

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "Therapeutic strategies for the prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction"

Nombre revisor: Esther Pérez Carbajo. Hospital Universitario Infanta Elena

1. - Artículo Original:

Oyston C, Baker PN. Therapeutic strategies for the prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2017 (27); 1:22-28.

2.- Resumen del Artículo:

El retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) y la preeclampsia (PE) son complicaciones comunes en el embarazo que contribuyen de forma significativa a la morbi-mortalidad materna y perinatal así como a los resultados a largo plazo. La etiología que subyace a estas complicaciones se debe a una hipoperfusión e isquemia placentaria. La mayoría de las medidas profilácticas y terapéuticas propuestas están hipotéticamente dedicadas a mejorar la perfusión placentaria o a reducir el stress oxidativo y el daño placentario derivado. Esta revisión describe y evalúa las terapias actualmente disponibles en la práctica clínica para la prevención y el tratamiento de la pre-eclampsia y del retraso de crecimiento y actualiza nuevas intervenciones terapéuticas prometedoras.

3.- Comentario:

En este artículo se revisa las terapias actuales utilizados para la prevención y el tratamiento para la PE y RCIU, así como terapias futuras en desarrollo.

1. Retraso de crecimiento intrauterino: prevención.

-Aspirina

La aspirina inhibe la producción de prostaciclina (vasodilatador) y tromboxanos (vasoconstrictor), estando ambos presentes en la circulación uteroplacentaria. Administrado a dosis bajas, la aspirina inhibe únicamente la producción de tromboxano, pero no de la prostaciclina. El tratamiento antenatal con aspirina en aquellas mujeres con factores de riesgo para PE o RCIU parece reducir el riesgo de retraso de crecimiento en torno a un 10%, y debería de producir una reducción similar en la incidencia de PE y parto pretérmino. Hay grupo concretos en los que el beneficio parece mayor, por ejemplo, aquellas mujeres que comienzan tratamiento antes de las 16 semanas. Sin embargo, se necesitan más estudios que reafirmen estas conclusiones sobre todo en los grupos de mayor riesgo.

-Anticoagulantes

Recientemente, se han descubierto los poderes antiinflamatorios, inmunomoduladores y pro-angiogénicos de las heparinas y su potencial efecto beneficioso en la mejoría de los resultados obstétricos. Existen múltiples estudios que tratan de aclarar el rol de la heparina en la profilaxis del RCIU, pero son difíciles de interpretar en conjunto por su heterogeneidad en la población diana y los tamaños muestrales pequeños. Actualmente se está llevando a cabo un meta-análisis internacional que utiliza datos de varios ensayos randomizados, que trata de definir que pacientes se pueden beneficiar de esta medida. Con la evidencia actual, la autora propone que el uso de heparina sola o en combinación con aspirina solo debe de estar reservado para pacientes con alto riesgo de RCIU y PE.

-Calcio

No se han demostrado beneficios de los suplementos de calcio para la prevención del RCIU.

2. Retraso de crecimiento intrauterino: tratamiento.

Actualmente no existen medidas terapéuticas con utilidad demostrada para el tratamiento del RCIU. Las terapias con suplementos nutricionales, de oxígeno o el reposo en cama no han demostrado ser efectivos para alterar la evolución del proceso.

3. Retraso de crecimiento intrauterino: nuevas estrategias para el tratamiento y prevención.

El óxido nítrico (ON) es uno de los vasodilatadores con mayor relevancia en la circulación útero-placentaria. En estudios animales se ha demostrado que el bloqueo en la producción de ON conlleva una remodelación patológica de la arteria uterina que reduce el flujo útero-placentario. Por lo tanto, todas las terapias encaminadas a mejorar la producción de ON se muestra como opciones atractivas tanto para la prevención como el tratamiento del RCIU y PE.

-L-arginina

Este aminoácido es el único precursor de ON. Existen dos pequeños estudios no randomizados ni doble ciego, que proponen que los suplementos por vía oral e intravenosa de L-arginina incrementan de forma significativa el peso al nacer comparado con el cuidado habitual. Evidentemente, son precisos más estudios de mayor calidad en el diseño para avalar el uso de este fármaco.

-Citrato de sildenafil

El sildenafil potencia la vasodilatación mediada por ON mediante la inhibición de la enzima fosfodiesterasa. Numerosos estudios realizados en animales con diferentes tipos de RCIU, proponen el sildenafil como un tratamiento efectivo para incrementar el crecimiento fetal, sin embargo, los estudios realizados en humanos son limitados pero

parece que los resultados son prometedores y actualmente existen múltiples estudios en curso.

-VEGF

VEGF (Factor de crecimiento vasculo-endotelial) es un factor pro-angiogénico con un potente efecto vasodilatador. Se ha demostrado el potencial efecto beneficioso del VEGF en estudios sobre animales y actualmente existe un ensayo clínico en fase I para su aplicación en humanos.

-Suplementos de IGF-1(Insuline-like growth factor)

El IGF-1 es el principal regulador endocrino del crecimiento en la fase final de la gestación. Estudios realizados en ovejas han demostrado su efecto beneficioso en el crecimiento fetal, pero dado que si tiene un efecto debe de ser en las fases precoces y la agresividad el tratamiento, hacen difícil su aplicación en la práctica clínica.

4. Preeclampsia: prevención

-Calcio

En una revisión realizada por la Cochrane se objetivó que el aporte de suplementos de calcio reducía en un 50% el riesgo de PE o hipertensión gestacional, pero solo en mujeres de alto riesgo PE o baja ingesta de calcio. Sorpresivamente, se incrementaba el riesgo de HELLP (RR 2.67).

-Antioxidantes

Se ha propuesto que el aporte de suplementos con antioxidantes (vitamina C y E) incrementa la resistencia al stress oxidativo y limita el daño endotelial que se produce en la PE. Se ha demostrado que estos suplementos no reducen ni el riesgo de PE o RCIU comparado con placebo. De hecho, incrementa el riesgo de precisar tratamiento antihipertensivo o de presentar dolor abdominal en la parte final de la gestación. Estos resultados tan negativos encontrados en estos estudios se atribuyen al retraso en el inicio de tratamiento, comenzando a partir del segundo trimestre, donde el daño vascular ya

esta instaurado.

5. Preeclampsia: tratamiento

-Fármacos anti-hipertensivos

El objetivo del tratamiento anti-hipertensivo es evitar el daño orgánico (convulsiones, fallo renal o abrupcio placentario) 2º a la hipertensión severa no controlada. Sin embargo, el tratamiento antihipertensivo en HTA leve o moderada no reduce el riesgo de PE, muerte fetal o RCIU. También, la monitorización estrecha de la TA en HTA sin proteinuria o HTA crónica en tratamiento con labetalol o metildopa no disminuye la incidencia de PE o RCIU.

6. Preeclampsia: nuevas estrategias para el tratamiento y prevención.

-Plasmaféresis

Dos casos clínicos publicados describen el uso de la plasmaféresis para eliminar radicales libres o factores vasoactivos en pacientes graves por PE severas. Es una terapia cara, no exenta de morbilidad asociada, pero puede jugar un papel interesante en pacientes inestables o en estado crítico por PE severas.

-L-arginina

Diferentes estudios proponen que la administración de L-arginina, sola o con antioxidantes, reduce el riesgo de PE en pacientes con antecedentes personales de PE o en familia de 1º grado. Sin embargo, también se ha comunicado una mala tolerancia al tratamiento por parte de las pacientes, y hacen falta más estudios que avalen esta medida terapéutica.

-Liberadores de Óxido nítrico

Los liberadores de NO son una fórmula especialmente atractiva para la prevención del RCIU y PE. Los estudios realizados hasta la fecha realizados con parches de gliceril-trinitrato (GTN) no han tenido resultados satisfactorios, quizás porque debido al diseño del mismo, el inicio del tratamiento se retrasó a la segunda mitad de la gestación y la

dosis quizás no fue suficiente. En el estudio que utilizó dosis mayores se reportaron importantes efectos secundarios como cefaleas que ocasionaron el abandono de numerosas pacientes

-Citrato de sildenafil

Los resultados de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha son limitados pero prometedores en la prevención y tratamiento de la PE. Un estudio reciente, randomizado, doble ciego, sildenafil 150 mg/día vs placebo prolongaba hasta 4 días casos de PE grave precoz.

-Melatonina

La melatonina es un potente antioxidante con un alto perfil de seguridad . Se ha demostrado que los bajos niveles de melatonina en sangre y en placenta se asocian a mayor riesgo de PE. Estudio en animales han demostrado su efecto neuroprotector en fetos, sin embargo no existe evidencia del beneficio en resultados maternos (PE y proteinuria) y RCIU.

-Estatinas

Además de su conocido efecto en el metabolismo lipídico, presentan un efecto vasodilatador, antiinflamatorio y liberador de ON que lo hacen biológicamente plausible para el tratamiento de la PE o RCIU. Estudios en animales y ensayos de pequeño tamaño en humanos, ya han demostrado su efecto beneficioso.

En resumen, las medidas propuestas hasta la fecha han demostrado una leve o moderada reducción del riesgo aplicado a poblaciones diana. Quizás el mayor reto en la prevención de estas patologías es el cribado adecuado de las pacientes con mayor riesgo de desarrollar ambas patologías.

