

## Revista de Revistas

## Estudio clínico randomizado del efecto de la suplementación alimenticia durante el embarazo con L-arginina y vitaminas antioxidantes en pre-eclampsia en población de alto riesgo

Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, Godines M, Parry S, Macones G, Strauss JF. *BMJ* 2011;19:342:d2901

Análisis crítico: Cristián González C.<sup>1</sup>, Claudio Vera P-G.<sup>1,2,3</sup>, Jorge Carvajal C. PhD<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> División de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup> Unidad de Medicina Basada en Evidencia, <sup>3</sup> Unidad de Medicina Materno-Fetal. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

### RESUMEN (1)

**Objetivos:** Poner a prueba la hipótesis de que una deficiencia relativa de L-arginina, el sustrato para la síntesis del gas vasodilatador óxido nítrico, puede estar asociado con el desarrollo de pre-eclampsia en una población de alto riesgo. **Diseño:** Estudio clínico randomizado, con ciego y placebo. **Lugar:** Hospital público terciario en Ciudad de México. **Participantes:** Mujeres embarazadas con historia previa de pre-eclampsia, o historia de pre-eclampsia en un pariente de primer grado, y las que estén en aumento de riesgo de recurrencia de la enfermedad, serán estudiadas desde las 14-32 semanas y seguidas hasta el parto. **Intervención:** Suplementación durante el embarazo con alimento médico-barras energéticas que contengan L-arginina más vitaminas antioxidantes, vitaminas antioxidantes sola, o placebo. **Resultado principal:** Desarrollo de pre-eclampsia/eclampsia. **Resultados:** 222 mujeres fueron ingresadas al grupo placebo, 228 recibieron L-arginina más vitaminas antioxidantes, y 222 recibieron solo vitaminas antioxidantes. Las mujeres tuvieron 4-8 visitas prenatales mientras recibían las barras alimenticias. La incidencia de pre-eclampsia fue reducida significativamente  $\chi^2=19,41$ ;  $p<0,001$ ) en mujeres randomizadas a L-arginina más vitaminas antioxidantes comparadas con placebo [reducción de riesgo absoluto (RRA) 0,17(95%IC 0,12-

0,21)]. Las vitaminas antioxidantes solas mostraron un beneficio observado, pero su efecto no fue estadísticamente significativo comparado con placebo [ $\chi^2=3,76$ ;  $p=0,052$ ; RRA 0,07(95%IC 0,005-0,15)]. La L-arginina más las vitaminas antioxidantes comparadas con las vitaminas solas resultaron en un efecto significativo [ $p=0,004$ ; RRA 0,09(95%IC 0,05-0,14)]. **Conclusiones:** La suplementación durante el embarazo con alimentos médicos que contienen L-arginina y vitaminas antioxidantes reducen la incidencia de pre-eclampsia en una población de alto riesgo de esta condición. Las vitaminas antioxidantes solas no tuvieron efecto protector para la prevención de pre-eclampsia. La suplementación con L-arginina más antioxidantes necesitan ser evaluadas en población de bajo riesgo para determinar la generalidad del efecto protector, y las contribuciones relativas de la L-arginina y vitaminas antioxidantes para los efectos observados del tratamiento combinado necesita ser determinado.

### ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

#### A. Relevancia clínica de la investigación.

Los embarazos se complican entre un 5 a 10% de pre-eclampsia. Se ha descrito que la pre-eclampsia es una de las principales causas de restricción de crecimiento intrauterino, mortalidad infantil, parto

prematureo y complicaciones maternas del embarazo (2). Una de las teorías sobre la fisiopatología de la pre-eclampsia es la disminución de la síntesis y/o biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) en estas pacientes (3). El aminoácido L-arginina, es un precursor de la síntesis de óxido nítrico, llevando al postulado de que su administración podría disminuir las cifras tensionales en pacientes hipertensas crónica y con pre-eclampsia (4,5). Actualmente se postula que la administración de L-arginina, en pacientes de alto riesgo, disminuiría la incidencia de preeclampsia, mejorando el resultado materno y perinatal de las mujeres suplementadas.

## B. El Estudio (1)

**Diseño:** Estudio clínico controlado randomizado ciego y con placebo en hospital terciario de Ciudad de México. **Pacientes:** 672 mujeres embarazadas entre 14 y 32 semanas de gestación con antecedente personal de pre-eclampsia o historia de familiar de primer grado de pre-eclampsia. **Intervención:** 228 pacientes fueron asignadas a suplementación con barras alimenticias de L-arginina más vitaminas antioxidantes desde el ingreso al estudio hasta el parto; 222 pacientes fueron asignadas a suplementación con barras alimenticias de vitaminas antioxidantes (sin L-Arginina). **Comparación:** 222 mujeres fueron asignadas a suplementación con barras alimenticias de placebo hasta el parto. **Resultado primario:** Disminución de incidencia de

pre-eclampsia/eclampsia (presión arterial  $\geq 140/90$  asociado a proteinuria de 24 hrs  $>300$  mg o convulsiones no epilépticas). **Resultados secundarios:** Partos prematuros totales, partos prematuros espontáneos (idiopático o RPO), tasa de cesáreas, edad gestacional promedio al parto, peso y talla promedio fetal, APGAR al primer y quinto minuto y sexo fetal. **Resultados de la investigación:** Reducción significativa del riesgo de pre-eclampsia/eclampsia en el grupo de L-arginina más vitaminas antioxidantes comparado con placebo. En la comparación de L-arginina más vitaminas antioxidantes con las vitaminas antioxidantes solas también hubo una reducción estadísticamente significativa del riesgo de pre-eclampsia/eclampsia. No hubo diferencia estadística al comparar vitaminas solas con placebo. Dentro de los resultados secundarios se observó una reducción significativa del riesgo de partos prematuros totales comparado el grupo de L-arginina más antioxidante con placebo así como también en la comparación de este grupo con vitaminas solas (Tabla I).

## C. Análisis Crítico

**Validez interna:** Estudio con bajo riesgo de sesgo con descripción apropiada de los criterios de inclusión, randomización, ocultamiento de secuencia, similitud de pacientes, ciego, seguimiento y análisis (Tabla II). **Resultados:** El estudio demuestra reducción de riesgo de preeclampsia/eclampsia

**Tabla I**  
**RESULTADO DE LA INVESTIGACIÓN**

	Placebo (n=222)	L-arginina + vitaminas (n=228)	Vitaminas sola (n=222)	L-arginina + vitaminas (n=228)	Vitaminas sola (n=222)	Placebo (n=222)
<b>Outcome primario</b>						
Preclampsia eclampsia	67(30)	29(13)	50(23)	RRA: 0,17 (0,12-0,21) RR: 0,42 (0,28-0,62) ( $\chi^2$ : p<0,001)	RRA: 0,07 (0,005-0,15) RR: 0,74 (0,54-1,02) ( $\chi^2$ : p=0,052)	RRA: 0,09 (0,05-0,14) RR: 0,56 (0,37-0,85) ( $\chi^2$ : p=0,004)
<b>Outcome secundario</b>						
Partos prematuros totales	44(20)	24(11)	52(23)	RRA: 0,09 (0,05-0,13) RR: 0,53 (0,33-0,84) ( $\chi^2$ : p=0,003)	RRA: 0,03 (-0,02-0,09) RR: 1,18 (0,82-1,68) ( $\chi^2$ : p=0,419)	RRA: 0,12 (-0,08-0,17) RR: 0,44 (0,28-0,70) ( $\chi^2$ : p<0,001)

Resultados presentados como: RRA (reducción absoluta de riesgo e IC95% 95) y RR (riesgo relativo con IC95%).

**Tabla II**  
**ANÁLISIS DE VALIDEZ INTERNA**

Randomizado	Sí
Ocultamiento de la secuencia de randomización	Sí, generación de códigos por computador central en bloques randomizados
Grupos similares al inicio	Sí
Cálculo tamaño muestral	Sí, adecuado y completado
Ciego	Sí, todos
Análisis por intención de tratar	Sí
Seguimiento	100%
Cumplimiento de intervención	82%, exclusión post randomización o por decisión de paciente. Equilibrado entre grupos.

en pacientes con alto riesgo de pre-eclampsia al usar suplemento alimenticio de L-arginina más vitaminas antioxidantes. No existe comparación entre L-Arginina (sola, sin vitaminas antioxidantes) y placebo. Muestra que las vitaminas antioxidantes solas, no reduce el riesgo de preeclampsia/eclampsia. Entre los resultados secundarios, el estudio demuestra reducción del riesgo de parto prematuro total en las mujeres suplementadas con L-arginina. Los resultados muestran que no existe diferencia en la tasa de partos prematuros espontáneo; desafortunadamente no se analiza la tasa de partos prematuros por indicación médica. Entre los análisis secundarios los autores muestran que el beneficio de la suplementación es mayor si se inicia antes de las 24 semanas (ausente si se inicia después de las 24 semanas). Este análisis, sin embargo, no fue propuesto antes del inicio de la

investigación, ni está contenido en el registro del estudio. *Comentarios:* Estudio de buen diseño y con pocas fuentes evidentes de sesgo, apropiado poder estadístico, que muestra efectos del uso de suplemento alimenticio con L-arginina más vitaminas antioxidantes como una estrategia para disminuir el riesgo de preeclampsia/eclampsia en mujeres con alto riesgo de esta condición. Solo llama la atención que un 20% de las mujeres incluidas en cada una de las ramas del estudio no completó la intervención planificada. Desafortunadamente el estudio no permite saber si la reducción demostrada en la incidencia de preeclampsia/eclampsia tiene un impacto clínicamente significativo en la salud materna y perinatal, pues no se indica si reduce el riesgo de parto prematuro por indicación médica, RCF severa, preeclampsia severa, o si mejora la salud materna. Otra observación importante es que el estudio no incluyó un grupo tratado solo con L-arginina (sin vitaminas), de modo que no es posible conocer el efecto de la L-arginina sola, o una eventual interacción positiva con las vitaminas.

## REFERENCIAS

1. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011. 19;342:d2901.
2. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull* 2003. 67:161-76.
3. Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide* 2000. 4:441-58.
4. Neri I, Monari F, Sgarbi L, Berardi A, Masellis G, Facchinetti F. Larginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and neonatal complications. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010. 23:1456-60.
5. K. Rytlewski, R. Olszanecki, R. Korbut and Z. Zdebski; Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia; *European Journal of Clinical Investigation*. 2005. 35, 32-37.