Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (3): 241-260.

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7106

Tratamiento farmacológico en la restricción del crecimiento fetal: revisión de la bibliografía

Pharmacological management for fetal growth restriction: literature review.

Marcela Buitrago-Leal,[1] Natalia Torres-Valencia,[2,3] Juan Felipe Parada-Rojas,[2] Andrea Massey-Naranjo,[2,3] Saulo Molina-Giraldo[1,2,3]

Resumen

OBJETIVO: Explorar las diferentes estrategias de tratamiento farmacológico de la restricción del crecimiento fetal propuestas a lo largo del tiempo.

METODOLOGÍA: Revisión cuasi-sistemática de la evidencia científica histórica disponible acerca del tratamiento médico descrito para la atención de mujeres embarazadas con restricción del crecimiento fetal.

RESULTADOS: Entre los tratamientos médicos descritos para tratar la restricción del crecimiento fetal, los donadores de óxido nítrico, las estatinas y la aspirina asociada con omega 3, han tenido desenlaces no consistentes en estudios con limitado tamaño de muestra. Por lo que se refiere a los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, el sildenafilo no se ha asociado con un aumento de la velocidad de crecimiento fetal pero sí con alarmas respecto de su seguridad debidas al incremento de los casos de hipertensión pulmonar fetal y mortalidad perinatal. Por su parte, el tadalafilo ha mostrado desenlaces iniciales favorables y se esperan estudios con mayor tamaño de muestra que permitan emitir recomendaciones claras con respecto a su indicación. También se esperan los desenlaces de estudios clínicos en curso, para definir la indicación de la heparina de bajo peso molecular en este escenario en virtud de sus prometedores resultados iniciales. Los procedimientos más invasivos, como la inyección de factor de crecimiento endotelial vascular y la plasmaféresis, permanecen en estudio como propuestas terapéuticas por los resultados de estudios preclínicos y clínicos con pocos pacientes.

CONCLUSIÓN: Por ahora, ninguna estrategia farmacológica propuesta ha conseguido generar recomendaciones fuertes para su indicación; sin embargo, se esperan nuevos estudios con alta calidad metodológica que generen evidencia científica lo suficientemente contundente para recomendar su indicación.

PALABRAS CLAVE: Retardo del crecimiento fetal; restricción del crecimiento fetal; donadores de óxido nítrico; estatinas; aspirina; citrato de sildenafilo; tadalafilo; heparinas de bajo peso molecular; factor de crecimiento vascular endotelial; plasmaféresis.

Abstract

OBJECTIVE: To explore the different pharmacological treatment strategies for fetal growth restriction proposed over time.

METHODOLOGY: Quasi-systematic review of the available historical scientific evidence on the medical treatment described for the care of pregnant women with fetal growth restriction.

RESULTS: Among the medical treatments described to treat fetal growth restriction, nitric oxide donors, statins, and aspirin associated with omega-3 have had inconsistent outcomes in studies with limited sample size. As for 5-phosphodiesterase inhibitors, sildenafil has not been associated with an increase in fetal growth velocity, but there

[1] Departamento de Obstetricia y Ginecología, División de Medicina Materno Fetal, Sección de Terapia Fetal y Unidad de Cirugía Fetal, Clínica de la Mujer, Grupo Quironsalud, Bogotá, Colombia.
[2] Unidad de Terapia, Cirugía Fetal y Fetoscopia, División de Medicina Materno fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital de San José, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS. Bogotá, Colombia.
[3] Fetal Therapy and Surgery Research, FetoNetwork Colombia, Bogotá, Colombia.

Recibido: noviembre 2021

Aceptado: enero 2022

Correspondencia
Saulo Molina Giraldo
saulo.molina@urosario.edu.co

Este artículo debe citarse como:
Buitrago-Leal M, Torres-Valencia N, Parada-Rojas JF, Massey-Naranjo A, Molina-Giraldo S. Tratamiento farmacológico en la restricción del crecimiento fetal: revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (3): 241-260.

have been alarms regarding its safety due to the increase in cases of fetal pulmonary hypertension and perinatal mortality. On the other hand, tadalafil has shown favorable initial outcomes and studies with a larger sample size are awaited to issue clear recommendations regarding its indication. The results of ongoing clinical studies are also awaited to define the indication of low molecular weight heparin in this setting, given its promising initial results. More invasive procedures, such as vascular endothelial growth factor injection and plasmapheresis, remain under study as therapeutic proposals due to the results of preclinical and clinical studies with few patients.

CONCLUSION: For now, no proposed pharmacological strategy has managed to generate strong recommendations for its indication; however, new studies with high methodological quality are expected to generate scientific evidence strong enough to recommend its indication.

KEYWORDS: Fetal growth retardation; Fetal growth restriction; Nitric oxide donors; Statins; Aspirin; Sildenafil citrate; Tadalafil; Low molecular weigth heparin; Vascular endothelial growth factor; Plasmapheresis.

ANTECEDENTES

La restricción del crecimiento fetal es la incapacidad del feto para alcanzar su potencial de crecimiento genéticamente determinado.[1] Su prevalencia es del 5 al 10% de los embarazos y corresponde a la segunda causa de mortalidad perinatal, que es el 30% de todos los casos.[1] La restricción del crecimiento fetal se asocia con: morbilidad perinatal a corto plazo, parto pretérmino y asfixia perinatal intraparto; a largo plazo con deterioro del desarrollo neurológico y cognitivo, además de enfermedades cardiovasculares y endocrinas.[2,3] Los diferentes protocolos internacionales de seguimiento coinciden en que el cuidado y la vigilancia hemodinámica fetal son lo prioritario para definir el momento óptimo de terminación de la gestación.[4] La atención de pacientes con feto con restricción del crecimiento es un reto debido a la variabilidad en la presentación clínica y, sobre todo, porque aún no se consigue establecer un tratamiento médico estandarizado para quienes se encuentran en esta condición.[1]

Hasta ahora, no se reconoce algún tratamiento farmacológico con indicación para casos de restricción del crecimiento fetal una vez que se ha iniciado.[4] Se han propuesto múltiples aproximaciones en búsqueda de un tratamiento óptimo que permita, de manera eficaz, atender esta problemática. Entre las propuestas médicas más investigadas están los donadores de óxido nítrico, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, anticoagulantes, estatinas y suplementos vitamínicos, entre otros. Los diferentes estudios no han mostrado conclusiones determinantes que permitan recomendar la opción de tratamiento médico farmacológico en este escenario; sin embargo, algunas investigaciones parecerían ser promisorias.

El constante conocimiento que permanece en desarrollo de las bases fisiopatológicas de la restricción del crecimiento fetal ha permitido identificar diferentes estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad iniciada.[5] La posibilidad de tratamiento médico es referida por muchos estudios como una alternativa que

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7106

permite ganar días o semanas de maduración con el fin de disminuir el riesgo de la prematurez y mejorar la capacidad de oxigenación placento-fetal y, secundariamente, aumentar la velocidad de ganancia de peso,[6] con el fin de que ello repercuta en menos casos de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.

Esta revisión tiene como objetivo: explorar las diferentes estrategias de tratamiento farmacológico de la restricción del crecimiento fetal propuestas a lo largo del tiempo, que sirvan de herramientas adecuadas para la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia.

METODOLOGÍA

Revisión de la bibliografía de la evidencia disponible acerca del tratamiento médico de la restricción del crecimiento fetal. Como parte del análisis de la revisión histórica se incluyeron los artículos clásicos; para la revisión de la evidencia en la bibliografía de las intervenciones terapéuticas farmacológicas se llevó a cabo una búsqueda que incluyó: *a)* bases de datos bibliográficas de estudios publicados en revistas indexadas en MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Índice Médico Español y Cochrane Library; *b)* artículos de revisión y metanálisis; *c)* artículos originales completos aparecidos en publicaciones primarias, y *d)* búsquedas manuales a partir de las citas bibliográficas de los artículos originales, incluidos: Medical Subject Headings (MeSH): (("fetal growth retardation" [MeSH Terms] or ("fetal" [All Fields] and "growth" [All Fields] and "retardation"[All Fields]) or "fetal growth retardation" [All Fields] or ("fetal" [All Fields] AND "growth" [All Fields] and "restriction" [All Fields]) or "fetal growth restriction" [All Fields]) and ("therapeutics" [MeSH Terms] or "therapeutics" [All Fields] or "treatments" [All Fields] or "therapy" [MeSH Subheading] or "therapy" [All Fields] or "treatment" [All Fields] or "treatments" [All Fields])). *Criterios de inclusión:* artículos completos disponibles en línea en inglés o español publicados durante los últimos 5 años (2016-2021). La calidad metodológica de la revisión cuasi sistemática se definió con la confianza que el diseño y el informe del estudio fueron imparciales y evaluados de forma independiente por tres revisores y con la lista de cotejo del Joanna Briggs Institute para la valoración de la calidad metodológica en estudios cuasi experimentales. (https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1479-6988.2005.00026.x)

RESULTADOS

Se encontraron 196 artículos, de los que solo se tuvo acceso a 148. De éstos, se seleccionaron 37 de acuerdo con la pertinencia de los temas a revisar y analizar por tres autores de manera manual. De los 37, se excluyeron 7 artículos: 5 porque incluían datos duplicados y 2 porque ya estaban incluidos en la revisión. Para el análisis final quedaron 30 artículos. **Cuadro 1**

¿Puede tratarse la pobre placentación?

Se han investigado numerosas intervenciones: reposo en cama, bloqueadores de calcio, oxigenoterapia, nutrientes y antioxidantes (vitaminas C y E) y otras. Por desgracia, en todos los casos las revisiones sistemáticas no han encontrado suficiente evidencia para evaluar o recomendar su indicación, quizá porque estas medidas no están dirigidas a la raíz del problema, que es la anti-angiogénesis.[7,8,9]

A pesar del desarrollo de muchos tratamientos obstétricos y la relativa subinversión en investigación clínica por parte de la industria farmacéutica, sigue surgiendo una cantidad importante de intervenciones farmacológicas, muchas de ellas asociadas con los grupos multicéntricos de investigación. Enseguida se revisa lo encontrado hasta la fecha y se comentan los estudios que en la actualidad están en curso relacionados con

Cuadro 1. Artículos incluidos con metodología de estudios clínicos y experimentales, revisiones sistemáticas y metanálisis (n = 20) (Continúa en la siguiente página)

Titulo - Autor	Año - País	Tipo de estudio	Calificación Nivel de evidencia JBI	Medicamento	Muestra	Resultado	Eficacia
STRIDER NZAus: a multicentre randomised controlled trial of sildenafilo therapy in early-onset fetal growth restriction. Groom KM, et al.	2019 Nuva Zelanda y Australia	Ensayo triple ciego, controlado con placebo, paralelo fase II-III aleatorizado	Puntuación 8/9 Incluido	Citrato de sildenafilo 25 mg oral cada 8 horas vs placebo	122	No afectó el aumento de la velocidad de crecimiento fetal; 32/61 (52,5%) (ORa 0,49; IC del 95%: 0,23-1,05). Ningún efecto sobre la CA (p = 0,61). Se asoció con un IP AUt más bajo después de 48 horas de tratamiento (1,56 frente a 1,81; P = 0,02). . La tasa RN fue de 56/63 (88,9%) (ORa 2,50; IC del 95%: 0,80-7,79). La supervivencia al alta fue de 42/63 (66,7%) (ORa: 1,93; IC del 95%: 0,84-4,45) La PE de novo fue de 9/51 (17,7%) (OR: 0,67; IC del 95%: 0,26-1,75).	No
Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER). Sharp A, et al.	2018 Reino Unido	Ensayo aleatorio de superioridad, controlado con placebo	Puntuación 8/9 Incluido	Sildenafil 25 mg oral cada 8 horas vs placebo	135	No diferencias en la mediana del intervalo entre la aleatorización y el parto (17 días [IQR 7-24] p=0-23). Los nacidos vivos (RR 1-06, IC 95% 0-84 a 1-33; p=0-62), las muertes fetales (0-89, 0-54 a 1-45; p=0-64), las muertes neonatales (1-33, 0-54 a 3-28; p=0-53) y el peso al nacer (-14 g,-100 a 126; p=0-81) no difirieron entre los grupos.	No
Prophylactic treatment for preeclampsia in high-risk teenage primigravidae with nitric oxide donors. Abdel Razik M, et al.	2016 Egipto	Estudio clínico piloto	Puntuación 8/9 Incluido	Mononitrato de isosorbide 20 mg intravaginal una vez al día vs placebo	300	El grupo de estudio tuvo una incidencia significativamente menor de preeclampsia, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y de ingreso neonatal en cuidados intensivos (p < 0,05).	Sí
Effect of transdermal nitroglycerin compared with sildenafilo citrate on Doppler indices in intrauterine growth restriction. Sanad ZF, et al.	2019 Egipto	Ensayo clínico prospectivo aleatorizado controlado con placbo	Puntuación 8/9 Incluido	Citrato de Sildenafil 50 mg. vs Parche transdérmico de nitroglicerina 10 mg. vs Ningún tratamiento	90	Reducción del IP AUt tras la aplicación tanto del citrato de sildenafiloo (16,7%, p = 0,001) como de la nitroglicerina (18,7%, p = 0,001). El IP AU mostró una disminución significativa tanto con el citrato de sildenafiloo (17,8%, p = 0,001) como con la nitroglicerina (17,03%, p = 0,001). La presión arterial materna disminuyó significativamente con la administración tanto de citrato de sildenafiloo como de nitroglicerina.	No

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7106

Cuadro 1. Artículos incluidos con metodología de estudios clínicos y experimentales, revisiones sistemáticas y metanálisis (n = 20) (Continúa en la siguiente página)

Titulo - Autor	Año - País	Tipo de estudio	Calificación Nivel de evidencia JBI	Medicamento	Muestra	Resultado	Eficacia
Treatment of pregnancies complicated by intrauterine growth restriction with nitric oxide donors increases placental expression of Epidermal Growth Factor-Like Domain 7 and improves fetal growth: A pilot study. Massimiani M, et al.	2021 Italia	Estudio piloto observacional prospectivo	Puntuación 8/9 Incluido	Cualquier terapia de donador de ON + fluidos orales vs ningún tratamiento	38	Los donantes de óxido nítrico aumentaron la expresión y la secreción de EGFL7 en los explantes de vellosidades.	Sí
Effects of Maternal Sildenafil Treatment on Vascular Function in Growth-Restricted Fetal sheep. Inocencio IM, et al.	2019 Australia	Experimento clínico con animales.	Puntuación 8/9 Incluido	Sildenafil 36 mg cada día vs Solución Salina	13 corderos	El sildenafilo exacerbó la restricción del crecimiento en los fetos con restricción del crecimiento, con ≈50% reducción en el peso al nacer vs solución salina ($p<0.001$) Provocó una disfunción endotelial en la vasculatura cerebral y femoral, independientemente del estado de crecimiento.	No
Effect of L-arginine and sildenafilo citrate on intrauterine growth restriction fetuses: a meta-analysis. Chen J, et al.	2016 China	Metaanálisis	Puntuación 7/9 Incluido	Sildenafil + L-arginina vs placebo	9 estudios 576 pacientes	El tratamiento con L-arginina tuvo un aumento significativo del peso fetal al nacer (SMD 0,41; IC del 95 % [0,24,0,58]), de la edad gestacional (SMD 0,30; IC del 95 % [0,07,0. 54]), además una reducción significativa en la proporción de síndrome de dificultad respiratoria neonatal (p = 0,009), hemorragia intracraneal de los fetos (p = 0,002)	Sí

Cuadro 1. Artículos incluidos con metodología de estudios clínicos y experimentales, revisiones sistemáticas y metanálisis (n = 20) (Continúa en la siguiente página)

Titulo - Autor	Año - País	Tipo de estudio	Calificación Nivel de evidencia JBI	Medicamento	Muestra	Resultado	Eficacia
Maternal Sildenafil vs Placebo in Pregnant Women With Severe Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Randomized Clinical Trial. outcomes. Pels A, et al.	2020 Holanda	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo	Puntuación 8/9 Incluido	Sildenafil 25 mg, 3 veces al día vs placebo	216	En julio de 2018, el ensayo se detuvo debido a la preocupación de que el sildenafilo pudiera causar hipertensión pulmonar neonatal. La mortalidad perinatal o la morbilidad neonatal mayor, se produjo en la descendencia de 65 participantes (60,2%) asignados a sildenafilo (RR 1,11; IC del 95%, 0,88-1,40; p = 0,38). La hipertensión pulmonar, se produjo en 16 neonatos (18,8%) en el grupo de sildenafilo (RR 3,67; IC del 95%, 1,28-10,51; p = 0,008).	No
Safety Evaluation of Tadalafil Treatment for Fetuses with Early-Onset Growth Restriction (TADAFER): Results from the Phase II Trial. Maki S, et al.	2019 Japón	Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico Fase II	Puntuación 8/9 Incluido	Tadalafil 20 mg día vs placebo	89	Siete (16%) muertes (cuatro fetales, una neonatal y dos infantiles) en el grupo de control, mientras que solo se produjo una muerte neonatal en el grupo de tadalafilo. Sin diferencias en la edad gestacional al nacimiento, peso al nacer, tasa de cesáreas, APGAR al nacer y gases en cordón umbilical. En el análisis post-hoc el tadalafil se asoció a una prolongación significativa del embarazo vs tratamiento convencional (<32 semanas: 52.4 +- 28.9 dias vs 26.8 +- 26.8 dias p=0.03, (<30 semanas: 55.0 +- 30.4 dias vs 37.0 vs 30.5 dias p= 0.04)	No
Retrospective study of tadalafil for fetal growth restriction: Impact on maternal and perinatal outcomes. Kubo M, et al.	2017 Japón	Estudio observacional retrospectivo	Puntuación 8/9 Incluido	3: Tadalafil 10 mg día 8: Tadalafil 20 mg día Placebo	25	Tanto la velocidad de crecimiento fetal como el peso al nacer fueron significativamente mayores en el grupo de tadalafil (mediana 17.7 g/dia; IQR, 10.6–23.0 g/day vs 12.8 g/día, 0–17.2 g/dia; mediana, 1990 g; IQR, 1488– 2168 g vs 1384 g, 870–1949 g, respectivamente; P < 0.05) La tasa de partos por cesárea fue dos veces mayor en el grupo de tratamiento convencional. Es importante destacar que la cesárea debida a un estado fetal no tranquilizador se realizó en siete del grupo de tratamiento convencional (58,3%), pero en ninguna del grupo de tadalafil (P < 0,05).	Sí

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7106

Cuadro 1. Artículos incluidos con metodología de estudios clínicos y experimentales, revisiones sistemáticas y metanálisis (n = 20) (Continúa en la siguiente página)

Titulo - Autor	Año - País	Tipo de estudio	Calificación Nivel de evidencia JBI	Medicamento	Muestra	Resultado	Eficacia
Pravastatin is useful for prevention of recurrent severe placenta-mediated complications - a pilot study. Kupferminc MJ, et al.	2021 Israel	Estudio de cohorte retrospectivo	Puntuación 8/9 Incluido	Pravastatina 20 mg día vs placebo	32	El peso medio al nacer de 2691 ± 462 frente a 1436 ± 559 gramos, vs el embarazo anterior cuando las mujeres fueron tratadas con heparina de bajo peso molecular y dosis bajas de aspirina (p < 0,001 para ambos). De las 17 mujeres con preeclampsia previa con características graves, 15 no tuvieron recurrencia de preeclampsia y 2 mujeres tuvieron preeclampsia leve a término. Edad gestacional al nacimiento significativamente mayor en comparación con el embarazo anterior, [37,0 ± 1 frente a 34 ± 3 semanas, (p < 0,05)] con una media de peso al nacer mayor [2648 ± 212 frente a 1347 ± 465 gramos, (p = 0,05)].	Sí
Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. Ahmed A, et al.	2020 Reino Unido	Ensayo multicéntrico doble ciego, controlado con placebo	Puntuación 8/9 Incluido	Pravastatina 40 mg al día vs placebo	62	La diferencia en los niveles medios de sFlt-1 en el plasma materno durante los 3 primeros días después de la aleatorización entre los grupos de pravastatina y placebo fue de 292 pg/ml (IC del 95%: -1175 a 592; p = 0,5), y durante los días 1-14 fue de 48 pg/ml (IC del 95%: -1009 a 913; p = 0,9). Duración similar del embarazo en ambos grupos (CR 0,84; IC del 95%: 0,50-1,40; p = 0,6).	No
Pravastatin plus L-arginine prevents adverse pregnancy outcomes in women with uteroplacental vascular dysfunction. Jurisic A, et al.	2021 Serbia	Estudio piloto controlado no aleatorizado	Puntuación 8/9 Incluido	Pravastatina 40 mg día + L-arginina 500 mg tres veces al día vs placebo	15	La PRAV+L-arginina mejoró la hemodinámica uteroplacentaria, incrementó el crecimiento fetal y evitó la preeclampsia de inicio temprano, lo que condujo a un parto cercano a término (Mediana 38 semanas, IQR [36,5-39]) El tratamiento con PRAV+L-arginina prolongó los embarazos durante 4,1 meses, en comparación con los 26 días del grupo no tratado.	Sí

Cuadro 1. Artículos incluidos con metodología de estudios clínicos y experimentales, revisiones sistemáticas y metanálisis (n = 20) (Continúa en la siguiente página)

Titulo - Autor	Año - País	Tipo de estudio	Calificación Nivel de evidencia JBI	Medicamento	Muestra	Resultado	Eficacia
Evaluation of the effectiveness of low-dose aspirin and omega 3 in treatment of asymmetrically intrauterine growth restriction: A randomized clinical trial. Ali MK, et al.	2017 Egipto	Ensayo clínico aleatorizado, abierto, paralelo y controlado	Puntuación 9/9 Incluido	Grupo I: Aspirina 81 mg al día Grupo II: Aspirina 81 mg + omega 3 1000 mg al día Placebo	90	El peso fetal estimado aumentó significativamente en el grupo II más que en el grupo I (p=0,00). El flujo sanguíneo de las arterias uterinas y umbilicales aumentó significativamente en el grupo II (p<0,05). El peso al nacer en el grupo II fue mayor que el observado en el grupo I (p<0,05)	Si
Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta-analysis. Mazarico E, et al.	2020 España	Revisión sistemática Metaanálisis	Puntuación 8/9 Incluido	Heparina de Bajo Peso Molecular vs ningún medicamento/ placebo 1°: 7500 UI / 12h, hasta semana 34. 2°: 125 IU /kg/24h	2 estudios 105 pacientes	Peso al nacer significativamente mayor (IC 95%: 236 a 494; p < 0,001) y un aumento significativo de la edad gestacional al nacer en 1 semana en las mujeres tratadas con heparina (IC 95%: 0,354 a 1,258; p < 0,001). Sin diferencias significativas en las puntuaciones de Apgar, el ingreso neonatal, la mortalidad o la morbilidad neonatales compuesta.	Sí
Maternal low molecular weight heparin versus sildenafilo citrate for fetal growth restriction: a randomized, parallel groups, open-label clinical trial. Rasheedy R, et al.	2020 Egipto	Ensayo clínico comparativo aleatorizado con grupos paralelos	Puntuación 8/9 Incluido	Sildenafil 25 mg cada 8 horas vs Tinzaparina (Dosis ajustada por peso)	100	El peso neonatal en el grupo de heparina de bajo peso molecular fue mayor que en el grupo de sildenafilo (p < 0,000) con un tiempo más largo desde la aleatorización hasta el parto, el grupo de heparina de bajo peso molecular tuvo una mejora significativa en el IP de la Ut A, el IP de la UA y el IP de la ACM en comparación con el grupo tratado con Sildenafil, con valores de p 0,005, <0,000001 y 0,014, respectivamente.	Sí
Study protocol for a randomised controlled trial: treatment of early intrauterine growth restriction with low molecular weight heparin (TRACIP). Mazarico E, et al.	2017 España	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, triple ciego Fase III con 2 grupos en paralelo.	Puntuación 8/9 Incluido	Bemiparina 3500 UI/0.2mL/Día subcutáneo vs placebo	En desarrollo	En desarrollo	N/A

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7106

Cuadro 1. Artículos incluidos con metodología de estudios clínicos y experimentales, revisiones sistemáticas y metanálisis (n = 20) (Continuación)

Titulo - Autor	Año - País	Tipo de estudio	Calificación Nivel de evidencia JBI	Medicamento	Muestra	Resultado	Eficacia
The effect of phosphodiesterase-5 inhibitors on uteroplacental and fetal cerebral perfusion in pregnancies with fetal growth restriction. Hessami K, et al.	2021 Estados Unidos	Revisión sistemática y metaanálisis	Puntuación 8/9 Incluido	Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa Vs Placebo	7 estudios	Los inhibidores de la PDE-5 disminuyeron significativamente la IP-UtA (DMP = -0,28, IC del 95% = -0,46,-0,11) y la UA-PI (DMP = -0,07, IC del 95% = -0,13, -0,01); sin embargo, no mostraron un efecto significativo sobre la MCA-PI (DMP = 0,24, IC del 95% = -0,63, 1,11). Los análisis de subgrupos mostraron efectos significativos similares del sildenafilo sobre la IP-UtA y la IP-UA; sin embargo, no se observó ningún efecto significativo tras el tratamiento con tadalafilo.	No
S-nitrosoglutathione reductase deficiency causes aberrant placental S-nitrosylation and preeclampsia. Kulandavelu S, et al.	2020 Estados Unidos	Ensayo clínico con animales.	Puntuación 8/9 Incluido	Medición de S-nitroglutatión reductasa y uso de ascorbato.	-	La falta de S- nitroglutation reductasa, se asocia con fenotipo de preeclampsia y retraso de crecimiento intrauterino. Las proteinas S-nitrosiladas elevan los residuos de S-nitroglutation reductasa en modelos murinos. El ascorbato revierte este efecto, excepto en el peso fetal.	No
EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. Spencer R, et al.	2017 Reino Unido. Alemania. España. Suecia	Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico	En desarrollo	Medición de marcadores bioquímicos que sean predictores de la muerte fetal o neonatal.	En desarrollo	En desarrollo	N/A

la eficacia de los fármacos con indicación para tratamiento de la restricción del crecimiento fetal.

Donantes de óxido nítrico

Puesto que la disfunción endotelial y la disrupción en la biodisponibilidad del óxido nítrico son los mayores contribuyentes de las manifestaciones maternas y fetales de las enfermedades isquémicas placentarias, la administración de precursores o donantes del óxido nítrico podría ser una solución lógica y plausible para tratarlas.[10] Desde hace más de 100 años está establecida la indicación de precursores del óxido nítrico como tratamiento de las enfermedades cardiovasculares; sin embargo, la evidencia de su participación en el tratamiento de la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal apenas está emergiendo. El primer reporte acerca de su indicación a mujeres con riesgo de preeclampsia se hizo en 1994.[11]

Muchos estudios han mostrado los efectos de los nitratos orgánicos en el embarazo: el trinitrato de glicerilo (nitroglicerina®), el dinitrato de isosorbide (Isordil®), y el tetranitrato de pentaeritritol (Petn®) son los tres nitratos orgánicos estudiados en el contexto de la preeclampsia. Esto porque relajan el músculo liso mediante la liberación del óxido nítrico, disminuyen la tensión arterial de la madre, el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia de las arterias uterinas; además, decrecen el índice de resistencia de la arteria umbilical, sin evidencia de efectos adversos en la frecuencia cardiaca fetal.[12,13]

El perfil de seguridad de estos fármacos está debidamente establecido en la población no embarazada. Los efectos secundarios observados con su indicación no suelen ser graves e incluyen: cefalea, enrojecimiento y mareos; en ocasiones pueden ser lo suficientemente graves como para afectar el cumplimiento del tratamiento, lo que provoca su interrupción.[14]

Se han publicado varios estudios, casi todos observacionales o de casos y controles y con muestras pequeñas. Algunos de ellos son ensayos controlados, con asignación aleatoria, que han sido más poderosos en mostrar cambios hemodinámicos maternos y fetales a corto plazo y que generan disminución de la morbilidad y mortalidad.[14,15,16] A pesar de esto, queda por determinar si la nitroglicerina ofrece alguna ventaja competitiva comparada con las opciones de tratamiento propuestas para la enfermedad isquémica placentaria.[14,17]

La principal desventaja de los precursores del óxido nítrico, sobre todo el de la nitroglicerina, es la tolerancia luego de la dosificación continua; por lo tanto, requieren periodos libres de nitratos. Una alternativa es el S-nitrosoglutatión que no genera tolerancia, disminuye la agregación plaquetaria e incrementa el glutatión antioxidante.[18] Un estudio en fase I, efectuado en pacientes con preeclampsia severa temprana, con 10 casos, de los que 8 se asociaban con restricción del crecimiento fetal, encontró que el S-nitrosoglutatión disminuyó, significativamente, la tensión arterial materna, la resistencia de las arterias uterinas sin afectar las mediciones del Doppler fetal.[19] En un estudio con límite de dosis (incremento gradual de la dosis hasta llegar a 100 µg/min, mientras se mantenía la tensión arterial en ≥ 140-90 mmHg) llevado a cabo en seis mujeres con preeclampsia temprana y severa, evidenció que el S-nitrosoglutatión puede disminuir el tono de los vasos pequeños, la activación plaquetaria y la proteinuria a dosis que no reducen, significativamente, la tensión arterial de la madre.[20]

Hace poco se describió la indicación de donantes de óxido nítrico en relación con el aumento del EGFL7 (*Epidermal Growth Factor-Like Domain 7*), que es un factor endotelial secretado y expresado por las células endoteliales y trofoblásticas con participación en el desarrollo placentario adecuado.[21] En un estudio piloto

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7106

se demostró que el tratamiento con donantes de óxido nítrico a mujeres embarazadas con parámetros hemodinámicos anormales y restricción del crecimiento fetal, mejora el desenlace clínico de la madre, el feto y el neonato y que la regulación ascendente de EGFL7, dependiente del óxido nítrico, puede gobernar la activación de dos vías, NOTCH y MAPK.[21] Sin embargo, la cantidad limitada de pacientes inscritas, junto con la imposibilidad de comparar el efecto del tratamiento con óxido nítrico con un placebo, indica claramente la necesidad de ampliar el estudio a una cohorte más amplia.[21]

En la actualidad se requieren estudios con muestras más amplias para determinar si los precursores del óxido nítrico pueden producir diferencias clínicamente significativas en los desenlaces de las patologías asociadas con pobre placentación.

Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

El citrato de sildenafilo es un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa que produce efectos vasodilatadores mediante la prevención de la ruptura del óxido nítrico.[22] La evidencia inicial, que apoyaba su indicación como posible tratamiento para la pobre placentación provino de estudios miográficos *in vitro*. Los vasos miometriales de las mujeres con preeclampsia exhiben, significativamente, menos relajación que los controles sanos, pero esa relajación aumenta después de la exposición al citrato de sildenafilo, hallazgos que fueron replicados en vasos miometriales de embarazos afectados con restricción del crecimiento fetal y preeclampsia.[23]

Por desgracia, los desenlaces de un estudio con asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo efectuado en 35 mujeres con diagnóstico de preeclampsia temprana fueron decepcionantes. El sildenafilo fue bien tolerado, sin incrementos en los eventos adversos maternos o fetales con respecto al placebo, pero no incrementó el periodo de latencia al momento del parto, quizá porque el proceso patológico al momento de iniciar el tratamiento estaba avanzado.[24] Además, un subanálisis de los desenlaces con diseño de escalamiento de dosis mostró que cerca de la mitad de esas mujeres recibieron solo la dosis más baja de 20 mg 3 veces al día.[24]

El metanálisis de Chen y colaboradores (2016) incluyó dos estudios que compararon el citrato de sildenafilo con el placebo o la no intervención.[25] El primero fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en 59 mujeres embarazadas (30 a placebo y 29 a tratamiento) con restricción del crecimiento fetal documentado entre las 24 a 37 semanas de gestación, en el que se evaluó el efecto de una dosis única de citrato de sildenafilo (50 mg por vía oral) en la circulación útero- placentaria mediante ultrasonido Doppler en las arterias umbilical y cerebral media. El grupo del sildenafilo mostró una disminución significativa de la relación sístole-diástole (0.60 [DE 0.40] [IC95%: 0.37-0.84], p = 0.000), e índice de pulsatilidad (0.12 [DE 0.15] [IC95%: 0.02-0.22], p = 0.019) de la arteria umbilical y un incremento significativo en el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media (0.51 [DE 0.60] [IC95%: 0.16-0.85], p = 0.008). Esos autores concluyeron que los cambios observados en el Doppler mostraron que con el sildenafilo hubo una disminución de la resistencia en el lecho vascular placentario; por lo tanto, podría ser una potencial estrategia terapéutica en los embarazos complicados con restricción del crecimiento fetal.[26] El segundo estudio, fue un análisis comparativo, no aleatorizado, realizado en 10 mujeres con restricción del crecimiento fetal temprano, quienes recibieron 25 mg por vía oral de sildenafilo 3 veces al día hasta el parto, comparadas con 17 mujeres que no recibieron ningún tratamiento; el grupo del tratamiento mostró un incremento significativo en la velocidad del crecimiento de la circunferencia

abdominal de 90% en comparación con 41% (OR: 12.9; IC95%: 1.3-126).[27] A pesar de que los dos estudios mostraron desenlaces positivos, el análisis más extenso del efecto del sildenafilo en la restricción del crecimiento fetal no fue posible, porque la cantidad de participantes incluidas en los dos estudios fue insuficiente.[25]

Los efectos del sildenafilo en la restricción temprana del crecimiento fetal se analizaron en el estudio STRIDER, que se inició en el Reino Unido y se publicó en 2018, que se desarrolló como un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en 19 unidades de Medicina Materno Fetal. Incluyeron mujeres entre las 22.0 y 29.6 semanas de embarazo, que cursaban con una restricción del crecimiento fetal grave, de inicio temprano (combinación de peso fetal estimado o circunferencia abdominal por debajo del décimo percentil y flujo sanguíneo al final de la diástole ausente o invertido en la arteria umbilical). Las pacientes se asignaron, al azar, para recibir 25 mg de sildenafilo oral tres veces al día o placebo, con un seguimiento hasta las 32.0 semanas o la finalización del embarazo. Los autores no encontraron diferencias en el desenlace primario entre sildenafilo y placebo, que fue la mediana del intervalo entre la aleatorización y el parto (17 días comparados 18 días, p = 0.23). Tampoco hubo diferencias en la cantidad de nacidos vivos (RR 1-06; IC95%: 0-84 a 1-33; p = 0.62), muertes fetales (RR 0-89, IC95%: 0-54 a 1-45; p = 0.64), muertes neonatales (RR 1-33; IC95%: 0-54 a 3-28; p = 0.53) y el peso al nacer (-14g, -100 a 126; p = 0.81).[6] También se llevaron a cabo otros estudios clínicos aleatorizados planteados y apoyados por el consorcio STRIDER, con el fin de ampliar el reclutamiento en virtud que se trata de una condición de baja prevalencia.[25,28] Los desenlaces del ensayo holandés (2020) dejaron ver una potencial señal de daño relacionado con el aumento de la incidencia de hipertensión pulmonar persistente en los neonatos tratados en comparación con el placebo (18.8 comparado con 5.1%; RR 3.67; IC95%: 1.28-10.51; p = 0.008), con una tendencia no significativa hacia el incremento de la mortalidad neonatal, lo que hizo detener el ensayo; además, sin poder demostrar un efecto benéfico significativo del desenlace primario, un compuesto de mortalidad y morbilidad neonatal mayor al momento del egreso hospitalario del neonato.[28]

En cuanto a la indicación del tadalafilo, el estudio TADAFER -II (*Tadalafil for Fetus with Early-onset growth Restriction*), un ensayo de fase II controlado, aleatorizado, multicéntrico, llevado a cabo en 21 centros médicos de Japón, asignó al azar a 89 mujeres embarazadas y con restricción del crecimiento fetal a recibir tratamiento convencional (según las guías de tratamiento japonesas) para compararlo con tadalafilo a dosis de 20 mg diarios. Ese estudio se detuvo por los resultados negativos reportados; sin embargo, los casos reclutados dejaron ver que el grupo de tratamiento no tenía diferencias significativas con el tratamiento convencional en el incremento de la velocidad de crecimiento en los casos de restricción del crecimiento fetal; aun así, logró prolongar el periodo de latencia del embarazo como desenlace secundario (nacimientos antes de las 32 semanas: 36.8 ± 26.8 días comparados con 52.4 ± 28.9 días, p = 0.03). Los autores justificaron la realización de más estudios para evaluar la eficacia del tadalafilo en el tratamiento de la restricción del crecimiento fetal de inicio temprano.[29]

En Japón, además, llevaron a cabo un estudio comparativo retrospectivo, en 11 mujeres embarazadas, con restricción del crecimiento fetal temprano, quienes recibieron por protocolo una dosis de 20 mg al día, por vía oral, de tadalafilo durante todo el embarazo, en comparación con 14 mujeres tratadas con el protocolo convencional vigente. Encontraron que tanto el peso al nacer, como la velocidad de crecimiento fetal

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7106

desde el ingreso al estudio hasta el parto fueron significativamente mayores en el grupo del tadalafilo. La tasa de cesárea fue, aproximadamente, dos veces mayor en el grupo del tratamiento convencional. Un dato para resaltar es que en siete pacientes la indicación de la cesárea fue por un estado fetal insatisfactorio, mientras que no se registró ningún caso en el grupo de tadalafilo ($p < 0.05$). Los autores concluyen que el tadalafilo puede mejorar el desenlace perinatal en caso de restricción del crecimiento fetal temprano, mediante la modulación del crecimiento fetal, además de mantener o mejorar el bienestar del feto.[30]

Terapia génica a la madre con factor de crecimiento endotelial vascular

Un enfoque alternativo para tratar la pobre placentación es aumentar las concentraciones de factor de crecimiento endotelial vascular en las arterias uterinas de la madre, con esto mejora la vasodilatación local y la angiogénesis. Esto puede conseguirse con un vector de terapia génica adenoviral (Ad), inyectado en las arterias uterinas o aplicado al exterior de los vasos, lo que produce una expresión a corto plazo del factor de crecimiento endotelial vascular.[31]

Los estudios en especies animales grandes y pequeñas han confirmado la eficacia de este enfoque para mejorar el crecimiento fetal en los casos de restricción del crecimiento. En los embarazos normales en ovejas, la inyección de factor de crecimiento endotelial vascular comparada con controles, incrementó el volumen del flujo sanguíneo en la arteria uterina en los siete días posteriores a la inyección.[31] La expresión del factor de crecimiento endotelial vascular en la vena adventicia perivascular de los vasos tratados se asoció con una respuesta contráctil reducida de la arteria uterina, mayor respuesta de relajación de la arteria uterina y expresión aumentada de eNOS, NOS inducible y receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular.[15] A largo plazo, este aumento en el flujo persistió por lo menos cuatro semanas o, incluso, hasta el final de la gestación.[32] Es importante destacar que no hubo evidencia de propagación o expresión del vector en los tejidos fetales y ningún efecto del vector en las medidas hemodinámicas maternas o fetales.[32]

Así mismo, otro estudio en ovejas con fetos con restricción del crecimiento, a quienes se les administró factor de crecimiento endotelial vascular tuvieron una velocidad de crecimiento fetal significativamente mayor 3 a 4 semanas después de la inyección. Además, en la necropsia hubo significativamente menos fetos con restricción del crecimiento fetal asignados al grupo que recibió la intervención.[33] Los desenlaces del tratamiento en los embarazos de conejillos de indias con restricción del crecimiento fetal sugieren una mejora similar en la velocidad de crecimiento fetal como la observada en otros animales.[32]

En el contexto clínico, el suministro de vectores-factor de crecimiento endotelial vascular en las arterias uterinas podría lograrse mediante radiología intervencionista, que es apoyada por el Royal College of Obstetricians and Gynecologists como medida profiláctica antes del parto de mujeres con alto riesgo de hemorragia postparto. Si bien esto es más invasivo que la administración de una medicación oral, tiene la ventaja potencial de dirigir los cambios vasoactivos a la circulación uteroplacentaria materna.[34] El proyecto EVERREST (*doEs Vascular endothelial growth factor gene therapy safEly impRove outcome in seveRe Early-onset fetal growth reSTriction),* que comenzó en 2013, tiene como objetivo desarrollar un ensayo clínico de fase I-IIa de 6 años de duración, para evaluar la seguridad y la eficacia de la terapia génica con factor de crecimiento endotelial vascular en la arteria uterina materna para los casos de

restricción del crecimiento fetal severa de aparición temprana. El proyecto que es financiado por la Unión Europea, con participación de un consorcio multinacional y multidisciplinario (expertos en bioética, medicina fetal, terapia fetal, obstetricia y neonatología) se encuentra aún en recolección de datos y se esperan sus resultados hacia el año 2022 (NCT02097667).[35]

Estatinas

La pravastatina es un inhibidor competitivo de la 3- hidroximetilglutaril coenzima A, familia de las estatinas, mejor conocidas por su efecto cardioprotector que modifica los lípidos; sin embargo, éstas también tienen un efecto antiinflamatorio, antioxidante y pueden benéficamente modificar las vías de la pobre placentación.[36, 37] En modelos murinos se generó un fenotipo similar a la preeclampsia, con incremento de la reactividad vascular, con consiguiente administración de pravastatina oral a la madre (5 mg/kg/día), entre los días 9 a 18 de la gestación, lo que redujo las concentraciones alteradas de sFlt-1 y disminuyó la contractilidad vascular.[38] De manera similar, en ratas con reducción de la presión de perfusión útero-placentaria, la administración de la pravastatina intraperitoneal disminuyó la hipertensión materna y resultó en disminución del sFlt-1, incrementó el factor de crecimiento endotelial vascular libre y el peso fetal, con desenlaces comparables con los controles de embarazos normales.[15,39]

Al inicio existían serias preocupaciones acerca de la posible teratogenicidad con las estatinas. En 2011 la FDA las consideró medicamentos categoría "X" en el embarazo.[16] Estas hipótesis no han sido apoyadas por los estudios más recientes, que no encontraron un incremento en la tasa de las anomalías congénitas con su administración durante el embarazo.[40] La pravastatina es la estatina más hidrosoluble, lo que podría limitar la transferencia placentaria, pero algún porcentaje de paso transplacentario ocurre. Debido a que las estatinas incrementan la biodisponibilidad del óxido nítrico, esto podría interferir en la redistribución preferencial del gasto cardiaco al cerebro del feto, fenómeno que es visto en la pobre placentación. Para responder esta pregunta, se estudió el efecto de la administración intravenosa de pravastatina en ovejas, antes y después de 24 horas, de un estado de hipoxia materna aguda diseñada de 30 minutos de duración. Si bien la administración de la pravastatina redujo los índices del metabolismo anaeróbico, lo que podría ser benéfico, también disminuyó la respuesta vasoconstrictora a la hipoxia aguda, lo que puede ser por demás perjudicial para el feto. Esto sugiere que hasta que haya más evidencia disponible, las estatinas deben indicarse con precaución en el embarazo, sobre todo cuando la pobre placentación es evidente.[41]

Por lo que se refiere a los estudios clínicos, en 2020 Stam publicó uno que tuvo como objetivo evaluar el efecto de la pravastatina en las concentraciones circulantes de sFlt-1 en mujeres con preeclampsia; sin embargo, sus resultados no mostraron diferencias significativas en estas concentraciones séricas tomadas hasta el día 14 desde la administración del medicamento (IC95%: −1175 - 592; p = 0.5), tampoco aumentó de manera significativa el tiempo medio desde la asignación al azar hasta el nacimiento.[42]

En 2021 Jurisic y su grupo efectuaron un estudio piloto, de control no aleatorizado, con el objetivo de analizar el efecto de la pravastatina asociada con L-arginina (PRAV+L) para mejorar la hemodinámica uteroplacentaria y prevenir adversidades en la madre y el feto. En el ensayo participaron mujeres con estudios Doppler anormales. Se evaluaron 15 pacientes; a 10 se les dieron 40 mg al día de pravastatina y 1.5 g de L-arginina también al día; cinco pacientes fueron el control. Estos autores encontraron en el grupo PRAV+L comparado con el control mejoría en

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7106

la hemodinámica uteroplacentaria, aumento del crecimiento fetal y reducción de la aparición de preeclampsia de inicio temprano.[43]

Aspirina

El papel del tratamiento con bajas dosis de aspirina se ha evaluado en múltiples estudios, como una alternativa farmacológica para la prevención de la restricción del crecimiento fetal, sobre todo en mujeres con alto riesgo de preeclampsia o de síndrome antifosfolipídico.[44] La mayor parte de los estudios reporta el efecto preventivo de la aspirina, pero no siempre de su papel en el tratamiento cuando ya se ha iniciado la restricción del crecimiento fetal. Esta posibilidad se valoró en el decenio de 1990 en un estudio doble ciego que se efectuó en 51 pacientes que se asignaron al azar a recibir 100 mg de aspirina comparados con placebo. La media de semanas para ingreso al estudio fueron 32; sin embargo, los resultados no mostraron diferencias significativas en el peso al nacer, ni en las medidas de la circunferencia cefálica, abdominal, torácica o grosor de la piel.[45]

Omega 3

Los ácidos grasos omega-3 (EPA: ácido eicopentanoico, DHA: ácido docosahexanoico y ácido linoleico) son antioxidantes y de suma importancia para el desarrollo y crecimiento normal. Se obtienen del pescado, algunas algas, plantas y el aceite de nuez.[44] Alí y colaboradores (2017) evaluaron, mediante un estudio controlado y con asignación al azar, el efecto de esos ácidos en el peso al nacer y el flujo sanguíneo del feto y de la madre en casos de restricción del crecimiento fetal asimétrico. La cohorte se integró con 68 mujeres, con 34 pacientes en cada grupo (Grupo I solo ASA: 81 mg/día, Grupo II: ASA: 81 mg/día + ácidos omegas: 1.000 mg/día; por seis semanas). Encontraron una diferencia significativa del peso del feto estimado por ecografía a las 6 semanas de tratamiento a favor del grupo II (2.207 ±12 g en comparación con 1.915 ± 20 g; $p < 0.00$), también encontraron una diferencia no significativa en el porcentaje de ingresos a cuidados intensivos neonatales para el grupo II. El Doppler de las arterias uterinas y de la arteria umbilical evidenció un incremento significativo del flujo materno y fetal, respectivamente, en el grupo II.[44]

Heparina de bajo peso molecular

La heparina de bajo peso molecular tiene propiedades anticoagulantes porque potencia la actividad de la antitrombina y moviliza el factor de inhibición tisular hacia la circulación. Además, promueve la proliferación de los trofoblastos, disminuye la apoptosis, actúa como factor de crecimiento indirecto y disminuye la inflamación a través del efecto anticomplemento, razón por la que se ha propuesto en el escenario de la disfunción endotelial asociada con el embarazo.[46] Con su indicación se ha reportado un aumento significativo de algunas proteínas importantes para el desarrollo y la angiogénesis placentaria, como la leptina, la angiopoyetina-2, el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-3, la angiostatina, la metaloproteasa tisular inhibidora de la matriz-1 y el factor de necrosis tumoral-α.[47]

Su función en el tratamiento de la restricción del crecimiento fetal se trató en el metanálisis llevado a cabo por Mazarico y colaboradores, que tuvo como objetivo establecer si la heparina de bajo peso molecular mejoraba el desenlace neonatal de los fetos con sospecha de insuficiencia placentaria. Se demostró que hubo relación entre la indicación de este medicamento con un peso al nacer significativamente mayor (IC95%: 236-494; $p < 0.001$) y un aumento en las semanas de gestación al nacer (IC95%: 0.354-1.258; $p < 0.001$). Sin embargo, no hubo diferencias relevantes en las puntuaciones de APGAR, el ingreso a cuidados intensivos neonatales, la mor-

talidad o la morbilidad neonatales compuesta. Por eso concluyeron que en las mujeres con alta sospecha de insuficiencia placentaria, la heparina de bajo peso molecular podría aumentar el crecimiento fetal y prolongar el embarazo, sin evidenciar un efecto benéfico en la reducción de los desenlaces adversos en el neonato.[47]

También se emprendió un ensayo clínico, con asignación al azar, de grupos paralelos por parte de Rasheedy y sus coautores que se encargó de comparar el efecto del citrato de sildenafilo (a dosis de 25 mg cada 8 horas) y de la heparina de bajo peso molecular en el peso del neonato y el flujo sanguíneo fetoplacentario en embarazos con restricción del crecimiento fetal. Se llevó a cabo en un hospital universitario de Egipto, en el que participaron 100 mujeres embarazadas con restricción del crecimiento fetal. Los desenlaces demostraron que el peso al nacer en el grupo de heparina de bajo peso molecular fue mayor que en el grupo de sildenafilo ($p < 0.000$), con un tiempo más largo desde la asignación al azar hasta el parto. Además, el grupo de heparina de bajo peso molecular tuvo una mejora estadísticamente significativa en los parámetros del Doppler fetoplacentario en comparación con el grupo tratado con sildenafilo.[48]

En la actualidad está en marcha el estudio TRACIP (*Treatment of early intrauterine growth restriction with low molecular weight heparin*) que se plantea como un ensayo clínico, con asignación al azar, multicéntrico, triple ciego y de brazos paralelos, llevado a cabo por Mazarico y su grupo, con el objetivo de demostrar la eficacia de la heparina de bajo peso molecular en la prolongación de la gestación en embarazos con restricción del crecimiento fetal de inicio temprano.[49]

Plasmaféresis e intercambio plasmático

Al igual que muchas de las manifestaciones maternas de la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal son originadas por mediadores solubles; la remoción de estos factores se está investigando, como un tratamiento potencial para los trastornos derivados de la isquemia placentaria. En un estudio de 1994, el intercambio plasmático, que no es específico ni selectivo, no produjo ningún beneficio en la preeclampsia de inicio temprano. En cambio, se asoció con un empeoramiento inicial de la hipertensión, gran volumen ascítico, edema pulmonar, derrames pleurales y la necesidad de parto en todos los casos a las 48 horas de la intervención.[50] Los estudios posteriores que utilizaron enfoques más selectivos demostraron los beneficios potenciales. La precipitación extracorporal de LDL mediada por heparina de bajo peso molecular (HELP) elimina una serie de moléculas que incluyen: lípidos proaterogénicos, endotelina-1, factor de necrosis tumoral alfa, homocisteína y fibrinógeno. En un estudio piloto de pacientes con preeclampsia de inicio temprano, en nueve de ellas esta técnica se relacionó con disminución de la presión arterial, proteinuria y edema, con un intervalo promedio hasta el parto de 17.7 días.[51] Posteriormente, en cinco mujeres con preeclampsia de muy temprana aparición se descubrió que la aféresis con columnas de sulfato dextrano eliminaba el sFlt-1 circulante de una forma dosis-dependiente, sin evidenciar eventos adversos en la madre ni en el feto. El embarazo se prolongó durante 15 y 19 días en las pacientes tratadas con dos aféresis y en 23 días en una mujer tratada en cuatro oportunidades. En todos los casos se evidenció crecimiento fetal. Aún no está claro cómo los fetos con restricción del crecimiento fetal podrían haber reaccionado; desde luego, hacen falta más estudios con criterios de resultados a largo plazo.[52]

DISCUSIÓN

La restricción del crecimiento fetal, que es la incapacidad del feto para alcanzar su potencial de crecimiento genéticamente determinado,[1]

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7106

tiene una mortalidad perinatal del 30% y asociación con alta morbilidad perinatal a corto y largo plazos. [2] El tratamiento de los casos con restricción del crecimiento fetal se basa en el seguimiento y vigilancia hemodinámica del feto, como el estándar de cuidado enseguida de su diagnóstico, con el fin de determinar el mejor momento para finalizar el embarazo. Ante la falta de un tratamiento médico específico, se están investigando otros tratamientos, al parecer prometedores.[2] En este artículo se hace un recorrido histórico por la evidencia de las diferentes estrategias propuestas para tratar la restricción del crecimiento del feto.

Entre los tratamientos médicos descritos para casos de restricción del crecimiento fetal, con respecto a los donadores de óxido nítrico, estatinas y aspirina asociados con omega 3, puede observarse que en esta revisión que los desenlaces de los estudios analizados no son consistentes con los desenlaces asociados con la velocidad de crecimiento fetal o, bien, tienen una limitación en relación con el tamaño de la muestra para determinar adecuadamente su validez. Por lo que se refiere a los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, el sildenafilo no se ha asociado con aumento de la velocidad de crecimiento fetal; por el contrario, se encienden las alarmas con su indicación por el aumento de los casos de hipertensión pulmonar fetal y mortalidad perinatal. El tadalafilo ha demostrado desenlaces favorecedores en el incremento de la velocidad de crecimiento, sin preocupaciones evidentes acerca de su seguridad. Se esperan estudios con mayor tamaño de muestra que permitan emitir recomendaciones claras con respecto a su indicación. Así mismo, los resultados más recientes son prometedores con la indicación de la heparina de bajo peso molecular en este escenario, con aumento del flujo uteroplacentario y peso al nacer. Sin embargo, se está a la espera de estudios, como el TRACIP, que logren reproducir estos desenlaces favorables para emitir recomendaciones al respecto. Los tratamientos más invasivos, como la inyección del factor de crecimiento endotelial vascular, han conseguido desenlaces favorables en estudios animales y se está a la espera de los resultados del estudio EVERREST, para definir la aceptabilidad y la viabilidad en modelos humanos. El tratamiento con plasmaféresis, con la que los estudios iniciales indican una respuesta adecuada de los fetos y disminución de las concentraciones maternas de sFlt-1, con un efecto secundario en el crecimiento fetal, requiere más estudios para determinar su verdadera trascendencia en casos seleccionados.

En concordancia con lo encontrado en esta revisión, la publicación de Nawathe y colaboradores expone desenlaces prometedores con los donadores de óxido nítrico y estatinas. Sin embargo, son necesarios más estudios con alta calidad metodológica y mayor tamaño de muestra para alcanzar resultados que permitan emitir recomendaciones claras.[53] La revisión de Groom y colaboradores plantea la posibilidad de la indicación de estatinas, heparina de bajo peso molecular y donadores de óxido nítrico, basados en estudios preclínicos y su plausibilidad biológica.[46] Al contrario de lo aquí encontrado, en la revisión sistemática y metanálisis de Hessami y su grupo, que tuvo como objetivo la evaluación del efecto de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 en embarazos complicados con restricción del crecimiento fetal, incluyó 7 estudios (6 con sildenafilo y 1 con tadalafilo) y el desenlace fue una disminución significativa del índice de pulsatilidad de arterias uterinas (IC95%: -0.46,-0.11) y arteria umbilical (IC95%: -0.13, -0.01) con el sildenafilo, pero no para el tadalafilo. Se concluye que es posible alcanzar la mejoría del flujo uteroplacentario con el primero, sin reportar mayores preocupaciones en relación con su seguridad.[54]

Entre las fortalezas de este estudio está el recorrido basado en la evidencia reciente de las

estrategias terapéuticas estudiadas en situaciones de restricción del crecimiento fetal. Es importante entender que quizá la generación de recomendaciones basadas en la pregunta de investigación planteada requiere de análisis fundamentados en revisiones sistemáticas y metanálisis.

CONCLUSIONES

La comunidad obstétrica mundial tiene puesta su esperanza en los nuevos medicamentos y protocolos de atención para fetos con restricción del crecimiento. Además, se tienen altas expectativas que requerirán demostrar un desempeño estadísticamente competente con los desenlaces de los ensayos clínicos, con asignación al azar, doble ciego y controlados con placebo, que en la actualidad se están desarrollando en el mundo, que no solo revelen cambios hemodinámicos maternos o fetales a corto plazo, sino que la evidencia científica sea lo suficientemente contundente para recomendar su indicación, puesto que permitirán tener una repercusión importante en la salud de la madre y el neonato.

REFERENCIAS

1. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2018; 218 (2S): S745-S61. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577
2. Nardozza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marcal VM, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. Arch Gynecol Obstet 2017; 295 (5): 1061-77. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9
3. Molina Giraldo S, Correa Mendoza DM, Rojas Arias JL, Acuña Osorio E. Orígenes fetales de la patología del adulto: la restricción del crecimiento intrauterino como factor de riesgo. Revista chilena de obstetricia y ginecología 2014; 79 (6): 546-53.
4. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017; 38: 48-58. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006
5. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Gardener G, Unterscheider J, et al. STRIDER NZAus: a multicentre randomised controlled trial of sildenafil therapy in early-onset fetal growth restriction. BJOG 2019; 126 (8): 997-1006. doi: 10.1111/1471-0528.15658
6. Sharp A, Cornforth C, Jackson R, Harrold J, Turner MA, Kenny LC, et al. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet Child Adolesc Health 2018; 2 (2): 93-102. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30173-6
7. Nicolaides KH, Campbell S, Bradley RJ, Bilardo CM, Soothill PW, Gibb D. Maternal oxygen therapy for intrauterine growth retardation. Lancet 1987; 1 (8539): 942-5. doi: 10.1016/s0140-6736(87)90292-3
8. Harding JE, Bauer MK, Kimble RM. Antenatal therapy for intrauterine growth retardation. Acta Paediatr Suppl 1997; 423: 196-200. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb18414.x
9. Parraguez VH, Mamani S, Cofre E, Castellaro G, Urquieta B, de los Reyes M, et al. Disturbances in maternal steroidogenesis and appearance of intrauterine growth retardation at high-altitude environments are established from early pregnancy. Effects of treatment with antioxidant vitamins. PLoS One 2015; 10 (11): e0140902. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140902
10. Qi L, Jiang J, Zhang J, Zhang L, Wang T. Maternal curcumin supplementation ameliorates placental function and fetal growth in mice with intrauterine growth retardation dagger. Biol Reprod 2020; 102 (5): 1090-101. doi: 10.1093/biolre/ioaa005
11. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1994; 171 (4): 944-8. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70064-8
12. Abdel Razik M, El-Berry S, Abosereah M, Edris Y, Sharafeldeen A. Prophylactic treatment for preeclampsia in high-risk teenage primigravidae with nitric oxide donors: a pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 29 (16): 2617-20. doi: 10.3109/14767058.2015.1094793
13. Groten T, Fitzgerald J, Lehmann T, Schneider U, Kahler C, Schleussner E. OS_{013}. Reduction of preeclampsia related complications with the NO-donor penterythriltetranitrat (petn) in risk pregnancies. A prospective randomized double-blind placebo pilot study. Pregnancy Hypertens 2012; 2 (3): 181. doi: 10.1016/j.preghy.2012.04.014
14. Johal T, Lees CC, Everett TR, Wilkinson IB. The nitric oxide pathway and possible therapeutic options in pre-eclampsia. Br J Clin Pharmacol 2014; 78 (2): 244-57. doi: 10.1111/bcp.12301
15. Spencer RN, Carr DJ, David AL. Treatment of poor placentation and the prevention of associated adverse outcomes - what does the future hold? Prenatal Diagnosis. 2014; 34 (7): 677-84. doi: 10.1002/pd.4401
16. McGee M, Bainbridge S, Fontaine-Bisson B. A crucial role for maternal dietary methyl donor intake in epigenetic programming and fetal growth outcomes. Nutr Rev 2018; 76 (6): 469-78. doi: 10.1093/nutrit/nuy006
17. Sanad ZF, El-lakwa HE, Mahmoud HS, Nofal AZ, Muhammad MAE-H. Effect of transdermal nitroglycerin compared with sildenafil citrate on Doppler indices in intrauterine growth restriction. Menoufia Medical Journal 2019; 32 (4): 1343. doi: 10.4103/mmj.mmj_211_18

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7106

18. Kulandavelu S, Dulce RA, Murray CI, Bellio MA, Fritsch J, Kanashiro-Takeuchi R, et al. S-nitrosoglutathione reductase deficiency causes aberrant placental S-nitrosylation and preeclampsia. bioRxiv 2021. https://doi.org/10.1101/2020.07.01.183012
19. Lees C, Langford E, Brown AS, de Belder A, Pickles A, Martin JF, et al. The effects of S-nitrosoglutathione on platelet activation, hypertension, and uterine and fetal Doppler in severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1996; 88 (1): 14-9. doi: 10.1016/0029-7844(96)00070-1
20. Everett TR, Wilkinson IB, Mahendru AA, McEniery CM, Garner SF, Goodall AH, et al. S-Nitrosoglutathione improves haemodynamics in early-onset pre-eclampsia. Br J Clin Pharmacol 2014; 78 (3): 660-9. doi: 10.1111/bcp.12379
21. Massimiani M, Tiralongo GM, Salvi S, Fruci S, Lacconi V, La Civita F, et al. Treatment of pregnancies complicated by intrauterine growth restriction with nitric oxide donors increases placental expression of Epidermal Growth Factor-Like Domain 7 and improves fetal growth: A pilot study. Transl Res 2021; 228: 28-41. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.002
22. Inocencio IM, Polglase GR, Miller SL, Sehgal A, Sutherland A, Mihelakis J, et al. Effects of maternal sildenafil treatment on vascular function in growth-restricted fetal sheep. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2019; 39 (4): 731-40. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312366
23. Villanueva-Garcia D, Mota-Rojas D, Hernandez-Gonzalez R, Sanchez-Aparicio P, Alonso-Spilsbury M, Trujillo-Ortega ME, et al. A systematic review of experimental and clinical studies of sildenafil citrate for intrauterine growth restriction and pre-term labour. J Obstet Gynaecol 2007; 27 (3): 255-9. doi: 10.1080/01443610701194978
24. Samangaya RA, Wareing M, Skillern L, Baker PN. Phosphodiesterase inhibitor effect on small artery function in preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2011; 30 (2): 144-52. https://doi.org/10.3109/10641955.2010.484083
25. Chen J, Gong X, Chen P, Luo K, Zhang X. Effects of L-arginine and sildenafil citrate on intrauterine growth restriction fetuses: a meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth 2016; 16: 225. doi: 10.1186/s12884-016-1009-6
26. Dastjerdi MV, Hosseini S, Bayani L. Sildenafil citrate and uteroplacental perfusion in fetal growth restriction. J Res Med Sci 2012; 17 (7): 632-6. PMCID: PMC3685778
27. von Dadelszen P, Dwinnell S, Magee LA, Carleton BC, Gruslin A, Lee B, et al. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. BJOG 2011; 118 (5): 624-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02879.x
28. Pels A, Derks J, Elvan-Taspinar A, van Drongelen J, de Boer M, Duvekot H, et al. Maternal Sildenafil vs Placebo in Pregnant Women With Severe Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2020; 3 (6): e205323. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5323
29. Maki S, Tanaka H, Tsuji M, Furuhashi F, Magawa S, Kaneda MK, et al. Safety Evaluation of Tadalafil Treatment for Fetuses with Early-Onset Growth Restriction (TADAFER): Results from the Phase II Trial. J Clin Med 2019; 8 (6). doi: 10.3390/jcm8060856
30. Kubo M, Umekawa T, Maekawa Y, Tanaka H, Nii M, Murabayashi N, et al. Retrospective study of tadalafil for fetal growth restriction: Impact on maternal and perinatal outcomes. J Obstet Gynaecol Res 2017; 43 (2): 291-7. doi: 10.1111/jog.13218
31. David AL. Maternal uterine artery VEGF gene therapy for treatment of intrauterine growth restriction. Placenta 2017;59 Suppl 1:S44-S50. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.09.011
32. Mehta V, Abi-Nader KN, Peebles DM, Benjamin E, Wigley V, Torondel B, et al. Long-term increase in uterine blood flow is achieved by local overexpression of VGF-A(165) in the uterine arteries of pregnant sheep. Gene Ther 2012; 19 (9): 925-35. doi: 10.1038/gt.2011.158
33. Carr DJ, Wallace JM, Aitken RP, Milne JS, Mehta V, Martin JF, et al. Uteroplacental adenovirus vascular endothelial growth factor gene therapy increases fetal growth velocity in growth-restricted sheep pregnancies. Hum Gene Ther 2014; 25 (4): 375-84. doi: 10.1089/hum.2013.214
34. Dunk C, Ahmed A. Expression of VGF-C and activation of its receptors VGFR-2 and VGFR-3 in trophoblast. Histol Histopathol 2001; 16 (2): 359-75. doi: 10.14670/HH-16.359
35. Spencer R, Ambler G, Brodszki J, Diemert A, Figueras F, Gratacos E, et al. EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. BMC Pregnancy Childbirth 2017; 17 (1): 43.
36. Putra RA, Effendi JS, Permadi W, Bandiara R, Fauziah PN. Role of statin as inducer of Hmox-1 system in treatment of preeclampsia. Cellular and Molecular Biology. 2018; 64 (10): 1-4. PMID: 30084810
37. Kupferminc MJ, Kliger C, Rimon E, Asher-Landsberg J, Skornick-Rapaport A, Gamzu R, et al. Pravastatin is useful for prevention of recurrent severe placenta-mediated complications. A pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med 2021: 1-7. doi: 10.1080/14767058.2021.1940940
38. Costantine MM, Tamayo E, Lu F, Bytautiene E, Longo M, Hankins GDV, et al. Using pravastatin to improve the vascular reactivity in a mouse model of soluble fms-like tyrosine kinase-1-induced preeclampsia. Obstet Gynecol 2010; 116 (1): 114-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e10ebd
39. Bauer AJ, Banek CT, Needham K, Gillham H, Capoccia S, Regal JF, et al. Pravastatin attenuates hypertension, oxidative stress, and angiogenic imbalance in rat model of placental ischemia-induced hypertension. Hypertension 2013; 61 (5): 1103-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00226
40. Girardi G. Pravastatin to treat and prevent preeclampsia. Preclinical and clinical studies. J Reprod Immunol 2017; 124: 15-20. doi: 10.1016/j.jri.2017.09.009
41. Kane AD, Herrera EA, Hansell JA, Giussani DA. Statin treatment depresses the fetal defence to acute hypoxia via increasing nitric oxide bioavailability. J Physiol. 2012; 590 (2): 323-34. doi: 10.1113/jphysiol.2011.217968

42. Ahmed A, Williams DJ, Cheed V, Middleton LJ, Ahmad S, Wang K, et al. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. BJOG. 2020; 127 (4): 478-88. doi: 10.1111/1471-0528.16013
43. Jurisic A, Jurisic Z, Lefkou E, Girardi G. Pravastatin plus L-arginine prevents adverse pregnancy outcomes in women with uteroplacental vascular dysfunction. Vascul Pharmacol. 2021; 137: 106824. doi: 10.1016/j.vph.2020.106824
44. Ali MK, Amin ME, Amin AF, Abd El Aal DEM. Evaluation of the effectiveness of low-dose aspirin and omega 3 in treatment of asymmetrically intrauterine growth restriction: A randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 210: 231-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.002
45. Newnham JP, Godfrey M, Walters BJ, Phillips J, Evans SF. Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1995; 35 (4): 370-4. doi: 10.1111/j.1479-828x.1995.tb02144.x
46. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2018; 218 (2S): S829-S40. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.565
47. Mazarico E, Molinet-Coll C, Martinez-Portilla RJ, Figueras F. Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020; 99 (2): 167-74. doi: 10.1111/aogs.13730
48. Rasheedy R, El Bishry G, Tarek R. Maternal low molecular weight heparin versus sildenafil citrate for fetal growth restriction: a randomized, parallel groups, open-label clinical trial. J Perinatol. 2020;40(5):715-23. doi: 10.1038/s41372-019-0544-1
49. Mazarico E, Peguero A, Camprubi M, Rovira C, Gomez Roig MD, Oros D, et al. Study protocol for a randomised controlled trial: treatment of early intrauterine growth restriction with low molecular weight heparin (TRACIP). BMJ Open 2018; 8 (10): e020501. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020501
50. Martin JN, Jr., Perry KG, Jr., Roberts WE, Norman PF, Files JC, Blake PG, et al. Plasma exchange for preeclampsia: II. Unsuccessful antepartum utilization for severe preeclampsia with or without HELLP syndrome. J Clin Apher 1994; 9 (3): 155-61. https://doi.org/10.1002/jca.2920090302
51. Wang Y, Walli AK, Schulze A, Blessing F, Fraunberger P, Thaler C, et al. Heparin-mediated extracorporeal low density lipoprotein precipitation as a possible therapeutic approach in preeclampsia. Transfus Apher Sci 2006; 35 (2): 103-10. doi: 10.1016/j.transci.2006.05.010
52. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. Circulation 2011; 124 (8): 940-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034793
53. Nawathe A, David AL. Prophylaxis and treatment of foetal growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 49: 66-78. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.007
54. Hessami K, Cozzolino M, Shamshirsaz AA. The effect of phosphodiesterase-5 inhibitors on uteroplacental and fetal cerebral perfusion in pregnancies with fetal growth restriction: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021; 267: 129-36. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.10.032

https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7106