Documento

ATOSIBAN, PERSPECTIVAS SOBRE EL MANEJO ETIOLOGICO DEL PARTO PREMATURO*

Drs. *Verónica Sáez R., Alfredo M. Germain, Jorge A. Carvajal*

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Laboratorio de Medicina Materno-Fetal. Pontificia Universidad Católica de Chile

RESUMEN

Analizamos la información disponible respecto del fármaco tocolítico atosiban para evaluar las ventajas y desventajas de esta droga en comparación con las drogas de primera línea, en cuanto a su acción inhibitoria rápida de las contracciones uterinas, su capacidad de prolongar el embarazo y sus efectos adversos sobre la madre, el feto y el recién nacido. Se revisaron 11 artículos de temas preclínicos y 8 estudios clínicos, de los cuales 4 corresponden a estudios clínicos controlados aleatorizados. Concluimos que atosiban es comparable a los fármacos β -agonistas en retrasar el parto hasta 7 días, sin lograr en forma significativa prolongar el embarazo ni reducir la morbilidad neonatal e infantil. Atosiban es mejor tolerado que los β -agonistas, sin embargo dado el aun limitado número de pacientes evaluados, su seguridad para la madre y el feto no han sido completamente establecidas, sugerimos que su uso sea reservado para aquellos pacientes que presenten falla o contraindicación del tratamiento habitual.

PALABRAS CLAVES: *Parto prematuro Atosiban*

SUMMARY

We analyzed the information available regarding the oxytocin receptor antagonist drug "atosiban" to evaluate the advantages and disadvantages of this drug compared to first line tocolytics regarding fast inhibition of uterine contractions, prolongation of pregnancy and maternal, fetal and neonatal adverse effects. Eleven articles of preclinical topics and eight clinical studies were analyzed; four of them are randomized placebo controlled trials. We concluded that atosiban is comparable to β -agonists in delaying labor for up to 7 days without significant prolongation of pregnancy or reduction of perinatal morbidity and mortality. Atosiban is better tolerated than β -agonists, however its safety for the mother and fetus is still unproved, thus we suggest its use should be considered only failure of standard therapy of premature labor.

KEY WORDS: *Premature labor - Atosiban*

INTRODUCCION

El parto prematuro es la causa más importante de morbilidad perinatal; excluyendo las malformaciones congénitas, es responsable del 75%

de las muertes perinatales y del 50% de las anomalías neurológicas de la infancia. El diagnóstico de parto prematuro se basa en la presencia de contracciones uterinas coordinadas y frecuentes (6 en 30 minutos), asociadas a modificaciones del

*Documento recibido en agosto de 2002 y aceptado para publicación por el Comité Editor en septiembre de 2002.

cuello uterino (borramiento > 50% y dilatación > 1 cm) en un embarazo menor de 37 semanas. Hasta en un 50% de los casos las contracciones se detienen espontáneamente durante la observación. Si la dinámica uterina no cede con la hidratación y no hay contraindicación para la tocolisis, se debe iniciar la administración de algún fármaco capaz de inhibir las contracciones uterinas (1).

El parto prematuro es un síndrome, es decir la manifestación clínica resultante de variadas etiologías (2). Sin embargo, nuestra aproximación terapéutica al parto prematuro no hace diferencias respecto de la etiología probable del inicio prematuro de la contractilidad uterina y aplicamos el mismo tipo de fármacos en todas las pacientes. Es probable que esto contribuya a la habitual falta del tratamiento, y la incapacidad de estas drogas para prolongar significativamente el embarazo.

El tocolítico ideal sería el que siendo una droga segura para la madre y el feto, fuera capaz de prolongar el embarazo por un tiempo suficiente para lograr una reducción significativa en la incidencia de parto prematuro, permitir una mayor madurez del feto y así disminuir la morbilidad y mortalidad perinatal. Sin embargo, los tocolíticos actualmente disponibles no cumplen estos objetivos (3, 4). Sólo han demostrado ser capaces de retrasar el trabajo de parto en 48 horas permitiendo la administración de corticoides para inducir madurez pulmonar y el traslado de la madre a un centro de mayor complejidad en los caos necesarios. Además los tocolíticos usados actualmente, especialmente los agonistas β -adrenérgicos (la droga de primera línea), producen efectos secundarios capaces de ocasionar morbilidad materna y fetal y altas tasas de abandono del tratamiento (1).

Existen cuatro grupos de drogas de uso frecuente para el tratamiento del trabajo de parto prematuro: los β -agonistas (fenoterol, ritodrina, terbutalina), el sulfato de magnesio, la indometacina y los bloqueadores de canales de calcio. Sin embargo, la evidencia disponible apunta claramente a que ninguno de ellos logra en forma consistente una prolongación del embarazo (revisado in extenso en referencia (1)).

Pronto estará disponible en Chile un nuevo tocolítico, se trata de un antagonista específico del receptor de ocitocina que ya está siendo utilizado en Europa y Canadá, pero que no cuenta con la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos. En los últimos años se han realizado varios estudios clínicos destinados a evaluar su efectividad y seguridad. El objetivo de esta revisión es analizar la información disponible

sobre atosiban y evaluar la calidad de la evidencia sobre las ventajas y desventajas de esta droga en comparación con los tocolíticos habituales en cuanto a su acción en inhibir las contracciones uterinas en forma rápida, su capacidad de prolongar el embarazo y sus efectos adversos en la madre, el feto y el recién nacido. La información colectada nos permitirá determinar el rol que esta droga podría jugar en el tratamiento del parto prematuro.

MATERIAL Y METODO

Efectuamos una búsqueda en la base de datos MEDLINE para estudios publicados entre enero de 1992 y agosto de 2001 usando los términos "atosiban" y "antocin". Se incluyó además como referencias secundarias artículos citados en la bibliografía de las referencias primarias ya sea por su importancia o por ser citados frecuentemente.

RESULTADOS

Se revisaron 11 artículos de temas preclínicos (estudios *in vitro*, en modelos animales y de farmacología de la droga) y 8 estudios clínicos de los cuales 4 corresponden a estudios clínicos controlados aleatorizados.

Atosiban es un péptido sintético de 9 aminoácidos, corresponde a la molécula de ocitocina modificada en las posiciones 1, 2, 4 y 8. El atosiban es un inhibidor competitivo que actúa uniéndose a los receptores de ocitocina en el miometrio y en la decidua impidiendo la acción de la hormona sobre las células blanco. Al unirse la ocitocina a su receptor en el miometrio activa a la fosfolipasa C, produciendo aumento del inositol trifosfato y del calcio libre intracelular lo que finalmente conduce a la contracción uterina. En la decidua la unión de ocitocina al receptor produce liberación de prostaglandinas, principalmente $\text{PGF}_{2\alpha}$ la que determina un aumento en el número de uniones en hendidura (Gap Junctions) en el miometrio adyacente y en la sensibilidad a ocitocina (5). De este modo la unión competitiva de atosiban al receptor de ocitocina impedirá la acción uterotónica de ocitocina sobre el miometrio y reducirá la liberación de prostaglandinas por la decidua.

En los estudios *in vitro* demostró ser un inhibidor competitivo específico de las contracciones inducidas por ocitocina, e *in vivo* logró inhibición de las contracciones uterinas inducidas y espontáneas en forma dosis dependiente, retrasó la progresión del trabajo de parto y produjo inhibición de la eyección láctea (6-10).

La farmacocinética estudiada en embarazadas mostró una vida media de 18 ± 3 minutos. Un clearance de 42 l/h y un volumen de distribución de 18 litros (11). El paso transplacentario en embarazadas de término fue mínimo (12%) y no aumentó durante la infusión prolongada (12). Estudios observacionales describieron una disminución en la actividad uterina durante la infusión de atosiban en pacientes en trabajo de parto prematuro (13, 14).

El primer estudio randomizado en humanos demostró una disminución significativa en la frecuencia de las contracciones comparado con los controles que recibieron placebo, no hubo diferencias en la presión arterial ni frecuencia cardíaca materna durante la infusión (15).

Posteriormente se determinó la dosis mínima efectiva comparando diferentes dosis de atosiban con ritodrina (un β mimético) y el efecto de la administración inicial de un bolo (rango 0,6 mg - 6,5 mg), concluyendo que la dosis más efectiva era la de un bolo de 6,5 mg iv seguido de una infusión continua de 300 μ g/min (16).

Evaluamos cuatro estudios prospectivos, doble ciego, randomizados, realizados por el mismo grupo en que se compara atosiban con placebo (como tratamiento agudo y de mantención) y con los β -agonistas ritodrina y terbutalina (17-20). El objetivo de todos los trabajos fue evaluar la eficacia y seguridad de atosiban en el tratamiento de pacientes con síntomas de parto prematuro. Los diseños son similares, todos corresponden a estudios multicéntricos, doble ciego, placebo controlado, randomizado, con aleatorización computacional en bloques estratificados por centro, se agregó estratificación por edad gestacional (≤ 28 semanas y > 28 semanas) en los estudios que comparan con β -agonistas, los análisis de eficacia son según intención de tratar y lo de seguridad según la droga que se administró. Se incluyeron pacientes en trabajo de parto con membranas íntegras y dilatación ≤ 3 cm, entre las 20 y 33 + 6 semanas de gestación para los estudios que compararon atosiban con placebo y entre las 23 y 33 + 6 semanas para los que lo comparan con β -agonistas. Atosiban se administró como un bolo iv de 6,75 mg en un minuto, seguido por una infusión de 300 μ g/min por 3 horas y luego 100 μ g/min por hasta 45 horas. Para la terapia de mantención la droga se administró en forma subcutánea con bomba de infusión continua a 6 ml/h (30 μ g/min) y las pacientes fueron dadas de alta con el tratamiento ambulatorio hasta las 36 semanas. En los casos de progresión del trabajo de parto o mala tolerancia se administró tocolisis de rescate con

otra droga luego de al menos una hora de tratamiento con atosiban.

El primer estudio compara atosiban versus placebo en el manejo del parto prematuro (17). Se randomizaron 246 pacientes a atosiban y 255 a placebo; como punto final primario se evaluó el tiempo en días hasta el parto o hasta el fracaso terapéutico y como puntos finales secundarios el porcentaje de pacientes tratadas con éxito por 24 horas, 48 horas y 7 días luego de iniciado el tratamiento iv. Se evaluaron también los efectos adversos maternos, fetales y neonatales.

El estudio evidenció que ambos grupos fueron comparables para la mayoría de las variables, excepto la edad gestacional al ingreso que fue significativamente mayor para el grupo placebo teniendo el grupo de atosiban una mayor proporción de pacientes con edad gestacional menor a 28 semanas (17% en el grupo atosiban vs 13% en el grupo placebo). No hubo diferencia en el intervalo al parto o al fracaso terapéutico (25,6 días con atosiban y 21 días con placebo). La proporción de pacientes sin parto ni fracaso del tratamiento a 24 horas, 48 horas y 7 días fue significativamente mayor en las pacientes con embarazos mayores a 28 semanas que recibieron atosiban respecto del grupo placebo, sin embargo en las ≤ 28 semanas no hubo diferencias. Se usó tocolisis de rescate en 42% de las mujeres de atosiban y 51% del grupo placebo (sin diferencia). No hubo diferencias entre ambos grupos en el número de mujeres que tuvo su parto antes de las 37 semanas (58% vs 51%), en el peso de nacimiento, en el número de recién nacidos que requirieron hospitalización en unidad de cuidados intensivos (42% vs 38%), que desarrollaron síndrome de distres respiratorio (23% vs 18%) o hemorragia intracraneana (7% vs 8%).

La tasa de mortalidad fetal-infantil fue mayor en el grupo de atosiban (4,5% vs 1,7%; $p = 0,049$) principalmente secundaria a prematuridad extrema. Destaca que esta diferencia resulta principalmente explicada por la mortalidad neonatal de aquellas pacientes de menos de 26 semanas de edad gestacional (37% mortalidad en grupo atosiban vs 0% placebo). No hubo muertes maternas durante el estudio ni en el postparto. La incidencia de efectos adversos en ambos grupos fue comparable (dolor torácico, taquicardia y sufrimiento fetal) a excepción de reacción inflamatoria en el sitio de punción, que fue mayor en el grupo de atosiban. Un 4% de los pacientes del grupo placebo y 16% de las pacientes tratadas con atosiban discontinuaron la terapia debido a efectos adversos.

A pesar del buen diseño del estudio hubo error en la aleatorización, al no estratificar por edad gestacional, obteniendo poblaciones no comparables en ese punto (el grupo atosiban contiene el doble de pacientes menores de 26 semanas). Los autores explican la mayor morbilidad y mortalidad del grupo atosiban como secundaria a un mayor número de prematuros extremos, sin embargo no se puede asegurar que la mayor mortalidad fetal en el grupo de atosiban se debió exclusivamente a la prematuridad. En el diseño experimental original no se estableció como un punto de análisis los embarazos menores a 28 semanas por lo que las conclusiones que se obtienen de dicho análisis secundario deben ser consideradas sólo como hipótesis para futuros estudios, y no tienen la misma fuerza que conclusiones derivadas de los análisis planificados previo a la realización del proyecto. Los puntos finales son relevantes, pero difíciles de medir dado la presencia de falsos trabajos de parto prematuro, debe notarse que un 49% de las pacientes en el grupo placebo no requirió tratamiento de rescate. La otra dificultad, generada por motivos éticos, de comparar atosiban con placebo, hizo necesario el uso de tratamiento de rescate al menos 1 hora después de iniciada la droga del estudio si existía progresión del trabajo de parto. Sin embargo, aparentemente muchas pacientes recibieron droga de rescate antes de cumplir los criterios de fracaso.

El segundo estudio evalúa la utilidad del tratamiento de mantención con atosiban una vez que se logró detener las contracciones uterinas (18). Se incluyeron 512 pacientes que lograron relajación uterina con atosiban iv en el tratamiento agudo, y se randomizaron a recibir tratamiento de mantención con atosiban (261) o placebo (251). Como punto final primario se evaluó el número de días desde el inicio del tratamiento de mantención hasta la primera recurrencia de trabajo de parto (de término o prematuro). Puntos finales secundarios fueron el porcentaje de pacientes que tuvieron al menos un nuevo tratamiento iv con atosiban y los efectos adversos materno-fetales. El tiempo promedio entre el inicio del tratamiento de mantención y la primera recurrencia de trabajo de parto fue significativamente mayor en el grupo de atosiban (32,6 días vs 27,6 días $p=0,02$). No hubo diferencia en el número de pacientes que requirió nuevo tratamiento con atosiban iv. Del mismo modo, no hubo muertes maternas y los efectos adversos en los 2 grupos fueron comparables a excepción de reacción inflamatoria en el sitio de punción que fue más frecuente en el grupo de

atosiban (70% vs 48%; $p < 0,0001$); esta fue la causa más frecuente de discontinuación de tratamiento en ambos grupos.

Los resultados materno-fetales fueron comparables, hubo 10 muertes fetales-infantiles (5 en cada grupo). No hubo diferencias en el porcentaje de partos menores a 37 semanas (34% vs 38%), el peso de nacimiento, la proporción de niños que requirió hospitalización en unidad de cuidado intensivo (21% vs 26%), cursó con distres respiratorio (11% vs 11%) o hemorragia intracraneana (6% vs 4%).

El análisis detallado del artículo muestra que su validez externa está limitada por el hecho de que todas las pacientes debían haber respondido antes del tratamiento agudo con atosiban iv previo al tratamiento de mantención; por lo que permite concluir sólo la efectividad de la tocolisis de mantención con atosiban en pacientes en que el evento agudo también se trató con atosiban y no con otro tocolítico. El punto final primario es claro y fácil de medir, estimamos que no es el más relevante ya que es más importante saber cuanto disminuyen los partos prematuros y la morbi-mortalidad neonatal y en esos puntos no hubo diferencia entre atosiban y placebo.

El tercer y cuarto estudio analizado comparó la eficacia de atosiban versus ritodrina (19) y terbutalina (20). De 247 pacientes, 128 recibieron atosiban y 124 ritodrina y de 249 pacientes 116 recibieron atosiban y 133 terbutalina. Como punto final primario se evaluó el número total de mujeres que no han tenido el parto a las 48 horas y a los 7 días después de iniciado el tratamiento (efectividad), los efectos adversos maternos especialmente cardiovasculares y morbilidad perinatal (seguridad) y el número de pacientes que no requirió tocolisis alternativa a las 48 horas y a los 7 días después de iniciado el tratamiento (eficacia y tolerancia). Puntos finales secundarios fueron el cambio en la frecuencia de contracciones, edad gestacional promedio al parto, número de RN < 1.500 g, número de RN entre 1.500-2.500 y el número de RN que ingresaron a UCI. En el estudio que comparó atosiban con ritodrina las poblaciones no fueron comparables para embarazo múltiple ya que hubo un mayor número en el grupo de atosiban (19% vs 14%).

En ninguno de los 2 estudios hubo diferencias en el número total de mujeres que no tuvo el parto a las 48 y a las 72 horas de iniciado el tratamiento. En el estudio que comparó atosiban con ritodrina hubo una diferencia significativa al evaluar la proporción de pacientes que a los 7 días no había

tenido el parto ni requerido una droga alternativa (64,3% con atosiban vs 52,9% con ritodrina $p=0,03$ OR 1,85 IC 1,06-3,21) respecto de terbutalina no hubo diferencia. Se reportó una mayor cantidad de efectos adversos con los β -agonistas, especialmente taquicardia (74% vs 1% al comparar con ritodrina y 75,2% vs 4,3% al comparar con terbutalina); lo que llevó a un mayor abandono del tratamiento (30% vs 0,8% al comparar con ritodrina y 13,2% vs 1,7% al comparar con terbutalina). Hubo una complicación materna grave, un caso de edema pulmonar en una mujer que recibió tratamiento con ritodrina probablemente relacionado con el uso de la droga.

El resultado perinatal fue comparable en los grupos de tratamiento, sin existir diferencias en la edad gestacional al parto, el peso de nacimiento, la proporción de niños que requirió hospitalización en unidad de cuidados intensivos, presentó distrés respiratorio o hemorragia intracraneana.

Globalmente los efectos adversos infantiles y neonatales fueron comparables, a pesar de que las alteraciones respiratorias (síndrome de dificultad respiratoria y apneas) fueron más frecuentes en los embarazos múltiples de pacientes tratadas con atosiban comparado con ritodrina. Como decíamos antes, este estudio presentó sesgo de selección al haber una distribución mayor de embarazos múltiples en el grupo de atosiban, lo que fue coincidente con peores resultados perinatales en los embarazos múltiples que recibieron atosiban. El enmascaramiento no se pudo mantener en forma adecuada debido a los evidentes efectos cardiovasculares de los β -agonistas pudiendo producirse sesgo de intervención.

En resumen los datos aportados por estos cuatro estudios de diseño prospectivo, doble ciego y randomizado puede ser resumido en:

1. Cuando atosiban fue comparado con placebo se evidenció que la droga no fue capaz de disminuir el número de partos ocurridos antes de las 37 semanas de edad gestacional, tal como antes había sucedido para otras drogas tocolíticas.

2. Un análisis secundario demostró, sin embargo, que Atosiban fue más efectivo que placebo en retrasar el parto hasta por 7 días en aquellos embarazos > 28 semanas.

3. Al comparar atosiban con placebo hubo mayor mortalidad fetal-infantil en el grupo de atosiban, principalmente en los embarazos de menor edad gestacional, cuya proporción fue significativamente mayor en el grupo estudio.

4. Usado como terapia de mantención atosiban prolongó el tiempo a la primera recurrencia com-

rado con placebo, pero no mejoraron los resultados perinatales ni la necesidad de un nuevo tratamiento tocolítico endovenoso.

5. En el tratamiento del trabajo del parto prematuro atosiban comparado con ritodrina no logró disminuir la frecuencia de partos menores a 37 semanas o disminución de la morbilidad neonatal, sin embargo, se obtuvo mayor cantidad de mujeres que no tuvieron su parto y que no requirieron un tocolítico alternativo a los 7 días de iniciado el tratamiento. Se evidenció además menor frecuencia de efectos adversos de la droga en la madre cuando se usó atosiban.

6. Al comparar atosiban con terbutalina no hubo diferencias en el intervalo al parto ni en el uso de tocolisis de rescate; sin embargo, terbutalina tuvo más efectos secundarios en la madre comparado con atosiban.

DISCUSION

Atosiban es comparable a los β -agonistas en retrasar el parto hasta 7 días, sin lograr prolongar el embarazo ni reducir la morbilidad y mortalidad neonatal-infantil en forma significativa. Es mejor tolerado que los β -agonistas, por la menor cantidad de efectos secundarios en la madre, fundamentalmente en relación a síntomas cardiovasculares que llevan a descontinuar el β -agonista en muchas pacientes. Los resultados perinatales adversos observados con la administración de atosiban pueden deberse al desequilibrio en la randomización de los prematuros extremos en el estudio que compara atosiban con placebo y al desequilibrio de los embarazos múltiples en el que lo compara con ritodrina, sin embargo no es posible asegurar que este mal resultado perinatal no sea consecuencia de la droga u otro factor no considerado.

Estimamos que aun es necesario nuevos estudios que consideren las variables no consideradas (estratificar por edad gestacional y número de fetos) y utilizando tamaños muestrales mayores que permitan obtener conclusiones sólidas respecto de los potenciales efectos adversos de la droga sobre el RN. Estimamos que la información disponible no es categórica respecto de su seguridad en el feto y recién nacido, especialmente considerando la falta de estudios de seguimiento de largo plazo.

Concluimos que la evidencia disponible no justifica la utilización de atosiban como droga de primera elección para el tratamiento del parto prematuro, sin embargo, y dada su buena tolerancia, corresponde a una alternativa de segunda línea en las

pacientes con trabajo de parto prematuro que presentan efectos adversos con la droga de primera elección, o en aquellas en que se presente una falla del tratamiento de primera línea o tengan contraindicación al uso de β -agonistas.

Como establecimos anteriormente, atosiban así como otros tocolíticos han sido evaluados en su capacidad de detener el trabajo de parto prematuro en grupos probablemente no homogéneos de pacientes. Es decir, estamos haciendo un intento por manejar del mismo modo, y con el mismo fármaco, pacientes en que la etiología del trabajo de parto prematuro es probablemente diferente. Estimamos que un manejo apropiado del trabajo de parto prematuro requiere de un diagnóstico etiológico de esta condición, aunque reconocemos que aun estamos lejos de lograrlo. Así por ejemplo, si demostramos que existe un subgrupo de pacientes cuya causa del parto prematuro es un aumento en la acción biológica de la ocitocina, muy probablemente presentarán una respuesta terapéutica más apropiada con el uso de atosiban, comparado con β -agonistas.

Recientemente estudiando el fenómeno del parto prematuro asociado a la colestasia intrahepática del embarazo, hemos evidenciado una mayor sensibilidad miometrial a la ocitocina en estas pacientes, asociado a un incremento en la expresión del receptor miometrial de ocitocina inducida por ácidos biliares.

Postulamos que en este subgrupo de pacientes el tratamiento del trabajo de parto prematuro con un antagonista del receptor de ocitocina, como atosiban, sería una alternativa más lógica y potencialmente más eficiente que el uso de un tocolítico de rutina. El parto prematuro continúa siendo el mayor problema de la obstetricia moderna, estimamos que el diagnóstico etiológico de esta condición, asociado al uso de fármacos específico como el descrito, representan alternativas de beneficio potencialmente mayor que el manejo actual.

BIBLIOGRAFIA

1. Germain A, Carvajal J: Parto prematuro. En: Pérez A, Donoso E (eds). *Obstetricia*. 3ª ed. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo, 1999.
2. Romero R, Mazor M, Muñoz H, Gómez R, Galasso M, Sherer DM: The preterm labor syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1994; 734-29.
3. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 308-12.
4. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systemic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869-77.
5. López Bernal A, Phipps SL, Rosevear SK, Turnbull AC: Mechanism of action of the oxytocin antagonist 1-deamino-2-D-Tyr-(OEt)-4-Thr-8-Orn-oxytocin. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1108-10.
6. Giussani DA, Jenkins SL, Mecnas CA *et al*: The oxytocin antagonist atosiban prevents androstenedione-induced myometrial contractions in the chronically instrumented, pregnant rhesus monkey. *Endocrinology* 1996; 137: 3302-7.
7. Hahn DW, Demarest KT, Ericson E, Homm RE, Capteola RJ, McGuire JL: Evaluation of 1-deamino-(D-Tyr(Oethyl)2, Thr4, Orn8) vasotocin, an oxytocin antagonist, in animal models of uterine contractility and preterm labor: a new tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 977-82.
8. Phaneuf S, Asboth G, MacKenzie IZ, Melin P, López Bernal A: Effect of oxytocin antagonists on the activation of human myometrium in vitro: atosiban prevents oxytocin-induced desensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1627-34.
9. Wilson L Jr, Parsons MT, Ouano L, Flouret G: A new tocolytic agent: development of an oxytocin antagonist for inhibiting uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 195-202.
10. Wilson L Jr, Parsons MT, Flouret G: Inhibition of oxytocin-induced uterine contractions by an oxytocin antagonist in the pregnant baboon. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 456-60.
11. Goodwin TM, Millar L, North L, Abrams LS, Weglein RC, Holland ML: The pharmacokinetics of oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 913-7.
12. Valenzuela GJ, Craig J, Bernhardt MD, Holland ML: Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1304-6.
13. Akerlund M, Stromberg P, Hauksson A *et al*: Inhibition of uterine contractions of premature labour with an oxytocin analogue. Results from a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1040-4.
14. Andersen LF, Lyndrup J, Akerlund M, Melin P: Oxytocin receptor blockade: a new principle in the treatment of preterm labor? *Am J Perinatol* 1989; 6: 196-9.
15. Goodwin TM, Paul R, Silver H *et al*: The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 474-8.
16. Goodwin TM, Valenzuela GJ, Silver H, Creasy G: Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. Atosiban Study Group. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 331-6.
17. Romero R, Sibai BM, Sánchez-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.

-
18. Valenzuela GJ, Sánchez-Ramos L, Romero R *et al*: Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1184-90.
 19. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H *et al*: Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multi-center effectiveness and safety study. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1191-9.
 20. The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. A randomized, double-blind, controlled study. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 413-22.
-