



# Parto pretérmino: eficacia y seguridad con tres esquemas de tratamiento

De la Luna y Olsen E,<sup>1</sup> Carranza-Sánchez B,<sup>2</sup> Vences-Avilés MA<sup>3</sup>

## Resumen

**OBJETIVO:** valorar los resultados, con tres fármacos diferentes, del tratamiento agudo a 48 horas y a 7 días del parto pretérmino, cuál de ellos puede aportar mejores resultados con menos complicaciones.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio longitudinal y prospectivo efectuado en tres grupos de pacientes entre 24 y 34 semanas de embarazo. El primer grupo se trató con indometacina, el segundo con salbutamol y el tercero con atosibán. Se efectuó el análisis estadístico entre los tres grupos para valorar éxito, fracaso, ambos a 48 horas, inhibición de la contractilidad a 7 días y efectos colaterales durante la inhibición en fase aguda. Todas las pacientes de los tres grupos recibieron un esquema de betametasona para inducción de madurez pulmonar.

**RESULTADOS:** el grupo de indometacina lo integraron 656 pacientes. Hubo éxito en la uteroinhibición a 48 horas en 582 pacientes, fracaso en 74, inhibición a 7 días en 429 y efectos colaterales en 174 pacientes. El grupo de salbutamol se integró con 776 pacientes: 658 alcanzaron la uteroinhibición a las 48 horas, se registró fracaso en 118, e inhibición a 7 días en 564 y efectos colaterales en 302. El grupo de atosibán se conformó con 82 pacientes, en 75 se consiguió la uteroinhibición, en 7 fracaso y en 69 inhibición a los 7 días y efectos colaterales en 4.

**CONCLUSIONES:** los resultados de la uteroinhibición en fase aguda fueron similares entre los tres fármacos, no así la uteroinhibición a 7 días y en efectos colaterales en las que se observó mejor diferencia en el grupo tratado con atosibán ( $p=0.001$ ).

**PALABRAS CLAVE:** parto pretérmino, tratamiento con uteroinhibidores, indometacina, salbutamol, atosibán.

Ginecol Obstet Mex. 2016 Jul;84(7):440-448.

## Premature Labor. Efficacy and safety of three different therapy regimens.

De la Luna y Olsen E,<sup>1</sup> Carranza-Sánchez B,<sup>2</sup> Vences-Avilés MA<sup>3</sup>

## Abstract

**OBJECTIVE:** To asses the results of three different drugs in the treatment of acute premature labor within the first 48 hours and after 7 days of the event, in order to determine which of them provides better results with the least number of complications.

<sup>1</sup> Ginecoobstetra.

<sup>2</sup> Ginecoobstetra, adscrita al servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Silao.

<sup>3</sup> Epidemiólogo, encargado del servicio de Epidemiología, Hospital General de Silao, Secretaría de Salud del Estado de Guanajuato.

Recibido: mayo 2016

Aceptado: mayo 2016

## Correspondencia

Dr. Eduardo de la Luna y Olsen  
Cerro del Erizo 39  
36240 Valenciana, Guanajuato  
delalunayolsen@gmail.com

## Este artículo debe citarse como

De la Luna y Olsen E, Carranza-Sánchez B, Vences-Avilés MA. Parto pretérmino: eficacia y seguridad con tres esquemas de tratamiento. Ginecol Obstet Mex. 2016 jul;84(7):440-448.



**METHODS:** Longitudinal, prospective study in three groups of patients between 24 to 34 weeks of pregnancy. The first group, with indomethacin; the second group, with salbutamol, and the third group with atosiban. Statistical analysis of the three groups to compare success/failure rates within the first 48 hours, inhibition of uterine contractility after seven days, and side effects during the acute stage of uterine inhibition. The same data was analyzed in all three groups. All patients in the three groups received a betamethasone regimen to induce fetal lung maturity.

**RESULTS:** The indomethacin group, with 656 patients, showed uterine inhibition success within 48 hours in 582 patients, failure in 74 patients, uterine inhibition after seven days in 429 patients, and side effects in 174 patients. The salbutamol group, with 776 patients, showed uterine inhibition success within 48 hours in 658 patients, failure in 118 patients, uterine inhibition after seven days in 564 patients, and side effects in 302 patients. The atosiban group, with 82 patients, showed uterine inhibition success within 48 hours in 75 patients, failure in 7 patients, uterine inhibition after seven days in 69 patients, and side effects in 4 patients.

**CONCLUSIONS:** The results for acute phase inhibition of uterine contractility were similar for the three drugs, while uterine contractility inhibition after seven days and side effects showed an improvement in the group treated with atosiban ( $p=0.001$ ).

**KEY WORDS:** Premature labor; Treatment with uterine contractility inhibiting drugs; Indomethacin; Salbutamol; Atosiban

<sup>1</sup>Ginecoobstetra.

<sup>2</sup>Ginecoobstetra, adscrita al servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Silao.

<sup>3</sup>Epidemiólogo, encargado del servicio de Epidemiología, Hospital General de Silao, Secretaría de Salud del Estado de Guanajuato.

#### Correspondence

Dr. Eduardo de la Luna y Olsen

Cerro del Erizo 39

36240 Valenciana, Guanajuato

delalunayolsen@gmail.com

## ANTECEDENTES

El parto pretérmino es el nacimiento entre las 20 y 37 semanas completas de gestación. Se caracteriza por un síndrome heterogéneo y multicausal y es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo. A pesar de los progresos en la investigación clínica, el parto pretérmino sigue incrementándose en todo el mundo.<sup>1</sup> México no es la excepción, en 1990 se reportó su frecuencia en 10.6% y en 2001 ascendió a 11.9%.<sup>2</sup> En el estado de Guanajuato se registra el porcentaje más elevado de casos, que en 2009 fue de 12.7%.<sup>3</sup> La prematuridad es la primera causa de mortalidad perinatal y de ingreso a terapia intensiva neonatal, con toda la carga económica que esto representa para nuestro sistema de salud.

A lo largo de los años se han introducido una serie de tratamientos dirigidos a controlar la actividad uterina prematura. Se comenzó con los agonistas beta adrenérgicos y, aunque sus primeros resultados fueron halagadores,<sup>4,5</sup> con el tiempo se observaron sus efectos colaterales maternos y fetales.<sup>6,7,8</sup>

La administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (indometacina), ampliamente utilizados y con resultados adecuados, se ha acompañado de diversos efectos colaterales en la madre, su feto y el recién nacido.<sup>9,10</sup>

En años más recientes han surgido otros tratamientos tocolíticos, al parecer con menos efectos colaterales, como los antagonistas de oxitocina (atosibán)<sup>11,12</sup> y los bloqueadores de las vías del

calcio (nifedipina)<sup>13,14</sup> que no han conseguido disminuir la incidencia del parto pretérmino. En la bibliografía internacional no existen estudios amplios de estas últimas opciones, tampoco reportes en nuestro medio a este respecto.

Lo anterior se refleja en la carencia de guías o consensos que demuestren cuáles pueden ser las opciones de primera línea. Existen cuatro características clínicas importantes para decidir el tratamiento: 1) circunstancias clínicas, 2) preferencia del médico tratante, 3) experiencia del médico y 4) acceso a los diversos tratamientos.<sup>15,16,17</sup>

En la actualidad, los agentes tocolíticos buscan prolongar el embarazo de 2 a 7 días, tiempo necesario para la administración de esteroides para madurez fetal y considerar, en caso necesario, el traslado de la paciente a un hospital de tercer nivel de atención.<sup>18,19,20</sup>

El objetivo de este estudio consiste en valorar los resultados de la uteroinhibición a corto plazo (48 horas), el efecto tocolítico a siete días y los efectos colaterales con tres diferentes tratamientos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal, prospectivo, de serie de casos efectuado en el Hospital General de Silao, de la Secretaría de Salud del estado de Guanajuato, del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2014.

Criterios de inclusión: 1) embarazo por amenorrea confiable entre 24 y 34 semanas, 2) corroborar la contractilidad uterina mediante clínica y cardiotocografía externa de una o más contracciones en 10 minutos, 3) índice tocolítico igual o menor de 6 (Baumgarten), 4) longitud cervical, por ultrasonido transcervical, entre 25 y 15 mm. En todas las pacientes se registró la edad y el número de embarazos.

Criterios de exclusión: 1) ruptura prematura de membranas, 2) datos clínicos y de laboratorio de corioamniotis, 3) placenta previa sangrante, 4) malformación fetal, 5) óbito, 6) oligo o polihidramnios, 7) patología materna que contraindique la prescripción de uteroinhibidores o que indique la continuación del embarazo y 8) intolerancia grave al medicamento, como: taquicardia materna igual o superior a 120 latidos por minuto, hipotensión de 90-50 mmHg o menor, fiebre de 38 grados centígrados o mayor, sangrado de tubo digestivo, proctitis y vómito.

Se formaron tres grupos de pacientes a quienes se les administraron tres esquemas con tocolíticos. El primer grupo recibió indometacina, el segundo salbutamol y el tercero atosibán. Los esquemas de administración de cada fármaco se señalan en las Figuras 1, 2 y 3. En todas las pacientes se indicó un esquema de madurez pulmonar fetal con betametasona a dosis de 12 mg por vía intramuscular cada 24 horas, durante dos días.

Los criterios de éxito para los tres diferentes esquemas de tratamiento fueron: 1) uteroinhibición durante las primeras 48 horas por vía intravenosa o intrarrectal, 2) completar el esquema de inductores de madurez pulmonar fetal, 3) control de la contractilidad uterina durante siete

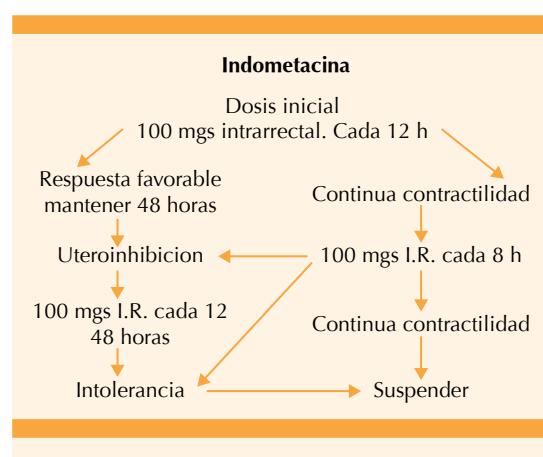
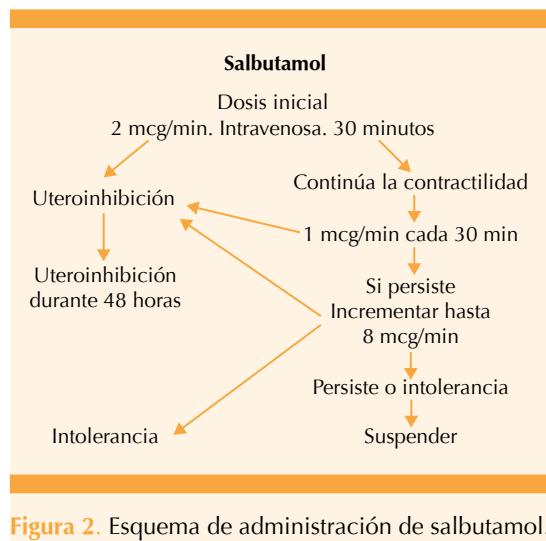
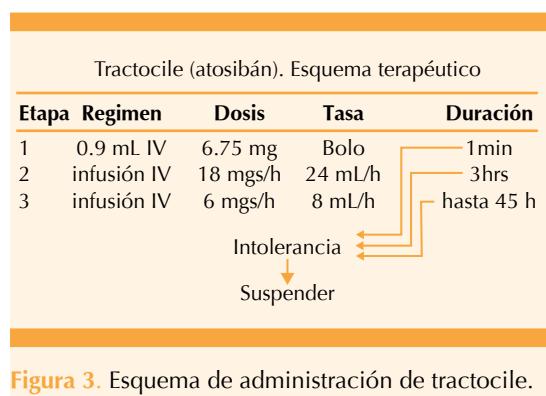


Figura 1. Esquema de administración de indometacina.

**Figura 2.** Esquema de administración de salbutamol.**Figura 3.** Esquema de administración de tractocile.

días y 4) ausencia de efectos colaterales que impidan continuar con el fármaco en las primeras 48 horas. En todas las pacientes se registraron los efectos colaterales, suspensión de la medicación e inicio del tratamiento correspondiente.

El análisis estadístico se efectuó con prueba de  $\chi^2$ , con significación estadística de  $p= 0.01$ . El análisis se realizó con el programa SPSS IBM versión 22.

## RESULTADOS

Los grupos de estudio se integraron de la siguiente manera: grupo 1: indometacina ( $n=656$ );

grupo 2: salbutamol ( $n=776$ ) y grupo 3: atosibán ( $n=82$ ). Las características de cada uno de los grupos referente a: 1) edad de las pacientes, 2) número de embarazos, 3) semanas de embarazo a las que iniciaron el tratamiento, 4) número de contracciones en 10 minutos, 5) índice tocolítico y 6) longitud cervical por ultrasonido transvaginal, aparecen en los Cuadros 1-6.

Las pacientes del grupo 3 tuvieron menos embarazos (entre 1 y 4), para 90.3%, comparado con las tratadas con indometacina y salbutamol, cuyos porcentajes fueron 79.0 y 82.1%, respectivamente ( $p=0.01$ ) (Cuadro 2). Así mismo las edades gestacionales más tempranas correspondieron a los grupos tratados con indometacina y salbutamol, en comparación con las tratadas con atosibán, con una  $p=0.0009$  (Cuadro 3). En

**Cuadro 1.** Edad de las pacientes en los tres grupos de tratamiento

Edad (años)	Indometacina	Salbutamol	Atosibán
Menos de 15	16	23	5
15-20	43	59	13
20-25	122	146	18
25-30	201	258	23
30-35	189	214	14
35-40	69	61	4
40-45	13	9	3
> 45	3	6	2
Total	656	776	82

**Cuadro 2.** Cantidad de embarazos en los tres grupos de tratamiento

Embarazos	Indometacina	Salbutamol	Atosibán
1	98 (14.9%)	83 (10.8%)	11 (13.5%)
2-4	421 (64.1%)	554 (71.3%)	63 (76.8%)
5-6	126 (19.3%)	131 (16.9%)	6 (7.3%)
Más de 6	11 (1.7%)	8 (1.0%)	2 (2.4%)
Total	656 (100.0%)	776 (100.0%)	82 (100.0%)

$$\chi^2 = 16.5 \quad (p=0.01)$$

**Cuadro 3.** Edad gestacional en los tres grupos de tratamiento

Edad gestacional (semanas)	Indometacina	Salbutamol	Atosibán
24-27.6	114 (17.4%)	103 (13.2%)	4 (4.9%)
28-31.6	219 (33.4%)	232 (29.9%)	36 (43.9%)
32-36.6	323 (49.2%)	441 (56.9%)	42 (51.2%)
Total	656 (100.0%)	776 (100.0%)	82 (100.0%)

$\chi^2 = 18.6$  ( $p= 0.0009$ )

**Cuadro 4.** Cantidad de contracciones en 10 minutos en los tres grupos de tratamiento

Contracciones (10 minutos)	Indometacina	Salbutamol	Atosibán
1	131 (20.0%)	169 (21.8%)	12 (14.6%)
2	390 (59.4%)	472 (60.8%)	56 (68.2%)
3	120 (18.3%)	127 (16.4%)	13 (16.0%)
4	15 (2.3%)	8 (1.0%)	1 (1.2%)
Total	656 (100.0%)	776 (100.0%)	82 (100.0%)

$\chi^2 = 7.4$  ( $p= 0.27$ )

**Cuadro 5.** Índice tocolítico (Baumgarten) en los tres grupos de tratamiento

Índice tocolítico	Indometacina	Salbutamol	Atosibán
1	14 (2.2%)	21 (2.7%)	3 (3.7%)
2	56 (8.6%)	76 (9.8%)	4 (4.9%)
3	223 (34.0%)	289 (37.2%)	23 (28.1%)
4	211 (32.2%)	256 (33.0%)	37 (45.1%)
5	112 (17.0%)	103 (13.3%)	13 (15.8%)
6	40 (6.0%)	31 (4.0%)	2 (2.4%)
Total	656 (100.0%)	776 (100.0%)	82 (100.0%)

$\chi^2 = 16.9$  ( $p=0.075$ )

las otras variables no se encontraron diferencias estadísticas significativas.

En cuanto a éxito y fracaso con los tres esquemas de uteroinhibidores en la fase aguda

**Cuadro 6.** Longitud cervical por ultrasonografía transvaginal en los tres grupos de tratamiento

Longitud cervical (mm)	Indometacina	Salbutamol	Atosibán
10-15	15 (2.3%)	21 (2.7%)	6 (7.3%)
15-20	177 (27.0%)	197 (25.3%)	21 (25.7%)
20-25	464 (70.7%)	558 (72.0%)	55 (67.0%)
Total	656 (100.0%)	776 (100.0%)	82 (100.0%)

$\chi^2 = 7.3$  ( $p=0.12$ )

de tratamiento a 48 horas fueron éxito para indometacina en 88.7%, salbutamol 84.8% y atosibán 91.5%. Respecto al fracaso con los mismo fármacos fueron de: 11.3, 15.2 y 8.5%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre los tres esquemas de tratamiento,  $p=0.04$ . (Cuadro 7)

Por lo que hace al éxito o fracaso en la uteroinhibición a siete días, fue estadísticamente significativo ( $p=0.0002$ ) para el grupo de pacientes tratadas con atosibán. Cuadro 8

En lo que corresponde a los efectos colaterales de los tres fármacos prescritos fueron estadísticamente menores en el grupo que recibió atosibán ( $p=0.0001$ ). Cuadro 9

En los tres grupos se completó el esquema de madurez pulmonar fetal.

Los efectos colaterales de cada fármaco fueron:

**Cuadro 7.** Éxito y fracaso de los tres fármacos para inhibir el trabajo de parto en las primeras 48 horas

Fármacos	Éxito	Fracaso	Total
Indometacina	582 (88.7%)	74 (11.3%)	656 (100.0%)
Salbutamol	658 (84.8%)	118 (15.2%)	776 (100.0%)
Atosibán	75 (91.5%)	7 (8.5%)	82 (100.0%)

$\chi^2 = 6.4$  ( $p=0.04$ )



**Cuadro 8.** Éxito y fracaso de los tres fármacos para inhibir el trabajo de parto a 7 días

Fármacos	Éxito	Fracaso	Total
Indometacina	429 (65.4)	227 (34.6%)	656 (100.0%)
Salbutamol	564 (72.7%)	212 (27.3%)	776 (100.0%)
Atosibán	68 (84.1%)	13 (15.8%)	82 (100.0%)

$\chi^2 = 17.1$  ( $p=0.0002$ )

**Cuadro 9.** Efectos colaterales de los tres fármacos

Fármacos	Con efectos colaterales	Sin efectos colaterales
Indometacina	174 (26.5%)	482 ( 73.5%)
Salbutamol	302 (38.9%)	472 (61.1%)
Atosibán	4 (4.9%)	78 (95.1%)

$\chi^2 = 54$  ( $p=0.0001$ )

*Indometacina:* datos de proctitis en grados variables (pujo y tenesmo rectal, sensación de evacuación, urgencia a la defecación e incontinencia) 86 casos, todos cedieron con tratamientos locales (cremas y sediluvios). Evacuaciones diarreicas, 48 casos, eritema anal 24 casos, ambos cedieron al suspender la medicación. Sangrado rectal escaso 19 casos, requirió tratamiento tópico, agruras y pirosis en 23 casos, requirió tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), úlceras anales, 2 casos, que cedieron entre 5 a 7 días con tratamiento local. No se observaron efectos fetales ni neonatales.

*Salbutamol:* taquicardia materna entre 100-120 latidos por minuto en 83 casos, entre 120-140 latidos por minuto 36 casos, taquicardia superior a 140 latidos por minuto 12 casos. Taquicardia fetal entre 160-180 latidos por minuto 34 casos, entre 180-200 latidos por minuto 16 casos. Hipotensión materna entre 100-60 mmHg 31 casos, entre 80-50 mmHg 11 casos. Cefalea en grados variables 72 casos, taquipnea materna entre 20-25 respiraciones por minuto 21 casos, diaforesis intensa 29 casos, náuseas y vómitos

26 casos. Todos estos efectos desaparecieron al poco tiempo de suspender el medicamento. En 6 casos hubo hiperglucemia entre 140- 175 mg/dL, que cedió antes de las 24 horas de suspendido el medicamento.

*Atosibán:* náuseas 3 casos, cefalea moderada 4 casos, hipotensión materna entre 100-60 mmHg 3 casos, taquicardia materna entre 100-120 l/min, 2 casos. Todos cedieron al suspender la medicación.

## DISCUSIÓN

Las ventajas de la administración de agentes tocolíticos se han demostrado en múltiples publicaciones.<sup>21,22</sup> El American College of Obstetricians and Gynecologists, en su boletín de práctica, señala que el tratamiento con tocolíticos suele ser efectivo por no más de 48 horas porque el feto se beneficia con la madurez pulmonar.<sup>23</sup> La tocolisis está indicada cuando las ventajas para continuar el embarazo superan los riesgos. A lo largo de los años se han ensayado múltiples tratamientos para demostrar sus ventajas y limitaciones. En nuestro medio los más indicados son los inhibidores de prostaglandinas (indometacina), betamiméticos (salbutamol) y, más recientemente, los inhibidores de la oxitocina (atosibán). Sus resultados son variables, y los efectos colaterales llegan a limitar su indicación. Muy pocos estudios han intentado comparar su efecto en el tratamiento de la fase aguda, como a siete días y sus efectos colaterales.<sup>22</sup> En nuestro medio no existe ningún reporte.

Un metanálisis de 2009 comparó estos fármacos con placebo en el tratamiento para retrasar el parto durante 48 horas y demostró entre 75 y 93% de eficacia versus 53% y a 7 días de 61 a 78% versus 35%.<sup>24</sup> Otro estudio de 2013 reportó similares resultados.<sup>25</sup> Ambos reportes muestran resultados semejantes a los obtenidos en nuestro estudio a 48 horas y a 7 días.

En una revisión sistemática de dos estudios con asignación al azar con indometacina en 70 y 36 pacientes que compararon su efecto con placebo se redujo el riesgo de parto pretérmino a 48 horas.<sup>26,27</sup> Los resultados de nuestro estudio son similares.

En Estados Unidos se tiene amplia experiencia con ritodrine, el único de su género aprobado por la FDA. En nuestro país los más utilizados son: orciprenalina y salbutamol, con efectos semejantes. Se han realizado diversos estudios con asignación al azar de betamiméticos, indicados durante 48 horas, o 7 días.<sup>28</sup> En este estudio se observó un resultado de 68 y 70%, respectivamente, para esos períodos. Otro estudio reportó 72% de eficacia a siete días.<sup>29</sup> En nuestro estudio se consiguió mejor efecto a las 48 horas y similares resultados a siete días de la uteroinbibición.

El atosibán, un uteroinhibidor antagonista del efecto de la oxitocina, se indica en muchos casos en Europa desde hace varios años, al parecer con buenos resultados.<sup>12,30,31</sup> El mayor estudio multicéntrico de eficacia y seguridad con este agente tocolítico se efectuó con 749 pacientes en los que se compararon varios betamiméticos y atosibán resultó el mejor calificado.<sup>32</sup> En nuestro reporte se apreciaron resultados semejantes a siete días, también con menos efectos colaterales, pero sin eficacia mayor con los otros fármacos durante el evento agudo (48 horas). En 2014, un metanálisis que comparó atosibán con betamiméticos para inhibición a 48 horas no mostró diferencias en la reducción del riesgo de nacimiento; sin embargo, se volvieron a observar menos efectos colaterales con el primero.<sup>33</sup> En nuestro reporte los resultados son similares.

En cuanto a la seguridad con estos fármacos, se han descrito diferentes efectos maternos con indometacina: náusea, reflujo gastroesofágico, gastritis, emesis en aproximadamente 4% de las

pacientes y efectos rectales en 9%.<sup>34</sup> Nosotros encontramos un porcentaje mayor de efectos colaterales, quizás por mayor susceptibilidad de nuestra población, por el excipiente del producto en nuestro país o porque la dosis fue mayor. Estos efectos no se consideraron en nuestra investigación.

El cierre prematuro del conducto arterioso en el feto se ha descrito vinculado con el tratamiento crónico con indometacina, o incluso durante períodos cortos de 48 horas.<sup>35,36</sup> En nuestra investigación no encontramos ningún caso de este efecto, como tampoco se registró en un reporte de más de 500 fetos expuestos durante períodos cortos al tratamiento con indometacina.<sup>37</sup>

Los efectos del tratamiento con betamiméticos son diversos: hipotensión, taquicardia, palpaciones, cefalea, entre otros.<sup>28,38</sup> Muchos de estos se observaron en nuestro estudio. Con frecuencia y por su intensidad, el tratamiento agudo intravenoso debe interrumpirse.<sup>38</sup> Una complicación grave con la administración intravenosa de estos fármacos es el edema agudo de pulmón.<sup>39</sup> En nuestro reporte no se observó esta complicación.

Por lo que se refiere al atosibán, no se han encontrado efectos adversos cardiovasculares, solo se han descrito: hipersensibilidad y reacciones en el sitio de la inyección.<sup>31,32</sup> Sus efectos colaterales han sido significativamente menores que los de otros fármacos indicados para inhibir el parto pretérmino. Tampoco se han reportado efectos en el feto.<sup>40</sup> En nuestra investigación se observaron resultados similares.

Al parecer, el mayor problema al comparar estos fármacos es el costo del atosibán, que es mayor que el de las otras sustancias. Es importante evaluar el riesgo-beneficio con las diferentes alternativas terapéuticas para tratar esta complicación obstétrica.



## CONCLUSIONES

El efecto de los tres fármacos no mostró diferencias estadísticamente significativas con la indicación aguda durante 48 horas; mejor efecto del atosibán a siete días para mantener la uteroinhibición. Los efectos colaterales que obligan a suspender el tratamiento con uteroinhibidores administrados en forma aguda son estadísticamente menores con atosibán que con indometacina y salbutamol.

## REFERENCIAS

1. Tucker J, McGuire M. Epidemiology of preterm birth. Br Med J 2004;329:675-678.
2. Centro Nacional de Estadísticas en Salud, 2003.
3. Estadísticas de Salud. Secretaría de Salud del Estado de Guanajuato, 2009
4. Caritis S, Lin LS, Taig G, Wong LK. Pharmacodynamics of ritodrine in pregnant women during preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1983;147:752-759
5. Lam F, Gill P, Smith M et al. Use of the subcutaneous terbutaline pump for long-term tocolysis. Obstet Gynecol 1988;72:810-813
6. Besinger RE, Niebyl JR. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. Obstetrical and Gynecological Survey 1990;45:415-440
7. Main EK, Main DM, Gabbe SG. Chronic oral terbutaline tocolytics therapy in associated with maternal glucose intolerance. Am J Obstet Gynecol 1987;157:644-647
8. Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP et al. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. Am J Obstet Gynecol 1992;167:873-879
9. Zuckerman H, Reiss V, Rubinstein I. Inhibition of human premature labor by indomethacin. Obstet Gynecol 1974;44:787-793
10. Norton M, Merrill J, Cooper M, et al. Neonatal complication after the administration of indomethacin for preterm labor. N Eng J Med 1993;329:1602-1607
11. Goodwin TM, Paul RP, Spellacy W, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. Am J Obstet Gynecol 1994;170:474-478
12. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labour randomized, doble-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. Am J Obstet Gynecol 2000;182:1173-1183
13. Koks CA, Bradmann HA, de Kleine MJ, et al. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;77:171-176
14. Oei SG, Mol BW, de Kleine MJ, et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. A meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:783-788
15. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of preterm labor. Washington (D.C.); 2012, Jun. 10p. (ACOG practice bulletin;no.127)
16. Guías de Práctica Clínica. Diagnóstico y manejo del parto pre témino. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia (COMEGO) 2008;pag 129-149
17. Guideline. Management of labor. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI);Mar 2007.p.72
18. Lockwood CH. Overview of preterm labor and delivery. UpToDate, April 2007.p.1-9
19. Newton RE. Preterm Labor. Preterm Premature of Membrane and Chorioamnionitis. Clin Perinatol 2005;32:571-600
20. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Tocolytic drug for woman in preterm labor. Clinical Guideline No.1,Oct 2002.p.1-7
21. Hass DM, Caldwell DM, Kirkpatrick PR. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2012;345:6226
22. Vogel JP; Nardin JM, Dowswell T. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD006169
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 159: Management of Preterm Labour. Obstet Gynecol 2016;127:e29
24. Hass DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. Obstet Gynecol 2009;113:585
25. Hackney DN, Olson-Chen C, Thornburg LL. What do we know about the natural outcomes of preterm labour?. A systematic review and meta-analysis of woman without tocolysis in preterm labour. Paediatr Perinat Epidemiol 2013;27:452
26. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 159: Management of Preterm Labour. Obstet Gynecol 2016;127:e29
27. Reinebrant HE, Pillegi-Castro C, Romero CL, Dos Santos RA, Kumar S, Sousa JP, Flenady V. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2015;6:CD001992
28. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Sist Rev 2014;2:CD004352

29. Gyetvai K, Hannah ME, Hadnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labour: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869
30. Goodwin TM, Valenzuela GJ, Silver H, Hayashi R, Creasy GW, Lane R. Treatment of preterm labor with oxytocin antagonist atosiban. *Am J Perinatol* 1996;13:143
31. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos I, Romero R, Silver HM, Kolltum WE, Millar L. Maintenance treatment of preterm labour with the oxytocin antagonist atosiban. The atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1184
32. Worldwide Atosiban versus Beta-agonist Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin agonist atosiban versus beta-adrenergic agonist in the treatment of preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:133
33. Flenady V, Reinebrandt HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsanis DN. Oxytocin receptor antagonist for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD004452
34. Slattery MM, Friel AM, Healy DG, Morrison JJ. Uterine relaxant effects of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Obstet Gynecol* 2001;98:563
35. Maisey KJ. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1350
36. Jones LJ, Craven PD, Attia J. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F45
37. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997;10:325
38. Caritis SN, Simhan HN. Beta adrenergic agonist and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:16
39. Lamont RF. The pathophysiology of pulmonary oedema with the use of beta-agonists. *Br J Obstet Gynecol* 2000;107:439
40. De Heus R, Mol BW, Erwich JJ. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *Br Med Journal* 2009;338:744

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Ginecología y Obstetricia de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com](http://www.revisionporpares.com) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.