

Pregunta: Manejo del Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU)

Dr. Haroldo Capurro

Actualización: Marzo 2009

MANEJO del RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

INTRODUCCION

El Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU) se asocia con elevada morbi-mortalidad perinatal. Sus causas son muy variadas, ya sea factores genéticos, infecciosos, insuficiencia útero-placentaria, fetos pequeños constitucionalmente, lo que hace que el término "pequeños para su edad gestacional" sea muy adecuado (1). Muchas veces el desconocimiento de la causa del hipocrecimiento hace que ciertos tratamientos implementados fracasen.

Por estas razones el tratamiento de los Retardos del Crecimiento Intrauterino (RCIU) es un desafío aún no dilucidado. Se sabe que existe un desbalance entre el elevado nivel de tromboxano (vasoconstrictor) y los niveles de prostaciclina (vasodilatador). Ello se traduce en una alteración del flujo útero-placentario que cuando disminuye, puede generar problemas en el crecimiento fetal. Los antiplaquetarios como la aspirina podrían prevenir la formación de trombos, por lo que aumentaría el flujo útero placentario y ello sería útil para el tratamiento del RCIU. En la pre-eclampsia (PE) ha habido algunos fracasos en el tratamiento con aspirina ya que muchas veces el tromboxano no está elevado, pero si está disminuida la producción de prostaciclina. Por esta razón el cociente entre los niveles de tromboxano (efecto vasoconstrictor) y los niveles de prostaciclina (efecto vasodilatador) está elevado, y según estudios hasta un 24% (2).

SELECCIÓN de ESTUDIOS

Investigaciones Clínicas randomizados

Un estudio (3) de 84 embarazadas principalmente nulíparas, con alto riesgo de RCIU, fueron prospectivamente randomizadas, en un estudio doble ciego, controlado. Entre las 28 y 30 semanas a un grupo (N= 40) se le administró bajas dosis de aspirina (75 mg diarios) y a otro se administró un placebo (N = 44), por un período entre 6 y 8 semanas. Se encontró que las bajas dosis de aspirina administradas al comienzo del 3er trimestre pueden mejorar la circulación útero placentaria y prevenir la pre-eclampsia y el RCIU.

Kalinka en Polonia (4) administra 1,5 mg por kilo de peso de aspirina al grupo intervenido y lo compara con un grupo que recibió tratamiento estándar (partusistén, glucosa endovenosa y aminoácidos) por 10 días, en 31 gestantes con diagnóstico de RCIU. La media de peso fue mayor en el grupo con aspirina (2856 g vs 2511g) y la incidencia de de RCIU fue menor (27% vs 55%).

El mismo autor en el año 2004 (5) encuentra que la baja dosis de aspirina puede ser beneficiosa, pero no se encontró impacto sobre el flujo de sangre en la arteria umbilical y cerebral media.

En Finlandia (6) se randomizaron 120 gestantes con alto riesgo de pre-eclampsia y se les administró 0,5 mg/k/día de aspirina y al otro grupo un placebo, entre las 12

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

o 14 semanas de gestación. La pre-eclampsia (PE) disminuyó en el grupo intervenido de 23,3% a 4,7% a, mientras que el RCIU de 7% a 2,3%.

Strumper (7) enfoca varios procedimientos terapéuticos (vasodilatadores, bajas dosis de aspirina, glucosa endovenosa) e incluso anestésicos locales que han señalado que con ello mejoran el flujo útero-placentario en pacientes preeclámpicas. Los autores sugieren que el anestésico local epidural, puede mejorar el RCIU incluso cuando la causa subyacente no fuese la preeclampsia.

Karowicz-Billinska, en Polonia (8) destacan que la principal causa de RCIU, prematuridad y muerte fetal es el stress oxidativo y la administración de 3 g l-arginina y 75 mg de aspirina, disminuye en forma importante los niveles de peroxidación.

El estudio de Habek (9) estudia 29 mujeres con preeclampsia (PE) y 14 con PE + RCIU. Todas ellas, recibieron terapias antihipertensiva y oncótica y demostraron que ambos tratamientos mejoraron los parámetros utero-placentarios.

Tarim (10) en Turquía tuvo como propósito comparar la administración de bajas dosis de aspirina y su efecto sobre la placenta y eventos perinatales, en mujeres con pobre historia obstétrica como ser el RCIU y preeclampsia en gestaciones previas. No hubo diferencias demográficas entre ambos grupos, ni tampoco en los resultados de peso al nacer, edad gestacional y equilibrio ácido-base.

Se randomizaron 3 grupos. El Grupo 1 (N = 30) mujeres sin riesgo previo, el Grupo 2 (N = 27) pacientes con pobre historia obstétrica y que fueron tratadas con aspirina y el Grupo 3 (N = 29) con pobre historia obstétrica sin tratamiento. La incidencia de preeclampsia para cada uno de los grupos fue 3,3%, 7,4 y 6,8%, mientras que para el RCIU fue de 6,7%, 11,1% y 6,8% en cada grupo respectivamente. La frecuencia de hallazgos patológicos fueron mayores en los grupo 2 y 3 aunque las diferencia no fueron significativas.

Revisiones Sistemáticas

Una revisión realizada en 1994 por el Grupo de Estudios sobre Bajas dosis de Aspirina durante el Embarazo, tuvo como objetivo evaluar la terapia antiplaquetaria particularmente con bajas dosis de aspirina sobre la incidencia de preeclampsia y el RCIU. El estudio multicéntrico reunió 9.364 mujeres (11) que fueron randomizadas asignando a un grupo 60 mg diarios de aspirina y a otro grupo que recibió un placebo. El 74% se agruparon para evaluar la profilaxis de preeclampsia, 12% la profilaxis de RCIU, 12% tratamiento de preeclampsia y 3% para tratamiento del RCIU. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de RCIU, fetos muertos ni muertes neonatales; sin embargo, en este grupo se redujeron los nacimientos de pretérmino. El grupo de aspirina no se asoció con incremento de las hemorragias ni otros efectos adversos y es segura para el feto y neonato. No se recomienda su uso rutinario, pero si, en pacientes con riesgo de preeclampsia, RCIU o en caso de amenaza de neonatos muy pretérmino.

En California Lu (12) realiza una revisión de evidencias para prevenir el bajo peso al nacer: pretérmino y retardo de crecimiento intrauterino. Excepto la cesación de fumar y las intervenciones nutricionales que tienen una moderada efectividad en poblaciones muy cadenciadas y la administración de corticoides antenatales que tiene demostrados efectos beneficiosos, el resto de las intervenciones frecuentemente utilizadas mostraron poco éxito. El reposo en cama, el cerclage, sedación, tocolisis, progesterona, aporte psico-social, oxígeno han mostrado muy escaso e insuficiente beneficio. Incluso la administración de bajas dosis de aspirina

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

hay muchos trabajos que no confirman los beneficios sobre el tratamiento del RCIU y la pre-eclampsia . Prevenir el bajo peso es un problema aún pendiente.

Haram (13) encuentra que la profilaxis con ácido acetil salicílico administrado en el primero o segundo trimestre de la gestación puede reducir la incidencia de crecimiento intrauterino retardado en grupo de alto riesgo. La utilización de corticoides también reduce la morbi-mortalidad perinatal asociada al RCIU. El reposo en cama no se ha mostrado beneficioso para tratar el retardo de crecimiento fetal. El tratamiento puede mejorar los episodios de asma moderado.

Una revisión sistemática realizada por Duley (14) sobre agentes antiplaquetarios para prevenir la pre-eclampsia y sus complicaciones fue publicada en el 2007. La revisión incluyó 59 estudios clínicos randomizados que reunieron 37.560 mujeres, con riesgo de pre-eclampsia. Se comparó los resultados de los grupos que recibieron bajas dosis de aspirina y/o otros agentes antiplaquetarios (dipyridamole) el grupo al que se le administró placebo o nada. En el grupo de intervención se redujo 17% el riesgo de pre-eclampsia (RR = 0,83 IC95% 0,77-0,89). La reducción sobretodo fue importante en pacientes de alto riesgo donde las diferencias fueron significativas, pero no hubo significación estadística cuando el riesgo era moderado. En el grupo con antiplaquetarios la reducción de los nacimientos de pretérmino fue del 9% (RR = 0,91 IC 95% 0,88-0,97), 14% en caso de muerte fetal o neonatal (RR = 0,86 IC 95% 0,76-0,98) y 10% en la reducción en los pequeños para la edad gestacional (RR = 0,90 IC 95% 0,83-0,98). No hubo diferencias entre ambos grupos entre los otros indicadores estudiados. Se concluye que las bajas dosis de aspirina, tienen moderado beneficio para la prevención de la pre-eclampsia y sus consecuencias como es el retardo de crecimiento intrauterino.

Un estudio mexicano (15) encontró que el sildenafil, no mostró efectos teratogénicos en animales. Pero hay muy limitada información de su eficacia para el tratamiento del RCIU y el nacimiento prematuro.

CONCLUSION

En general, las bajas dosis de aspirina durante el embarazo tienen cierto beneficio para la prevención del retardo de crecimiento sobretodo en pacientes de alto riesgo. Muchas veces se asocia con la reducción de la pre-eclampsia. No se han encontrado efectos adversos de importancia pero es necesaria mayor información para confirmar la magnitud del beneficio y ajustar el comienzo y duración de la administración de ácido acetil salicílico así como la dosis adecuada (óptimo beneficio y mínimo efectos adversos).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Leperc J, Mahieu-Caputo D. Diagnosis and management of intrauterine growth retardation. Horm Res 1998;49 Suppl 2:14-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730666?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 2) Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts RJ, Clemens JD, Aut. JC, Catalano P, Sibai P, Curet LB, Levine RJ. Prostacyclin and tromboxano changes predating clinical onset of pre-eclampsia: a multicenter prospective study. JAMA 1999. Jul 28;282(4):356-62.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730666?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

3) Wang Z, Li W. A prospective randomized placebo-controlled trial of low dose aspirin for prevention of intrauterine growth retardation. Chin Med J (Engl) 1996 Mar;109(3):238-42.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8758317?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

4) Kalinka J, Sieroszewski P, Hanke W, Laudanski, Suzin J. Evaluation of effectiveness of a low dose aspirin in the treatment of intrauterine growth retardation (IUGR). Ginekol Pol.1999 mar;70(3):126-34.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10390914?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

5) Kalinka J, Gottwald L, Nowakowski M, Lech W, Zdziennicki A, Laudanski I. The impact of low dose of aspirin therapy on umbilical and middle cerebral artery blood flow in pregnancy complicated by idiopathic intrauterine growth restriction. Ginekol Pol 2004 Apr;75(4):254-60.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181862?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

6) Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenppa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. BJOG 2002 Dec;109(12):1420.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888098?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

7) Strumper D, Louwen F, Durieux ME, Gramke HF, Stuessel J, Marcus-Soekarman, Van Aken H, Marcus MA. Epidural local anesthetics:a novel treatment for fetal growth retardation?. Fetal Diagn Ther 2005 May-Jun;20(3):208-13.G

8) Karowicz-Billinska A, Kedziora-Kornatowska K, Bartosz G. Indices of oxidative stress in pregnancy with fetal growth retardation. Free Radic Res 2007 Aug;41(8):870-3.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17654043?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

9) Habek D, Bobic MV, Habek JC. Oncotic therapy in management of preeclampsia. Arch Med Res 2006 Jul;37(5):619-23.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740432?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

10) Tarim E, Bal N, Kilicdag, Kayaselcuk F, Bagis T, Kuscu E. Effects of aspirin on placenta and perinatal outcomes in patients with poor obstetric history. Arch Gynecol Obstet 2006 Jul;274(4):209-14. Epub 2006 Apr 29.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16649040?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

11) CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9.364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet 1994 Mar 12;343(8898):616-17.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7906809?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

12) Lu MC, Tache V, Alexander GR, Kotelchuck M, Halfon N. Preventing low birth weight: is prenatal care the answer? J Matern Fetal Neonatal Med. 2003 June;13(6):362-80.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12962261?ordinalpos=13&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

13) Haram K, Softeland E, Bukowski R. Intrauterine growth retardation. Int J Gynecol Obstet 2006 Apr;93(1):5-12. Epub 2006 Feb 8.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469319?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

14) Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelets agents for preventing pre-eclampsia and its complication. . Cochrane Data Base of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art No CD004659.DOI:10.1002/146551858.CD004649.pub 2.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443552?ordinalpos=10&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

15) Villanueva-García D, Mota-Rojas D, Hernández González R, Sánchez Aparicio P, Alonso-Spilsbury M, Trujillo-Ortega ME, Necochea RR, Nava-Ocampo AA. A systematic review of experimental and clinical studies of sildenafil citrate for intrauterine growth restriction and preterm labour. Obstet Gynaecol 2007 Apr;27(3):255-59.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17464805?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum