

Julio E. Valdivia-Silva<sup>a,b</sup>  
Keisy López-Molina<sup>a</sup>  
Rodney Macedo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Oncoinmunología y Biología Vascular. Facultad de Medicina. Universidad Nacional San Agustín. Arequipa. Perú.

<sup>b</sup>Departamento de Inmunología. Instituto de Investigaciones Biomédicas. México DF. México.

Este trabajo fue financiado por la Academia Peruana de Medicina Molecular y el Grupo de Investigación en Inmunología, Facultad de Medicina-UNSA (apoyos IRG2006-BV003B/4B/5B).

**Correspondencia:**

Dr. J.E. Valdivia Silva.  
Av. Copilco, 300 Edif. 7 #302. Copilco-Universidad, Coyoacán.  
04360 México DF. México.  
Correo electrónico: jvsilva@nucleares.unam.mx

Fecha de recepción: 29/2/2008.

Aceptado para su publicación: 08/7/2008.

## Efecto de la terapia temprana con L-arginina en el crecimiento intrauterino restringido en la preeclampsia. Estudio aleatorizado en mujeres latinoamericanas

*Effect of early L-arginine therapy on intrauterine growth restriction in preeclampsia. A randomized controlled trial in Latin-American women*

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el beneficio de la administración temprana de L-arginina en la preeclampsia en el riesgo relativo del crecimiento fetal.

**Pacientes y métodos:** Se aleatorizó a 100 mujeres con preeclampsia a recibir L-arginina o placebo hasta el día del parto. Se comparó a 96 infantes nacidos de gestantes preeclámplicas (50 con tratamiento y 46 sin tratamiento) y con 50 infantes nacidos de gestantes sanas para evaluar el riesgo relativo de crecimiento intrauterino restringido (CIR) y el efecto de L-arginina en éste. El peso al nacer relacionado con la edad gestacional se comparó con curvas de crecimiento respectivas. Los infantes más pequeños del percentil 10 fueron clasificados como CIR. Se utilizaron las pruebas de la U de Mann-Whitney, ANOVA de la  $\chi^2$  para evaluar las diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ) entre los grupos.

**Resultados:** No hubo diferencias entre los grupos con preeclampsia antes del estudio. La

preeclampsia se asoció en el 21% de los casos al CIR. El riesgo de CIR fue 5 veces más alto en infantes nacidos de preeclámplicas sin terapia de L-arginina comparado con los controles (riesgo relativo [RR] = 5,0; intervalo de confianza [IC], 1,5-16,2) y 2 veces más alto en infantes nacidos de preeclámplicas en tratamiento con L-arginina (RR = 2,0; IC del 95%, 1,9-7,6). Los estudios del perfil biofísico fetal y la puntuación en la prueba de Apgar al nacer demostraron mejoras estadísticamente significativas con el uso de L-arginina en la preeclampsia ( $p < 0,05$ ).

**Conclusión:** El crecimiento fetal mejora significativamente con la terapia de L-arginina administrada de forma temprana en gestantes con preeclampsia.

### PALABRAS CLAVE

Preeclampsia. L-arginina. Crecimiento fetal. Crecimiento intrauterino restringido.

## 90 ABSTRACT

**Objective:** To assess the benefit of early L-arginine administration in preeclampsia on the relative risk to fetal growth.

**Patients and methods:** One-hundred women with preeclampsia were randomized to receive either L-arginine or placebo until the day of delivery. To evaluate the relative risk of intrauterine growth restriction (IUGR) and the effect of L-arginine on this process, 96 live singleton infants of women with preeclampsia (50 with treatment and 46 without treatment) were compared; these infants were also compared with a further 50 control infants of healthy women. Gestational age-related birth weight was compared using standard growth curves. Infants smaller than the 10<sup>th</sup> percentile were classified as IUGR. The Mann-Witney U-test, ANOVA, and chi-square test were used to evaluate statistically significant differences ( $P<.05$ ) between the groups.

**Results:** No significant differences were found between the groups with preeclampsia before randomization. Preeclampsia was associated with a 21% reduction in birth weight. The risk of IUGR was five times higher in infants born after preeclampsia without L-arginine therapy than in control pregnancies (RR = 5.0; 95%IC: 1.5-16.2) and was two times higher in infants born after preeclampsia with L-arginine therapy (RR = 2.0; 95% CI: 1.9-7.6). The fetal biophysical profile and Apgar score were significantly more favorable in the L-arginine group ( $P<.05$ ).

**Conclusion:** Fetal growth markedly improves with early L-arginine therapy in women with preeclampsia.

### KEY WORDS

Preeclampsia. L-arginine. Fetal growth. Intrauterine growth restriction.

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia se describe clínicamente por la presencia de hipertensión, proteinuria y edema después de las 20 semanas de gestación en mujeres previamente normotensas; complica del 6 al 8% de todas las gestaciones, además de liderar la causa de restricción en el crecimiento intrauterino, mortalidad infantil, partos prematuros y complicaciones maternas<sup>1</sup>. Aunque se han identificado algunos factores predisponentes, la etiología de esta enfermedad multisistémica permanece aún poco comprendida<sup>2,3</sup>. Recientemente nuestro grupo ha demostrado una regulación anormal de los factores que controlan la remodelación vascular placentaria y la hipoxia<sup>4</sup>. Estos resultados acentúan el concepto clásico de que las primeras fases de la fisiopatología de la enfermedad se deben a una inadecuada implantación trofoblástica que lleva a una reducida perfusión y por ende, más tarde, a una hipoxemia fetal y un crecimiento intrauterino restringido (CIR). Es también cierto que el desarrollo de la enfermedad está íntimamente relacionado con el daño endotelial del sistema vascular materno, que disminuye la secreción de vasodilatadores y produce vasoconstricción y activación de las cascadas de coagulación<sup>5-7</sup>.

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<sup>8</sup> y a la estimulación del eje renina-aldosterona<sup>9,10</sup>. La disminución en la síntesis o biodisponibilidad del NO ha demostrado desempeñar un probable papel en la preeclampsia<sup>11,12</sup>. Es así que la inhibición farmacológica de NOS en ratonas gestantes llevó a un cuadro de síntomas similares a los presentados en la preeclampsia, que revirtieron luego de la infusión de L-arginina<sup>13,14</sup>. Adicionalmente, en pacientes con preeclampsia, se encontró elevada la concentración plasmática de dimetilarginina asimétrica, un inhibidor endógeno de la síntesis de NO<sup>15-17</sup>. Estudios anteriores con la administración de NO exógeno no demostraron resultados muy eficaces<sup>18-20</sup>, e incluso se observó que su uso prolongado podía ocasionar disminución de la función endotelial<sup>21</sup>. 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<sup>22-25</sup>. 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 endotelio<sup>26,27</sup>. Recientemente, Rytlewski et al (2005)<sup>28</sup> han demostrado que el tratamiento prolongado con dosis bajas de L-arginina ha disminuido significativamente la presión arterial materna y ha incrementado la biodisponibilidad de NO. Adicionalmente, Facchinetti et al<sup>29</sup> (2007) también mostró la eficacia de la terapia a dosis grandes para reducir la presión arterial y prolongar el embarazo principalmente en gestantes hipertensas sin proteinuria. Dado que la suplementación de L-arginina en gestantes no ha ocasionado reportes de efectos adversos<sup>22,23</sup>, el presente estudio tiene por objetivo determinar si el tratamiento con L-arginina podría tener un efecto en el crecimiento fetal en gestantes con preeclampsia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

La investigación se realizó en el Departamento de Ginecología y Obstetricia de los hospitales Nacional CASE EsSalud Arequipa-Perú, Yanahuara EsSalud Arequipa-Perú, y Angeles México D.F. en un período de 3 años (2004-2007). Se incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de preeclampsia que cumplían estrictamente los criterios del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG-Technical Bulletin n.º 225, de julio de 1996.): presencia de hipertensión durante la gestación tardía, con presión sistólica > 140 o diastólica > 90 mmHg en al menos 2 ocasiones, y una proteinuria > 300 mg/24 h después de las 20 semanas de gestación. Las pacientes fueron normotensas durante el primer trimestre y no tenían historia de hipertensión crónica. Ninguna de las mujeres tuvo antecedentes de preeclampsia ni otros factores que causen CIR. No se admitió en el estudio a mujeres que tuvieran antecedentes de ser fumadoras, enfermedades crónicas como hiperten-

sión, enfermedad coronaria, enfermedad renal y/o diabetes mellitus, tratamientos profilácticos con aspirina, o malformaciones fetales detectadas por ultrasonografía. Otro criterio de exclusión fue la presentación de alguna complicación que ameritara un parto de urgencia que no haya permitido continuar con el tratamiento de al menos 3 semanas de duración.

Adicionalmente se incluyó a 50 infantes nacidos de gestantes sanas, que no tuvieron ninguna complicación durante su gestación y que presentaban parámetros homogéneos con el grupo de preeclámpticas con respecto a edad, edad gestacional y antecedentes socioeconómicos. Se evaluó a estos recién nacidos con las curvas de crecimiento intrauterino del Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP), que incluyó poblaciones de Uruguay, Brasil y Argentina<sup>30</sup>, y que recientemente se valoraron en una población de recién nacidos en Perú<sup>31</sup>. También se evaluó a todos los infantes de este grupo con las curvas publicadas por Patterson et al<sup>32</sup> (1991).

### Protocolo del estudio

El protocolo para el uso de L-arginina en la preeclampsia fue aprobado por el comité de ética de cada hospital y todas las pacientes firmaron un consentimiento informado. Se asignó a 100 mujeres a 2 grupos utilizando una tabla numérica de aleatorización. Los encargados de asignar los grupos fueron ciegos a las pacientes, así como los grupos para los médicos y enfermeras. En el día de admisión toda paciente recibió una terapia antihipertensiva combinada: infusión por vía intravenosa de sulfato de magnesio en una dosis total de 8-10 g (4 g de dosis carga, seguida de una infusión continua de 2 g/h), además de dihidralazina (4 × 25 mg) y metildopa (250 mg). Todas las pacientes hospitalizadas en los servicios mencionados fueron controladas con nifedipino 10 mg vía oral o sublingual, condicional a una presión arterial > 140/100 mmHg. Ninguna requirió el uso posterior de diuréticos ni otros antihipertensivos. El tratamiento con dexametasona para acelerar la maduración pulmonar se usó en pacientes entre las 26 y 34 semanas de embarazo (4 dosis: 6 mg/12 h). El tratamiento con L-arginina (Departamento de Farmacología, Instituto de Química, México DF) fue dado en tabletas de 1 g 3 veces al día a

**92** 50 gestantes. El placebo (tabletas de 1 g que contenían lactosa, estearato de magnesio y silica microcristalina) fue dado 3 veces al día a 46 pacientes. El tratamiento se inició 3 días después del ingreso al hospital. Las tabletas de L-arginina y placebo fueron idénticas. El tratamiento duró hasta el día del parto y se monitoreó que al menos pasasen las 3 semanas de tratamiento. Se excluyó del estudio a 4 gestantes que presentaron un síndrome de HELLP. La decisión del tiempo y el modo del nacimiento en cada caso dependió de las condiciones materno-fetales, además de la eficacia de la terapia antihipertensiva, y la tomaron, de forma anónima, médicos independientes pertenecientes al departamento. En cada caso, la asignación de la paciente fue cegada a la persona responsable de la decisión.

### Perfil biofísico fetal

El perfil biofísico fetal se realizó de acuerdo con las directivas publicadas por Manning et al<sup>33</sup> (1980) y los siguientes parámetros se estimaron antes del tratamiento y consecutivamente cada 15 días hasta el nacimiento: prueba no estresante (PNE), movimientos fetales (MF), tono fetal (TF), movimientos respiratorios (MR) e índice del fluido amniótico (IFA).

### Evaluación clínica posnatal

Aunque L-arginina no ha reportado toxicidad en neonatos, todos los recién nacidos fueron monitoreados frente a la posibilidad teórica de que L-arginina pudiera ocasionar hipotensión en infantes pretérmino y la necesidad de uso de agentes vasopresores.

Inmediatamente después del nacimiento se evaluaron los siguientes parámetros: peso neonatal y prueba de Apgar al 1 minuto y a los 5 min. Se definió como recién nacidos con CIR aquellos que tuvieron un peso menor al percentil 10 correspondiente para su edad gestacional, evaluado en las tablas del CLAP<sup>30</sup>. Adicionalmente se compararon los grupos de recién nacidos de preeclámpticas con y sin terapia con el grupo de 50 neonatos sanos para evaluar el riesgo relativo (RR) de bajo peso al nacer.

### Estadística

Las variables continuas, presentadas como media  $\pm$  desviación estándar, y los intervalos de confianza (IC) del 95% se aprobaron mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y la respectiva distribución de frecuencias. La comparación de los grupos se realizó utilizando la prueba de la t de Student o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, dependiendo de si los grupos tuvieron distribución paramétrica o no, respectivamente. También se utilizaron la prueba de ANOVA para medidas múltiples y la prueba post hoc de Tukey. Las variables categóricas se compararon usando la prueba de la  $\chi^2$ . Todo análisis estadístico se realizó con el programa MiniTAB Release 14 (Statistical Software). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

Aunque inicialmente se incluyó en el estudio a 100 pacientes, sólo 96 terminaron el tratamiento. Debido a la presentación de síndrome de HELLP en 4 gestantes del grupo de placebo, tuvieron que terminar en el embarazo antes de completar el estudio. No se observaron o reportaron efectos adversos atribuibles al uso de L-arginina.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre el grupo de gestantes sanas con ambos grupos de preeclampsia, ni entre los grupos de preeclámpticas con y sin tratamiento para la edad materna, respectivamente ( $p = 0,5$ ;  $0,52$  y  $0,6$ ), edad gestacional ( $p = 0,9$ ;  $0,9$  y  $0,83$ ), talla materna ( $p = 0,78$ ;  $0,8$  y  $0,7$ ), ni historia previa de gestaciones ( $\chi^2 = 1,601$ ;  $DF = 4$ ;  $p = 0,809$ ) (tabla 1). Estos resultados confirman que la asignación de los criterios de elegibilidad fueron adecuadamente establecidos para un marco muestral homogéneo.

La comparación del grupo de preeclámpticas con tratamiento de L-arginina frente a sin tratamiento tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas cuando se evaluaron el peso materno ( $p = 0,58$ ), la presión sistólica ( $p = 0,24$ ), la presión diastólica ( $p = 0,7$ ) y la proteinuria ( $p = 0,62$ ). Como se esperaba para estas variables, la diferencia estadística fue muy significativa al comparar el grupo de

**Tabla 1. Características de los grupos de gestantes pretratamiento**

	<i>Gestantes sanas (n = 50)</i>	<i>Placebo (n = 46)</i>	<i>L-arginina (n = 50)</i>	<i>p</i>
Edad materna (años)	27,5 ± 5,7	28,1 ± 8,4	27,7 ± 6,3	0,5 <sup>a</sup> ; 0,6 <sup>b</sup> y 0,52 <sup>c</sup>
Edad gestacional (semanas)	32,0 ± 3,8	30,1 ± 4,7	31,2 ± 5,2	0,9 <sup>a</sup> ; 0,9 <sup>b</sup> y 0,83 <sup>c</sup>
Talla materna (m)	1,48 ± 0,21	1,46 ± 0,25	1,48 ± 0,19	0,78 <sup>a</sup> ; 0,8 <sup>b</sup> y 0,7 <sup>c</sup>
Peso materno (kg)	66,1 ± 9,4	76,6 ± 16,3	76,2 ± 14,4	< 0,01 <sup>a</sup> ; < 0,01 <sup>b</sup> y 0,58 <sup>c</sup>
Presión arterial sistólica (mmHg)	102 ± 11	161 ± 14	164 ± 12	< 0,01 <sup>a</sup> ; < 0,01 <sup>b</sup> y 0,24 <sup>c</sup>
Presión arterial diastólica (mmHg)	63 ± 11	101 ± 15	104 ± 11	< 0,01 <sup>a</sup> ; < 0,01 <sup>b</sup> y 0,7 <sup>c</sup>
Número de gestaciones				
Primigesta	16 (32%)	18 (39,1%)	21 (42%)	( $\chi^2 = 1,601$ ) 0,809
Secundigesta	20 (40%)	18 (39,1%)	16 (32%)	
Múltipara	14 (28%)	10 (21,8%)	13 (26%)	
Proteinuria (g/24 h)	0,07 ± 0,04	2,56 ± 2,40	2,42 ± 2,46	< 0,01 <sup>a</sup> ; < 0,01 <sup>b</sup> y 0,62 <sup>c</sup>
Edema				
Ausente	22 (44%)	0 (0%)	0 (0%)	( $\chi^2 = 49,734$ )
Presente	28 (56%)	46 (100%)	50 (100%)	< 0,001

Los datos se presentan como media ± desviación estándar. Las comparaciones para múltiples medias se realizaron con la prueba de ANOVA seguida de la prueba de Tukey; los datos categóricos de número de gestaciones y edema fueron evaluados con la prueba de la  $\chi^2$ .

<sup>a</sup>Comparación de gestantes sanas frente a preeclámpticas sin tratamiento.

<sup>b</sup>Comparación de gestantes sanas frente a con tratamiento.

<sup>c</sup>Comparación entre grupos de preeclampsia.

Se consideró estadísticamente significativo el valor de  $p < 0,05$ .

preeclámpticas, con y sin tratamiento, con el grupo de gestantes sanas. En todos los casos el valor de  $p$  fue 0,01 (tabla 1). Es interesante aclarar que el aumento de peso en las gestantes preeclámpticas estuvo relacionado con la presencia de edema en estas gestantes; este grupo presentó diferencias estadísticamente significativas con el grupo de gestantes sanas ( $\chi^2 = 49,734$ ;  $DF = 2$ ;  $p < 0,001$ ). Si bien el 56% de las gestantes sanas presentó edema, éste sólo se localizó por debajo de la rodilla y se clasificó como leve; en cambio, el 100% de las preeclámpticas mostraron edemas que fueron superiores a la rodilla y abarcaban los miembros superiores y la cara. Aunque el criterio de edema fue retirado del diagnóstico de preeclampsia<sup>34</sup>, este signo puede muchas veces corroborar y apoyar el diagnóstico con intervención temprana cuando hay hipertensión sin proteinuria, como se ha demostrado recientemente<sup>35</sup>.

Antes de la terapia no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos placebo o de L-arginina con respecto a los valores del perfil biofísico fetal ( $9,4 \pm 0,7$  frente a  $9,2 \pm 0,6$  [ $p = 0,085$ ]). Sin embargo, en el transcurso de la gestación, el gru-

po de preeclámpticas a las que se administró placebo mostraron valores del perfil disminuidos de manera evidente y significativa en la segunda y tercera evaluación frente a las gestantes con tratamiento (9,0 frente a 9,5 [ $p = 0,003$ ] y 8,4 frente a 9,5 [ $p < 0,001$ ], respectivamente) (tabla 2). Adicionalmente, en todo momento el rango de valores de 8 a 10, que reflejan una buena condición fetal, fueron constantes en el grupo que recibió L-arginina (100% en las 3 evaluaciones) frente al grupo placebo, en el que disminuyó progresivamente (el 100, el 91,31 y el 82,62%, respectivamente). Los valores de  $p$  obtenidos mediante la prueba de la  $\chi^2$  mostraron significación estadística a favor del grupo tratado, con puntuaciones altas (8 a 10) frente a las bajas (6 a 4),  $p = 0,033$  para la primera a la tercera semana y  $p = 0,002$  para después de la tercera semana de tratamiento.

No hubo ningún caso de muerte fetal intrauterina, ni muerte neonatal en ninguno de los grupos. La L-arginina incrementó significativamente el tiempo de gestación del grupo que recibió tratamiento comparado con el grupo que recibió placebo (3,5 frente a 4,1 semanas de latencia) ( $p = 0,01$ ; tabla 3).

**Tabla 2. Valores del perfil biofísico fetal en los grupos de pacientes preeclámpticas**

	Placebo (n = 46)	L-arginina (n = 50)	p
Antes del tratamiento	9,4 ± 0,7	9,2 ± 0,6	0,085
Entre la primera y la tercera semana	9,0 ± 0,9	9,5 ± 0,8	0,003
Después de la tercera semana	8,4 ± 1,2	9,5 ± 0,9	< 0,001
Antes del tratamiento			
8 a 10	46/46	50/50	1
Entre la primera y la tercera semana			
8 a 10	42/46	50/50	( $\chi^2 = 4,537$ ) 0,033
6 a 4	4/46	0/50	
Después de la tercera semana			
8 a 10	38/46	50/50	( $\chi^2 = 9,486$ ) 0,002
6 a 4	8/46	0/50	

Los datos se presentan como media ± desviación estándar. La comparación de medias se realizó con la prueba de la t de Student y los rangos mediante la prueba de la  $\chi^2$ .

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Tabla 3. Resultados neonatales en los grupos de pacientes preeclámpticas**

	Placebo (n = 46)	L-arginina (n = 50)	p
Muerte neonatal	0/46 (0,0%)	0/50 (0,0%)	-
Duración de la gestación (latencia)	3,5 ± 0,6	4,1 ± 0,8	0,01
Apgar al primer minuto	7,8 ± 1,5	8,9 ± 0,9	< 0,001
8 a 10	33/46 (71,7%)	48/50 (96,0%)	( $\chi^2 = 10,696$ ) 0,001
3 a 7	13/46 (28,3%)	2/50 (4,0%)	
Apgar al quinto minuto	8,2 ± 1,2	9,8 ± 0,6	< 0,001
8 a 10	41/46 (89,1%)	50/50 (100%)	( $\chi^2 = 5,733$ ) 0,017
3 a 7	5/46 (10,9%)	0/50 (0,0%)	
Crecimiento intrauterino restringido	20/96 (20,8%)	-	
	14/46 (30,4%)	6/50 (6,0%)	( $\chi^2 = 4,937$ ) 0,026

Los datos se presentan como media ± desviación estándar. La comparación de medias fue realizada con la prueba de la U de Mann-Whitney y la de los rangos mediante la prueba de  $\chi^2$ .

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Los valores medios de la prueba de Apgar registrados al minuto y a los 5 min del nacimiento mostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de los neonatos que nacieron del grupo tratado con L-arginina comparado con el grupo placebo: 8,9 ± 0,9 frente a 7,8 ± 1,5 ( $p < 0,001$ ) y 9,8 ± 0,6 frente a 8,2 ± 1,2 ( $p < 0,001$ ), respectivamente. Además, hubo una mayor incidencia de una puntuación en la prueba de Apgar baja, < 8, con diferencias estadísticamente signifi-

cativas en el grupo placebo frente al grupo tratado (13/46 frente a 2/50 después del primer min [ $\chi^2 = 10,696$ ; DF = 1;  $p = 0,001$ ] y 5/46 frente a 0/50 después del quinto min [ $\chi^2 = 5,733$ ; DF = 1;  $p = 0,017$ ]) (tabla 3).

Las curvas de crecimiento del CLAP mostraron una mayor frecuencia de bajo peso al nacer, menor al percentil 10 con respecto a la edad gestacional en infantes del grupo placebo comparado con el que recibió L-arginina: 14/46 (30,43%) frente a 6/50

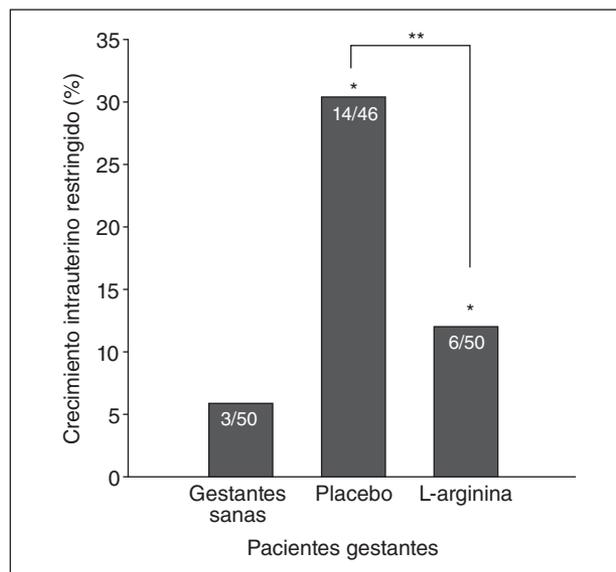
(12%) ( $\chi^2 = 4,937$ ; DF = 1;  $p = 0,026$ ). La preeclampsia se asoció al 20,8% (20/96) de CIR en este trabajo. De los 50 recién nacidos de gestantes sanas, 47 pertenecieron al grupo de «peso adecuado para la edad gestacional» y 3 al de «bajo peso al nacer» al valorarlos con las curvas del CLAP y de Patterson. Esto daba un valor del 6% de CIR en el grupo control por causas diferentes de la preeclampsia (fig. 1).

Habiendo demostrado la diferencia estadísticamente significativa de presencia o no de CIR entre el grupo tratado y el no tratado ( $p = 0,026$ ), se buscó evaluar si la terapia con L-arginina reduce el riesgo relativo de CIR en estas gestantes preeclámpticas. Asumiendo un riesgo relativo de 1 para el grupo de gestantes sanas y IC del 95%, el riesgo relativo (RR) de CIR fue 5 veces más alto (RR = 5,0; IC del 95%, 1,5-16,2) en infantes nacidos de preeclámpticas que no recibieron la terapia, y 2 veces más alto (RR = 2,0; IC del 95%, 1,9-7,6) en infantes nacidos de gestantes que recibieron L-arginina. El análisis inferencial de reducción de riesgo mostró claramente que la presencia de CIR fue estadísticamente significativa para los 3 grupos de neonatos (fig. 1).

No hubo diferencias significativas entre los grupos de preeclámpticas con respecto al tipo de parto realizado (natural o por cesárea) ( $p = 0,8$ ).

## DISCUSIÓN

La preeclampsia continúa siendo una enfermedad con diagnóstico tardío con sintomatología y signos de daño vascular sistémico (hipertensión, proteinuria y edema). La fisiopatología de la enfermedad demuestra que la falla en la remodelación vascular uterina por parte del citotrofoblasto es clave en la progresión de la enfermedad<sup>4</sup>. La consecuente hipoxia y la baja perfusión placentaria ocasionan disfunción endotelial materna por la liberación de hormonas y radicales libres, y bajo aporte nutricional al feto, lo que ocasiona CIR<sup>8,36</sup>. Hasta la actualidad, se han propuesto diferentes medidas de prevención y tratamiento para la preeclampsia y pocas de ellas han mostrado realmente un efecto no contradictorio<sup>1,37</sup>. Los fármacos antihipertensivos, por ejemplo, mejoran la sintomatología materna pero no tienen efecto en la causa de la enfermedad, además que debe evaluarse durante su administración el



**Figura 1.** Porcentaje de infantes con crecimiento intrauterino retardado en los grupos de gestantes estudiadas.

La comparación de cada grupo uno a uno se realizó con la prueba de la U de Mann-Whitney. El crecimiento intrauterino restringido en el grupo con tratamiento es estadísticamente significativo frente al placebo.

\* $p < 0,01$ , comparado con el grupo de gestantes sanas.

\*\* $p = 0,026$ , comparando los grupos de preeclámpticas.

posible efecto teratogénico<sup>38</sup>. El aporte exógeno de NO también se ha propuesto como una posible medida, dada su baja producción y/o biodisponibilidad en la preeclampsia<sup>39</sup>. El incremento de la dimetil arginina asimétrica (ADMA), que actúa como inhibidor endógeno de la enzima NOS<sup>17,40</sup>, y la disminución de L-arginina, el precursor del NO<sup>41</sup>, corroboran este hecho. Dos estudios experimentales de preeclampsia en ratas mostraron que los efectos producidos por la infusión de L-NAME o la reducción crónica de la perfusión en la arteria uterina se revirtieron con la administración de L-arginina, que mejoró significativamente la hipertensión, la proteinuria y el daño sobre el endotelio glomerular<sup>14,26</sup>. Sin embargo, en contraste con los estudios animales, hasta el momento la administración de L-arginina ha dado resultados contradictorios y poco significativos en gestantes preeclámpticas<sup>25</sup>. Así, Hladunewich et al<sup>25</sup> (2006) demostraron que la administración de L-arginina en dosis altas (21 g/día) no logró mejorar la hipertensión, la proteinuria ni el filtrado glomeru-

96 lar. Staff et al<sup>23</sup> (2004) mostraron que 12 g/día durante 5 días de L-arginina tampoco ejerció algún efecto sobre la presión arterial diastólica. Grunewalt et al<sup>24</sup> (1998), usando 20 g de L-arginina infundidos en 9 pacientes con preeclampsia, tampoco lograron evidenciar un efecto hipotensor. Por otro lado, Facchinetti et al<sup>22,29</sup> (1999 y 2007) mostraron en 2 estudios que con dosis de 30 g de L-arginina administrados por vía intravenosa, o con 20 g por vía intravenosa seguidos de 4 g por vía oral hasta 2 semanas de tratamiento<sup>29</sup>, respectivamente, sí se presentaba un efecto positivo al producir una mejora significativa de la presión arterial sistólica y un aumento en plasma de los valores de L-citrulina y nitratos (catabolitos del NO). Adicionalmente, Rytlewski et al<sup>28</sup> (2005) mostraron que el tratamiento oral con dosis bajas de L-arginina disminuía significativamente la presión arterial al incrementar, probablemente, la síntesis y/o biodisponibilidad del NO en gestantes preeclámpicas. Rytlewski et al<sup>42</sup>, en un trabajo posterior, mostraron que el tratamiento por vía oral con L-arginina en dosis de 3 g/día por períodos mayores a 2 semanas disminuía la dosis de fármacos hipotensores usadas durante la hospitalización, además de mejorar la condición fetal y neonatal evaluada durante y al término del embarazo. Los mecanismos de acción de L-arginina en este punto apuntan a su acción como donadora de NO que mejora la distribución fetoplacentaria del flujo sanguíneo en la preeclampsia al disminuir significativamente la presión arterial materna<sup>28,43</sup>. Utilizando una dosificación similar en la administración de L-arginina (3 g/día durante 20 días), Sieroszewski et al<sup>44</sup> (2004) demostraron un incremento en el crecimiento fetal y en el peso al nacer en gestantes con riesgo de presentar CIR. Dado que la preeclampsia incrementa el riesgo de CIR, probablemente por disminución del flujo sanguíneo materno-fetal<sup>45</sup>, los estudios de Rytlewski et al<sup>42</sup> (2006) y Sieroszewski et al<sup>44</sup> (2004) son antecedentes directos en nuestro trabajo, aunque contienen algunos puntos de discrepancia que son necesarios indicar: primero, el trabajo de Rytlewski et al<sup>42</sup> no encontró una relación clara entre la administración de L-arginina y el incremento del peso fetal intrauterino. Ellos encontraron que el tratamiento prolongado mejoró temporalmente el crecimiento fetal la primera semana de terapia, pero

posteriormente no hubo diferencias significativas en el peso al nacer con el grupo placebo. Una explicación de estos resultados puede ser el número de pacientes evaluadas o el momento y duración no uniforme de la terapia en el estudio. El trabajo de Sieroszewski et al<sup>44</sup>, si bien demuestra una mejora en el CIR al mostrar un mayor crecimiento fetal por ultrasonografía, no incluyó gestantes con preeclampsia.

Nuestro trabajo utiliza dosis bajas del aminoácido (3 g/día) durante al menos 3 semanas en cada una de las pacientes del estudio, y demuestra una importante disminución del RR de 5 a 2 para el CIR, con IC que no incluyen a la unidad. Adicionalmente, encontramos un aumento significativo en el tiempo de gestación, y una mejora en la condición fetal y neonatal evidenciada por el perfil biofísico y los valores de la prueba de Apgar, respectivamente. Nosotros evaluamos a 96 pacientes con preeclampsia, un número muy superior a los de los estudios realizados anteriormente y citados más arriba, que se asociaron a un 21% de CIR al evaluar con curvas adecuadas para nuestra población<sup>31</sup>. Es claro que se necesita evaluar grandes números de pacientes para observar los efectos de L-arginina, además de la dosis que debe administrarse administrada. Aunque dosis altas de L-arginina se han usado desde 1967 para estimular la secreción de la hormona del crecimiento<sup>46</sup>; la dosis oral de este aminoácido en dosis bajas no tiene este efecto<sup>47</sup>.

En resumen, nosotros demostramos que el tratamiento temprano, prolongado y con dosis bajas de L-arginina puede mejorar eficazmente el crecimiento fetal evidenciado en una disminución de la incidencia del CIR en un grupo de mujeres latinoamericanas. A nuestro entender, éste es el primer trabajo en una población latina que demuestra efectos positivos a la terapia de L-arginina.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores estamos agradecidos con el personal involucrado en el presente estudio clínico por su paciencia y dedicación. Agradecemos a los revisores anónimos de este manuscrito por su tiempo y valiosa contribución en la mejora del trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Brit Med Bull.* 2003;67:161-76.
2. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta.* 2002;23:359-72.
3. Davison JM, Homuth V, Jayabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, et al. New aspects in pathophysiology of pre-eclampsia. *J Amer Soc Nephrol.* 2004;15:2440-8.
4. Valdivia-Silva JE, González-Altamirano J, Lazo-Velásquez J, López-Molina K, García-Zepeda E. Relación de la expresión del factor inducido por hipoxia-2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ) y sVEGF-R1/sFlt-1: implicación en la fisiopatología de preeclampsia. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2008;35:11-21.
5. Davidge ST. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998;16:65-73.
6. Dekker GA, Van Geijn HP. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives. *J Perinat Med.* 1996;24:99-117.
7. Valdivia-Silva JE, González-Altamirano J, López K, García-Zepeda E. Nitric oxide-dependent vasodilation in preeclampsia is impaired due to dysregulated L-arginine pathways and reduced cGMP activity. *Circulation.* 2008. [En prensa].
8. Valdivia-Silva J. Disfunción endotelial y preeclampsia. *Anal Fac Med UNMSM.* 2003;64:199-200.
9. Begum S, Yamasaki M, Mochizuki M. Urinary levels of nitric oxide metabolites in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996;22:551-9.
10. Lyall F, Greer IA. The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Rev Reprod.* 1996;1:107-16.
11. Buhimschi IA, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. The nitric oxide pathway in pre-eclampsia: Pathophysiological implications. *Hum Reprod Update.* 1998;4:25-42.
12. Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide.* 2000;4:441-58.
13. Yallampalli C, Garfield RE. Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. *Amer J Obstet Gynecol.* 1993;169:1316-20.
14. Helmbrecht GD, Farhat MY, Lochbaum L, Brown HE, Yadgarova KT, Eglinton GS, et al. L-Arginine reverses the adverse pregnancy changes induced by nitric oxide synthase inhibition in the rat. *Amer J Obstet Gynecol.* 1996;175:800-5.
15. Holden DP, Fickling SA, Whitley GS, Nussey SS. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:551-6.
16. Petterson A, Hedner T, Milsom I. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77:808-13.
17. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet.* 2003;361:1511-7.
18. Chattopadhyay P. Nitric oxide donors in pre-eclampsia. *Natl Med J India.* 1997;10:180-1.
19. Lees C, Valensise H, Black R, Harrington K, Byiers S, Romanini C, et al. The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in the prophylaxis of pre-eclampsia and its complications: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:334-8.
20. Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Asagiri K, Habara T, Noguchi S, et al. A long-term transdermal nitric oxide donor improves uteroplacental circulation in women with preeclampsia. *J Ultrasound Med.* 2002;21:831-6.
21. Warnholtz A, Tsilimingas N, Wendt M, Munzel T. Mechanisms underlying nitrate-induced endothelial dysfunction: Insight from experimental and clinical studies. *Heart Fail Rev.* 2002;7:335-45.
22. Facchinetti F, Longo M, Piccinini F, Neri I, Volpe A. L-Arginine infusion reduces blood pressure in preeclamptic women through nitric oxide release. *J Soc Gynecol Investig.* 1999;6:202-7.
23. Staff AC, Berge L, Haugen G, Lorentzen B, Mikkelsen B, Henriksen T. Dietary supplementation with L-arginine or placebo in women with pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:103-7.
24. Grunewald C, Carlstrom K, Kumlein G, Ringqvist A, Lunberg J. Exhaled oral and nasal nitric oxide during L-arginine infusion in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;46:232-7.
25. Hladunewich MA, Derby GC, Lafayette RA, Blouch KL, Druzin ML, Myers BD. Effect of L-arginine therapy on the glomerular injury of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2006;107:886-95.
26. Alexander BT, Llinas MT, Kruckeberg WC, Granger JP. L-arginine attenuates hypertension in pregnant rats with reduced uterine perfusion pressure. *Hypertension.* 2004;43:832-6.
27. Palloschi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2004;93:933-5.
28. Rytlewski K, Olszanecki R, Korbut R, Zdebski Z. Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia. *Eur J Clin Invest.* 2005;35:32-7.
29. Facchinetti F, Saade GR, Neri I, Pizzi C, Longo M, Volpe A. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26:121-30.

- 98**
30. Fescina RH, Schwarcz R, Diaz AG. Vigilancia del crecimiento fetal. Publicación científica CLAP. 1996;1261:9-10.
  31. Velásquez PM. Evaluación de las curvas de crecimiento intrauterino usadas en el Perú. Tesis de especialidad en neonatología. Facultad de Medicina, UNMSM, Lima -Perú, 2003. Disponible en la web de la Biblioteca Central UNMSM.
  32. Patterson RM. Definition, epidemiology, and morphometric classification of intrauterine growth retardation. En: Divon MY, editor. Abnormal fetal growth. New York: Elsevier; 1991. p. 67-74.
  33. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: Development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136:787-95.
  34. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:S1-S22.
  35. López-Molina K, Valdivia-Silva JE, González Altamirano JC. Niveles de proteinuria y daño vascular en gestantes sanas, preeclámpicas y con hipertensión no proteinúrica, evaluado por ultrasonografía vascular. *Prog Obstet Ginecol.* 2008. [En prensa]
  36. McCarthy AL, Woolfson RG. Abnormal endothelium cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1323-30.
  37. Peters RM, Flack JM. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2004;33:209-20.
  38. Waisman GD, Mayorga LM, Camera MI, Vignolo CA, Martinotti A. Magnesium plus nifedipine: Potentiation of hypotensive effect in preeclampsia? *Amer J Obstet Gynecol.* 1988;159:308-9.
  39. Davidge ST, Stranko CP, Roberts JM. Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1008-13.
  40. Petterson A, Uggla L, Backman V. Determination of dimethylated arginines in human plasma by HPLC. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1997;692:257-62.
  41. D'Aniello G, Tolino A, Fisher G. Plasma L-arginine is markedly reduced in pregnant women affected by preeclampsia. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001;753:427-31.
  42. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Basta A. Effects of oral L-Arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. *Bas Clin Pharmacol & Toxicol.* 2006;99:146-52.
  43. Luzi G, Caserta G, Iammarino G, Clerici G, Di Renzo GC. Nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14:101-9.
  44. Sieroszewski P, Suzin J, Karowicz-Bilinska A. Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15:363-6.
  45. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22:109-27.
  46. Merimee TJ, Rabinowitz D, Riggs L, Burgess JA, Rimoin DL, McKusick VA. Plasma growth hormone after arginine infusion. Clinical experiences. *New Engl J Med.* 1967;276:434-9.
  47. Boger RH, Bode-Boger SM. The clinical pharmacology of L-arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:79-99.