

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"

TERAPIA PRENATAL PARA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO
DE ORIGEN PLACENTARIO: MITOS Y REALIDADES
REVISIÓN SISTEMÁTICA
**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA:
DRA. OLGA LORENA ZEPEDA BALDIZÓN

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE MEDICINA
MATERNO FETAL
DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

DIRECTOR DE TESIS
DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

ASESOR DE TESIS
DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA

México, D.F.

2016



INPer



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

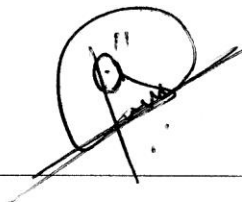
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

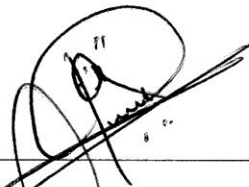
TERAPIA PRENATAL PARA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO
INTRAUTERINO DE ORIGEN PLACENTARIO: MITOS Y REALIDADES
REVISIÓN SISTEMÁTICA



DR. ENRIQUE ALFONSO GÓMEZ SÁNCHEZ
Director de Educación en Ciencias de la Salud



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Profesora Titular del Curso de Especialización de Medicina Materno Fetal



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Director de Tesis



DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA
Asesor Metodológico

Índice de contenidos

RESUMEN	4
ABSTRACT	6
INTRODUCCION	8
MARCO TEÓRICO	10
OBJETIVOS	21
METODOLOGÍA	22
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS	36

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La restricción del crecimiento intrauterino representa una de las principales causas de morbi-mortalidad perinatal, por lo que se hace necesario conocer las terapias prenatales con efectividad demostrada en el manejo de estos casos.

OBJETIVO: Conocer con base en la mejor evidencia disponible las diferentes terapias prenatales para el manejo de los fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de origen placentario y su efecto en relación a resultados perinatales.

MÉTODOS DE BÚSQUEDA: Se realizó una búsqueda en las bases de datos médicas electrónicas, Cochrane, PUBMED, (MEDLINE), SCIELO, OVID, ELSEVIER. Los idiomas considerados en los ensayos fueron inglés y español, la búsqueda se limitó a estudios en humanos y a ensayos clínicos aleatorios.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: Ensayos clínicos controlados aleatorizados que valoraron el uso de diferentes terapias para el manejo de la restricción del crecimiento intrauterino en relación con los resultados perinatales obtenidos, tales como reposo en cama, oxigenoterapia, intervenciones nutricionales (en el caso de micronutrientes cuando se combinen más de cinco), donantes (trinitrato de gliceril) o precursores de óxido nítrico (L-arginina), citrato de sildenafil; bajo las siguientes consideraciones: comparaciones entre los distintos agentes, placebo o ninguna intervención y además que fuesen publicados desde del 2005 hasta la fecha. Las participantes debían cursar con **embarazos únicos** con **diagnóstico** de restricción del crecimiento intrauterino o **sospecha** (de origen placentario) **excluyendo** las restricciones de otra etiología (infecciones, cromosomopatías, drogas, alteraciones estructurales).

MÉTODO DE VALIDACIÓN: escala JADAD (sistema de puntuación de calidad de Oxford).

PRINCIPALES RESULTADOS: Se incluyeron tres ensayos clínicos aleatorizados controlados, calificados con la escala de validación JADAD con puntuaciones mayores o iguales a 3, se incluyeron un total de 222 pacientes, dos estudios valoraban la terapia

L-arginina y uno el citrato de sildenafil en fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento. En relación a la intervención con L-arginina a pesar de que uno de ellos reporta diferencia en la media de peso al nacer (1.90 ± 0.3 kg en comparación en el grupo que recibió la terapia vs 1.77 ± 0.53 kg en el grupo sin intervención), este resultado no fue estadísticamente significativo. El citrato de sildenafil en dosis única provocó disminución del índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical y relación sístole/diástole (S/D) 2 horas después de su ingestión (0,60 IC 95% [0,37-0,84], $p < 0,05$) y en la arteria cerebral media, un aumento significativo del IP, del índice de resistencia y relación S/D (0.51 IC 95% [0,16-0,85], $p < 0,05$), sin haber estos cambios en el grupo control.

CONCLUSIÓN:

Se necesita mayor evidencia en relación a terapias prenatales para casos de RCIU, los resultados aún no llegan a ser alentadores para aplicarlos de manera indiscriminada a esta población.

Palabras clave: terapia prenatal, tratamiento, restricción del crecimiento intrauterino, intervenciones nutricionales, óxido nítrico, L-arginina, citrato de sildenafil.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The intrauterine growth restriction is a major cause of perinatal morbidity and mortality, so it is necessary to know the prenatal therapies with proven effectiveness in handling these cases.

OBJECTIVE: To based on the best available evidence prenatal different therapies for management of fetuses diagnosed with intrauterine growth restriction of placental origin and effect in relation to perinatal outcomes.

SEARCH METHODS: A search was conducted on the basis of electronic medical data, Cochrane, PubMed (MEDLINE), SciELO, OVID, ELSEVIER. The languages considered in the trials were English and Spanish, the search was limited to human studies and randomized clinical trials.

SELECTION CRITERIA: Randomized controlled trials that evaluated the use of different therapies for the management of intrauterine growth restriction in relation to the perinatal results obtained, such as bed rest, oxygen therapy, nutritional interventions (in the case of micronutrients when combine more than five), donor (glyceryl trinitrate) or precursors of nitric oxide (L-arginine), sildenafil citrate; under the following considerations: comparisons between different agents, placebo or no intervention and also that they were published from 2005 to date. The participants had to present with singleton pregnancies diagnosed with intrauterine growth restriction or suspected (of placental origin) restrictions excluding other causes (infections, chromosomal abnormalities, drugs, structural alterations).

METHOD VALIDATION: JADAD scale (scoring system quality Oxford).

MAIN RESULTS: Three randomized controlled trials, qualified validation JADAD scale with scores greater than or equal to 3, included a total of 222 patients were included, two of which valued L-arginine therapy and one sildenafil citrate in fetuses diagnosed with growth restriction. In relation to the intervention with L-arginine although one reported difference in mean birth weight (1.90 ± 0.3 kg compared to the group receiving therapy vs 1.77 ± 0.53 kg in the group without intervention) this result was not statistically significant.

Sildenafil citrate single dose caused decreased pulsatility index (PI) of the umbilical artery and relation systole / diastole (S / D) 2 hours after ingestion (95% CI 0.60 [0.37 to 0, 84], $p < 0.05$) and in the middle cerebral artery, a significant increase in IP, resistance index and S / D (95% CI 0.51 [0.16 to 0.85]; $p < 0, 05$), without these changes in the control group.

CONCLUSION:

More evidence is needed regarding prenatal therapies for cases of IUGR, the results do not quite yet be encouraging to apply this population indiscriminate manner.

Keywords: prenatal therapy, treatment, intrauterine growth restriction, nutritional interventions, nitric oxide, L-arginine, sildenafil citrate.

INTRODUCCIÓN

La Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) constituye una de las principales complicaciones del embarazo, asociándose con un mayor riesgo de morbi-mortalidad perinatal, así mismo se asocia a efectos negativos a largo plazo que se extienden hasta la vida adulta. En la actualidad existe una clara evidencia de que las alteraciones de la curva de crecimiento en etapas tempranas del desarrollo humano es un factor de riesgo importante para el desarrollo de un grupo de enfermedades crónicas, que incluyen enfermedades cardiovasculares y diabetes ¹. Por lo tanto, el feto con restricción de crecimiento representa una enorme carga tanto para el individuo afectado como para la sociedad. Velar por el bienestar fetal y determinar el momento óptimo para el parto del feto con restricción de crecimiento es un objetivo primordial del obstetra y del médico fetal.

La etiología de la RCIU es variada y envuelve una diversidad de procesos patológicos. Esta patología se considera una condición multifactorial donde están incluidos aspectos fisiopatológicos fetales, placentarios y maternos, entre los que se destacan reducción de nutrientes y disponibilidad de oxígeno, ingestión de drogas, disminución de la masa y flujo placentario, infección congénita y anomalías cromosómicas ². Muchos aspectos de este complejo problema aún no están claros, una proporción significativa de los fetos con crecimiento restrictivo no son identificados antes de nacer, y la terapéutica preparto eficaz para prevenir o corregir el déficit de crecimiento sigue siendo difícil de alcanzar.

Se estima que al año, más de 30 millones de embarazos se complican con RCIU en todo el mundo, con una incidencia de 6.9% en países desarrollados y de aproximadamente 10-15% en América Latina y el Caribe. Constituye una de las principales complicaciones del embarazo, asociándose con un mayor riesgo de morbi-mortalidad perinatal, así mismo se asocia a efectos negativos a largo plazo que se extienden hasta la vida adulta¹.

La principal limitante alrededor de este tema y que dificulta el conocimiento real de la incidencia de esta patología es precisamente las múltiples definiciones que se han

utilizado para su diagnóstico, siendo hoy en día, evidente la dificultad de lograr un consenso en este tema. La mayoría de las terapias propuestas hasta el momento están asociadas a la prevención de esta condición y sobre todo a la patología que más se ha asociado a RCIU, la preeclampsia. Precisamente la alteración en el proceso de implantación placentaria se ha identificado como una de sus principales causas y se caracteriza por cambios significativos en el área de intercambio placentario para oxígeno y nutrientes, cuyo desenlace es la hipoxia intrauterina. El desarrollo anormal del árbol vascular placentario es responsable de los efectos maternos y fetales de la insuficiencia útero-placentaria, siendo el primer paso en una cascada de compromisos fetales que conducen a la RCIU.³

Considerando que los fetos con RCIU presentan mayor probabilidad de resultados perinatales adversos y que no existe una terapia prenatal cuya efectividad sea reconocida y aceptada por consenso entre países o instituciones, surge la pregunta de qué opciones de tratamiento de acuerdo a la evidencia disponible ha demostrado mejorar los resultados perinatales una vez realizado el diagnóstico y de esta manera poder ofrecer la mejor opción en pro de la salud del binomio madre-hijo.

MARCO TEÓRICO

Se define como RCIU, la condición por la cual un feto no expresa su potencialidad genética de crecimiento³. Esta condición puede ser identificada durante el embarazo, a través de los métodos diagnósticos actuales, de ahí la imperiosa necesidad de un diagnóstico obstétrico “in útero”. Su definición se ha basado en una biometría fetal por debajo del 10º percentil para la época, en aquellos fetos cuya edad de gestación haya sido debidamente establecida. Actualmente el peso ecográfico (peso fetal estimado) es calculado mediante ecuaciones matemáticas, combinando algunos parámetros biométricos (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur). Entre los diversos programas de cálculo, el software Hadlock, es el más usado ⁴.

Las definiciones actuales de RCIU considera lo siguiente: la presencia de un peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 3; o la presencia de PFE entre los percentil 3 y 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas ⁵. Las múltiples definiciones existentes han generado no sólo ambigüedad para su diagnóstico, sino también, limitantes en cuanto al seguimiento adecuado y las posibles pautas de tratamiento que hasta hoy hayan demostrado o no algún tipo de utilidad.

La elección del tratamiento para la restricción del crecimiento fetal depende de la naturaleza del insulto que llevó al desarrollo de esta condición. Muchos de los factores etiológicos no son susceptibles a la terapia o el crecimiento fetal no ha mejorado por los tratamientos que benefician a la madre. Han sido consideradas a través de los años diferentes opciones de terapia, algunas ya abandonadas y otras aún en uso a pesar de la falta de evidencia que la sustente. Con objeto de esta revisión se abordarán diversas opciones de terapia como son el reposo en cama, la oxigenoterapia, las intervenciones nutricionales maternas más frecuentes, así como fármacos que han sido utilizados de forma general como terapia prenatal para fetos con sospecha o diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino.

REPOSO EN CAMA: ya sea en el hospital o en casa, ha sido comúnmente recomendado a las mujeres embarazadas con varias condiciones de alto riesgo. A las mujeres con RCIU aún en algunos centros se les indica reposo con el fin secundario de mejorar la perfusión uteroplacentaria en un intento de promover el crecimiento fetal.

Presumiblemente, la mejora fetal en el crecimiento se debe a que el reposo en cama disminuye el flujo de sangre periférica, impide la compresión venocava, aumenta el retorno venoso y el gasto cardíaco y aumenta la circulación uteroplacentaria. Además, muy a menudo, mujeres con RCIU son hospitalizadas con reposo en cama y bajo observación estrecha en un esfuerzo para detectar eventos adversos que requieran una intervención oportuna. ⁶

Por desgracia, el reposo en cama prolongado puede ser perjudicial para la madre, ya que se ha asociado con un mayor riesgo de tromboembolismo. Otras consecuencias deletéreas para la madre son atrofia muscular, epigastralgia, estreñimiento, un prolongado período de recuperación después del parto y aumento del estrés de la madre y su familia. Por otra parte, el reposo hospitalario puede ser muy costoso.⁷

Son muy pocos los estudios prospectivos aleatorizados que evalúan los efectos de reposo en cama en la RCIU. Say et al ⁸ realizaron una revisión sistemática sobre el reposo hospitalario en cama en casos sospechosos de restricción del crecimiento intraútero, sólo un estudio fue incluido en esta revisión, realizado por Gülmezoglu y Hofmeyr que involucró a 107 mujeres con sospecha de RCIU que fueron asignadas al azar a cualquiera de las medidas de intervención: deambulación o reposo en cama. La edad gestacional media al nacimiento y peso al nacer en el parto fueron similares en ambos grupos; no hubo diferencias detectadas entre ambos grupos en los parámetros de crecimiento fetal (RR 0.43, IC 95%: 0.15-0.27) y resultados neonatales en general. Este estudio fue demasiado pequeño para dar respuesta a la interrogante planteada, sin embargo, a la actualidad no hay estudios que demuestren que el reposo en cama mejora los resultados perinatales en fetos con RCIU.

ADMINISTRACIÓN MATERNA DE OXÍGENO: la hipoxemia fetal puede jugar un papel fisiopatológico importante en la restricción del crecimiento asociado con la insuficiencia placentaria. La hipoxemia caracteriza muchos casos de RCIU. Condiciones médicas tales como asma y enfermedad cardíaca cianótica limita el aporte de oxígeno a la placenta materna y al feto. Del mismo modo, el decremento de la tensión de oxígeno a gran altura se asocia con pesos al nacer más bajos que a nivel del mar debido a la entrega de oxígeno disminuida para el feto. Por lo tanto, el aumento del suministro de

oxígeno al feto podría mejorar la RCIU al incidir en el transporte de nutrientes transplacentario ⁹.

Soothill y et al¹⁰ realizaron cordocentesis a 38 fetos con RCIU, y midieron varios indicadores de hipoxia, entre ellos, la tensión de oxígeno de la vena umbilical. La tensión de oxígeno de los 38 fetos con RCIU era significativamente menor que la de 150 fetos normales. Catorce de los 38 fetos (37%) tuvieron una tensión de oxígeno en la vena umbilical 2 desviaciones estándar por debajo de la media para los embarazos normales. Sus hallazgos apoyaron la entrega de oxígeno al feto con restricción del crecimiento.

Lindow et al¹¹ 2002 realizaron un ensayo clínico doble ciego para investigar el efecto de la administración crónica de oxígeno en fetos con compromiso hemodinámico (ausencia de flujo diastólico en la arteria umbilical) en embarazadas entre las 20-30 semanas de gestación, 16 recibieron oxigenoterapia y 16 aire ambiente, con una media de duración del tratamiento de 12.8 días; hubieron 9 sobrevivientes en el grupo con intervención (56.3) y seis en el grupo sin la misma (37.5), con un RR de 1.5 (IC 95% 0.7-3.2), no hubo un significativo incremento en el peso al nacer en los fetos que recibieron oxígeno (858.3gr vs 774.4gr). Este estudio no demostró que la oxigenoterapia crónica beneficie a fetos comprometidos entre las 24-30 semanas.

Say et al ¹² realizaron una revisión de ensayos controlados publicada en el 2003 por la colaboración Cochrane, que comparaban los efectos de la oxigenoterapia materna vs no intervención en el crecimiento y resultados perinatales en fetos con RCIU. Incluyeron tres estudios con 94 mujeres en total. Los grupos recibieron oxígeno del 55% o 40% humidificado a 8 L / min con mascarilla facial, 24 h / d hasta el parto. Se observó una menor tasa de mortalidad perinatal en el grupo que recibió oxígeno (n = 46) que en el grupo sin oxígeno (n = 48) (RR 0,50; IC 95% 0,32 - 0,81); el peso al nacer también fue mayor en el grupo con oxígeno. Los 3 estudios mostraron resultados consistentes. Ninguno de los estudios informó efectos o resultados adversos secundarios significativos. Desafortunadamente, los resultados tienen que ser interpretados con cautela debido a que 2 de los estudios aleatorizados no utilizaron placebo. Este factor podría haber influido en el momento de las intervenciones y provocado sesgo. Además, en ambos estudios los fetos en el grupo que recibió oxígeno eran de mayor edad gestacional, lo que puede

explicar las diferencias en la mortalidad perinatal. Esto podría haber sido debido a sesgo de selección o un pequeño tamaño de la muestra. El tercer estudio fue el único en el que los pacientes y los investigadores estaban cegados al tratamiento, pero era de potencia limitada debido al pequeño tamaño de la muestra.

Debido a las limitaciones metodológicas de los estudios previamente comentados y a los pequeños tamaños de la muestra de estos ensayos (previos al 2005) y las preocupaciones con respecto a su seguridad, la oxigenación materna no debe ser utilizada como terapia en fetos con RCIU.

INTERVENCIONES NUTRICIONALES MATERNAS: los desequilibrios en la nutrición materna pueden afectar negativamente el crecimiento normal del feto y su desarrollo. Entre estas intervenciones podemos mencionar suplementos nutricionales con alto contenido proteico, suplementos con calcio, hierro, folatos, zinc, magnesio entre otros microelementos, vitaminas A,C,D, aceite de pescado, por mencionar algunos; pero las intervenciones han sido tan diversas como pobres los resultados obtenidos en revisiones previas en este contexto. ¹²

Merialdi et al ¹³ publicaron una revisión de ensayos clínicos controlados realizados antes del 2002, que valoraban intervenciones nutricionales para prevenir o tratar casos de restricción del crecimiento intrauterino o sospecha; encontrando que la suplementación proteica balanceada reducía el riesgo de pequeños para la edad gestacional en un 30%, sólo un ensayo realizado en Nueva York reportaba efectos negativos (RR 1.58; IC 95%: 1.03–2.41). La suplementación con calcio tenía un efecto protector contra el bajo peso al nacer (RR 0.83; IC95%0.71–0.98). Los micronutrientes no afectaron el peso al nacimiento a excepción de la suplementación con magnesio.

Say et al ¹⁴ realizaron una revisión de ensayos clínicos controlados donde se administraban distintos tipos de nutrientes a la embarazada por sospecha de RCIU en comparación con el placebo o bien, ningún tratamiento, para evaluar los efectos de esta administración en el crecimiento del feto y resultados perinatales. Los nutrientes podrían haber sido administrados por vía oral, parenteral, o por amnioinfusión a la cavidad amniótica. Además, podrían estar en la forma de micronutrientes (aminoácidos,

minerales, vitaminas) o macronutrientes (glucosa, suplementos de energía). La revisión incluyó 121 mujeres de 3 estudios. Desafortunadamente, los estudios fueron pequeños o con limitaciones metodológicas, como la falta de asignación al azar o ciego. Los nutrientes utilizados fueron carnitina oral, extracto de sangre de ternero libre de proteínas, y glucosa intravenosa o galactosa oral. Los autores no detectaron una diferencia en el número de pequeños para la edad gestacional cuyas madres habían recibido la intervención en comparación con las que no la recibieron (extracto de sangre: RR 0,54; CI 95% 0,20 a 1,47; glucosa: RR 1,11; CI 95% 0,64 a 1,92; galactosa: RR 0,78; CI 95% 0,39 a 1,54). No hay suficiente evidencia para juzgar si el uso de la terapia de nutrientes para la sospecha de RCIU es útil o no. Por otra parte, la infusión de glucosa intravenosa ha sido demostrado que causa academia fetal. Por lo tanto, existen preocupaciones significativas que la suplementación con nutrientes como aminoácidos, glucosa, galactosa puede ser potencialmente peligroso para el feto.

El aceite de pescado es otra de las intervenciones que ha sido estudiada en este contexto, contiene ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados derivados del ácido linoleico (ácido eicosapentaenoico y ácido decosahexaenoico). Estos ácidos grasos originan un cambio en la síntesis de prostanoïdes que da lugar a la inhibición del tromboxano A2 de las plaquetas, disminuyendo los efectos vasoconstrictores y trombóticos y por tanto, corrigiendo el desequilibrio con las prostaciclinas (PGI2) característico de los trastornos de mal adaptación vascular ¹. Los estudios publicados hasta el momento muestran que los suplementos de aceite de hígado de pescado no son un tratamiento efectivo para la prevención de preeclampsia, pero pudieran generar un efecto benéfico sobre la ganancia ponderal fetal y la prevención de la retinopatía del prematuro, sustentado en el hecho de la alta concentración de omega 3 presente en las vainas de mielina a nivel del SNC ⁹. En el 2000, Olsen realizó una revisión sistemática para valorar los efectos preventivos de la adición de aceite de pescado o de oliva en el parto pretérmino, RCIU e hipertensión inducida por el embarazo, las dosis variaban entre 2.7 y 6.1g por día, la intervención redujo el parto pretérmino en este grupo de un 33 a un 21% (OR 0.54 IC 95% 0.3-0.98), pero no afectó los riesgos para los otros resultados valorados como la RCIU. ¹⁵

La suplementación materna con proteínas para mejorar el crecimiento fetal ha sido considerada como una opción para prevenir o tratar la restricción del crecimiento intrauterino. Sin embargo, en contraste con la dieta equilibrada, han sido observados resultados perinatales adversos en las mujeres embarazadas que recibieron grandes cantidades de proteínas. Los mecanismos responsables de estos resultados adversos son desconocidos ¹⁶. El consumo de etanol, nicotina, morfina y cocaína afecta notablemente el transporte de aminoácidos de la placenta al feto. Una disminución en la transferencia de aminoácidos a través de la placenta, o una dieta baja en proteínas (desnutrición proteico-calórica), puede ser causa de RCIU. Por su parte, la L-carnitina es esencial para el transporte de ácidos grasos de cadena larga y de otros ácidos orgánicos a través de la membrana interna de la mitocondria. Se ha determinado una deficiencia de L-carnitina en recién nacidos pretérmino y con diagnóstico prenatal de RCIU ¹⁷. Pande et al ¹⁸ realizaron un ensayo clínico doble ciego en donde participaron 63 infantes aleatorizados a dos grupos, para evaluar el efecto de la suplementación con carnitina IV vs placebo a recién nacidos con menos de 28 semanas de gestación, no encontrando diferencia significativa en la ganancia de peso diario entre ambos grupos. Hasta ahora no se ha demostrado que los suplementos nutricionales sean un tratamiento estándar para la restricción del crecimiento intrauterino; sin embargo, algunos complementos como la L-carnitina pueden contribuir a mejorar el pronóstico fetal al disminuir la morbilidad neonatal.

ÓXIDO NÍTRICO :

Precursor de óxido nítrico: la arginina es un aminoácido semiesencial con importantes funciones fisiológicas. Entre ellas destaca su papel como precursora del óxido nítrico, una molécula producida a partir de la arginina por la enzima óxido nítrico sintetasa en muchos tejidos y que en el endotelio vascular se comporta como vasodilatadora y antiagregante plaquetaria ¹⁹.

El óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador derivado del endotelio sintetizado por las isoformas de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) a partir de la L-arginina, es la causa del 90% de la adaptación vascular al aumento en el volumen del flujo sanguíneo

que ocurre normalmente en la gestación y a la estimulación del eje renina-aldosterona. La disminución en la síntesis o biodisponibilidad del NO ha demostrado desempeñar un probable papel en la preeclampsia y por ende, de forma indirecta con los casos de RCIU^{20, 22}. Estudios anteriores con la administración de NO exógeno no demostraron resultados muy eficaces, e incluso se observó que su uso prolongado podía ocasionar disminución de la función endotelial²⁰. Debido a esto, la estimulación de síntesis de NO endógeno utilizando el sustrato de la enzima NOS, L-arginina, podría resultar satisfactoria. El uso de L-arginina en grandes dosis, y por períodos cortos, en mujeres con preeclampsia ya se ha probado con resultados contradictorios. Sin embargo, el uso de L-arginina por períodos largos se ha asociado a una significativa mejora de la vasodilatación mediada por NO en modelos animales de disfunción endotelial y en pacientes con baja dilatación dependiente del endotelio²².

Rytlewski et al realizaron 2 estudios. El primero²⁴, es un estudio realizado entre el año 2000 al 2003, en el cual se evaluó la presión arterial y la síntesis de NO con el uso prolongado de L-arginina vs placebo en mujeres con preeclampsia. Se randomizaron embarazadas de más de 20 semanas con preeclampsia a recibir L-arginina oral o placebo por 3 semanas, midiendo como resultado primario las cifras tensionales y niveles sanguíneos y urinarios de NO. Luego de 3 semanas de tratamiento hubo una diferencia significativa, disminuyendo las cifras tensionales del grupo L-arginina vs placebo (PAM $101,8 \pm 1,5$ vs $108 \pm 1,5$; $p < 0,01$). No hubo diferencias significativas en los niveles de NO plasmático. El segundo estudio²⁵, con las mismas pacientes del primer estudio, en el cual se evaluó el efecto de la L-arginina en el perfil biofísico, crecimiento fetal, flujo uteroplacentario y resultados neonatales (peso y talla, score Apgar al minuto y 5 minutos). Luego de 3 semanas de tratamiento, el grupo placebo presentaba significativamente mayor cantidad de pacientes con RCIU. Durante las 2 primeras semanas de tratamiento, el grupo de L-arginina tuvo incremento significativamente mayor de peso fetal que el placebo, incremento que no se persistió las segundas 2 semanas. En el IP de arteria umbilical hubo diferencia significativa a las 3 y 4 semanas respecto a placebo disminuyendo su valor, en la arteria cerebral media fue significativo después de 2 semanas, la tercera no y la cuarta también fue significativo, aumentando su valor de IP. El Apgar, en el grupo L-arginina fue significativamente mayor al minuto y cinco minutos

comparado con placebo. Los 2 trabajos son metodológicamente pobres debido a que en ambos no fue descrita una buena randomización, no hay cálculo de tamaño muestral y ambos presentan seguimiento y cumplimiento de intervención bajos (73%).

Sieroszewski et al, ²⁶ evaluaron el efecto en el incremento de peso fetal de la suplementación con L-arginina oral por 20 días vs no tratamiento, en pacientes con RCIU (percentil <10). Como resultado primario se midió el peso fetal por ecografía a los 20 días de tratamiento. El resultado secundario que vale la pena mencionar es el peso del recién nacido (RN). Los resultados de este estudio mostraron un incremento significativamente mayor de peso en el grupo L-arginina comparado con el control (648 ± 94 g vs 404 ± 82 g, respectivamente, $p=0,012$). También se pudo ver que hubo diferencia estadísticamente significativa en relación a los pesos de los recién nacidos (2823 g \pm 85 g en grupo L-arginina vs 2495 g \pm 147 control, $p=0,027$). Sin embargo, la metodología de este estudio es pobre: no existe cálculo del tamaño muestral, no se especifica la severidad de la RCIU en los fetos ingresados al estudio, existe poca explicación de los métodos, la randomización no fue bien explicada y no se usó placebo en el grupo control.

Donador de óxido nítrico: trinitrato de gliceril o nitroglicerina: algunos datos indican que la administración de nitroglicerina sublingual o intravenosa, un donador de óxido nítrico, causa vasodilatación en la circulación umbilical. Las drogas que pueden ser convertidas por el organismo en óxido nítrico (conocidas como donantes de óxido nítrico) están ampliamente disponibles y han sido utilizadas por años como agentes terapéuticos en enfermedades cardiovasculares como la angina y la hipertensión. Éstos pueden ser administrados por diferentes vías como tabletas orales o sublinguales, parches transdérmicos o infusión endovenosa. Se puede desarrollar tolerancia rápidamente, con disminución de los efectos terapéuticos, pero esto se minimiza con una administración intermitente y cuidadosa. Los efectos adversos comunes incluyen cefalea, calorones, hipotensión postural e irritación local con los parches. Se desconoce la existencia de riesgos asociados con el uso de los donantes de óxido nítrico en el embarazo. Un riesgo potencial, asociado con todos los vasodilatadores es la hipotensión, con la reducción posterior del suministro sanguíneo al feto y a la placenta. ²⁶

Una variedad de estudios ha demostrado los efectos de los donadores de óxido nítrico sobre el flujo sanguíneo uterino y fetal,^{27,28} pero estos estudios son difícilmente comparables entre sí; se han utilizado diferentes tipos de fármacos, por diferentes vías, tiempos de medición diferentes y algunos estudios han incluido pacientes preeclámpticas con fetos con y sin restricción del crecimiento intrauterino.

Reyna et al²⁹ observaron que el índice de pulsatilidad, el índice de resistencia y la relación de flujo sistólico/diastólico presentaron disminuciones significativas posteriores al uso de los parches de nitroglicerina ($p < 0,05$). Con respecto a la arteria umbilical y cerebral media fetal, no se observaron modificaciones significativas a las 24 y 48 h al compararlo con los valores iniciales. No se reportaron efectos adversos.

CITRATO DE SILDENAFIL:

El citrato de sildenafil (compuesto UK-92,480), actúa mediante la inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 específica de GMP cíclico (PDE5), una enzima que promueve la degradación del guanosin monofostato cíclico (GMPc). Las células del endotelio vascular por mecanismos mediados por receptores, o en ausencia de estos, aumentan el calcio intracelular produciendo óxido nítrico. Éste estimula la producción de guanosin monofostato cíclico (GMPc), promoviendo la relajación por diferentes mecanismos. La duración de la acción del GMPc es controlada por el metabolismo utilizando una enzima citosólica, la fosfodiesterasa. La forma predominante de la fosfodiesterasa presente en el músculo liso vascular es la fosfodiesterasa específica de la GMPc. La inhibición de la fosfodiesterasa usando el citrato de sildenafil mejoraría la relajación mediada por el óxido nítrico de las arterias uterinas, probablemente por una disminución de la alta resistencia en los vasos miometriales en pacientes con embarazos complicados por la preeclampsia³⁰.

Debido a que el problema principal en la preeclampsia es el vasoespasmo, un fármaco que evite esta modificación resolvería el problema. Reyna Villasmil et al³¹, demostraron que el citrato de sildenafil produce reducción significativa en las mediciones del índice de pulsatilidad, índice de resistencia y relación del flujo sanguíneo sistólico / diastólico de la arteria uterina a partir de las 24 horas de uso, sin producir modificaciones

en los parámetros de las arterias umbilical y cerebral media fetal. La disminución del flujo uteroplacentario, sugeridos por la comparación de los hallazgos en las mediciones Doppler entre las preeclámpticas y los controles normotensas, demostrado por los resultados de esta investigación, puede ser el efecto directo de un incremento inapropiado de la vasoconstricción acompañado de una disminución de la relajación dependiente del endotelio. Lo que determinaría que la utilidad clínica del citrato de sildenafil, mejoraría la relajación de los vasos maternos mediado por el óxido nítrico e inducido por la preeclampsia.

El citrato de sildenafil produce una disminución significativa sobre el flujo de las arterias uterinas sin afectar el flujo sanguíneo de las arterias umbilical y cerebral media fetal. En la actualidad, no hay ningún tratamiento eficaz para la restricción severa.

Dadelszen et al ³² en un estudio casos-control demostraron que el citrato de sildenafil vasodilata las arterias miométricas de las mujeres con embarazos complicados con RCIU temprano; en este estudio se les administró sildenafil (25 mg tres veces al día hasta el nacimiento), sólo si el embarazo estaba complicado por la aparición temprana de RCIU [circunferencia abdominal (CA) < percentil 5] y no presentaban una edad gestacional menor de 25 o una estimación del peso fetal menor 600 g. El tratamiento con sildenafil se asoció con incremento del crecimiento de la CA (odds-ratio, 12.9 IC 95% 1.3-126); en comparación con los controles. Concluyen que se requieren datos de ensayos controlados aleatorios para determinar si este fármaco mejora los resultados perinatales en casos de RCIU temprano.

JUSTIFICACIÓN

La restricción del crecimiento intrauterino es una patología caracterizada por una limitación del potencial del crecimiento fetal de causa heterogénea y manifestaciones variables. Afecta hasta el 15% de los embarazos y representa uno de los mayores retos, desde los criterios heterogéneos utilizados para el diagnóstico hasta las escasas medidas de intervención en su manejo que hayan demostrado una eficacia considerable en relación con los resultados perinatales. Esta condición incrementa las tasas de morbilidad y la mortalidad en los recién nacidos, siendo los principales factores pronósticos la edad gestacional y el peso fetal al nacimiento.

El peso al nacer influye en las posibilidades de un recién nacido de experimentar un crecimiento y desarrollo satisfactorios, su importancia radica no sólo en la morbimortalidad infantil, sino en las múltiples secuelas del desarrollo físico e intelectual, ya sea en el período perinatal, la niñez, adolescencia e inclusive secuelas en la vida adulta. Desde el punto de vista obstétrico, el crecimiento intrauterino es el signo más evidente e importante de bienestar fetal.

En las últimas décadas han surgido múltiples definiciones, clasificaciones, guías de manejo, además de nuevas tecnologías de mayor o menor utilidad para la evaluación de estos pacientes y sobre posibles intervenciones una vez realizado el diagnóstico.

Precisamente debido al escenario tan sombrío en relación a las diferentes terapias prenatales, que van desde intervenciones nutricionales hasta farmacoterapia y que hasta el momento no hay una opción terapéutica que haya sido aceptada como eficaz de forma categórica por la falta de evidencia que la sustente, se plantea la necesidad de esta revisión sistemática que permita a través del conocimiento y la valoración de la mejor evidencia en relación a este tópico optar o no por alguna terapia específica para el manejo de los casos de RCIU.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer con base en la mejor evidencia disponible las diferentes terapias prenatales para el manejo de los fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino de origen placentario y su efecto en relación a resultados perinatales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Identificar las diferentes opciones utilizadas como terapia prenatal para fetos con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino (origen placentario).
- b) Conocer el efecto de los tratamientos utilizados en casos de RCIU en relación a los resultados perinatales observados con cada terapia considerada.
- c) Determinar el efecto de las diferentes intervenciones en base a las modificaciones en el IP de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media.
- d) Describir las reacciones adversas producidas por las diferentes intervenciones terapéuticas.

METODOLOGÍA

TIPOS DE ESTUDIOS: Ensayos clínicos aleatorios.

TIPO DE PARTICIPANTES: Estudios de pacientes con **embarazos únicos** con **diagnóstico** de restricción del crecimiento intrauterino o **sospecha** (de origen placentario) **excluyendo** las restricciones de otra etiología (infecciones, cromosopatías, drogas, alteraciones estructurales), en las cuales se realizó **algún tipo de intervención** (reposo en cama, oxigenoterapia, intervenciones nutricionales, donantes o precursores de óxido nítrico, citrato de sildenafil).

TIPO DE INTERVENCIÓN: se **incluyeron** estudios que valoraron el uso de diferentes terapias para el manejo de la restricción del crecimiento intrauterino en relación con los resultados perinatales obtenidos, tales como reposo en cama, oxigenoterapia, intervenciones nutricionales (en el caso de micronutrientes cuando se combinen más de cinco), donantes (trinitrato de gliceril) o precursores de óxido nítrico (L-arginina), citrato de sildenafil; bajo las siguientes consideraciones:

- a) Comparaciones entre los distintos agentes.
- b) Placebo o ninguna intervención.
- c) Publicado desde del 2005 hasta la fecha.

Se excluyeron aquellos estudios que al validarse por la escala JADAD obtuvieron una puntuación menor a tres (ver métodos de revisión).

TIPOS DE MEDIDAS DE RESULTADOS:

Desenlaces primarios:

- Edad gestacional al nacimiento: expresada en semanas y días.
- Peso fetal al nacimiento: expresado en gramos.
- Puntuación Apgar a los cinco minutos
- Uso de recursos hospitalarios: ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, tiempo de hospitalización desde el parto.

- Efectos secundarios de los fármacos utilizados: reacción adversa a medicamentos definida como cualquier respuesta que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se aplican normalmente en el ser humano.
- Modificaciones en el IP de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media.

Desenlaces secundarios:

- a. Muerte: clasificada según el momento en que ocurra:
 - Mortinato: muerte in útero a las 20 o más semanas de gestación.
 - Muerte perinatal: mortinatalidad o muerte en los primeros siete días de vida.
 - Muerte neonatal: ocurre en los primeros 28 días después del nacimiento.
- b. Necesidad de intubación endotraqueal o uso de asistencia ventilatoria mecánica.
- c. Morbilidad neonatal: síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro y hemorragia intraventricular.
- d. Crecimiento y desarrollo a largo plazo: ceguera, sordera, convulsiones, retraso del crecimiento, retraso del desarrollo nervioso y parálisis cerebral.

ESTRATEGIA DE LA BÚSQUDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos médicas electrónicas, Cochrane, PUBMED, (MEDLINE), SCIELO, OVID, ELSEVIER. Los idiomas considerados en los ensayos fueron inglés y español, la búsqueda se limitó a estudios en humanos y a ensayos clínicos aleatorizados.

Se incluyeron artículos publicados desde el 2005 a la fecha, utilizando una serie de combinaciones de palabras claves unidas mediante el operador booleano “AND” y “OR”.

AND RELATED CITES

Los términos que se emplearon para realizar la búsqueda fueron:

- Tratamiento (treatment) o terapia (therapy) de la restricción del crecimiento intrauterino (intrauterine growth restriction or fetal growth restriction).
- Reposo en cama (bed rest), oxigenoterapia y restricción del crecimiento intrauterino (intrauterine growth restriction).

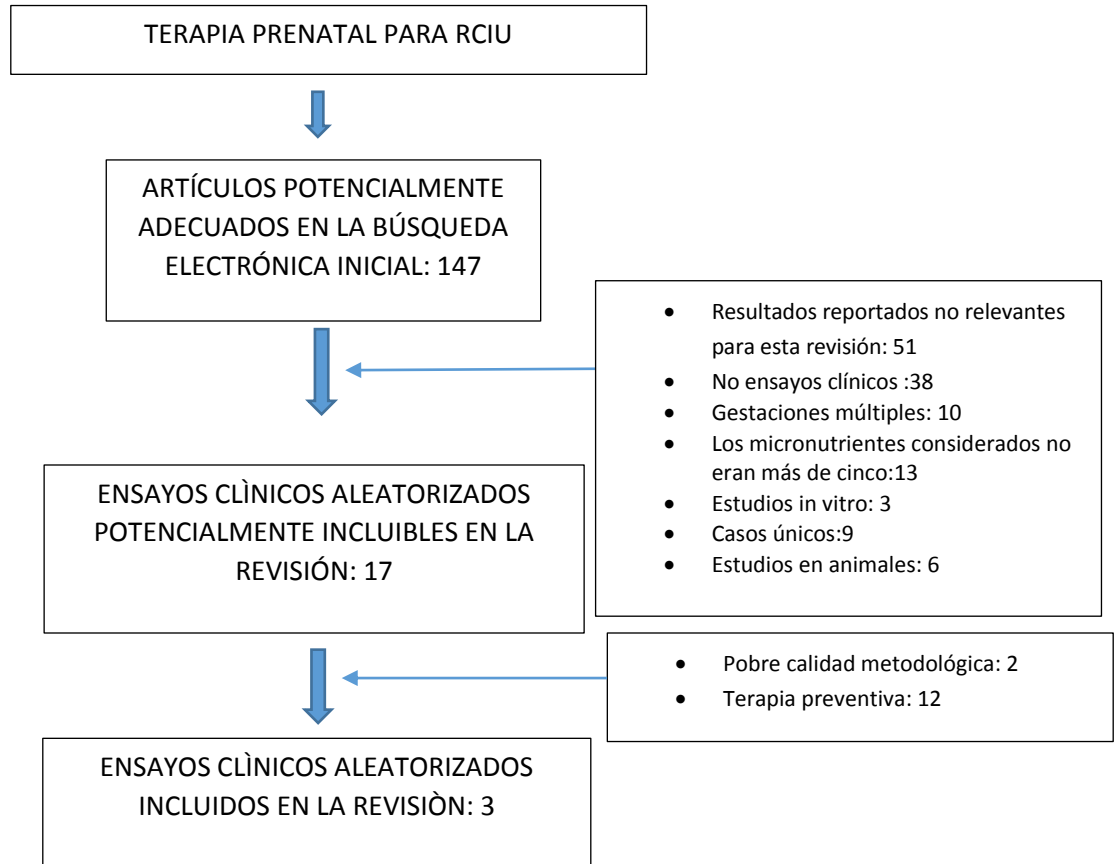
- Intervenciones nutricionales (suplementos, microelementos, etc.) y restricción del crecimiento intrauterino (intrauterine growth restriction).
- Sildenafil y restricción del crecimiento intrauterino (intrauterine growth restriction).
- L-arginina (L-arginine) y restricción del crecimiento intrauterino (intrauterine growth restriction).
- Trinitrato de gliceril (gliceril trinitrate) y restricción del crecimiento intrauterino (intrauterine growth restriction).

MÉTODOS DE LA REVISIÓN:

Evaluación de la calidad de estudios: La calidad de cada ensayo fue valorada en base a la escala Jadad, también conocida como puntuación de Jadad o sistema **de puntuación de calidad de Oxford**, es un procedimiento para evaluar de forma independiente la calidad metodológica de un ensayo clínico incluido en revisiones sistemáticas. Este cuestionario otorga una puntuación en una escala que va de 0 a 5 puntos, de manera que a mayor puntuación mejor calidad metodológica tiene el ensayo clínico aleatorizado (ECA) evaluado. Se considera como "riguroso" un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 5 puntos. Un ECA es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3 puntos. Se considerarán válidos los siguientes métodos de randomización: tablas, sorteo o computacionales; el porcentaje de pérdidas de participantes que se utilizó para considerar validez del ensayo será inferior al 20%. En caso del ciego son válidos aquellos que garanticen que tanto evaluadores como participantes no puedan identificar su pertenencia al grupo experimental o al grupo control.

ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿ Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	
¿ Es adecuado el método de aleatorización? (**)	
¿ Es adecuado el método de doble ciego? (**)	
TOTAL	
(*)SI= 1/ NO= 0 RANGO DE PUNTUACIÓN: 0-5	
(**) SI = 1/ NO= -1 ESTUDIO DE BAJA CALIDAD: PUNTUACIÓN MENOR A 3	

RESULTADOS



WINER 2009 ³³:

Título	L-Arginine treatment for severe vascular fetal intrauterine growth restriction: a randomized double-blind controlled trial
Método	Estudio multicéntrico controlado aleatorizado doble ciego
Población	43 pacientes con embarazo único con diagnóstico de RCIU definido por circunferencia abdominal menor o igual al percentil 3 con doppler uterino anormal (cuando el índice de resistencia de Pourcelot era igual o mayor a 0.7 y/o un notch evidente estaba presente). Las pacientes fueron estratificadas a dos grupos de acuerdo a la edad gestacional: 24 semanas a las 27 y 6 días, y entre las 28-32 semanas Pacientes asignadas a la intervención y 22 al placebo.
Intervención	L-arginina (14g/día) Vs placebo
Resultado	Las características de los dos grupos de pacientes (IUGR con L-arginina vs RCIU con placebo) fueron similares a la aleatorización. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en relación con el peso al nacer (1042 +/- 476 vs. 1068 +/- 452 g). En el parto, características maternas y neonatales fueron similares en los dos grupos. No hubo diferencia en el índice de riesgo clínico para bebés puntuación (CRIB), la duración de la asistencia ventilatoria, ni la demora entre el nacimiento y la alimentación enteral total entre los dos grupos.
Nivel de evidencia	IA

SINGH 2015 ³⁴:

Título	Effect of L-Arginine on Nitric Oxide Levels in Intrauterine Growth Restriction and its Correlation with Fetal Outcome
Método	Ensayo clínico randomizado prospectivo
Población	120 pacientes con embarazo único primigrávidas entre 20-30 años y con 30 a 40 semanas de gestación; se dividieron en dos grupos: grupo I formado por 60 embarazadas con diagnóstico de crecimiento fetal adecuado, grupo II formado por 60 embarazadas con diagnóstico clínico y sonográfico de RCIU asimétrico. El grupo II se dividió en dos subgrupos: grupo IIA que recibieron 3g diario de L-arginina por 21 días y el grupo IIB que recibió placebo. El diagnóstico de RCIU fue definido como un peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para edad gestacional.
Intervención	L-arginina (3g/día) por 21 días Vs placebo
Resultado	Después de recibir la intervención, los niveles de óxido nítrico fueron significativamente más altos en el grupo IIA (29.0 ± 6.2 Imol/L) al terminar el embarazo. El porcentaje de nacimientos vivos fue mayor en el grupo con terapia (88.66 vs 80%). La media del peso al nacer en los neonatos del grupo IIA fue de 1.90 ± 0.3 kg en comparación con 1.77 ± 0.53 kg en el II B, la edad gestacional al nacimiento fue mayor en el grupo IIA (35.68 ± 2.80 en el grupo II A vs 34.0 ± 3.50 en el grupo II B) con valor de p mayor a 0.05 para ambos resultados. El único resultado en las características neonatales con significancia estadística fue la incidencia de cesáreas, siendo más alta en el grupo II B (22.05 % en II A vs 38.0 % en II B). Otros resultados evaluados en este estudio como: score apgar, admisión a UCIN, días de estancia, complicaciones (distress respiratorio, hipoglicemia, hemorragia ventricular, enterocolitis necrotizante, entre otros) y morbilidad neonatal no fueron estadísticamente significativos.
Nivel de evidencia	IA

MARZIEH 2012 ³⁵:

Título	Sildenafil citrate and uteroplacental perfusion in fetal growth restriction
Método	Estudio aleatorizado doble ciego
Población	59 embarazadas entre las 24-37 semanas de gestación con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino
Intervención	Placebo Vs 50mg VO de citrato sildenafil dosis única, 30 pacientes recibieron placebo y 29 sildenafil.
Resultado	IP de la arteria umbilical (UA) y relación sístole/ diástole (S / D) disminuyeron significativamente 2 horas después de la ingestión de sildenafil en comparación con el grupo de placebo (0,60 [95% IC 0,37-0,84], p = 0,000) En las arterias cerebrales medias, un aumento significativo (95 IC%) se observó en el índice de pulsatilidad media (PI), el índice de resistencia (RI) y sistólica relación / diastólica (S / D) después de la administración de sildenafil (0,51 [0,60 SD] [95% CI 0,16 a 0,85], P = 0,008). No hubo mejoría significativa en la perfusión de las arterias umbilical y cerebral media en el grupo control. Efecto adverso: 1 paciente refirió cefalea.
Nivel de evidencia	IA

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En esta revisión se han incluido tres ensayos clínicos aleatorizados controlados, calificados con la escala de validación JADAD considerándose todos con puntuaciones mayores o iguales a 3, por tanto, de calidad metodológica adecuada. En los tres estudios se incluyeron un total de 222 pacientes, a 51 pacientes se les intervino con L-arginina y 29 con citrato de sildenafil, siendo las demás controles.

En esta revisión se realizó una búsqueda de ensayos controlados en relación a dos medidas de intervención aplicadas con regularidad en el pasado: el reposo en cama y en la oxigenoterapia, sin embargo, en ninguna de estas dos terapias fue posible encontrar ensayos clínicos con los criterios de inclusión establecidos para esta revisión. Ante este resultado con objeto de poder realizar inferencias se pueden considerar los resultados de revisiones sistemáticas previas al 2005 con resultados concluyentes en relación a estas dos intervenciones: en cuanto al reposo en cama vs manejo ambulatorio no se han encontrado diferencias significativas que justifiquen su indicación en casos de RCIU⁸ y no existe suficiente evidencia para recomendarlo como una política a seguir; en relación a la oxigenoterapia, Lindow et al¹¹ encontró que no hubo un significativo incremento en el peso al nacer en los fetos comprometidos que recibieron oxígeno; en discrepancia, Say et al¹² en su revisión encontró una menor tasa de mortalidad perinatal en el grupo que recibió oxígeno, así como el peso al nacer, sin embargo, los estudios incluidos presentan deficiencias en su calidad metodológica, por lo que estos resultados no son concluyentes.

En relación a la terapia con intervenciones nutricionales, la información disponible resulta variada y dispersa en relación a los efectos que dichas terapias pueden tener en el peso, talla al nacer o morbi-mortalidad de forma general, sin embargo, en esta revisión no se encontró ningún ensayo clínico que valorara el efecto que estas intervenciones pueden tener en casos de RCIU.

Al valorar a precursores o donadores de óxido nítrico como medidas de intervención; Winer et al,³³ evaluaron el uso de L-arginina oral vs placebo en embarazadas con diagnóstico de RCIU severo y compara como medidas principales de resultado: peso de nacimiento y morbilidad neonatal (Apgar a los 5 minutos, estado ácido

base, valoración de la escala de gravedad neonatal CRIB [índice de riesgo clínico para bebés] y requerimiento de O₂). Este estudio multicéntrico fue conducido en tres centros perinatales en Francia de septiembre de 1999 a julio del 2006, los criterios para definir RCIU severo fueron circunferencia abdominal igual o menor al percentil 3 y con alteración en el Doppler de arterias uterinas considerado cuando el índice de resistencia de Pourcelot era igual o mayor a 0.7 y/o un Notch evidente estaba presente. Se incluyeron 43 pacientes con embarazos únicos y criterios ya mencionados de RCIU, 21 se asignaron a la intervención (14g/día de L-arginina oral) y 22 al placebo. Después de firmar un consentimiento informado, las pacientes fueron estratificadas a dos grupos de acuerdo a la edad gestacional: 24 semanas a las 27 y 6 días, y entre las 28-32 semanas. El seguimiento de las pacientes se efectuó con valoración Doppler al menos una vez por semana y monitoreo fetal al menos dos veces por semana. No hubo pérdidas en ninguno de los grupos. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los resultados medidos entre los 2 grupos evaluados, incluido el peso al nacer (1042 ± 476 g vs 1068 ± 452 g, p=0,66). Este estudio es metodológicamente adecuado, considera todos los aspectos valorados en la escala JADAD: se describe como aleatorizado y doble ciego siendo los métodos para lograrlos confiables, se describieron abandonos y exclusiones, obteniendo una calificación de cinco en esta escala. Sin embargo, pese a ser metodológicamente correcto, se pone en duda su concepción científica si consideramos que es poco probable el éxito terapéutico en pacientes con pronóstico tan malo (RCIU severa) y en quienes probablemente la noxa comienza en las primeras semanas de gestación. En este estudio, de doble vínculo, multicéntrico, aleatorizado en esta condición, la L-arginina no es un tratamiento efectivo para la restricción del crecimiento vascular severa.

El segundo estudio incluido en esta revisión fue el de Singh et al³⁴, donde se evaluaron los efectos de la L-arginina en los niveles de óxido nítrico en los casos de RCIU y su relación con resultados perinatales. Este estudio incluyó a 120 mujeres entre los 20-30 años, primigrávidas y con edad gestacional entre las 30-40 semanas, procedentes de un hospital de nivel terciario en Nueva Delhi, India. Fueron divididas en dos grupos: grupo I formado por 60 embarazadas con diagnóstico de crecimiento fetal adecuado, grupo II

formado por 60 embarazadas con diagnóstico clínico y sonográfico de RCIU asimétrico. El grupo II se dividió en dos subgrupos: grupo IIA que recibieron 3g diario de L-arginina por 21 días y el grupo IIB que recibió placebo, la asignación a grupo fue cegada para pacientes, doctores y personal de enfermería. El diagnóstico de RCIU fue definido como un peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para edad gestacional. Tres mililitros de sangre venosa fue recolectada de cada participante antes y después de recibir la intervención para estimar los niveles de óxido nítrico. Después de recibir la intervención, los niveles de óxido nítrico fueron significativamente más altos en el grupo IIA (29.0 ± 6.2 Imol/L) vs IIB (25.2 ± 5.71 Imol/L) al terminar el embarazo. El porcentaje de nacimientos vivos fue mayor en el grupo con terapia (88.66 vs 80%). La media del peso al nacer en los neonatos del grupo IIA fue de 1.90 ± 0.3 kg en comparación con 1.77 ± 0.53 kg en el II B, la edad gestacional al nacimiento fue mayor en el grupo IIA (35.68 ± 2.80 en el grupo II A vs 34.0 ± 3.50 en el grupo II B) con valor de p mayor a 0.05 para ambos resultados. El único resultado en las características neonatales con significancia estadística fue la incidencia de cesáreas, siendo más alta en el grupo II B (22.05 % en II A vs 38.0 % en II B). Otros resultados evaluados en este estudio como: score Apgar, admisión a UCIN, días de estancia, complicaciones (distres respiratorio, hipoglicemia, hemorragia ventricular, enterocolitis necrotizante, entre otros) y morbilidad neonatal no reportaron diferencias estadísticamente significativos entre los grupos. Este estudio es metodológicamente adecuado, no se encontraron inconsistencias en base a la aleatorización y el doble ciego, siendo los resultados confiables, sin embargo, aunque se asume no hay abandonos, esto no es mencionado de forma literal por los autores, por lo que se otorgó una calificación de cuatro en la escala JADAD.

Estudios aleatorizados potencialmente incluíbles, pero que por falta de calidad metodológica no se incluyeron en esta revisión incluyen:

Dera et al,³⁶ evalúan L-arginina oral vs placebo, respecto al resultado neonatal en fetos mayores a 24 semanas con RCIU (menor al percentil 10) e hipertensión gestacional. Los resultados neonatales evaluados fueron: peso de nacimiento, tipo de parto, edad gestacional del parto, estado ácido-base, Apgar al minuto y 5 minutos, incidencia de infecciones, hemorragia intracerebral y síndrome de distres respiratorio. El

grupo L-arginina presentó mejora significativa en peso al nacer, edad gestacional al parto y puntuación Apgar, pH de cordón y menor tasa de cesáreas. El resultado neonatal fue significativamente mejor en pH venoso, menor hemorragia intracerebral en todos sus grados y menor porcentaje de síndrome de distrés respiratorio. Este estudio se considera de metodología pobre, que a pesar de indicar que es un estudio clínico randomizado, esto no está descrito, además, no presenta cálculo de tamaño muestral y los grupos de tratamiento o placebo son de diferente tamaño.

Xiao et al ³⁷, evalúan el uso de L-arginina endovenosa vs placebo, por 7 días, en el tratamiento de RCIU (percentil <10). Como resultado primario se midieron niveles de NO materno y peso del recién nacido. También se compararon con un grupo control de embarazadas sanas. Se observó que hubo diferencias significativas de aumento de niveles de NO materno al final del embarazo en el grupo de L-arginina (placebo $43,49 \pm 20,27$ umol/L vs L-arginina $58,42 \pm 23,12$ umol/L, $p < 0,01$). El grupo placebo presentó disminución significativa de los niveles de NO comparado con el grupo control sano (placebo $16,95 \pm 11,19$ vs control: $41,01 \pm 12,49$, $p < 0,01$). Respecto al peso del recién nacido el grupo de L-arginina presentó un aumento significativo comparado con placebo ($2971,7 \pm 350,1$ vs $2794,4 \pm 339,1$, $p < 0,05$), sin mayores diferencias en edad gestacional al parto. Este estudio es también metodológicamente pobre: el estudio no se describe como aleatorizado, tampoco describe si es doble ciego y no menciona los abandonos, razones por las cuales no fue incluido en esta revisión (puntuación menor a 3 por escala JADAD).

Por tanto, la información científica actual no hace recomendable la suplementación con L-arginina en casos de RCIU durante el embarazo para mejorar el resultado perinatal en ninguno de los escenarios clínicos evaluados. Es indispensable la realización de investigaciones clínicas de buen diseño, destinadas a estudiar el efecto de la suplementación con L-arginina en resultados clínicamente relevantes, como disminución de preeclampsia severa o prematuridad, o prevención de restricción de crecimiento intrauterino.

Marzieh et al ³⁵ investigaron el efecto del citrato de sildenafil sobre la perfusión útero-placentaria en embarazos con RCIU, este estudio fue conducido en Irán, donde basado en una examinación prenatal de rutina se identificaron 76 embarazadas entre las 24 y 37 semanas con RCIU entre junio del 2008 y febrero del 2010, luego de aplicar criterios de exclusión como: anomalías cromosómicas, morbilidad cardiovascular materna, uso de agentes vasodilatadores, obesidad y presión diastólica mayor de 110mmHg; se incluyeron finalmente 59 pacientes y se randomizaron a recibir una dosis única de 50mg de citrato de sildenafil VO vs placebo, y concluyeron que la intervención se asoció con cambios significativos en las formas de onda de velocimetría Doppler fetoplacentaria, en comparación con los controles. Esta hipótesis se deriva de las similitudes entre la fisiopatología asociada con preeclampsia y RCIU debido a una hipoperfusión placentaria relativa. El estudio mostró que los embarazos con RCIU tratados con sildenafil tuvieron mejoras significativas en parámetros Doppler de la arteria cerebral media (ACM) y umbilical (AU). El IP de la arteria umbilical (UA) y relación sístole/diástole (S / D) disminuyeron significativamente 2 horas después de la ingestión sildenafil en comparación con el grupo de placebo (0,60 [95% IC 0,37-0,84], p <0.05). En la ACM, un aumento significativo se observó en el índice de pulsatilidad (IP), el índice de resistencia (IR) y sistólica relación / diastólica (S / D) después de la administración de sildenafil (0,51[IC95% 0,16 a 0,85], p=0,008). No hubo mejoría significativa en la perfusión de las arterias umbilical y cerebral media en el grupo control. Sólo una paciente refirió cefalea como efecto adverso. Desafortunadamente, 3 pacientes en el grupo placebo y 15 en el grupo de sildenafil se negaron a someterse a la velocimetría Doppler por segunda vez.

Aunque el sildenafil en realidad podría mejorar el bienestar fetal y mitigar el retraso del crecimiento asociado a insuficiencia placentaria, puede no ser una estrategia terapéutica adecuada en todos los embarazos con RCIU. En los casos con anomalías genéticas, especialmente con problemas de velocimetría Doppler fetal, los resultados de este estudio podrían justificar un ensayo clínico para investigar si la administración de citrato de sildenafil puede conducir a una mejoría de las condiciones fetales. Estos resultados habrían sido mucho más fiables si hubiesen incluido un mayor número de

embarazos con RCIU con índices Doppler deteriorados para evaluar la hipótesis con mayor precisión. Una de las limitantes de este estudio es que no permite valorar si los cambios hemodinámicos logrados de forma inmediata luego de la administración de sildenafil realmente son perdurables o en cuanto tiempo desaparecen, esto considerando el hecho de que 15 pacientes de las que recibieron la intervención se rehusaron a una nueva valoración Doppler. Este estudio se considera metodológicamente adecuado al tener en consideración que describe el método de aleatorización y doble ciego, así como, los abandonos y exclusiones del estudio, por lo que se valoró con puntaje de cinco en la escala de JADAD.

El mayor riesgo de hipertensión, diabetes mellitus y enfermedades de las arterias coronarias en pacientes con una historia de crecimiento deficiente a largo plazo en el útero está bien documentada. Las implicaciones del sildenafil para aumentar el peso fetal en embarazos RCIU tienen que ser consideradas para futuros estudios; uno de los cuales probablemente el de mayor fortaleza en relación a este tópico ya se está desarrollando. El estudio STRIDER: Sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction – a protocol for a systematic review with individual participant data and aggregate data meta-analysis and trial sequential analysis, aún está en proceso de ejecución, tres ensayos iniciados en el 2014 con seguimiento por tres años. Se prevé que los datos estarán disponibles para su publicación hasta el 2020. ³⁸

CONCLUSIONES

De acuerdo a lo valorado en esta revisión, se han propuesto diferentes líneas de terapia para el manejo de casos con RCIU, las consideradas en esta oportunidad incluyen reposo en cama, oxigenoterapia, intervenciones nutricionales diversas, así como precursores o donadores de óxido nítrico y citrato de sildenafil.

En el pasado el reposo en cama y la oxigenoterapia fueron consideradas como posibles medidas de intervención, en la actualidad no existe evidencia sobre el potencial beneficio de estas intervenciones en casos de RCIU.

No se encontraron estudios en los cuales intervenciones nutricionales fueran evaluadas en casos de fetos con restricción.

En relación a los estudios que evalúan el efecto de la L-arginina en RCIU e incluidos en esta revisión, ninguno aporta resultados estadísticamente significativos entre el grupo intervenido con L-arginina y el grupo control, sin embargo, está justificado la realización de otros estudios en este campo para mejorar nuestra comprensión sobre el papel de aminoácidos específicos en la modulación del crecimiento fetal.

El citrato de sildenafil a dosis de 50 mg se asoció con cambios significativos en las formas de onda de velocimetría Doppler fetoplacentaria, en comparación con los controles, específicamente en el IP de la arteria cerebral media y umbilical con mejoría significativa en estos parámetros, sin embargo, se desconoce si estos cambios son perdurables.

De acuerdo a esta revisión, no se han realizado estudios que exploren las reacciones adversas producidas por estos fármacos, así como resultados a largo plazo sobre el crecimiento y desarrollo del infante.

No se dispone de evidencia para recomendar el uso de ninguna de las terapias prenatales previamente mencionadas, teniendo en cuenta que los resultados de algunos estudios son contradictorios o carecen de significancia estadística.

Se requieren más ensayos clínicos aleatorizados de mayor calidad metodológica que valoren los diferentes escenarios a considerar en esta patología en relación con beneficios, perfil de seguridad y resultados a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Wulff , Márquez Contreras, Hernán Muñoz, Solís Delgado, Lucas Otaño, Ayala Hung. Restricción del crecimiento intrauterino. Guía clínica de la Federación Latino- americana de sociedades de ginecología y obstetricia . FLASOG: 2013, guía Nº 2.
2. Muñoz Molina y Hernández Barbosa .Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y sus alteraciones bioquímicas. NOVA - Publicación Científica ISSN:1794-2470 vol.3 no. 3 enero- junio de 2005:1-120
3. Sepúlveda , Crispi, Pons, Gratacos. Restricción de crecimiento intrauterino. Centro de Medicina Materno Fetal y Neonatología de Barcelona. Hospitales Clinic y Sant Joan de Deu, Barcelona, España. REV. MED. CLIN. CONDES - 2014; 25(6) 958-963
4. Donoso B, Oyarzún E. Restricción del crecimiento intrauterino. Medwave 2012 jul;12(6):e5433 doi: 10.5867/medwave.2012.06.5433
5. Lausman, Fergus, Mccarthy, Walker, Kingdo. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. J Obstet Gynaecol 2012;34(1):17–28
6. Maloni. Lack of evidence for prescription of antepartum bed rest. expert rev obstet gynecol. 2011 July 1; 6(4): 385–393.
7. Maloni, Alexander, Schluchter, SWhah, Park. Antepartum bed rest: maternal weight change and infant birth weight. biological research for nursing vol. 5, no. 3, january 2004
8. Say I, Gülmezoglu am, Hofmeyr gj. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane database of systematic reviews* 1996, issue 1. art. no.: cd000034. doi: 10.1002/14651858.cd000034.
9. Figueroa, and Maulik. Prenatal therapy for fetal growth restriction. Clinical Obstetrics and Gynecology volume 49, number 2, 308–319 r2006

10. Soothill, Nicolaides, Campbell. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *British Medical Journal* Volume 294 25 april 1987.
11. Lindow, Mantel, Coetzee. A double-blind randomised controlled trial of continuous oxygen therapy for compromised fetuses. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* may 2002, vol. 109, pp. 509–513
12. Say I, Gulmezoglu am, Hofmeyr. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth (systematic review). *Cochrane pregnancy and childbirth group. Cochrane database syst rev.* 2005;3. Oxford: update software.
13. Merialdi, Carroli, Villar, Abalos, Metin Gu, Imezoglu, Kulier, Onis. Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of impaired fetal growth: an overview of randomized controlled trials. *Journal of Nutrition* 133: 1626s–1631s, 2003
14. Say I, Gülmezoglu am, Hofmeyr. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. *Cochrane database of systematic reviews* 2003, Issue 1. art. no.: cd000148. doi: 10.1002/14651858.cd000148
15. Sjrirhr f., James Walker. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *british journal of obstetrics and gynaecology* march 2000, vo1~0 7, pp. 382-395
16. Brown, Green, Limesand, and Rozance. Maternal amino acid supplementation for intrauterine growth restriction. Published in final edited form as: *front biosci (schol ed)*. ; 3: 428–444
17. Van Aerde. In preterm infants, does the supplementation of carnitine to parenteral nutrition improve the following clinical outcomes: growth, lipid metabolism and apneic spells? Part a: evidence-based answer and summary. *Paediatr child health* vol 9 no 8 october 2004.

18. Pande, Brion, Campbell, Gayle, Nora v. Esteban-Cruciani. Lack of effect of l-carnitine supplementation on weight gain in very preterm infants. *Journal of Perinatology* (2005) 25, 470–477. doi:10.1038/sj.jp.7211334 Published online 28 April 2005.
19. Buhimschi, Saade, Chwalisz, Garfield. The nitric oxide pathway in pre-eclampsia: pathophysiological implications. *Human Reproduction Update* 1998, vol. 4, no. 1 pp. 25–42
20. González Carvallo, Carvajal. L-arginina: suplemento nutricional sin beneficios demostrados en patologías del embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013; 78(3): 179 – 186.
21. Myatt, Weis, Brockma, Greer. Endothelial nitric oxide synthase in placental villous tissue from normal, pre-eclamptic and intrauterine growth restricted pregnancies. *Human Reproduction* vol.12 no.1 pp.167–172, 1997
22. Lukas a. Hefler, Christine, Reyes, William, O'brien, and Gregg. Perinatal development of endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Biology of Reproduction* 64, 666–673 (2001)
23. Vadillo-ortega, Perichart-perera, Salvador Espino, Avila-Vergara, Ibarra, Ahued et al. Effect of supplementation during pregnancy with l-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;342:d2901
24. Rytlewski, k., Olszanecki, r., Korbut, r. and Zdebski. Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia. *European Journal of Clinical Investigation*, 35: 32–37. doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01445.x
25. Rytlewski , Olszanecki , Lauterbach , Grzyb, Basta. Effects of oral l-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2006, 99, 146–152

26. Sieroszewski, Suzin, Karowicz. ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (l-arginine). *The journal of maternal–fetal and neonatal medicine* 2004;15:363–366
27. Luzi, Caserta, Iammarino, Clerici and Di renzo. Nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:101–109
28. Mirabile, Massmann, Figueroa. Pphysiologic role of nitric oxide in the maintenance of uterine quiescence in nonpregnant and pregnant . *Am J Obstet Gynecol* 2000 191-198
29. Reyna, Guerra, Mejía, Reyna, Torres, Santos, Perozo, et al. Modificaciones del flujo sanguíneo de las arterias uterina, umbilical y cerebral media fetal en preeclámpticas tratadas con parches de nitroglicerina. *Clin Invest Gin Obst.* 2011;38(3):89—94
30. George, Palei, Dent, Granger. Sildenafil attenuates placental ischemia-induced hypertension. *Am J Physiol regul integr comp physiol* 305: r397–r403, 2013. First published june 19, 2013; doi:10.1152/ajpregu.00216.2013
31. Reyna-Villasmil, Torres-Cepeda, Peña-Paredes, Mejía Montilla, Reyna-villasmil. IGonzález-Rodríguez. Efecto del citrato de sildenafil sobre el flujo sanguíneo de las arterias uterina, umbilical y cerebral media fetal en preeclámpticas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008;68(3):187-194
32. Dadelszen, Dwinnell, Magee, Carleton, Gruslin, Lee, Lim et al. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. *BJOG an international Journal of Obstetrics and Oynaecology.* DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02879.
33. Winer, Branger, Azria , Tsatsaris, Philippe, Rozé et al. L-arginine treatment for severe vascular fetal intrauterine growth restriction: a randomized double-bind controlled trial. *Clin Nutr* 2009;28:243
34. Singh- Singh, Sharma, Singh, Narula, Bhattacharjee . Effect of l-arginine on nitric oxide levels in intrauterine growth restriction and its correlation with fetal outcome. *Ind J Clin Biochem (july-sept 2015)* 30(3):298–304.

35. Marzieh Vahid dastjerdi, Hosseini, and Bayani. Sildenafil citrate and uteroplacental perfusion in fetal growth restriction. J Res Med Sci. jul 2012; 17(7): 632–636.

36. Dera, Ropacka, Kowalska , Markwitz, Nycz, Breborowicz. The effect of l-arginine treatment on the neonatal outcome from pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and gestational hypertension. arch perinat med 2007;13:35-9.

37.Xiao, Li . l-arginine treatment for asymmetric fetal growth restriction. Int J Gynecol Obstet 2005;88:15-8

38. Ganzevoort, Alfirevic, Dadds et al, protocolo strider: sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction – a protocol for a systematic review with individual participant data and aggregate data meta-analysis and trial sequential analysis. 2014-2017