



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de atosiban en  
mujeres embarazadas con trabajo de  
parto pretérmino**

**Reporte N° 115**

**Diciembre de 2014**

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Autores**

Jorge Luis Acosta Reyes. Médico, Magíster en Ciencias Clínicas, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

Egdda Vanegas: descripción de la tecnología y búsqueda de alertas sobre la seguridad de la tecnología.

Daniel Montenegro: acompañamiento temático, formulación de la pregunta de evaluación y revisión crítica del reporte final

### **Agradecimientos**

Los autores expresan sus agradecimientos al Dr. Jorge Lechuga por su apoyo en el control de calidad en la extracción de datos y a Beatriz Rodríguez por sus comentarios al documento.

### **Revisión por pares**

Miguel Hernando Díaz Ortega. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Experto Sénior Evaluación de Seguridad y Efectividad, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

### **Entidad que solicita la evaluación de tecnología**

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

### **Fuentes de financiación**

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

### **Conflictos de interés**

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Citación**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

Acosta JL, Vanegas E, Montenegro D. Efectividad y seguridad Efectividad y seguridad de atosiban en mujeres embarazadas con trabajo de parto pretérmino. Reporte N° 115. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.



## **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201  
Bogotá, D.C., Colombia.  
[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)  
[subdireccion.etes@iets.org.co](mailto:subdireccion.etes@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

## Contenido

Autores .....	2
Agradecimientos.....	2
Revisión por pares.....	2
Derechos de autor.....	3
Citación.....	3
Correspondencia.....	4
Lista de abreviaturas y siglas.....	7
Resumen ejecutivo .....	8
Introducción.....	9
1. Condición de salud y tecnología de interés.....	10
1.1. Condición de salud.....	10
1.2. Descripción de la tecnología.....	11
2. Preguntas de evaluación.....	14
2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación .....	14
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación.....	14
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	15
3. Métodos.....	17
3.1. Criterios de elegibilidad.....	17
3.2. Búsqueda de evidencia .....	19
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	20
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia .....	21
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	21
3.6. Análisis estadístico.....	21
3.7. Diferencias entre el protocolo y la revisión.....	22
4. Resultados.....	23
4.1. Búsqueda de evidencia .....	23
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	23
4.3. Calidad de los estudios.....	23
4.4. Características de los estudios .....	23
4.5. Síntesis de la evidencia sobre los efectos de la tecnología .....	24
5. Discusión.....	27

6. Conclusiones .....	28
7. Referencias bibliográficas.....	29
8. Anexos .....	31
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.....	31
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	31
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.....	32
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i> ).....	35
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.....	36
Anexo 6. Calidad de la revisión sistemática incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR). .....	37
Anexo 7. Características de la revisión sistemática incluidas en la síntesis de evidencia..	39

## **Lista de abreviaturas y siglas**

<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>ETES</b>	Evaluación de tecnología en salud
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza.
<b>INVIMA</b>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>RSL</b>	Revisión sistemática de la literatura

## Resumen ejecutivo

**Introducción:** el parto pretérmino es definido como el parto producido antes de la semana 37 de edad gestacional. En Colombia es la principal causa de la morbilidad y mortalidad en el período neonatal. La incidencia del parto prematuro es cercana al 12%, con tasas estables en las últimas décadas, que se pueden deber a la complejidad de fisiopatología o a la falta de conocimientos de la condición. Es responsable a nivel mundial de la muerte en menores de 1 año.

**Objetivo:** evaluar la efectividad y seguridad del atosiban en mujeres gestantes con trabajo de parto pretérmino.

**Metodología:** la evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido *a priori*. Se realizó una búsqueda sistemática hasta noviembre de 2014 en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects y LILACS, sin restricciones de idioma ni fecha de publicación. Se identificaron las RSL y ECA que cumplieran los criterios de elegibilidad. La calidad de los estudios fue valorada con la herramienta AMSTAR. Las características de los estudios fueron extraídas a partir de las publicaciones originales. Los resultados se presentan de acuerdo al reporte de la RSL.

**Resultados:** el atosiban no disminuye la proporción de parto antes de las 48 horas de inicio del tratamiento comparado contra placebo con un RR=1.05 (IC 95% 0,15-7,43), ni comparado contra betamiméticos RR=0,89 (IC 95% 0,66-1,22), ni comparado contra nifedipino RR=1,09 (IC 95% 0,44-2,73). Tampoco disminuye el parto antes de la semana 37 con un RR=1,17 (IC 95% 0,99-1,37) al compararlo contra el placebo y de 1,56 (IC 95% 1,13-2,14) al compararlo contra la nifedipina. Aumentó la probabilidad de parto antes de la semana 28 al compararse contra el placebo RR=3,11 (IC 95% 1,02-9,51). Mostró un mejor perfil de seguridad para eventos adversos maternos al compararlo contra betamiméticos RR=0,47 (IC 95% 0,35-0,62) y contra nifedipino RR=0,38 (IC 95% 0,21-0,68), pero no contra placebo.

**Conclusiones:** no existe evidencia a favor del uso de atosiban en vez de placebo, betamiméticos o nifedipino para la disminución del parto pretérmino antes de la semana 37 ni 28 de edad gestacional. Tampoco disminuye la proporción de partos pretérminos antes de las 48 horas de inicio del tratamiento. El atosiban no fue superior a los comparadores para disminuir los eventos adversos neonatales. Mostró beneficio para la disminución de los efectos adversos maternos cuando se comparó contra betamiméticos o nifedipino. Los ECA incluidos en la RSL identificada tienen alta probabilidad de sesgos por lo cual los resultados se deben evaluar con precaución.

## **Introducción**

El parto pretérmino afecta a una cantidad importante de mujeres gestantes en el mundo, en Colombia la incidencia está alrededor del 19% para el año 2013(1). Es considerado la principal causa de muerte en menores de 1 años, explicando más del 75% del total de casos de mortalidad en estos niños(2).

Adicionalmente se asocia con importantes complicaciones en la etapa neonatal y se relacionada con secuelas al largo plazo(3). El manejo adecuado de esta enfermedad es importante en las áreas de obstetricia y pediatría.

Al atosiban como antagonista de la oxitocina, aparece como un medicamento al parecer mejor perfil de seguridad que los medicamentos existentes y una efectividad comparable.

Esta evaluación de tecnología tuvo como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de atosiban acetato para el tratamiento de mujeres embarazadas con trabajo de parto pretérmino (24 a 33 semanas de edad gestacional), como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

## 1. Condición de salud y tecnología de interés

### 1.1. Condición de salud

El parto pretérmino es definido como el parto producido antes de la semana 37 de edad gestacional, y se considera un determinante importante para la mortalidad y morbilidad neonatal(4). Es una condición compleja y multifactorial, para el cual se han propuesto algunas condiciones relacionadas con este evento, como son la infección-inflamación intrauterina, hemorragia decidual y los relacionados con distensión del miometrio y de las membranas fetales. Se ha asociado frecuentemente a hemorragias, desprendimiento de placenta e infecciones(5). Algunos expertos consideran el parto prematuro como un síndrome, que se manifiesta con contracciones uterinas y dilatación cervical antes de las 37 semanas de edad gestacional(6).

La incidencia del parto prematuro en el mundo es cercana al 11%(7), afectando principalmente a países pobres. En Colombia, el parto pretérmino es la principal causa de la morbilidad y mortalidad en el período neonatal, con una incidencia reportada del 19% aproximadamente según el DANE para el año 2013(1). Las tasas de incidencia son estables en las últimas décadas, lo que demuestra la dificultad para el control la misma en parte por la complejidad de fisiopatología o por la falta de conocimientos de la condición. Alrededor del 50% de los partos pretérminos son espontáneos, sin ninguna causa aparente, el 30% son debidos a ruptura prematura de membranas y el 20% restante debidos indicación médica(4).

Los principales factores de riesgo maternos asociados con un incremento en el parto prematuro son la edad avanzada, el período intergenésico corto, un índice de masa corporal bajo y los embarazo múltiples(6).

Alrededor de 15 millones de niños nacen de manera prematura cada año en el mundo. La prematuridad es la principal causa de muerte en menores de 1 años, siendo responsable de un 75% de estas aproximadamente. Se considera además que los partos pretérminos son responsable de un 50% de las morbilidades a largo plazo relacionadas con la prematuridad (7).

El diagnóstico tradicionalmente ha sido clínico, basado en la presencia de contracciones uterinas dolorosas más dilatación cervical. Actualmente se ha propuestos estrategias de diagnóstico como la cervicometría y la presencia de biomarcadores como la fibronectina fetal. Sin embargo, persiste aún el problema de un adecuado diagnóstico, dado por las particularidades de las gestantes, en las cuales pueden aparecer las contracciones sin significarse un parto pretérmino(6).

La certeza en el diagnóstico busca intervenir rápidamente el complejo proceso, para enfocarse en los desenlaces neonatales tempranos, específicamente los relacionadas con el sistema pulmonar(5).

Uno de los principales objetivos del tratamiento de las mujeres con trabajo de parto prematuro es la prolongación del embarazo aún en corto tiempo, para poder ofrecer esteroides para la maduración pulmonar del feto, para lo cual existen diferentes opciones de tratamiento. Los medicamentos más usados incluyen el grupo de los betamiméticos (terbutalina, salbutamol), los calcioantagonistas (nifedipino) y los antagonistas de la oxitocina (atosiban)(5).

Las complicaciones en el neonato están divididas de acuerdo al período de interés, las relacionadas con el manejo agudo en el período neonatal, y las relacionadas con las secuelas en el seguimiento a largo plazo. A corto plazo se ha relacionado síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, sepsis neonatal, choque y enterocolitis necrotizante. A largo plazo las principales complicaciones son las relacionadas con el neurodesarrollo(3).

## 1.2. Descripción de la tecnología

El atosiban es un tocolítico, en general este tipo de medicamentos ayuda inhiben el trabajo de parto, para lograr una mayor maduración pulmonar del feto (8).

Grupo farmacológico (clasificación ATC): el atosiban pertenece al grupo de sistema ginecourinario y hormonas sexuales, específicamente al grupo de otros ginecológicos. En la Figura 1, se observa la estructura del grupo farmacológico al que concierne esta tecnología.

Código ATC: G02CX01

**Figura 1.** Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) para la tecnología de interés



Fuente: Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos, ATC/DDD Index(9)

El mecanismo de acción del atosiban es que al ser un péptido sintético, antagonista de los receptores de oxitocina, su efecto ocurre vía competitiva con oxitocina en los receptores de membrana del endometrio, así mismo se une a los receptores "in decidua" y a las membranas fetales. Antagoniza las contracciones uterinas e induce el estado de reposo uterino. El inicio de la relajación del útero tras su administración es rápido, las contracciones uterinas se reducen significativamente a los 10 minutos y se alcanza un estado de reposo uterino estable (menor 4 contracciones/hora) durante 12 horas. (8, 10).

Dosificación y forma de administración: se administra por vía intravenosa por etapas así:

- Un bolo de 6,75 mg/0,9 ml solución inyectable.
- Inmediatamente de una infusión continúa de una dosis elevada (perfusión de carga de 300 microgramos/min) durante tres horas.
- Posteriormente una dosis más baja (100 microgramos/ min) hasta completar 45 horas desde el inicio del bolo.

El tratamiento no debe exceder las 48 horas. La dosis total administrada durante un ciclo completo de tratamiento no debe superar los 330,75 mg de atosiban. En caso de que continúen las contracciones durante la administración debe considerarse un tratamiento alternativo(8, 10).

Precauciones: Si la dilatación del cuello es mayor a 3cm, puede ser no efectivo; desórdenes cardiovasculares como arritmias o hipertensión severa a moderada; insuficiencia renal o hepática (en estas condiciones no ha sido estudiado): considerar la suspensión del medicamento si la dilatación alcanza a superar un cm o más desde el inicio de la terapia, o si continúan las contracciones por más de seis horas.(8).

Reacciones adversas: Durante los ensayos clínicos el 48% de las pacientes (madre) presentó reacciones adversas. No se observaron reacciones adversas específicas en los neonatos. La de mayor frecuencia fue náuseas en la madre. Entre las frecuentes se incluyen: hiperglucemia, cefalea, mareo, taquicardia, hipotensión, rubor, vómitos y reacción en el lugar de inyección; poco frecuentes insomnio, prurito, erupción y pirexia; finalmente, entre los raros: reacción alérgica, hemorragia uterina, atonía uterina(8, 10).

Consideraciones de manejo: debe ser iniciado y mantenido por un médico especialista en el tratamiento de partos prematuros. Es de uso exclusivo en el ámbito hospitalario, se recomienda utilizar un dispositivo de perfusión controlada para ajustar la velocidad de flujo en gotas/min (8, 10).

Información de la agencia sanitaria – INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontraron dos registros sanitarios vigentes, en solución inyectable con concentraciones de 6,75mg/0,9mL y 37,5mg/5mL, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETE (4), ver anexo 1.

Indicación aprobada: "demorar el nacimiento inminente de pretérmino en mujeres embarazadas que presentan las siguientes características: contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración a una frecuencia mayor a 4 contracciones durante 30 minutos. dilatación cervical de 1 a 3cm (0 a 3 para nulíparas) y borrado de cuello mayor del 50%. edad gestacional a partir de las 24 semanas hasta las 33 semanas completas con frecuencia cardíaca fetal normal y edad mayor a 18 años". (4)

## 2. Preguntas de evaluación

### 2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación

Para la formulación preliminar de la pregunta se abordaron los siguientes pasos:

- a) Se verificó que a la fecha, el atosiban para el tratamiento del parto pretérmino no estuviera cubierta por el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli (11).
- b) Se verificó que a la fecha, el atosiban para el tratamiento del parto pretérmino contara con registros sanitarios vigentes en la página web del INVIMA (12).
- c) Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones en guías de práctica clínica. Para esto se consultaron las siguientes fuentes:
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
  - Guidelines International Network (GIN)
  - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
  - Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
  - GuíaSalud
  - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

La consulta se complementó con un análisis de revisiones de tema, capítulos de libros de medicina especializada, revisiones panorámicas (*Overviews of reviews*), revisiones sistemáticas y estudios primarios.

### 2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación preliminar se discutió y refinó mediante una consulta con actores clave incluyendo un gineco-obstetra y una enfermera profesional dedicada al control prenatal. La pregunta final se presentó en el protocolo de la evaluación, publicado en la página web del IETS. En esta consulta no se recibieron comentarios. Los desenlaces se calificaron a través de la metodología GRADE (13).

En la reunión con expertos se definió que los comparadores de esta tecnología es son los beta adrenérgicos, calcio antagonistas, inhibidores de prostaglandinas y el placebo. Las razones se justificaron en el uso actual de los medicamentos comparadores, las fuentes de información de expertos en el tema, los resultados de GPC, de estudios narrativos y RSL. Se excluyó la comparación con sulfato de magnesio porque su uso como tocolítico es limitado por los efectos adversos producidos en la gestante.

Finalmente la pregunta de investigación a resolver quedo así:

“En mujeres embarazadas con trabajo de parto pretérmino (24 a 33 semanas de edad gestacional), ¿cuál es la efectividad y seguridad del atosiban acetato comparado con placebo, beta-adrenérgicos, calcioantagonistas o inhibidores de prostaglandinas en los desenlaces de Proporción de pacientes con parto antes de las 48 horas de inicio del tratamiento, proporción de partos pretérmino (24 a 28 semanas; 29 a 32 semanas; >32 semanas), mortalidad neonatal (24 a 28 semanas; 29 a 32 semanas; >32 semanas), morbilidad perinatal, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, suspensión de lactancia materna a las 72 horas efectos adversos maternos, efectos adversos neonatales?”

A continuación se presenta la pregunta final de evaluación desagregada en cada uno de sus componentes, empleando la estructura PICOT (14):

**Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.**

<b>P</b>	Mujeres embarazadas con trabajo de parto pretérmino (24 a 33 semanas de edad gestacional).
<b>I</b>	Atosiban
<b>C</b>	Placebo Beta adrenérgicos Calcio antagonistas Inhibidores de prostaglandinas
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporción de pacientes con parto antes de las 48 horas de inicio del tratamiento</li> <li>• Proporción de partos pretérmino (24 a 28 semanas; 29 a 32 semanas; &gt;32 semanas)</li> <li>• Mortalidad neonatal (24 a 28 semanas; 29 a 32 semanas; &gt;32 semanas)</li> <li>• Morbilidad perinatal</li> <li>• Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido</li> <li>• Suspensión de lactancia materna a las 72 horas</li> <li>• Efectos adversos maternos</li> <li>• Efectos adversos neonatales</li> </ul>
<b>T</b>	No aplicó

**2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces**

Para la clasificación de la importancia de los desenlaces se utilizó la metodología GRADE (13), los expertos temáticos valoraron de manera independiente la importancia de cada

desenlace con una escala tipo Likert según propone GRADE. Los desenlaces con valoración de 1, 2 o 3 se consideran no importantes, aquellos con valoración 4, 5 y 6 se consideran importantes pero no críticos para la toma de decisiones y aquellos con valoración de 7, 8 o 9 se consideran críticos para la toma de decisiones. Los desenlaces de esta tecnología quedaron valorados de la siguiente manera (anexo 2):

Desenlaces críticos: Proporción de pacientes con parto antes de las 48 horas de inicio del tratamiento, proporción de partos pretérmino (24 a 28 semanas; 29 a 32 semanas; >32 semanas), mortalidad neonatal (24 a 28 semanas; 29 a 32 semanas; >32 semanas), morbilidad perinatal, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, suspensión de lactancia materna a las 72 horas.

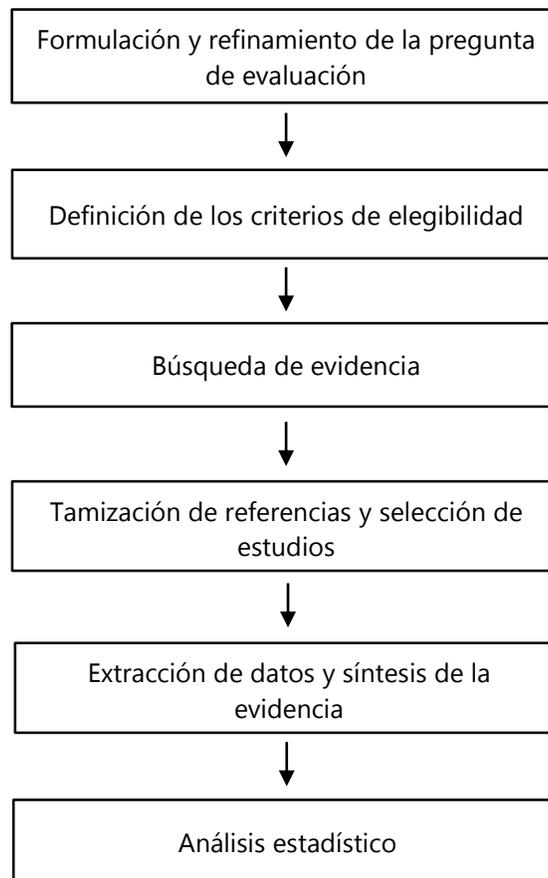
Desenlaces importantes no críticos: morbilidad perinatal eventos adversos neonatales y maternos

Desenlaces no importantes: ninguno

### 3. Métodos

Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador, el cual se encuentra publicado en la página web del IETS. La metodología empleada para la preparación de este reporte se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (15).

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



#### 3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia.

### 3.1.1. Criterios de inclusión:

#### Población

Mujeres embarazadas con trabajo de parto pretérmino (24 a 33 semanas de edad gestacional).

#### Subgrupos

No aplica

#### Tecnología de interés

Atosiban

#### Comparadores

Placebo

Beta adrenérgicos

Calcio antagonistas

Inhibidores de prostaglandinas

#### Desenlaces

- Proporción de pacientes con parto antes de las 48 horas de inicio del tratamiento
- Proporción de partos pretérmino (24 a 28 semanas; 29 a 32 semanas; >32 semanas)
- Mortalidad neonatal (24 a 28 semanas; 29 a 32 semanas; >32 semanas)
- Morbilidad perinatal
- Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido
- Suspensión de lactancia materna a las 72 horas
- Efectos adversos maternos
- Efectos adversos neonatales

#### Tiempo

No aplica

#### Estudios

Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados.

Idioma de publicación: inglés y español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación: últimos cinco años. Se seleccionó este rango de fecha de publicación considerando que la sobrevida media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (14).

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (16) para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática.

### 3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno

## 3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (17). El último día de la búsqueda fue el 15 de noviembre de 2014.

### 3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE (plataforma Pubmed)
- EMBASE (plataforma Elsevier)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAH)

### 3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se publicó información acerca de la ETE en la página web del IETS con el fin de recibir evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

A partir de los estudios seleccionados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta "Related citations in PubMed".

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos

### 3.2.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico.

El listado de referencias bibliográficas identificado fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de esta fase de la revisión fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (18).

### 3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de las referencias se realizó por dos revisores (JA y JL). Se realizó una tamización por título y resumen inicialmente. Luego se evaluaron los textos completos de las referencias preseleccionadas. Se incluyeron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos.

Los resultados de esta fase de la revisión fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (18).

### **3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia**

La calidad metodológica de los estudios seleccionados (RSL) fue valorada por un revisor (JA). Se utilizó la herramienta AMSTAR (19) para esta evaluación. Para determinar la calidad global de las revisiones se emplearon tres categorías: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Para los ensayos clínicos se utilizó la evaluación de calidad/riesgo de sesgo reportada en las revisiones sistemáticas

### **3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia**

Los datos se extrajeron de acuerdo a lo reportado por la RSL y en casos necesarios se utilizaban los resultados de los ECA primarios.

Las características clave de los estudios de mejor calidad con AMSTAR fueron descritas por un revisor (JA) a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar de extracción de datos en Excel® 2010.

Un revisor (JA) realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de los estudios de mejor calidad con AMSTAR. Se construyeron perfiles de evidencia con los estimadores puntuales (individuales o combinados), sus respectivas medidas de incertidumbre e inconsistencia, valores de probabilidad (significancia estadística) y tamaños de muestra.

Según las edades gestacionales definidas en la estrategia de búsqueda se buscaron los resultados en la RSL.

Un revisor externo (JL) realizó un control de calidad confrontando el 100% de los datos incluidos en las tablas resumen de evidencia con los resultados presentados en las publicaciones originales.

### **3.6. Análisis estadístico**

No se requirió análisis estadístico adicional al reportado por la RSL, ya que las comparaciones se realizaron de acuerdo a lo planeado, sin combinar atosiban con otros medicamentos relacionados.

### **3.7. Diferencias entre el protocolo y la revisión**

Únicamente se consideró evidencia proveniente de RSL y de ECA individuales identificados en dichas RSL. Ante la no disponibilidad de evidencia para alguna comparación/desenlace de interés, o para alguno de los grupos de edad gestacional definidos por el experto no se consideró realizar una nueva búsqueda de ensayos clínicos, en atención a que la revisión sistemática seleccionada como fuente de evidencia para esta evaluación tecnológica, se encuentra actualizada a la fecha y se considera poco probable que existan ensayos clínicos adicionales.

## **4. Resultados**

### **4.1. Búsqueda de evidencia**

En la búsqueda de RSL se identificaron en total 105 referencias en las bases de datos utilizadas (Anexo 3). Se removieron duplicados y quedaron 91 (ver Anexo 4).

### **4.2. Tamización de referencias y selección de estudios**

Se tamizaron 91 referencias, de las cuales se evaluaron cinco en texto completo, para la selección final de un estudio. Los resultados de esta etapa de la revisión se presentan en el Anexo 4. El listado del estudio incluido se muestra en el Anexo 5.

### **4.3. Calidad de los estudios**

La calidad de la RSL de Flenady y cols (20) fue alta por AMSTAR (11/11), ver Anexo 6.

La calidad de los ECA reportada por los autores de la RSL es:

Comparación contra placebo: los tres ECA incluidos que compararon contra placebo presentaban alto riesgo de sesgo. En dos de estos, la edad gestacional del grupo placebo fue mayor que la edad gestacional del grupo de atosiban (20).

Comparación contra betamiméticos: los dos ECA tuvieron alto riesgo de sesgo, por ser estudios abiertos. Además en uno de ellos la evaluación del desenlace se realizó sin enmascaramiento (20).

Comparación contra calcioantagonistas: cinco de los ECA se consideraron de bajo riesgo para sesgos. Tres ECA se consideraron de alto riesgo para sesgos por no enmascarar la intervención ni la evaluación del desenlace (20).

### **4.4. Características de los estudios**

Los resultados de esta evaluación de efectividad y seguridad están basados en la RSL de Flenady y cols (20) que incluyó en total 14 estudios (n=2485 mujeres con diagnóstico de parto pretérmino entre 20 y 36 semanas de edad gestacional). Ver la descripción de la RSL en el Anexo 7.

Cuatro ECA comparan contra placebo, uno de estos utiliza barusiban el cual no es de interés para esta ETES y no se tuvo en cuenta en los resultados, los otros tres utilizan atosiban. La población de los tres ECA es de 691 mujeres. En estos un ECA incluye 120 mujeres entre 20 y 37 semanas. La dosis de atosiban utilizada es de 300 µg/min IV por 2 horas, el desenlace principal es el porcentaje de contracciones por hora. Otro ECA incluye 40 mujeres entre 18 y 24 semanas de edad gestacional, y utiliza el atosiban con una dosis de carga inicial de 6,75 mg, seguidos de 300 µg/min en 3 horas y después 100 µg/min por 45 horas. El desenlace principal fue el tiempo en iniciar el efecto tocolítico, el intervalo hasta que desaparecieran las contracciones, duración de ausencia completa de contracciones y promedio de la prolongación del embarazo. El último ECA reclutó 531 gestantes con parto pretérmino. Utilizó el atosiban con una dosis de carga inicial de 6,75 mg, seguidos de 300 µg/min en 3 horas y después 100 µg/min por 45 horas. El desenlace principal fue el tiempo del parto o falla terapéutica.

Los ocho ECA que compararon atosiban contra betamiméticos, incluyeron los siguientes comparadores terbutalina en dos ECA, salbutamol en un ECA, rithrodina en cuatro ECA, fenoterol en un ECA. La población total fue de 1402 mujeres con trabajo de parto pretérmino.

Los dos ECA que comparan atosiban contra nifedipino, reclutaron un total de 225 mujeres.

#### **4.5. Síntesis de la evidencia sobre los efectos de la tecnología**

##### Efectividad

Para el desenlace crítico de proporción de pacientes con parto antes de las 48 horas de inicio del tratamiento, se encontró que al comparar atosiban contra placebo (2 ECA con 152 pacientes) no existen diferencias estadísticamente significativas, con un RR=1,05 (IC 95% 0,15-7,43)  $I^2=53\%$ , al comparar atosiban contra betamiméticos (8 ECA con 1389 pacientes) un RR=0,89 (IC 95% 0,66-1,22)  $I^2=0\%$ , que no es estadísticamente significativo y atosiban contra nifedipino (2 ECA con 225 pacientes) con un RR=1,09 (IC 95% 0,44-2,73)  $I^2=51\%$ , que no es estadísticamente significativo (20).

Para el desenlace parto antes de la semana 37, se encontró al comparar atosiban contra placebo (1 ECA con 501 pacientes) un RR=1,17 (IC 95% 0,99-1,37) que no es estadísticamente significativo y al comparar atosiban contra nifedipino (1 ECA con 145 pacientes) un RR=1,56 (IC 95% 1,13-2,14) el cual es estadísticamente significativo a favor del nifedipino. Este desenlace no fue evaluado para la comparación atosiban contra betamiméticos (20).

Para el desenlace parto antes de la semana 28, se encontró al comparar atosiban contra placebo (1 ECA con 501 pacientes) un RR=3,11 (IC 95% 1,02-9,51) que es estadísticamente significativo a favor del placebo, al comparar atosiban contra betamiméticos (1 ECA con 244 pacientes) un RR=0,84 (IC 95% 0,37-1,92) que no es estadísticamente significativo, y atosiban contra nifedipino (1 ECA con 145 pacientes) un RR=2,14 (IC 95% 0,20-23,11) que no es estadísticamente significativo (20).

Para el desenlace mortalidad neonatal se encontró al comparar atosiban contra placebo (1 ECA con 566 pacientes) un RR=4,09 (IC 95% 0,88-19,07) que no es estadísticamente significativo, al comparar atosiban contra betamiméticos (5 ECA con 1236 pacientes) un RR=0,67 (IC 95% 0,28-1,61)  $I^2=0\%$ , que no es estadísticamente significativo y atosiban contra nifedipino (1 ECA con 179 pacientes) un RR no estimable porque no se presentaron casos en ninguno de los dos grupos de comparación (20).

Para el desenlace mortalidad perinatal se encontró al comparar atosiban contra placebo (1 ECA con 566 pacientes) un RR=2,25 (IC 95% 0,79-6,38) que no es estadísticamente significativo, al comparar atosiban contra betamiméticos (3 ECA con 816 pacientes) un RR=0,55 (IC 95% 0,21-1,48)  $I^2=0\%$ , que no es estadísticamente significativo y atosiban contra nifedipino no se reportan resultados (20).

Para el desenlace de dificultad respiratoria del recién nacido se encontró al comparar atosiban contra placebo (2 estudios con 673 pacientes) un RR=1,28 (IC 95% 0,93-1,77)  $I^2=26\%$ , que no es estadísticamente significativo, al comparar atosiban contra betamiméticos (6 ECA con 1208 pacientes) un RR=1,08 (IC 95% 0,70-1,65)  $I^2=50\%$ , que no es estadísticamente significativo y atosiban contra nifedipino (1 ECA con 179 pacientes) un RR=1,39 (IC 95% 0,63-3,57) que no es estadísticamente significativo (20).

### Seguridad

El desenlace de mortalidad materna no fue reportado en ninguno de los estudios incluidos en la RSL de Flenady y cols (20).

Para el desenlace efectos adversos maternos se encontró al comparar atosiban contra placebo (2 ECA con 613 pacientes) un RR=1,54 (IC 95% 1,02-2,32)  $I^2=0\%$ , el cual es estadísticamente significativo a favor del placebo, al comparar atosiban contra betamiméticos (2 ECA con 1008 pacientes) un RR=0,47 (IC 95% 0,35-0,62)  $I^2=95\%$ , el cual es estadísticamente significativo a favor del atosiban, y al comparar atosiban contra nifedipino (2 ECA con 225 pacientes) un RR=0,38 (IC 95% 0,21-0,68)  $I^2=0\%$ , el cual es estadísticamente significativo a favor del atosiban (20).

No se reportaron los desenlaces eventos adversos relacionados con el medicamento para los neonatos, ni para la suspensión de la lactancia materna.

#### Vigilancia postcomercialización

A continuación se presentan los reportes de la vigilancia postcomercialización para el atosiban:

**Cuadro 2.** Reportes de la vigilancia postcomercialización para atosiban.

Agencia sanitaria	Fecha	Observación
<b>FDA</b>		No se evidenció información relacionada
<b>INVIMA</b>		No se evidenció información relacionada
<b>AEMPS</b>		No se evidenció información relacionada
<b>EMA</b>		No se evidenció información relacionada
<b>MHRA</b>		No se evidenció información relacionada

## 5. Discusión

Se presenta una evaluación tecnológica desarrollada con una metodología sistemática, sobre la efectividad y seguridad comparativa del atosiban para mujeres con embarazo pretérmino, con base en la mejor evidencia disponible a la fecha.

Los resultados de esta ETES demuestran que el atosiban no ofrece mayor efectividad para los desenlaces descritos que el placebo ni presenta superioridad comparado con los otros tratamientos para el parto pretérmino como los calcioantagonistas o betamiméticos. Para el desenlace pacientes con parto antes de las 48 horas no es mejor que el placebo, ni que los betamimético o la nifedipina. Incluso en el desenlace parto antes de la semana 37 el nifedipino supera al atosiban. Para el desenlace parto antes de la semana 28 de edad gestacional y efectos adversos maternos los resultados son a favor del placebo, sin embargo, como fue mencionado previamente en las comparaciones con placebo el atosiban tenían mujeres gestantes de menor edad gestacional, lo cual puede explicar en parte el resultado identificado.

No se identificó superioridad del atosiban con ninguno de los comparadores para mejorar la mortalidad neonatal ni perinatal, tampoco se reportaron mejoría en el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido.

Entre las limitaciones de las comparaciones, es importante resaltar que a pesar que la RSL de Flenady y cols (20) incluyó 2485 mujeres, la mayoría de las comparaciones realizadas no incluyeron el total de los estudios identificados porque no se reportaron los mismos desenlaces para cada una de las comparaciones. Por otra parte, es importante tener en cuenta que la mayoría de ECA utilizados en la RSL de Flenady y cols(20) tuvieron alto riesgo de sesgos, incluyendo algunos ECA sin enmascaramiento. Por lo tanto, es importante interpretar los resultados con precaución.

No fue posible separar las edades gestacionales de las maternas en los grupos establecidos por el grupo de expertos, por lo cual se utilizaron los reportados por la RSL y los ECA de manera individual.

El uso de nuevas tecnologías para el manejo del parto pretérmino ha sido bastante difícil, quizás en parte debido a las múltiples causas de la enfermedad y la variabilidad intraindividual de las gestantes. Esta ETES no encontró evidencia a favor del uso del atosiban comparado contra placebo, betamiméticos o nifedipina.

## 6. Conclusiones

Las siguientes conclusiones se basan en los hallazgos de una revisión sistemática de alta calidad, que incluyó trece ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.

De acuerdo con los desenlaces reportados sobre la efectividad y seguridad del atosiban en mujeres embarazadas con trabajo de parto pretérmino, el medicamento en la mayoría de eventos no representa ventajas frente a sus comparadores.

### Efectividad en mujeres embarazadas con trabajo de parto pretérmino

No existe evidencia a favor del uso de atosiban en vez de placebo o nifedipino para la disminución del parto pretérmino antes de la semana 37. Tampoco para la comparación contra placebo, nifedipino o betamiméticos en la disminución del parto antes de la semana 28 de edad gestacional. Tampoco mejora la proporción de partos pretérminos antes de las 48 horas de inicio del tratamiento al compararlo contra placebo, betamiméticos y nifedipino.

No existe evidencia a favor del uso de atosiban comparado contra placebo, nifedipino o betamiméticos para los desenlaces de mortalidad neonatal o perinatal, y la dificultad respiratoria del recién nacido.

A partir de la evidencia disponible en RSL de ensayos clínicos, existe incertidumbre sobre los efectos del atosiban para los desenlaces de suspensión de lactancia materna a las 72 horas, y para los desenlaces presentados (proporción de partos pretérmino, mortalidad neonatal) en los grupos de edad gestacional de 29 a 32 semanas y >32 semanas.

### Seguridad en mujeres embarazadas con trabajo de parto pretérmino

El atosiban mostró beneficio para la disminución de los efectos adversos maternos cuando se comparó contra betamiméticos o nifedipino.

A partir de la evidencia disponible en RSL de ensayos clínicos, existe incertidumbre sobre los efectos del atosiban para los efectos adversos neonatales del medicamento.

## 7. Referencias bibliográficas

1. Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE. Nacimiento por tiempo de gestación según departamento, municipio y área de residencia de la madre 2013. Available from: <http://www.dane.gov.co/index.php/poblacion-y-demografia/nacimientos-y-defunciones/118-demograficas/estadisticas-vitales/4647-nacimientos-2013>.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2014.
3. Blencowe H, Lee AC, Cousens S, Bahalim A, Narwal R, Zhong N, et al. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1:17-34.
4. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):31-8.
5. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med*. 2007;357(5):477-87.
6. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S2.
7. 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(9832):2162-72.
8. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
9. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
10. EMA. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - Atosiban Europea Medicines Agency 2013 [cited 2014 9/12/14]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000253/WC500040495.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000253/WC500040495.pdf).
11. Ministerio de Salud y Protección Social. POS Pópuli Bogotá D.C. 2013 [Octubre de 2014]. Available from: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/multimedia.aspx>.
12. INVIMA. Búsqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: [https://http://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323](https://http://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323).
13. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924 - 6.

14. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Garritty C, Rader T, et al. Updating Systematic Reviews. Technical Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0017.) AHRQ Publication No. 07-0087. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
15. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
16. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
17. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
18. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):e1-34.
19. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-20.
20. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:Cd004452.

## 8. Anexos

### Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Titular del registro
INVIMA 2008M-0007861	Tractocile	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 6,75 mg/0,9 ml Vía de administración parenteral Caja por 1 frasco vial de 0,9 ml c/u + 1 ampolleta de solvente Caja por 5 frascos viales de 0,9 ml c/u + 5 ampolletas de solvente	FERRING GMBH
INVIMA 2008M-0007771	Tractocile	Forma farmacéutica: soluciones Concentración: 37,5 mg/ 5 ml Vía de administración parenteral Caja por 1 frasco vial conteniendo 5 ml de la solución. Caja por 5 frascos viales conteniendo 5 ml de la solución c/u	FERRING GMBH

### Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Proporción de pacientes con parto antes de las 48 horas de inicio del tratamiento	8,5
Proporción de partos pretérmino (24 a 28 semanas; 29 a 32 semanas; >32 semanas)	7
Mortalidad neonatal (24 a 28 semanas; 29 a 32 semanas; >32 semanas)	8
Morbilidad perinatal	6,5
Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido	8,5
Suspensión de lactancia materna a las 72 horas	7
Efectos adversos maternos	6,5
Efectos adversos neonatales	5,5

### Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. #1</b>	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Medline
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	15/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2009 - 2014
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Inglés y español
<b>Otros límites</b>	Filtro de tipo de estudio – Revisiones Sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1-oxytocin antagonists/ 2328 2-atosiban/359 3-#1 AND #2 /2482 4- #3 AND (((((((((meta analysis)) OR (metaanalys*)) OR (meta analys*)) OR (systematic[Title/Abstract])) OR (review[Title/Abstract]))) OR (((((((Cancerlit[Title/Abstract])) OR (Cochrane[Title/Abstract])) OR (Embase[Title/Abstract])) OR (psychlit OR psychlit)) OR (psychinfo OR psycinfo[Title/Abstract])) OR (cinahl OR cinhal[Title/Abstract])) OR ("science citation index"[Title/Abstract])) OR (((((((reference[Title/Abstract])) OR (bibliograph*[Title/Abstract])) OR (hand[Title/Abstract])) OR (manual[Title/Abstract])) OR (relevant[Title/Abstract])) OR (((((((("data extraction"[Title/Abstract])) OR ("selection criteria"[Title/Abstract])) NOT (Editorial[ptyp])) NOT (Lectures[ptyp])) NOT (Animals[Mesh:noexp])) AND ("last 5 years"[PDat]) /60
<b>Referencias identificadas</b>	#60

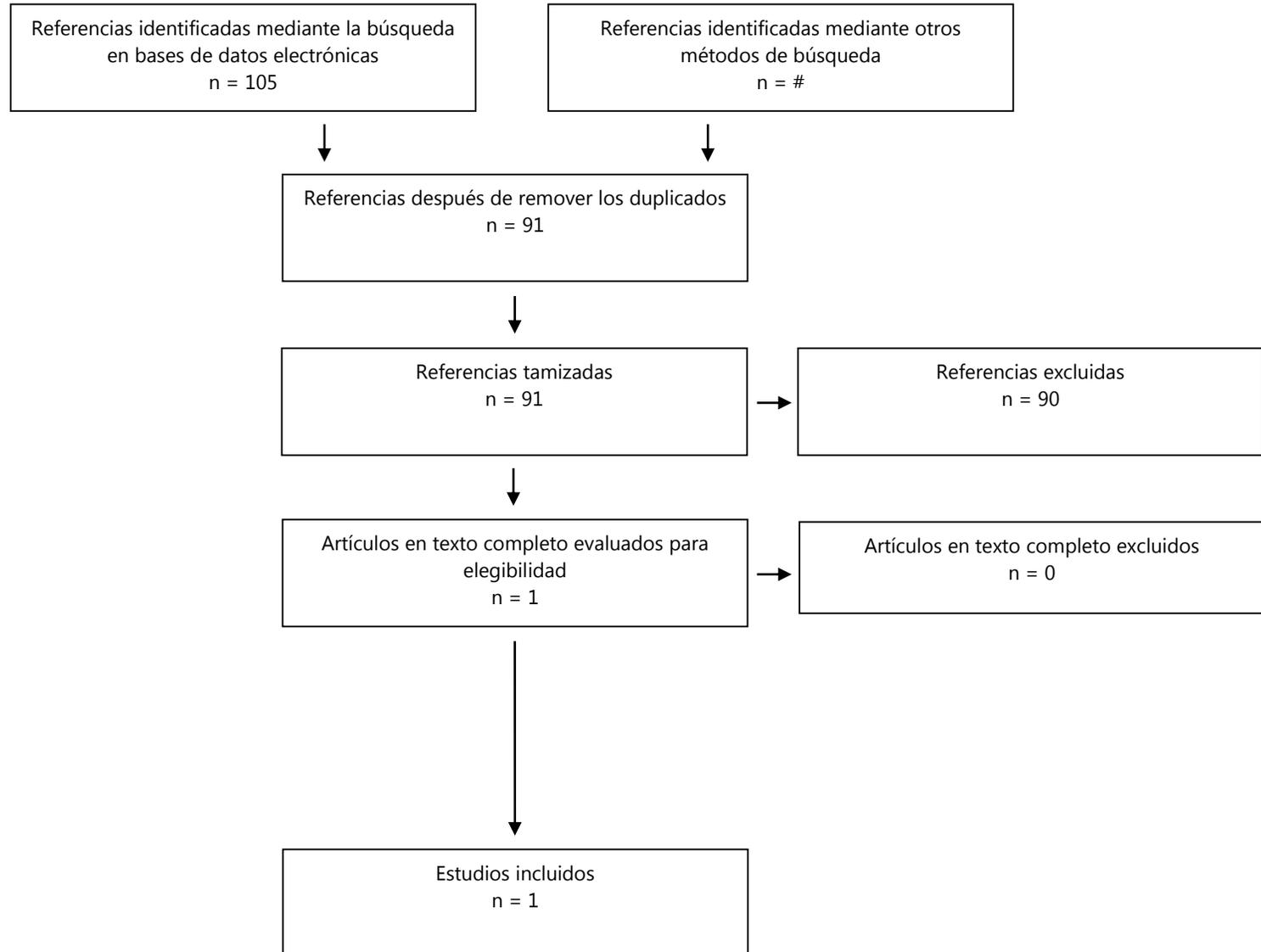
<b>Reporte de búsqueda electrónica No. # 2</b>	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Embase
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	15/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2009 - 2014
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1-'oxytocin'/exp OR oxytocin AND antagonists /845 2-'atosiban'/exp OR atosiban /771 3-#1 OR #2 /1389 4- #3 AND systematic AND ('review'/exp OR review) AND [2009-2015]/py /24
<b>Referencias identificadas</b>	#24

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. # 3</b>	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
<b>Plataforma</b>	Wiley
<b>Fecha de búsqueda</b>	15/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	01/01/2009 to 15/11/2014
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	() OR  1-MeSH descriptor: [oxytocin antagonists] / 0 2- MeSH descriptor: [atosiban] / 0 3-oxytocin antagonists /6 3- atosiban /4 4-#1 AND #2 / 4
<b>Referencias identificadas</b>	#4

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. # 4</b>	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
<b>Plataforma</b>	Wiley
<b>Fecha de búsqueda</b>	15/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2009 - 2014
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1-oxytocin antagonists /1 2- atosiban / 8 3- #1 AND #2 /8
<b>Referencias identificadas</b>	#8

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. # 5</b>	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Lilacs
<b>Plataforma</b>	iAHx
<b>Fecha de búsqueda</b>	15/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	(tw:(atosiban)) OR (tw:(oxytocin antagonists)) AND (type_of_study:(systematic_reviews))
<b>Referencias identificadas</b>	#8

**Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).**



### **Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.**

Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2014;6:Cd004452.

### Anexo 6. Calidad de la revisión sistemática incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Flenady y cols 2014 (20)
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La pregunta de investigación.</li> <li>▪ Los criterios de inclusión.</li> </ul>	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos.</li> <li>▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.</li> </ul>	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas.</li> <li>▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE).</li> <li>▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados.</li> <li>▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.</li> </ul>	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación.</li> <li>▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.</li> </ul>	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces.</li> <li>▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.</li> </ul>	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión).</li> <li>▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.</li> </ul>	Si

Criterio	Flenady y cols 2014 (20)
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.</li> </ul>	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I<sup>2</sup>).</li> <li>▪ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).</li> </ul>	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).</li> </ul>	Si
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.</li> </ul>	Si
Calidad global †	11/11 Alta

Herramienta tomada de Shea y cols.(19). Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

### Anexo 7. Características de la revisión sistemática incluidas en la síntesis de evidencia.

<b>Flenady y cols 2014 (20)</b>	
Tipo de revisión	Actualización, primera versión publicada en 2005
Población	Mujeres gestantes con diagnóstico de parto pretérmino
Subgrupos	Ninguno
Comparaciones	Placebo, betamiméticos y calcioantagonistas
Desenlaces	Serious maternal outcome, Birth less than 48 hours after trial entry, Serious infant outcome, Perinatal mortality, Very preterm birth
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	14 (2485 gestantes)
Bases de datos consultadas	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE
Fuentes de literatura gris	Búsqueda manual de 30 revistas y resúmenes de grandes congresos
Fecha de búsqueda	1 diciembre 2013
Rango de fecha de búsqueda	No especificado
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites empleados	Ninguno
Calidad de los estudios primarios	Alto riesgo de sesgos por estudios no enmascarados
Fuentes de financiación	Sin datos
Conclusiones	No existe evidencia a favor que apoye el uso de atosiban



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

- 
-  Autopista Norte #118-30, oficina 201  
Bogotá D.C.
  -  [contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)
  -  [www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)
  -  [ietscolombia](https://soundcloud.com/ietscolombia)
  -  [ietscolombia.blogspot.com](http://ietscolombia.blogspot.com)
  -  [@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)
-