



CASO CLÍNICO

El tractocile como tratamiento de mantenimiento en la amenaza de parto prematuro en casos seleccionados

M. Pato*, C. Varillas, P. Frade, D. Gómez-Sánchez, L. Castro-Vilar y S. Blanco

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense, España

Recibido el 21 de abril de 2009; aceptado el 10 de septiembre de 2009

Disponible en Internet el 9 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Parto prematuro;
Tractocile;
Tratamiento de
mantenimiento

KEYWORDS

Preterm labor;
Tractocile;
Maintenance
treatment

Resumen El parto prematuro es una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad neonatal. Su manejo sigue siendo uno de los problemas sin solucionar dentro de la obstetricia moderna ya que no se ha conseguido disminuir su incidencia.

Actualmente, el tratamiento tocolítico en las amenazas de parto prematuro se mantiene durante 48 h con la finalidad de tener tiempo suficiente para inducir farmacológicamente la maduración pulmonar. Sin embargo, lo ideal sería prolongar la gestación hasta conseguir un recién nacido sano y a término.

Exponemos los casos de 3 pacientes con amenaza de parto prematuro en las que se mantuvo el tratamiento con tractocile entre 9 y 38 días, hasta alcanzar las 32 semanas. Ninguna presentó efectos secundarios. Las gestaciones se consiguieron prolongar entre 11,7 y 8 semanas.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Tractocile as maintenance treatment in selected cases of threatened preterm labor

Abstract Preterm delivery is one of the main causes of perinatal morbidity and mortality. The management of this entity is an unresolved issue in modern obstetrics, since its incidence has not decreased.

Currently, tocolytic treatment in acute episodes of preterm labor is maintained for 48 h to induce lung maturation pharmacologically. However, the ideal situation is to prolong pregnancy until a healthy, term neonate can be delivered.

We report the cases of three patients with threatened preterm labor in which tractocile treatment was maintained for between 9 and 38 days until 32-week pregnancies were achieved. There were no adverse effects. The pregnancies were prolonged for 11, 8 and 7 weeks.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El parto prematuro es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad neonatal con una incidencia que varía entre el 4 y el 11% en los países occidentales¹. El coste

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monica.pato@yahoo.es (M. Pato).

Tabla 1 Casos clínicos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Factores de riesgo de APP	Ninguno	Gemelar, miomectomía	Antecedente de parto prematuro
Cérvix (mm)	25	18	5
Inicio tractocile (semanas)	29+3	26+3	25+4
Retirada tractocile (semanas)	32	32	32
Tratamiento con tractocile (días)	9	38	42
Prolongación de la gestación (semanas)	11	7	8
Parto (semanas)	40+5	32+2	34+3

económico que supone la prematuridad es inmenso, tanto a corto como a largo plazo, por los cuidados que necesitan los recién nacidos en una UCI neonatal y, posteriormente, por el tratamiento de las posibles secuelas.

A pesar de que se han desarrollado fármacos tocolíticos (agonistas β , antagonistas de los canales de calcio, sulfato de magnesio, inhibidores de las prostaglandinas y los antagonistas de los receptores de la oxitocina) para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro (APP), lo cierto es que su incidencia no ha disminuido. En España aumentó de un 5,5% en el año 1986 a un 8,08% en el 2002^{2,3}.

Por ese motivo, en la mayoría de los protocolos se ha propuesto usar la uteroinhibición durante 48 h entre la semana 24 y 34 de gestación con el fin de frenar el parto hasta completar la pauta de maduración pulmonar con corticoides para disminuir el síndrome de distress respiratorio. También se ha demostrado una disminución de la hemorragia cerebral, leucomalacia periventricular y parálisis cerebral.

A pesar de conseguir inhibir la dinámica uterina con estos tratamientos, la gestante corre el riesgo de tener nuevos episodios de APP, sobre todo en aquellas mujeres con algún factor que incrementa el riesgo de parto pretérmino (placenta previa, miomas, embarazo múltiple, anomalías uterinas congénitas, polihidramnios, incompetencia cervical, historia previa de APP, cardiopatía materna o fetal). De ahí surge la necesidad de plantearse la tocólisis de mantenimiento a edades gestacionales tempranas y evitar las secuelas asociadas a la prematuridad extrema.

Aunque todavía no existen estudios concluyentes, son numerosos los grupos que defienden que el tractocile es capaz de prolongar la gestación y se está utilizando en la práctica clínica diaria. Es un tocolítico de última generación, antagonista de los receptores de la oxitocina, uteroselectivo y que presenta muy pocos efectos secundarios a nivel sistémico.

Presentamos tres casos de APP ocurridos en nuestro servicio, en gestaciones de gran prematuridad, en las que se realizó tratamiento prolongado con tractocile.

Casos clínicos (tabla 1)

Caso clínico 1

Primigesta de 28 años que acude a urgencias en la semana 29+3 por molestias abdominales. Presenta como antecedentes personales ser fumadora de 10 cigarrillos al día.

En la cardiotocografía basal (CTB) se observa dinámica regular que no cede con sueros de hidratación. Por ecogra-

fía transvaginal se observan cambios en la longitud cervical (32 mm al ingreso y 26 mm a las 4 h). La analítica era normal y los cultivos vaginales a los 4 días fueron negativos. Se decide iniciar uteroinhibición con Prepar[®] y pauta de maduración pulmonar con Celestone Cronodose[®] 12 mg intramuscular, dos dosis cada 24 h.

La paciente seguía presentando dinámica irregular después de 36 h y se cambia el tratamiento tocolítico por Atosiban[®] (tractocile). Se decide hacer tratamiento de mantenimiento con 100 mg/min durante 9 días hasta llegar a la semana 32, ya que la paciente seguía presentando contracciones esporádicas. Cuando se suspende la uteroinhibición, se da de alta a las 24 h sin modificaciones cervicales con respecto al ingreso con pauta de Progeffik[®] vaginal de 200 mg cada 12 h hasta la semana 36.

La paciente continuó realizando sus controles habituales en la consulta de alto riesgo obstétrico de nuestro servicio. La gestación se consiguió prolongar 11 semanas y finalizó en un parto eutócico a las 40+5 semanas. El recién nacido fue una mujer de 3.180 g, con Apgar 10/10.

Caso clínico 2

Primigesta de 39 años, de 24+5 semanas con gestación gemelar bicorial biamniótica conseguida por fecundación in vitro (FIV), que es remitida desde la consulta por dinámica dolorosa y modificaciones cervicales. Como antecedentes personales, únicamente destaca un prolapso de la válvula mitral y ansiedad y, como antecedentes quirúrgicos, una miomectomía por vía histeroscópica de un mioma submucoso de tipo 1, de 2 cm, situado en cara posterior, a nivel del istmo.

El cérvix en el momento del ingreso está modificado, blando y permeable a punta de dedo. La longitud cervical medida con ecografía transvaginal es de 18 mm (fig. 1). En el CTB se registra dinámica uterina regular. Las analíticas son normales y el cultivo vaginal a los 4 días fue negativo.

Se decide iniciar la tocólisis con Atosiban[®], según protocolo habitual, así como la maduración pulmonar fetal con Celestone Cronodose[®] 12 mg intramuscular cada 24 h, 2 dosis. La paciente reinicia dinámica dolorosa varias veces sin cambios en la longitud cervical y, en total, se llegan a administrar 3 ciclos de Atosiban[®]. A las 26+3 semanas tras el último tratamiento tocolítico agudo, se mantiene el tratamiento prolongado con infusión de 100 mg/min durante 38 días hasta alcanzar las 32 semanas. La gestación se consiguió prolongar 7 semanas y se inició dinámica de parto a las 36 h de retirada de la medicación. Dado que el primer gemelo estaba en podálica y el segundo en transversa, se



Figura 1 Acortamiento cervical.

hace una cesárea que cursa sin incidencias. Se extrae el primer recién nacido mujer con peso de 1.760 g con Apgar 5/9 y el segundo recién nacido mujer de 1.590 g con Apgar 9/10. Ingresan en la unidad de prematuros con buen desarrollo neonatal posterior y se dan de alta a los 21 días.

Caso clínico 3

Tercigesta de 26 años que ingresa a las 25+2 semanas de gestación por elevado riesgo de parto prematuro, que se evidencia en un control ecográfico realizado en la consulta (longitud cervical de 12 mm) (fig. 2).

Es fumadora de 20 cigarrillos al día sin otros antecedentes personales de interés. Como antecedentes obstétricos, tuvo un parto eutócico vaginal a las 37 semanas, que fue una inducción por un oligoamnios, y retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) en el año 2004. El recién nacido tuvo un peso de 2.320 g. El segundo fue un parto prematuro a las 24 semanas que falleció a los 2 días de vida en el año 2007.

Al ingreso, en el CTB no presentaba dinámica por lo que se decide tratamiento manteniendo reposo, cama en Trendelenburg, Progeffik® 200 cada 12 h por vía vaginal, controles de CTB y de longitud cervical por ecografía. Las analíticas al ingreso era normal y el cultivo vaginal a los 4 días fue negativo. Al cuarto día de ingreso se evidencia una longi-



Figura 2 Acortamiento cervical con funnel.

tud cervical de 7 mm con dilatación del canal, sin dinámica uterina en CTB y se instaura tratamiento para maduración pulmonar fetal con Celestone Cronodose® 12 mg intramuscular cada 12 h, 2 dosis.

Al día siguiente, la paciente manifiesta percibir dinámica con acortamiento cervical de 5 mm con la contracción, y en el CTB se registran contracciones poco intensas e irregulares. Se comienza uteroinhibición con Atosibán® y se mantiene durante 42 días hasta alcanzar la semana 32.

Dado que no reinicia dinámica, se da de alta al día siguiente con una longitud cervical de 14 mm habiendo desaparecido en funnel, con indicaciones de guardar reposo y con pauta Progeffik® 200 cada 12 h por vía vaginal.

La gestación se consiguió prolongar 8 semanas. Ingresa en trabajo de parto a las 34+3 semanas, que finaliza en un parto eutócico. El recién nacido fue un varón de 2.670 g con Apgar 9/10, que ingresa en observación en la unidad de prematuros con buena evolución neonatal posterior, y es dado de alta a los 5 días.

Discusión

El parto prematuro supone uno de los retos pendientes de nuestra especialidad. El aumento de gestaciones múltiples por las técnicas de reproducción asistida (TRA), la mayor edad materna y el aumento de gestaciones pretérmino que se finalizan por malestar materno o fetal ha condicionado un incremento de los partos prematuros en las últimas décadas⁴.

Actualmente, en la mayoría de los protocolos el tratamiento tocolítico se usa durante 48 h con el fin de que puedan actuar los corticoides y así disminuir la incidencia del síndrome de distress respiratorio. Pero esto no soluciona los problemas asociados a la gran prematuridad. Por eso, se ha pensado en el tratamiento de mantenimiento con la intención de prolongar el embarazo hasta alcanzar una edad gestacional en la que se puedan obtener mejores resultados neonatales. En estos casos es muy probable que el tocolítico se tenga que administrar durante días o incluso semanas, por eso el fármaco utilizado debe de ser bien tolerado por la paciente y sin efectos adversos a nivel fetal.

Los estudios⁵⁻⁷ que existen en la bibliografía sobre el tratamiento prolongado con tocolíticos son escasos. Los betamiméticos orales o subcutáneos y los calcioantagonistas orales (nifedipino) no se pueden recomendar como tratamiento de mantenimiento, ya que los datos obtenidos en diferentes trabajos no demostraron que puedan prevenir el parto prematuro. Se asocian con efectos secundarios maternos, sobre todo cardiovasculares y, a nivel fetal, tampoco está claro que sean seguros porque atraviesan la placenta.

La oxitocina juega un papel importante en el desencadenamiento del parto. El uso del tractocile, al ser un antagonista competitivo de sus receptores, podría inhibir las contracciones en aquellas mujeres que presenten una sensibilidad aumentada. Como tratamiento agudo, no tienen mayor eficacia tocolítica que los agonistas β , pero al ser uteroespecífico, se asocia a menos efectos secundarios, a nivel sistémico⁸. No se han comprobado efectos adversos en el desarrollo neonatal, tampoco a largo plazo, ya que solo un 12% del principio activo cruza la placenta⁹.

En la bibliografía, la serie más amplia publicada sobre la tocolisis de mantenimiento con tractocile intravenoso versus placebo es un trabajo hecho por Valenzuela et al¹⁰, que incluyó un total de 503 pacientes. El tiempo medio de recurrencia del parto prematuro o a término fue mayor en las pacientes tratadas con tractocile que con placebo (32,7 vs 27,6 días con $p=0,02$). Los efectos secundarios y los resultados perinatales fueron comparables en los dos grupos.

A pesar de que existen dudas y de que no hay evidencia suficiente de que sea efectiva, lo cierto es que en la práctica se está utilizando la terapia prolongada con tractocile con la esperanza de prolongar la gestación.

Varios grupos¹¹⁻¹⁴ han querido compartir sus experiencias con el tratamiento de mantenimiento con tractocile en gestaciones con APP asociadas a factores de riesgo (placenta previa, cardiopatía materna y fetal, miomas, corioamnionitis, proceso asmático o embarazo múltiple) y en gestantes a las que se les hizo un cerclaje de emergencia. Los resultados son prometedores, pero son estudios con un tamaño muestral muy pequeño y donde no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

En nuestra serie, el tratamiento de mantenimiento con tractocile se mantuvo entre 9,38 y 42 días, hasta alcanzar la semana 32, y ninguna paciente presentó efectos secundarios. Se consiguió prolongar la gestación entre 11,7 y 8 semanas, respectivamente.

Las pacientes con algún factor de riesgo para APP son las que más se benefician del tratamiento de mantenimiento. En nuestros casos, una de las pacientes llegó hasta la semana 40, mientras que las dos que presentaban mayor riesgo (gestación gemelar con antecedente de miomectomía por histeroscopia y antecedente de parto prematuro) tuvieron recién nacidos pretérmino.

El tractocile como tratamiento de mantenimiento a edades gestacionales tempranas tiene buenas perspectivas. Desde el punto de vista económico, podrían evitarse los gastos generados por los ingresos en la UCI neonatal y los tratamientos de las secuelas neurológicas. Para el recién nacido, cada día ganado supone un adelanto. Entre las 23 y las 26 semanas, la supervivencia se incrementa un 3% al día¹⁵. A partir de las 32 semanas, se considera dudosa la indicación de mantener el tratamiento ya que no se consiguen mejorar los resultados perinatales¹⁶.

Los inconvenientes del tractocile son varios: solo es efectivo en aquellas mujeres que respondieron previamente al tratamiento agudo, es un fármaco caro y está diseñado para ser usado por vía parenteral¹⁰.

Está en estudio un nuevo antagonista de los receptores de la oxitocina, el barusiban, que tiene mayor selectividad, potencia y vida media que el tractocile. Ofrece la ventaja de que necesitaría menor frecuencia de administración y con la posibilidad de revertir su efecto con altas dosis de oxitocina. Hasta ahora, se ha usado en monos en los que demostró retrasar el parto y prolongar el embarazo¹⁷.

Conclusiones

El tratamiento de mantenimiento con tractocile está pensado para ser usado en las APP a edades gestacionales extremas y para evitar la morbimortalidad asociada a la gran prematuridad. El tractocile o los nuevos antagonis-

tas de la oxitocina son una opción válida en estos casos, sobre todo en aquellas pacientes asociadas a algún factor de riesgo para APP con mayores posibilidades de recidiva tras el tratamiento tocolítico agudo, y tienen muy pocos efectos secundarios en los casos publicados hasta el momento.

Actualmente, los estudios disponibles son muy escasos y, en muchas ocasiones, con resultados que no alcanzan la significación estadística. Por eso, es necesaria la realización de ensayos clínicos con tractocile vs placebo bien diseñados con series más amplias de pacientes para poder encontrar diferencias en el resultado neonatal, establecer a qué edad gestacional está indicado y hasta cuándo definir las dosis óptimas y sus posibles efectos a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Preterm labour. Obstetric Guideline 2^a. British Columbia Reproductive Care Program, October 2001.
2. González González NL. Base de datos perinatales nacionales de 1998. *Prog Obstet Ginecol.* 2001;44:4-7.
3. González González NL, Medina V, Martínez J. Base de datos nacionales del año 2002. *Prog Obst Ginecol.* 2004;47:561-6.
4. González González A. Parto pretérmino. Datos y reflexiones de indudable interés clínico. Actualizaciones de Atosiban. Estudios presentados en el XXVII Congreso Español de Obstetricia y Ginecología. *Prog de Obst y Ginecol.*
5. Anotayanonth S, Subhedar MV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4. CD004352.
6. Carr DD, Clark AL, Kernek K, Spinato JA. Maintenance oral nifedipine for preterm labour, a randomised clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:822-7.
7. Sayin NC, Varol FG, Balkanli-Kaplan P, Sayin M. Oral nifedipine maintenance therapy after acute intravenous tocolysis in preterm labour. *J Perinat Med.* 2004;32:220-4.
8. Moutquin JM, et al. A worldwide Atosiban vs. betaagonists study group. *Br J Obstet Gynecol.* 2001;108:133-42.
9. Valenzuela GJ, Craig J, Berthardt MD, Holland ML. Placental pasaje of the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1304-6.
10. Valenzuela GJ, Sánchez-Ramos L, Romero R, Helayne M, Koltum W, Millar L. Maintenance treatment of preterm labour with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1184-90.
11. García MA, et al. Tratamiento de mantenimiento con Atosiban en gestaciones con patología asociada. *Prog Obst Ginecol.* 2005:19-20.
12. Lapeña L, et al. Tratamiento de mantenimiento con Atosiban coadyuvante a los cerclajes de emergencia en pacientes con amenaza de parto prematuro. *Prog Obst Ginecol.* 2005:21-2.
13. Valverde F, et al. Tratamiento de mantenimiento con Atosigan en la APP en gestaciones gemelares. XX Congreso de Medicina Perinatal Las Palmas de Gran Canaria, 10-2 nov 2005.
14. Martínez J et al. Pauta continua de Atosiban en gestaciones múltiples: nuestra experiencia clínica. Póster n° 181 XXIX Congreso SEGO 2007.
15. Fonstrom O, Olausson PO, Sedin G. The Swedish nacional prospective study on extremely low birthweight infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr.* 1997;86:503-11.

16. Jacquemyn Y, et al. Use of tocolytics: what is the benefit of gainign even more time? BJOG. 2006;113 Suppl. 3:78–80.
17. Reinheimer TM, Bee WH, Resendez JC, Meyer JK, Haluska GJ, Chellman GJ. Barusiban, a new highly potent and long-acting oxytocin antagonist: pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison with atosiban in a cynomolgus monkey model of preterm labor. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90: 2275–81.