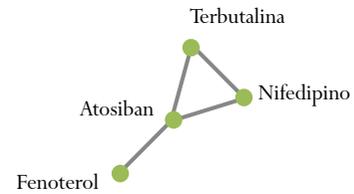
Tipo de población: pacientes adultas embarazadas con amenaza de parto pretérmino

Intervenciones: atosiban

Comparador (referencia): fenoterol, nifedipino, terbutalina

Desenlace: eventos adversos maternos

Entorno: paciente



Geometría de la red*

Eventos adversos maternos						
Total de estudios: 5 estudios Total de participantes: 588 pacientes	Efecto relativo** (95 % CrL)	Efectos absolutos anticipados*** (95 % CrL)			Certeza de la evidencia	Ranking****
		Sin la intervención	Con la Intervención	Diferencia		
Atosiban	-	-	60/1000	-	-	P = 1 0,99
vs. Fenoterol	0,16 (0,08 a 0,31) Estimado de la red	375/1000	60/1000	315 menos por 1000 (de 134 menos a 690 más)	⊕⊕⊕○1,2, 4 Moderada	P = 4 0,004
vs. Nifedipino	0,48 (0,3 a 0,78) Estimado de la red	125/1000	60/1000	65 menos por 1000 (de 17 menos a 140 menos)	⊕⊕⊕○1,2, 4 Moderada	P = 2 0,55
vs. Terbutalina	0,44 (0,28 a 0,71) Estimado de la red	136/1000	60/1000	76 menos por 1000 (de 25 menos a 154 menos)	⊕⊕⊕○1,2, 3 Moderada	P = 3 0,45

Tabla de definiciones del MAR-TRH

* Las líneas representan las comparaciones directas.

** Estimadores del metaanálisis con el intervalo de credibilidad. Método bayesiano

*** Efectos absolutos anticipados calculados por estudio de van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al. Nifedipine vs. atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): A multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2016;21;387(10033):2117-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00548-1.

**** Ranking estadístico: P score. Valores de la probabilidad de ser la mejor opción terapéutica.

Certeza de la evidencia (Sistema GRADE)

Calidad alta: alta confianza en que el efecto real se encuentra cerca del efecto estimado.

Calidad moderada: moderada confianza en efecto estimado: hay posibilidad de que el efecto real esté cercano del efecto estimado, pero posiblemente difieren sustancialmente.

Calidad baja: la confianza del efecto estimado es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente al estimado.

Calidad muy baja: existe muy poca confianza en el efecto estimado: el efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado.

Explicaciones

- Heterogeneidad nula ($I^2 = 0$).
- Evidencia indirecta: la evidencia se basa complementemente en evidencia directa.
- Evidencia indirecta: el estimador del modelo considera una comparación indirecta de primer grado, pero la mayor parte de la información proviene de la comparación directa.
- Riesgo de sesgo: para este desenlace, se considera importante el riesgo de sesgo de estudios abiertos que alimentan esta comparación.