



Revisión

Elección de un tocolítico: revisión de las evidencias clínicas

Tocolitic Agent election: a review according to clinic evidences

Bernat Serra Zantop

Jefe de Servicio. Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción. Salud de la Mujer Dexeus. Barcelona

Resumen

Existen diversas opciones farmacológicas para prevenir el trabajo de parto prematuro: beta agonistas, sulfato de magnesio, inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), calcioantagonistas, antagonistas de los receptores de la oxitocina (atosiban) y donantes de óxido nítrico. Los beta agonistas son eficaces para retrasar el parto en el trabajo de parto prematuro, pero no está claramente demostrado que este beneficio se traduzca en una mejoría de los resultados neonatales; además, son los tocolíticos que producen más efectos secundarios en la madre. El sulfato de magnesio no ha demostrado ser un buen tocolítico, pero utilizado de forma preventiva posee un efecto neuroprotector sobre el feto. Según los resultados de un metanálisis reciente, los inhibidores de la COX y los calcioantagonistas, como el nifedipino, son los tocolíticos más efectivos para retrasar el parto. El nifedipino presenta además un mejor perfil de tolerabilidad fetal y neonatal que el atosiban y los beta agonistas. En cambio, persisten las dudas sobre la tolerabilidad fetal y neonatal de los inhibidores de la COX. Con respecto al atosiban, a pesar de su elevado coste no parece que aporte ventajas frente a otros tocolíticos en la prolongación del embarazo y mejoría de los resultados neonatales. Las evidencias disponibles no apoyan el uso de los donantes de óxido nítrico en la tocólisis.

Palabras clave:

Tocolíticos. Parto Prematuro. Nifedipino. Atosiban. Eficacia. Seguridad

Correspondencia:

Bernat Serra Zantop.
Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción. Salud de la Mujer Dexeus. Barcelona
Eduard M Balcells, 47
08173 Sant Cugat del Vallés. Barcelona
e-mail: berser@dexeus.com

INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes retos de la medicina perinatal es prevenir la prematuridad. Los progresos en el campo de la perinatología han permitido aumentar la supervivencia de los neonatos de bajo peso, pero la prematuridad sigue siendo la primera causa de morbimortalidad neonatal debido al elevado riesgo que comporta de sufrir patologías en el recién nacido, principalmente de tipo neurológico y respiratorio (1,2).

La aparición de contracciones uterinas antes de las 37 semanas constituye el indicio más común y reconocido de parto prematuro. En estos casos, la administración de tocolíticos para prolongar el embarazo y reducir las complicaciones neonatales ha sido y continúa siendo el principal foco terapéutico en la amenaza de parto prematuro. Los objetivos del tratamiento tocolítico son detener las contracciones uterinas durante el trabajo de parto prematuro (tocólisis aguda) y mantener la tocólisis una vez ha terminado el tratamiento de la fase aguda (tocólisis de mantenimiento).

El tocolítico ideal debería ser un fármaco específico para detener la contractilidad uterina, fácil de administrar, eficaz para prevenir el parto prematuro y mejorar los resultados neonatales, con pocos efectos adversos maternos y fetales, de bajo coste y sin efectos adversos a largo plazo (3). Para inhibir el trabajo de parto prematuro existen diversos agentes: beta agonistas, sulfato de magnesio, inhibidores de la COX, calcioantagonistas, antagonistas de los receptores de la oxitocina y donantes de óxido nítrico (4). La mayoría de los tocolíticos no prolonga el embarazo más allá de 48 horas, pero esta demora permite trasladar a la gestante a un centro dotado de una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y administrarles corticosteroides para favorecer la maduración pulmonar fetal (5). En este artículo se revisan las evidencias más recientes, procedentes de las revisiones sistemáticas y los metanálisis, sobre los fármacos tocolíticos.

TOCOLÍTICOS DISPONIBLES EN LA ACTUALIDAD: EVIDENCIAS CLÍNICAS

Beta agonistas

Los beta agonistas, como la ritodrina, la terbutalina o el salbutamol, se han venido utilizando en el trabajo de parto prematuro desde hace más de cuarenta años. En diversos ensayos clínicos controlados y metanálisis de estudios realizados en mujeres en trabajo de parto, se ha observado que los beta agonistas son más eficaces que el placebo para retrasar el parto dentro de las 48 horas siguientes a su administración (6-9). Sin embargo, este efecto no se

traduce en una reducción de la mortalidad perinatal o neonatal ni en un menor riesgo de dificultad respiratoria neonatal, parálisis cerebral o enterocolitis necrosante en los recién nacidos (9).

También se ha estudiado la eficacia de los beta adrenérgicos en la tocólisis de mantenimiento. En una revisión sistemática Cochrane en la que se analizaron los resultados de trece ensayos clínicos aleatorizados que incluían 1.551 mujeres en total, se llegó a la conclusión de que las evidencias disponibles no apoyaban el uso de los beta agonistas en la tocólisis de mantenimiento posterior a una amenaza de parto prematuro (10). A partir de estas evidencias, el uso de beta agonistas se limita actualmente a la tocólisis aguda.

Existe una asociación entre el uso de beta agonistas y la aparición de efectos adversos cardíacos en la madre, como dolor torácico, taquicardia y disnea; además, pueden producir taquicardia fetal (6-9,11-14). En una revisión sobre la seguridad de diversos tocolíticos (atosiban, nifedipino, beta agonistas e inhibidores de la COX), los beta agonistas fueron los que más efectos adversos graves producían (15). Es importante destacar, sin embargo, que entre todos los beta agonistas, la relación beneficio-riesgo de la ritodrina en administración intravenosa sigue siendo positiva para su uso a corto plazo (menos de 48 horas) en la tocólisis no complicada (16).

En definitiva, a pesar de que los beta agonistas son más eficaces que el placebo para retrasar el parto prematuro en la fase aguda, su perfil de seguridad constituye una preocupación que se debe tener en cuenta a la hora de elegir una alternativa terapéutica durante el trabajo de parto. No se ha demostrado la utilidad de los beta agonistas en la tocólisis de mantenimiento.

Sulfato de magnesio

El sulfato de magnesio ha sido muy utilizado como agente tocolítico en América del Norte debido a su capacidad para inhibir la contractilidad uterina. Sin embargo, los buenos resultados obtenidos en estudios iniciales (17) contrastan con los resultados de estudios más recientes, en los que ha demostrado ser inefectivo para prolongar el embarazo y producir importantes efectos secundarios en el neonato y en la madre (18,19).

En un metanálisis realizado en el año 2002, la administración de sulfato de magnesio en el trabajo de parto prematuro no fue más efectiva que el placebo y su uso se asoció a un riesgo aumentado de muerte fetal y neonatal (siete ensayos clínicos y 727 niños evaluados) (18). Esta falta de eficacia del sulfato de magnesio en el trabajo de parto se corroboró en otro metanálisis más reciente en el que se incluyeron 37 ensayos clínicos y 3.571 mujeres en trabajo de parto (20). Los resultados de este nuevo metanálisis no revelaron diferencias entre las gestantes

tratadas con sulfato de magnesio y las que no lo habían recibido en el índice de partos ocurridos en las 48 horas siguientes a su administración. La estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales fue significativamente más prolongada en los recién nacidos cuyas madres habían recibido sulfato de magnesio que en las que recibieron calcioantagonistas.

A pesar de su falta de eficacia para prolongar el embarazo, se ha observado que la administración prenatal de sulfato de magnesio a gestantes que dan a luz antes de la semana 34 reduce de forma significativa el riesgo de parálisis cerebral y disfunción motriz global en los hijos (21-24). El número de sujetos a tratar para prevenir un caso de parálisis cerebral en los niños que sobreviven hasta los 18-24 meses es de 46 en los recién nacidos expuestos al sulfato de magnesio *in utero* antes de las 30 semanas de gestación, y de 56 en los recién nacidos expuestos al sulfato de magnesio *in utero* en las 32-34 semanas.

Contrariamente a su uso preventivo como neuroprotector fetal, cuya eficacia ha sido demostrada, el sulfato de magnesio no ha demostrado su efectividad para retrasar el parto prematuro, no posee ventajas como fármaco tocolítico sobre los resultados neonatales y maternos y su utilización durante el trabajo de parto puede asociarse a un aumento de la mortalidad perinatal.

Inhibidores de la enzima ciclooxigenasa

La enzima COX en sus isoformas COX -1 y -2 es esencial para convertir el ácido araquidónico en prostaglandinas, que inducen la contracción uterina al aumentar la concentración de calcio intracelular (25). De entre todos los inhibidores de la COX disponibles, el más utilizado es la indometacina.

El uso de inhibidores de la COX para el tratamiento del trabajo de parto prematuro se evaluó en un metanálisis de 13 ensayos clínicos, en 10 de los cuales se utilizó indometacina (26). En comparación con el placebo, el uso de indometacina se asoció a una reducción del índice de partos antes de las 37 semanas de gestación, a un aumento de la edad gestacional al nacer y a un mayor peso de los recién nacidos. El metanálisis no aportó suficientes datos para permitir caracterizar el perfil de seguridad materno de los inhibidores de la COX y sus potenciales efectos en el feto y el recién nacido. En otro metanálisis más reciente en el que se incluyeron 95 estudios, los inhibidores de la COX, junto con los calcioantagonistas como el nifedipino, fueron los tocolíticos más eficaces para retrasar el parto (19).

En la mayoría de estudios, la utilización de indometacina se ha limitado a un máximo de 48 horas ante la posibilidad de que pueda inducir la aparición de oligohidramnios. La disminución del líquido amniótico secundaria al uso de indometacina se produciría por una disminución

de la filtración glomerular y, posiblemente, de la perfusión útero-placentaria (27,28). El uso de indometacina se asocia también a un cierre precoz del conducto arterioso, por lo que no se debe administrar a partir de la semana 32 de la gestación (29,30).

La tolerabilidad neonatal de la tocólisis con indometacina se ha evaluado en diversos metanálisis y revisiones sistemáticas. En uno de estos metanálisis (31) se evaluaron 28 estudios, incluyendo ensayos clínicos y estudios observacionales, lo que hizo un total de 1.621 recién nacidos expuestos a la administración prenatal de indometacina. El análisis de los ensayos clínicos reveló un riesgo aumentado de displasia broncopulmonar en los recién nacidos, mientras que este efecto no se evidenció en los estudios observacionales. En un segundo metanálisis se incluyeron solamente estudios observacionales (15 estudios retrospectivos de cohortes y 6 de casos y controles) y se observó que la exposición prenatal a indometacina se asociaba a un riesgo aumentado de leucomalacia periventricular y de enterocolitis necrosante en los recién nacidos (32). En una revisión sistemática publicada en el año 2015 se observó que el uso de indometacina en el trabajo de parto prematuro se asociaba en los recién nacidos a un riesgo aumentado de hemorragia intraventricular grave, enterocolitis necrosante y leucomalacia periventricular. En este caso, se analizaron los datos de 27 estudios observacionales y 1.731 recién nacidos expuestos a indometacina prenatal (33).

En definitiva, aunque se ha demostrado que los inhibidores de la COX son eficaces para retrasar el parto, la exposición prenatal a este grupo de fármacos podría conllevar un riesgo aumentado de efectos adversos graves en los recién nacidos prematuros.

Calcioantagonistas

Los calcioantagonistas impiden la transferencia de calcio a través de la membrana miométrial al producir un bloqueo de los canales del calcio. Este descenso de la concentración intracelular de calcio favorece la relajación del miometrio. En una revisión sistemática sobre tocolíticos en la que se analizaron los resultados de 12 ensayos clínicos aleatorizados, 10 de ellos realizados con nifedipino, se llegó a la conclusión de que, en comparación con otros tocolíticos (principalmente, beta agonistas), los calcioantagonistas reducían el riesgo de parto en los primeros 7 días de iniciado el tratamiento y antes de las 34 semanas de gestación. Además, en las gestantes que recibieron nifedipino se redujo la necesidad de abandonar el tratamiento debido a efectos secundarios, mientras que en el neonato disminuyó la frecuencia de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante e ictericia neonatal (34).

En otro metanálisis más reciente sobre el uso de calcioantagonistas para inhibir el trabajo de parto prematuro y retrasar el parto se obtuvieron resultados similares (35). En este caso, se evaluaron los resultados de 38 ensayos clínicos y 3550 mujeres en trabajo de parto. Los estudios comparativos entre beta agonistas y calcioantagonistas revelaron que en aquellas mujeres que habían recibido calcioantagonistas se producían menos efectos secundarios que obligaran a abandonar el tratamiento. Además, el periodo de tiempo transcurrido entre la inclusión y el parto era significativamente más prolongado, con una diferencia media de 4,38 días. El uso de calcioantagonistas se asoció también a una mejor tolerabilidad neonatal y a una reducción de la necesidad de ingresar a los recién nacidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. En comparación con los antagonistas de los receptores de la oxitocina (atosiban), el uso de calcioantagonistas se asoció a un aumento de la edad gestacional al nacer, con una diferencia media de 1,2 semanas, y a una reducción de los nacimientos prematuros. En cambio, el índice de efectos adversos maternos fue menor con el atosiban, aunque estos datos provienen de un solo estudio (35).

En un metanálisis previo en el que se comparó la efectividad del nifedipino con la del atosiban en el trabajo de parto prematuro, se observó que la tocólisis con nifedipino se asociaba a una reducción significativa del síndrome de dificultad respiratoria neonatal. No hubo diferencias en el retraso del parto, que se produjo después de las 48 horas de administración con ambos fármacos (36).

En resumen, el uso de calcioantagonistas, principalmente nifedipino, es eficaz para retrasar el parto prematuro y aporta ventajas sobre los beta agonistas en la prolongación del embarazo, la morbilidad neonatal grave y los efectos indeseables maternos. En comparación con el atosiban, el nifedipino se asocia a unos mejores resultados en el neonato y posee las ventajas de su administración oral y su menor coste (37). Teniendo en cuenta la relación entre la eficacia y la tolerabilidad fetal, neonatal y materna, algunos autores han señalado que el nifedipino es el fármaco con un mejor perfil para su utilización como tocolítico de primera línea (Tabla I) (38,39).

Tabla I

Eficacia y tolerabilidad de los diversos tocolíticos

	Eficacia para retrasar el parto	Tolerabilidad materna	Tolerabilidad fetal y neonatal
Betamiméticos	+	-	+
Nifedipino	+ / ++	+	++
Atosiban	+ / -	++	? / -
Inhibidores COX	++	++	? / -
Sulfato de magnesio	+ / -	-	-

Antagonistas de los receptores de la oxitocina

Los antagonistas de los receptores de la oxitocina inducen un estado de reposo uterino en el parto prematuro al inhibir la expresión de estos receptores en el miometrio por un mecanismo competitivo (40). El atosiban es el único antagonista de los receptores de la oxitocina disponible actualmente en España como tocolítico en el trabajo de parto prematuro.

La eficacia de los antagonistas de los receptores de la oxitocina se evaluó en un reciente metanálisis de catorce estudios, que comprendían 2.485 mujeres en total (41). En los cuatro estudios comparativos con placebo (tres de ellos realizados con atosiban y uno con barusiban), no se observaron diferencias en el índice de partos ocurridos antes de las 48 horas de la administración y antes de las 37 semanas de gestación. Tampoco hubo diferencias frente a placebo en la mortalidad perinatal y en la morbilidad neonatal grave. Uno de los estudios evaluados en el presente metanálisis mostró que el número de nacimientos pretérmino y de recién nacidos que ingresaban en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales era mayor después del tratamiento con atosiban (42).

En comparación con otros tocolíticos (principalmente, beta agonistas), el uso de atosiban se asoció a un menor índice de efectos adversos en la madre, pero no fue más efectivo para retrasar el parto. Además, se asoció a un menor peso de los niños al nacer y podría contribuir a la aparición de complicaciones en los neonatos (43,44).

En definitiva, este reciente metanálisis no demuestra que el uso de antagonistas de los receptores de la oxitocina (principalmente, atosiban) aporte ventajas frente a otros tocolíticos para prolongar el embarazo y mejorar los resultados neonatales, aunque el atosiban podría producir menos efectos secundarios maternos. A partir de estos resultados, los autores recomiendan ser cautos con el uso de antagonistas de los receptores de la oxitocina durante el trabajo de parto.

Donantes de óxido nítrico

La nitroglicerina en administración transdérmica se ha utilizado durante el trabajo de parto pretérmino en algunas series de estudios y fue superior al placebo y similar a la ritodrina para retrasar 48 horas el parto (25). Sin embargo, en un metanálisis de doce ensayos clínicos realizados con donantes de óxido nítrico no se observó que estos fármacos prolonguen el embarazo más allá de las 48 horas y su uso se asoció a un mayor riesgo de sufrir cefaleas en las pacientes (45). Las actuales evidencias sobre los fármacos donantes de óxido nítrico son insuficientes para apoyar su utilización como tocolíticos.

USO DE TOCOLÍTICOS EN SITUACIONES ESPECIALES

Existen algunas situaciones, como el embarazo múltiple y la rotura prematura de las membranas, en las que se debe evaluar cuidadosamente el uso de tocolíticos.

Embarazo múltiple

A diferencia de los embarazos con feto único, en los embarazos múltiples no existen suficientes evidencias acerca de los beneficios del tratamiento tocolítico. Se ha observado que en las mujeres con gestaciones múltiples que reciben determinados tocolíticos, como los beta agonistas o el sulfato de magnesio, aumenta el riesgo de aparición de edema pulmonar (25, 46). Hay que tener en cuenta que el embarazo múltiple es en sí mismo un factor de riesgo para la aparición de edema pulmonar, porque se produce una expansión del volumen sanguíneo y una hipervolemia. Este riesgo es mayor cuando se agrega hidratación parenteral excesiva.

En el año 2015 se publicó una revisión sistemática y metanálisis para documentar el uso de la tocólisis en determinadas situaciones, siendo una de ellas el embarazo múltiple (47). Sin embargo, los autores no pudieron hallar ningún estudio en embarazo múltiple que fuera idóneo para ser incluido en el análisis. Ante la escasez de estudios realizados en embarazos múltiples, se recomienda un uso racional y cuidadoso del tratamiento tocolítico, ya que podría ser un factor amplificador de los efectos colaterales indeseables. En este sentido, el uso de beta agonistas e inhibidores de la ciclooxigenasa resulta especialmente arriesgado por su pobre perfil de tolerabilidad neonatal, claramente inferior al de otros tocolíticos.

Rotura prematura de las membranas

La rotura prematura de membranas (RPM) se produce aproximadamente en el 3% de los embarazos y es la responsable de un tercio de los partos pretérmino. Sin embargo, a pesar de su elevada prevalencia, no existe todavía un acuerdo sobre cuál es el tratamiento más idóneo en estos casos (48).

Recientemente, se ha llevado a cabo un metanálisis para evaluar el uso de la tocólisis en la RPM (49). Se incluyeron ocho ensayos clínicos, con un total de 408 mujeres en trabajo de parto prematuro, y se comparó la eficacia de la tocólisis con la ausencia de tratamiento tocolítico. En estos casos, la tocólisis profiláctica se tradujo en un menor número de nacimientos antes de las 48 horas, pero no produjo beneficios en el neonato y se asoció a un riesgo aumentado de corioamnionitis cuando se administraba antes de las 34 semanas de la gestación.

A partir de estos resultados, se llegó a la conclusión de que no hay suficientes evidencias para justificar el uso de tocolíticos en la RPM, ya que el tratamiento puede conllevar un riesgo aumentado de corioamnionitis y no aporta beneficios para el recién nacido. No obstante, cabe señalar que en los estudios analizados no siempre se administraron antibióticos y corticosteroides, cuando ambos tratamientos se consideran una norma en estos casos.

COMBINACIONES DE TOCOLÍTICOS

Se ha sugerido que una combinación de tocolíticos podría ser más eficaz que la monoterapia en el trabajo de parto prematuro, aunque podría derivar en una mayor frecuencia de efectos secundarios.

En una revisión sistemática reciente, Vogel y cols. (50) compararon los efectos de la terapia tocolítica combinada frente a la monoterapia en el trabajo de parto prematuro. Los autores se basaron en los datos de nueve ensayos clínicos controlados en los que se evaluaron siete comparaciones de fármacos: ritodrina intravenosa (IV) más magnesio oral o IV frente a ritodrina IV sola; ritodrina IV más supositorios de indometacina frente a ritodrina IV sola; ritodrina IV más progesterona vaginal frente a ritodrina IV sola; sulfato de hexoprenalina IV más clorhidrato de magnesio IV frente a sulfato de hexoprenalina IV solo; fenoterol IV más naproxeno oral frente a fenoterol IV solo; pentoxifilina oral más sulfato de magnesio IV más fenoterol IV frente a sulfato de magnesio IV más fenoterol IV, y terbutalina IV más metoprolol oral frente a terbutalina IV sola.

Los resultados de esta revisión sistemática no aportaron pruebas concluyentes sobre las posibles ventajas del tratamiento tocolítico combinado en el trabajo de parto prematuro. El interés de esta revisión es limitado teniendo en cuenta, además, que no se incluyeron estudios con algunos de los tocolíticos más comunes, como el nifedipino o el atosiban. Las evidencias actuales no son suficientes para recomendar un tratamiento tocolítico combinado.

CONCLUSIONES

La decisión de elegir un tocolítico debe fundamentarse en los beneficios y los riesgos asociados a su uso, tanto para la madre como para el feto. Esto significa que el tocolítico de elección ha de ser siempre el más efectivo disponible y con un menor índice de efectos secundarios, tanto a corto como a largo plazo. A estas consideraciones cabe añadir, por un lado, las autorizaciones disponibles en cada país y, por otro, las indicaciones y contraindicaciones de cada fármaco. Los beta agonistas poseen un buen efecto tocolítico a corto plazo, pero son los fármacos con un mayor índice de efectos secundarios. El nifedipino es uno

de los tocolíticos más efectivos y presenta un mejor perfil de tolerabilidad que los beta agonistas, mientras que el atosiban es el más seguro para la madre, aunque persisten las dudas sobre su seguridad para el recién nacido y no ha demostrado ser más eficaz que otros tocolíticos para retrasar el parto. Las evidencias disponibles no avalan el uso de combinaciones de tocolíticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Vermeulen GM, Bruinse HW, de Vries LS. Factores de riesgo perinatales de anomalías del desarrollo neurológico tras el parto pretérmino. *Eur J Obstet & Gyn RB*(Ed. Española) 2002;2:80-85.
- Pérez Pérez G, Navarro Merino M. Displasia broncopulmonar y prematuridad. Evolución respiratoria a corto y largo plazo. *An Pediatr* 2010;72(1):79.e1-79.e16.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;134-136.
- ACOG Committee on Practice Bulletins. American College of Obstetricians and Gynecologist. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Number 43, May 2003. Management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2003; 101:1039-47
- Ferriols Lisart R, Nicolás Picó J, Alós Almiñana M. Evaluación farmacoeconómica de dos protocolos de tocolisis para la inhibición del parto prematuro. *Farm Hosp* 2005;29(1):18-25.
- Anotayanonth S, Subhedhar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD004352.
- Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M, Higgins S. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth. *Eur J Obstet Gyn R B* 2009;142:3-11.
- Worldwide Atosiban Versus Betaagonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108(2):133-142.
- Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD004352.
- Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD003927.
- Caritis S. Adverse effects of tocolytic therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112(1):74-78
- Lopez BA. The regulation of uterine relaxation. *Semin Cell Dev Biol* 2007;18(3):340-347.
- Wex J, Connolly M, Rath W. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009;9:23. doi: 10.1186/1471-2393-9-23.
- Hildebrandt R, Weitzel HK, Gundert-Remy U. Hypokalaemia in pregnant women treated with the beta 2-mimetic drug fenoterol - a concentration and time dependent effect. *J Perinat Med* 1997;25(2):173-9.
- de Heus R, Mol BW, Erwich JJHM, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, Härmark L, van Holsbeke CD, Duvekot JJ, Schobben FFAM, Wolf H, Visser GHA. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b744 doi:10.1136/bmj.b744.
- Assessment report for Short Acting Beta Agonists (SABAs) containing medicinal products authorised in obstetric indications. EMA/664276/2013 (23 October 2013).
- Hall D, McGaughey HS Jr, Corey E, Thornton WN Jr. The effects of magnesium therapy on the duration of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:27-32.
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD001060.
- Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh J, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6226.
- Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD001060.
- Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:595-609.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:1327-33.
- Constantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Materno-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114:354-64.
- Rouse DJ, Gibbins KJ. Magnesium sulfate for cerebral palsy prevention. *Semin Perinatol* 2013;37:414-6.
- Hubinont C, Debueve F. Prevention of preterm labour: 2011 update on tocolysis. *Journal of Pregnancy* 2011; 2011:941057. doi: 10.1155/2011/941057.
- King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2):CD001992.
- Kirshon B, Giancarlo M, Moise KJ. Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1990;75(2):202-5.
- Hickok DE, Hollenbach KA, Reilley SF, Nyberg DA. The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1525-31.
- Norton ME, Merrill J, Cooper BAB, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993;329:1602-7.
- Soutel D, Harding J, McCowan L. Antenatal indomethacin-adverse fetal effects confirmed. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998;38:11-6.
- Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;106:173-9.
- Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:486e1-10.
- Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(4):505.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.1091
- King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbone B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD002255.
- Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, Carbone B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD002255.
- Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:1045-9.
- Tocolysis for Women in Preterm Labour. RCOG Green-top Guideline No. 1b. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, 2001:10.
- Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbone B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97:840-7.
- Simban HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* 2007;357:477-87.
- Fullerton GM, Black M, Shetty A, Bhattacharya B. Atosiban un the management of preterm labour. *Clinical Medicine Insights: Women's Health* 2011;4:9-16.
- Flenady V, Reinebrandt HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD004452.

42. Salim R, Garmi G, Nachum Z, Zafran N, Baram S, Shalev E. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2012;120(6):1323-31.
43. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, et al. 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.
44. Kashanian M, Akbarian AR, Soltansadeh M. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labour. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91(1): 10-4.
45. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 3:CD002860.
46. SamolJM, Lambers DS. Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1430-2.
47. Miyazaki C, Garcia-Moreno R, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R. Tocolysis for inhibiting preterm birth in extremely preterm birth, multiple gestations and in growth-restricted fetuses: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Health* 2015;13:4. doi: 10.1186/s12978-015-0115-7.
48. Aagaard-Tillery KM, Nuthalapaty FS, Ramsey PS, Ramin KD. Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management. *Am J Perinatol* 2005;22(6):287-97.
49. McKeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007062.
50. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD006169.