

Reseñas distinguidas

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Reseñas distinguidas tienen una extensión promedio de dos páginas.

1 - Posible Papel del Óxido Nítrico en la Biología del Carcinoma de Mama: Revisión de la Literatura Disponible

Gatti G, Simsek S, Zurrada S y colaboradores

Istituto Europeo di Oncologia, Senology Division, Milán, Italia

[Possible Role of Nitric Oxide in the Biology of Breast Carcinoma: Review of the Available Literature]

The Breast 13:1-6, 2004

tumoral desciende luego del tratamiento con inhibidores de la NO sintetasa (NOS). Es posible que el NO endógeno intervenga directamente en la angiogénesis o en forma indirecta, como segundo mensajero de otros factores de crecimiento. Sin embargo, la respuesta vascular a inhibidores de NOS parece ser muy heterogénea y dependiente del tipo de tumor. Las células tumorales y del huésped influidas por una neoplasia producen cantidades relativamente altas de NO. Si bien el NO que deriva de macrófagos es una molécula efectora antineoplásica, la producción de NO ejerce efectos negativos importantes sobre los macrófagos. La interacción que se establece entre las células neoplásicas y las del huésped tiene una influencia decisiva en la progresión o regresión tumoral en varios tipos de cáncer. Muchas células del estroma son macrófagos que, en combinación con las células endoteliales, pueden producir *in situ* un alto contenido de NO citotóxico, tal como se observó en un modelo murino de linfoma. Además de modular la citotoxicidad, el NO interviene en varios pasos del proceso metastásico, como agregación plaquetaria, expresión de moléculas de adhesión y angiogénesis. La estimulación de la NOS inducible en células del huésped en el microambiente tumoral mediante citoquinas podría ser una estrategia útil de tratamiento antitumoral al igual que el empleo de donantes de NO.

Discusión

Las consecuencias exactas de la síntesis de NO por las células tumorales aún no se definieron con precisión pero existe evidencia de que el NO puede afectar el crecimiento del tumor, la diferenciación y la capacidad de originar metástasis. Asimismo, es posible que intervenga en la sensibilidad o resistencia a la quimioterapia.

La producción o inhibición de la NOS influye en el flujo sanguíneo del tumor y puede ejercer un efecto directo sobre la progresión o regresión tumoral. Los autores recuerdan que existen tres isoformas de NOS: la NOS endotelial es una de ellas; es posible que esta isoforma promueva la progresión del epitelio metaplásico mamario a carcinoma, lo cual indica que el NO podría estar involucrado en la carcinogénesis en algunos casos de cáncer de mama.

En varios tipos de cáncer mamario la expresión de la NOS endotelial se correlaciona con el estado de receptor de estrógenos. En líneas de cáncer de mama y de estómago se vio que la NOS inducible se expresa predominantemente en células del estroma aunque el nivel de actividad enzimática es sustancialmente más bajo que el que se asocia con citotoxicidad y apoptosis. La correlación entre la actividad de la NOS y el grado de la neoplasia sugiere que el NO brinda una señal positiva de crecimiento en el microambiente del tumor. Diversos estudios *in vivo* muestran mayor índice de crecimiento, mayor densidad vascular y mayor capacidad de invasión en relación con la expresión de NOS. En forma opuesta, la administración de un inhibidor selectivo de la enzima limita la invasión y el índice de crecimiento del tumor. La supresión de la producción de NO intratumoral podría evitar la angiogénesis, la invasión y la capacidad de dar metástasis.

En lesiones mamarias *in situ*, la cantidad de células con expresión de NOS inducible es mayor en tumores de alto grado que en las neoplasias de bajo grado. La positividad de la NOS inducible aumenta en lesiones ductales, desde carcinoma *in situ* a carcinoma invasivo. La evidencia en conjunto sugiere que la positividad de la NOS inducible es mayor cuanto más alta la agresividad biológica del tumor.

En modelos tumorales humanos –tumores del sistema

El papel del óxido nítrico en la biología tumoral es extremadamente complejo. Se requiere mayor investigación para establecer con precisión nuevos blancos terapéuticos en relación con esta molécula.

Introducción

El óxido nítrico (NO) es una molécula con vida media corta; tiene un amplio espectro de actividades biológicas, entre ellas neurotransmisión, homeostasis vascular, regulación inmunológica y defensa del huésped. Se genera a partir de la L-arginina. Un contenido alto de NO es citotóxico para varios patógenos y células tumorales. En este último caso la citotoxicidad está asociada con la inducción de apoptosis. Sin embargo, el NO también brinda protección contra la muerte celular programada (apoptosis) inducida por otros agentes. El NO y los derivados formados en tejido inflamado también podrían contribuir con la progresión del proceso tumoral. En esta revisión, los autores hacen hincapié en el papel del NO como posible promotor de cáncer de mama.

NO en oncología

El NO parece esencial en el mantenimiento del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno a los tumores. Se ha visto que el flujo

nervioso central, ginecológicos y de cáncer de mama— se registró una correlación positiva entre la expresión de la NOS y la progresión de la neoplasia. Un grupo encontró que los tumores con NOS endotelial habitualmente son muy o moderadamente diferenciados en comparación con las neoplasias sin expresión de esta enzima. No se registró ninguna correlación entre la expresión de la isoforma endotelial y la presencia de receptores para estrógenos y progesterona.

En un modelo experimental, células de cáncer de mama fueron estimuladas con estrógenos, progesterona, ambas hormonas, con o sin inhibición del NO y con o sin agregado de tamoxifeno. Los resultados en conjunto sugieren que la expresión de NO podría estar aumentada en cáncer de mama en asociación con niveles hormonales elevados. En cambio, el tamoxifeno no parece ejercer ningún efecto directo sobre la síntesis de NO. Los investigadores concluyeron que la comprensión de los cambios en la actividad de la NOS mediados por hormonas podría ser de gran importancia clínica. En forma opuesta, otro grupo observó una relación entre la producción de NO y el tratamiento con tamoxifeno.

En una investigación se constató una correlación entre la expresión de la NOS y la presencia de receptores de progesterona. Los hallazgos de otro trabajo son particularmente interesantes, señalan los expertos. De hecho, sugieren que el efecto beneficioso del tamoxifeno podría estar mediado por el incremento sistémico del nivel de NO a través de la activación de la NOS estimulada por insulina, independientemente de la interacción entre estrógenos y receptor nuclear. Los hallazgos en conjunto parecen sugerir que el tamoxifeno ejerce su acción antitumoral mediante dos propiedades distintas: como un agente antiestrógeno y como un modulador de la producción de NO.

Se ha visto que diversas citoquinas en el microambiente tumoral brindan las señales necesarias para la activación de macrófagos que producirían un nivel constante de NO que facilita la progresión del tumor. Las células metastásicas tienen mayor sensibilidad al NO exógeno en comparación con las células no metastásicas. Varias observaciones clínicas y experimentales sugieren la participación del NO y de sus metabolitos en carcinogénesis; se han comunicado efectos estimulantes e inhibitorios del NO en cáncer de mama: la acción precisa todavía no se conoce.

En un modelo murino de tumor mamario se constató que el NO derivado del tumor estimula la progresión y la metástasis de la neoplasia a través de varios mecanismos: promoción de la migración, degradación de la matriz extracelular y angiogénesis. Es por ello que los inhibidores de la NOS podrían ser importantes componentes de la terapia en ciertos cánceres, inclusive en cáncer de mama. La mejor comprensión de los mecanismos subyacentes en la estimulación tumoral asociada con la NOS inducible podría contribuir con la identificación de nuevos blancos terapéuticos.

La galectina-3 es una proteína de unión a carbohidratos involucrada en la interacción entre células y entre éstas y la matriz extracelular; en la inducción del corte del ARN mensajero; en la proliferación de células; en la regulación del ciclo celular; en angiogénesis y —más importante aun— en el origen de la neoplasia y en la capacidad de generar metástasis. Se ha sugerido que la galectina-3 aumenta el potencial metastásico del carcinoma mamario y que es un determinante crítico en la supervivencia de las células durante el proceso metastásico.

La interleuquina (IL) 18 es importante en el cáncer de mama metastásico. Se ha visto que en estas neoplasias hay nivel más alto de IL-18. Asimismo, la IL-18 sérica está sustancialmente más elevada en enfermas con metástasis, especialmente en aquellas con metástasis óseas.

Recientemente se comenzó a evaluar el efecto de la ciclosporina A y del 4HPR. La evidencia preliminar apunta que la ciclosporina A aumenta el efecto inhibitorio del 4HPR sobre el crecimiento de células de cáncer de mama con receptores estrogénicos o sin ellos. El fenómeno se correlacionaría con una

mayor producción de NO. Se ha visto una asociación entre los niveles de nitrotirosina y la densidad microvascular en cáncer de mama. La nitrotirosina, señalan los autores, es un marcador de modificación proteica por especies reactivas de oxígeno, como peroxinitrito derivado de NO. La concentración alta de nitrotirosina se asocia con mayor densidad vascular y es posible que exista una interacción entre células inflamatorias y especies reactivas de nitrógeno en la modulación de la densidad microvascular en los márgenes tumorales.

Una investigación reciente reveló que el NO induce la expresión de maspina que se asocia con menor motilidad celular e invasión y con aumento del índice de apoptosis. Este hallazgo abre una nueva línea de investigación en relación con la acción de la maspina en la regulación del crecimiento del epitelio mamario, remodelamiento, progresión tumoral y proceso metastásico. Finalmente, un estudio reciente sugiere que la concentración de NO podría asociarse con inducción de apoptosis a través de un nuevo mecanismo de señalización en el que participan ciertos factores transcripcionales, como FKHL1 y quinas ROCK.

En conclusión, afirman los autores, la participación del NO en la patogenia tumoral es sumamente compleja. La aparición del tumor primario y de metástasis parece estar influida por la presencia y cantidad de NO. Aunque algunos hallazgos acerca de la posible relación entre el carcinoma de mama y el NO son muy promisorios, se requiere mayor investigación para esclarecer la secuencia de eventos en la biología tumoral y para planificar nuevas líneas de terapia en términos de esta molécula.



Información adicional en www.siiisalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa, *abstract*,
full text, aprobación y patrocinio.

2 - Abordaje de las Complicaciones Traumáticas durante la Cirugía Ginecológica

MacKenzie IZ

Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, John Radcliffe Hospital, Oxford, Reino Unido

[Management of Traumatic Complications during Gynaecological Surgery]

Current Obstetrics & Gynaecology 14:52-61,2004

Aun con la aplicación de mejores técnicas quirúrgicas, los traumatismos accidentales a estructuras vecinas son comunes. Las lesiones deben identificarse lo antes posible para poder ser reparadas correctamente. La paciente debe ser informada en forma precisa.

Introducción

En este artículo los autores analizan las posibles complicaciones que pueden ocurrir accidentalmente durante cirugías ginecológicas (excluidas las que se efectúan en las etapas finales de la gestación), inclusive las intervenciones destinadas a interrumpir el embarazo durante el primer o segundo trimestre. Ponen especial énfasis en la detección temprana del daño, ya que la reparación suele ser más fácil en ese momento. El tratamiento rápido y correcto reduce sustancialmente la frecuencia de secuelas a largo plazo.

Lesiones asociadas con las incisiones en la pared abdominal anterior

Todas las laparoscopias y las laparotomías se asocian con riesgo potencial de este tipo de daño.

Daño vascular. Las operaciones con incisión de Pfannestiel, especialmente cuando deben ser más extensas para la eliminación de grandes masas pelvianas, pueden asociarse con división o laceración de vasos principales ubicados en la pared abdominal anterior. Las venas y arterias epigástricas inferiores son particularmente vulnerables. El daño a menudo se identifica en forma rápida por el sangrado importante o por la rápida aparición de un hematoma. El vaso lesionado debe ser ligado; aunque la diatermia puede ser útil debe tenerse especial cuidado en lograr una correcta hemostasia. Estos vasos también pueden ser lesionados cuando se practican incisiones en la fosa iliaca para procedimientos laparoscópicos. El riesgo de daño puede reducirse mediante la transluminación de la pared abdominal que permite identificar el curso de los vasos.

El trauma de pequeños vasos de la pared abdominal puede pasar inadvertido y por este motivo algunos cirujanos son partidarios de colocar en forma rutinaria un drenaje al finalizar la laparotomía. Sin embargo, esta estrategia no evita la posibilidad de que se forme un hematoma, a menudo reconocible en el período posquirúrgico inmediato. El drenaje puede ocurrir en forma espontánea a nivel de la cicatriz o puede ser necesaria la reintervención. En este momento no suele ser posible identificar el vaso que ocasionó el problema pero la incisión que se abre en una segunda operación suele cicatrizar sin problemas.

Las incisiones en la línea media inferior se asocian con menos riesgo de daño vascular. No obstante, los drenajes intraperitoneales pueden representar una fuente adicional de daño; los vasos epigástricos inferiores son especialmente susceptibles.

Daño vesical. La evacuación de la vejiga antes de la operación y

la confirmación laparoscópica de que ésta no se encuentra distendida son estrategias útiles para evitar una cistotomía accidental. A menos que el trauma sea muy pequeño, la reparación debe hacerse en dos capas con suturas que se reabsorben. La colocación de un drenaje suprapúbico o un catéter transuretral durante 7 a 10 días es oportuna; el riesgo de que se forme una fístula es insignificante.

Daño nervioso. Los dispositivos de retracción abdominal pueden ocasionar neuropatía femoral. El diagnóstico se realiza varios días después de la cirugía cuando la paciente refiere adormecimiento de la parte anterior del muslo. No se requiere tratamiento específico ya que habitualmente hay recuperación espontánea de la función nerviosa en el transcurso de los meses posteriores.

Traumatismos durante las intervenciones intraabdominales

Aunque puede ocurrir en cualquier enferma es más común en pacientes obesas sometidas a cirugías radicales y cuando hay alteraciones anatómicas ocasionadas por adherencias o grandes tumores.

Daño intestinal. La abertura del abdomen puede ser causa de lesiones en intestino delgado o grueso, especialmente cuando hay adherencias a la pared abdominal anterior. Es imprescindible reconocer la magnitud del daño para aplicar el mejor método de reparación. El traumatismo asociado con el uso de diatermia o láser suele ser más grande que el que se sospecha inicialmente. Las laceraciones intestinales pequeñas habitualmente pueden ser reparadas con una sutura que abarque todas las capas de la pared menos la mucosa. Cuando la lesión compromete toda la profundidad de la pared intestinal, la reparación debe hacerse en dos capas.

En los traumatismos al intestino grueso o cuando se lesionan los vasos mesentéricos con isquemia de la pared es necesaria la resección del segmento especialmente si se sospecha alteración de la viabilidad. Luego de la anastomosis intestinal deben repararse los vasos mesentéricos y, en ocasiones, debe realizarse lavado peritoneal. En la mayoría de los casos se indican antibióticos. En caso de daño importante, particularmente en intestino grueso, puede ser necesaria la colostomía temporaria.

Daño vesical. Debe reconocerse y repararse rápidamente para evitar que se forme una fístula. Las lesiones que abarcan la totalidad de la pared deben repararse en dos capas. En forma semejante a lo que ocurre en lesiones intestinales, hay diversas opiniones en términos de la mejor técnica. Sea cual fuere el procedimiento que se aplique debe tenerse especial cuidado de no incluir al uréter en la corrección y en caso de duda debe efectuarse cistoscopia y cateterización de uréter. La remoción del catéter suprapúbico o uretral 7 a 10 días después debería estar precedida por un estudio de contraste para asegurar la correcta reparación.

Durante la cirugía suprapúbica del cuello vesical puede realizarse inadvertidamente una sutura transvesical, la cual debe ser eliminada ya que su permanencia en el lugar puede ocasionar la formación de cálculos o de una fístula.

Daño de uréteres. El uréter es pasible de ser dañado durante la ooforectomía a nivel del borde pelviano por encima de la bifurcación de la arteria iliaca común en la región donde se divide el ligamento infundíbulo-pélvico. También puede lesionarse cuando pasa por la pared pelviana por debajo del peritoneo parietal y más frecuentemente durante el recorrido a través del canal para llegar al ángulo vesical. El daño puede ser directo por el escalpelo, diatermia o láser o puede obedecer a necrosis isquémica o desvascularización. También puede ocurrir oclusión por sutura o ligadura. El traumatismo es más frecuente cuando hay adherencias que involucran la pared pelviana, en caso de enfermedad inflamatoria crónica de pelvis o endometriosis. Un amplio tumor ovárico o uterino puede ocasionar distorsión anatómica y aumentar la vulnerabilidad de los uréteres. La búsqueda de lesión uretral durante la histerectomía radical por enfermedad maligna es crucial.

Daño vascular. Los vasos principales de la pelvis, habitualmente uno de los vasos ilíacos, pueden sufrir lesiones. La

linfadenectomía pelviana puede ser compleja cuando los ganglios son tumorales y cuando hay invasión de la arteria adyacente. El sangrado puede ser excesivo y requerir la participación de un cirujano vascular.

En otras cirugías no complicadas también puede ocurrir sangrado incontrolable. La división laparoscópica de los ligamentos uterosacros que se realiza en el tratamiento de la dismenorrea grave puede ser causa de hemorragia que no se controla con diatermia laparoscópica; para lograr la hemostasia en estos casos, puede ser necesaria una laparotomía.

El sangrado persistente a partir de los pedículos uterinos puede ser difícil de reparar. Esta situación puede acompañarse de lesión ureteral; en ocasiones puede ser más seguro el aislamiento y ligadura de la arteria ilíaca interna o de su rama anterior. La cirugía en la cavidad de Retzius, para el tratamiento de la incontinencia de estrés, puede ocasionar hematomas. En la mayoría de los casos no se requiere ningún tratamiento específico.

Daño linfático. Muchas mujeres pueden presentar linfoquistes o linfocele por encima del ligamento inguinal luego de la linfadenectomía pélvica realizada como parte de la histerectomía radical por cáncer de cuello uterino. Las lesiones pueden ser de tamaño importante, hasta el punto de ocasionar obstrucción ureteral que deriva en hidrouréter e hidronefrosis. Habitualmente las complicaciones no se presentan hasta después de transcurridas algunas semanas de la cirugía.

Daño óseo. Las suturas de los tejidos parauretrales al periostio, como en la uretropexia de Marshall-Marchetti-Kranz, pueden ser causa de periostitis y de dolor crónico. Lo mismo ocurre en las vértebras sacras anteriores en mujeres sometidas a fijación por sacrocolpopexia. No existe una explicación convincente para este fenómeno que, por lo general, no demanda un tratamiento específico. Parece razonable evitar la colocación de grandes suturas profundas en el periostio.

Lesiones durante la cirugía intrauterina

La mayoría de las operaciones ginecológicas incluyen el pasaje de instrumentos a través del cuello cervical dilatado y del útero en el contexto de raspado uterino diagnóstico y terapéutico, toma de biopsia endometrial e histeroscopia. Asimismo, se realizan para extirpar pólipos uterinos, fibromas submucosos y septos en útero como también para extraer feto muerto y retenido o en el caso de aborto terapéutico.

Daño cervical. La dilatación cervical mecánica puede lesionar el cuello del útero. Las lesiones leves a menudo no se asocian con complicaciones importantes o secuelas a largo plazo. Las laceraciones menores ocurren con una frecuencia del 3% al 4% mientras que en menos del 1% de los casos hay lesiones más profundas. El uso local previo de prostaglandinas en mujeres embarazadas redujo considerablemente este porcentaje a menos de un 0.1%. Empero, la ventaja en mujeres no gestantes aún es incierta. Las laceraciones que comprometen todo el espesor de pared deben ser reparadas rápidamente para reducir el riesgo de compromiso de la integridad cervical. Las lesiones que no se reparan en forma y tiempo apropiados pueden asociarse con la formación de fistulas cérvico-vaginales que se manifiesta clínicamente por secreción acuosa persistente, dispareunia y sangrado poscoito.

Traumatismo del cuerpo del útero. Es posible que las perforaciones del útero en relación con la dilatación cervical se den con más frecuencia que la estimada. Se considera que ocurren con una frecuencia del 0.2% al 0.7%. El examen con ambas manos para conocer el tamaño del útero y su posición antes de la intervención es un paso esencial para reducir el riesgo. Cuando la dilatación cervical es dificultosa puede generarse un falso pasaje en el tejido cervical que se extiende hasta el miometrio. La complicación siguiente es la perforación que llega a la cavidad peritoneal.

Cuando se dispone de equipos de ecografía puede ser más sencillo confirmar la perforación. Cuando esto no es posible o en caso de que las dudas persistan es conveniente realizar laparoscopia. Durante la resección diatérmica del endometrio o de fibromas puede generarse daño del fondo del útero que puede

detectarse con histeroscopia que permite conocer la magnitud del daño y la integridad del intestino a la vez que facilita la reparación.

En mujeres que son sometidas a interrupción de la gestación o a evacuación quirúrgica de feto muerto y retenido, la perforación debe sospecharse cuando en el instrumento aparece grasa (de estructuras adyacentes). En esta situación debe efectuarse una laparoscopia y, en caso de que la magnitud del daño no pueda establecerse con precisión, está indicada la laparotomía. La enferma debe ser informada acerca de la existencia de un área de pared uterina debilitada, en caso de que desee quedar nuevamente embarazada.

Trauma durante la cirugía vaginal

Esencialmente la cirugía de vagina se asocia con riesgo de traumatismo en recto posterior, vejiga y uretra anterior. Cuando hay prolapso uterino más importante pueden comprometerse los uréteres.

Lesión rectal y vesical. La falta de identificación de un traumatismo rectal puede ser causa de formación de una fistula rectovaginal o rectoperineal, difíciles de reparar. Cuando el daño es extenso es preferible la colostomía temporaria. La cistostomía accidental debe ser identificada y reparada en el momento.

Daño de uréteres y uretra. El riesgo de lesión u obstrucción de uréteres es más importante en mujeres con prolapso, situación en la que los uréteres y la vejiga pueden ser desplazados de su sitio anatómico normal. Muy frecuentemente la reparación requiere laparotomía.

El daño uretral es más común en la colpografía anterior destinada a corregir un cistourethrocele y especialmente cuando hubo una cirugía previa. También puede ocurrir durante la eliminación de quistes vaginales, quistes parauretrales o en la remoción de un quiste del túbulo de Skene. Cuando se confunde un divertículo uretral con un quiste vaginal también puede lesionarse la uretra y es posible que posteriormente se forme una fistula.

Traumatismos durante la cirugía inguinal y de la vulva

Daño rectal. Lesión anal. Cuando se efectúan intervenciones perineales para corregir defectos ocasionados por el parto pueden quedar cicatrices que alteran la anatomía normal. La incisión perineal debe efectuarse con máxima cautela para evitar el daño al recto desplazado. La inserción no intencional de una sutura en la mucosa del recto durante la colpografía posterior puede ser causa de fistula rectovaginal o rectoperineal. La lesión del esfínter anal debe repararse en el momento. Debe contemplarse la profilaxis con antibióticos.

Daño vascular y de nervios. La vulva es una región con mucha irrigación, esencialmente en la zona del clítoris y de las glándulas de Bartholin, por lo que la cirugía suele asociarse con sangrado importante. Aun con los mejores cuidados es frecuente que se forme un hematoma. En algunos casos es preferible solicitar la ayuda de un cirujano vascular. Debe evitarse la división de los nervios femorales anterior y lateral ya que no hay tratamiento de reparación y se generará una zona de parestesias.

Lesión al sistema de drenaje linfático. Los linfoquistes son complicaciones relativamente frecuentes en la disección en bloque de glándulas inguinales superficiales y profundas. Si bien puede realizarse drenaje, la recurrencia es común por lo que este abordaje debe evitarse. Más aun, puede acompañarse de infección y de secreción persistente.

Conclusiones

Aun con el uso de mejores técnicas e instrumentos se observan traumatismos accidentales durante las cirugías ginecológicas rutinarias y complejas. El punto más importante, en cualquier caso, es la detección precoz del daño para poder repararlo en la forma adecuada. La paciente debe ser informada acerca de las posibles consecuencias a largo plazo, señala finalmente el experto.

3 - ¿Parto Vaginal o Cesárea? Fundamentos y Viabilidad para un Ensayo Aleatorizado Controlado

Ecker J

Vincent Memorial Obstetric Service, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Once a Pregnancy, Always a Cesarean? Rationale and Feasibility of a Randomized Controlled Trial]

American Journal of Obstetrics and Gynecology 190:314-318, 2004

El incremento de las tasas de cesárea registrado en los últimos años hace necesaria y ética la realización de un ensayo aleatorizado controlado que evalúe los beneficios y perjuicios del parto quirúrgico versus la vía vaginal.

El 22.9% de los nacimientos ocurridos en EE.UU. en 2000 ocurrieron por cesárea, y esa proporción va en aumento. Sin embargo, la mayoría de los partos son aún vaginales. Se asume en general que el parto vaginal (PV) exitoso se asocia con menos complicaciones maternas que el quirúrgico, sin incrementos significativos de los riesgos neonatales. Tal afirmación no ha sido probada hasta la fecha. El propósito de este estudio es exponer los fundamentos que justificarían realizar cesárea como método electivo y planeado de terminación de todos los embarazos, y examinar la viabilidad de organizar un ensayo de este tipo.

Fundamentos para un ensayo prospectivo de cesárea primaria electiva

Riesgos y beneficios maternos. Las complicaciones asociadas tanto al parto vaginal como a la cesárea incluyen sangrado, infección, tromboembolismo, lesiones de los órganos pelvianos y abdominales, complicaciones anestésicas mayores y muerte; sin embargo, su incidencia es baja.

No obstante, una proporción de todos los embarazos requerirán cesárea, aun cuando se haya planeado inicialmente un parto vaginal.

Cuando se evalúan los beneficios de la cesárea primaria electiva (CPE) frente al PV, es necesario considerar aparte las cesáreas no

planeadas o de urgencia, puesto que se asocian a mayor morbilidad materna. Por ello, una CPE podría reducir la morbilidad global al eliminar la posibilidad de cesárea de urgencia. Siguiendo este pensamiento, algunos han señalado que la terminación de todos los embarazos por CPE disminuiría la mortalidad materna.

Un informe de 1988 acerca de la mortalidad materna en Massachusetts describió tasas de 5.8 y 10.8 por 100 000, respectivamente, para todas las cesáreas y partos vaginales ocurridos entre 1954 y 1985. Otros ensayos hallaron un riesgo relativo (RR) de 2-5 para la mortalidad materna, en favor del PV; dichos datos no distinguen entre cesáreas electivas o intraparto. Un estudio retrospectivo de 718 mujeres sometidas a CEP en un hospital noruego entre 1983 y 1992 informó una tasa de complicaciones intraoperatorias de 9.1%, y de complicaciones posoperatorias mayores de 2.6%, pero no detalló las ocurridas luego de los PV.

Un estudio acerca de 2 889 mujeres que recibieron segunda cesárea electiva halló 0.6% de lesiones quirúrgicas (laceración del intestino, uréter o arteria uterina, o extensión de la histerectomía), 6.4% de fiebre puerperal, 1.3% de transfusiones sanguíneas y 2.2% de infecciones de la herida operatoria; tales complicaciones podrían ser menos frecuentes luego de una CEP.

Algunos ensayos sostienen que las cesáreas conllevan beneficios maternos a largo plazo, como menor riesgo de prolapso pelviano e incontinencia. Otros ensayos no aleatorizados imputaron al PV secuelas como incontinencia fecal y urinaria posparto. Estas complicaciones serían menos frecuentes –según estudios retrospectivos– luego de una cesárea. Esto último es apoyado por un reciente estudio aleatorizado prospectivo sobre cesáreas en presentación pelviana, que halló a los 3 meses de posparto un RR de incontinencia urinaria de 0.612 para las cesáreas versus PV.

Cualquier protocolo respecto de la CPE debe ser evaluado en el contexto de la vida reproductiva completa de las mujeres, puesto que muchas planearán más de un embarazo. Luego de un primer PV sin complicaciones, un segundo embarazo casi siempre finalizará otro PV sin dificultades. Ello no ocurre con las cesáreas, dado que el riesgo de ciertas complicaciones obstétricas (placenta previa o ácreta, rotura uterina) y operatorias (sangrado, infección, lesiones pelvianas) aumenta con las sucesivas cesáreas. Un estudio señaló que el riesgo de placenta previa o ácreta luego de 4 cesáreas es de 60%.

Algunos estudios han vinculado la cesárea con disminución de la fecundidad y aumento del riesgo de aborto, embarazo ectópico o neonatos de bajo peso.

Riesgos y beneficios neonatales. El riesgo de muerte fetal intrauterina (MFI) aumenta desde 1.3/1 000 durante la semana 39 de gestación hasta 5.3/1 000 hacia la semana 42. En los embarazos de bajo riesgo, los estudios de vitalidad fetal suelen comenzar en la semana 41; pero aun cuando se las emplee más precozmente, tales pruebas no evitan completamente la MFI. Esa mortalidad podría ser evitada planeando la terminación del embarazo.

El trabajo de parto conlleva morbimortalidad, que podría ser evitada con una CPE. El monitoreo fetal no predice perfectamente el bienestar o compromiso fetales, aun cuando se lo utilice óptima y universalmente. El 10% de los casos de parálisis cerebral (1.6/10 000 partos) obedece a eventos intraparto; la cesárea prevendría algunos de estos casos.

La cesárea reduce –además– el riesgo de lesiones de nacimiento tales como la parálisis de Erb y las fracturas de huesos largos, que complican 1/700 partos vaginales (RR = 0.05 versus PV). Los partos con ventosa extractora o fórceps representan 10% de los PV estadounidenses, y se asocian a riesgo adicional de lesiones del cuero cabelludo, cefalohematoma, hemorragia subdural e intracraneal, y lesiones oculares o neurológicas.

El síndrome de aspiración meconial (SAM) complica 2% a 4% de los nacimientos con líquido teñido por meconio, y es fatal en 10% a 20% de los casos. El SAM se asocia en parte con la

presencia de líquido meconial durante el parto y a alteraciones intraparto de la frecuencia cardíaca fetal. La prevalencia de líquido amniótico meconial aumenta con la edad gestacional (13% a las 36-39 semanas; 23% luego de las 41 semanas). Pese a que el SAM es observado raramente en una cesárea planeada, la reducción del número de embarazos postérmino y de la probabilidad de PV podría reducir las tasas de esta patología.

El trabajo de parto prolongado en presencia de membranas rotas es el factor de riesgo más importante de infección intraamniótica, la cual aumenta el riesgo de infección neonatal. Este riesgo es muy inferior luego de una cesárea programada.

Sin embargo, ciertas complicaciones neonatales como la taquipnea transitoria, el síndrome de dificultad respiratoria y la hipertensión pulmonar persistente son más comunes luego de una cesárea, especialmente si es electiva. Tales complicaciones pueden ser producto de la prematuridad iatrogénica que ocurre al programar cesáreas antes de la madurez fetal.

¿Puede organizarse un ensayo prospectivo con CPE?

Viabilidad. Las mujeres deberían ser aleatoriamente asignadas a un plan de terminación del embarazo que pudiera ser utilizado por el resto de sus vidas reproductivas. Además, las mujeres enroladas deberían ser seguidas por muchos años. Las mujeres sometidas a CPE deberían terminar sus embarazos subsiguientes por la misma vía, mientras que aquellas aleatorizadas para PV deberían continuar con este método, a menos que sus futuros embarazos se compliquen, haciendo necesaria una cesárea. Este diseño permitiría detectar morbilidad remota asociada (tal como prolapso pelviano), así como patología vinculada a la reiteración de varios PV o cesáreas (como placenta ácreta). Este proyecto permitiría también la recolección prospectiva de datos vitales acerca de costos, utilización de recursos y satisfacción de las pacientes. Los ensayos controlados prospectivos y aleatorizados evitan los problemas asociados a los estudios de observación en cuanto a factores de confusión por covariables reconocidas u ocultas; sin embargo, el análisis de una cohorte existente podría ser más veloz y económico.

Los interrogantes no podrían ser contestados simplemente comparando los resultados de PV *versus* cesáreas, dado que ambos grupos diferirían en muchos aspectos (edad, paridad, hábito), afectando las medidas de resultados.

Si consideraciones financieras impidieran el desarrollo de un gran estudio, un ensayo de menor presupuesto y duración ofrecería también importantes datos acerca de los riesgos y beneficios de la CPE. Según un reciente estudio sobre parto a término en presentación pelviana, podría esperarse que un ensayo controlado aleatorizado de CPE hallase una prevalencia de 7.5% y 5% de incontinencia urinaria a los 3 meses en las pacientes de los grupos de PV y CPE, respectivamente; el análisis de poder estadístico indica que un ensayo de CPE debería tener 1 500 pacientes en cada brazo para evaluar este resultado. Un estudio que evalúe una cohorte de 2 000-4 000 mujeres cursando su primer embarazo, y a los 6-12 meses de posparto, proveería importante información, especialmente para parejas que no planean tener muchos hijos (baja probabilidad de partos sucesivos). El seguimiento continuo de la cohorte inicial sentaría las bases de futuros análisis más prolongados.

Ética y aceptabilidad. El principio ético de autonomía indica que las pacientes deberían tener la independencia de sintetizar la información disponible y elegir por sí mismas si desean una cesárea. Sin embargo, la evidencia disponible es limitada y a veces conflictiva. Ello crea la necesidad de desarrollar prontamente un ensayo aleatorizado y controlado, antes que las opiniones médicas, las preferencias populares, las políticas aseguradoras y la tradición creen un "estándar terapéutico", que haría más difícil o imposible la realización del protocolo.

Las conjeturas y las anécdotas rigen, a veces, los cuidados obstétricos. El monitoreo electrónico fetal –por ejemplo– ha sido universalmente adoptado sin que se hayan llevado a cabo

adecuados ensayos clínicos.

Dado que la CPE ha recibido mucha atención por parte de los medios, es probable que el interés por esta vía de parto aumente. Un informe señaló que, de 282 obstetras británicos indagados, 17% prefieren la CPE: 80% de ellos para evitar las lesiones del piso pelviano, y 39% para asegurar el bienestar fetal; el 69% de los obstetras consultados aceptaría efectuar una CPE a pedido de la paciente. Sin embargo, el 50% de los obstetras israelíes piensa que se debería informar a las pacientes de los riesgos de la CPE. Estos datos sugieren que un ensayo de CPE sería aceptable para la mayoría de las pacientes y sus médicos.

Las participantes de un estudio de este tipo deberían ser asesoradas acerca de los potenciales riesgos y beneficios de una u otra vía de parto. Luego de considerarlos, algunas preferirían un PV y otras desearían no participar para evitar ser asignadas al brazo de CPE. Otras podrían temer ser asignadas al brazo de PV, y abandonarían el estudio con la esperanza de persuadir a su obstetra de que les practique una CPE fuera de protocolo. Aquellas que eligiesen participar, lo harían sin saber cuál es la mejor opción.

En resumen, existen suficientes datos preliminares para hipotetizar que la CPE podría brindar beneficios maternos así como fetales. Los cálculos de poder estadístico demuestran que podrían generarse importantes datos con cohortes de un tamaño razonable. Por otra parte, existe suficiente interés profesional y público para avalar el diseño de un ensayo apropiado.



4 - Hipertensión en el Embarazo

Hayman R

Orchard Centre, Gloucester Royal Hospital, Great Western Road, Gloucester, Reino Unido

[Hypertension in Pregnancy]

Current Obstetrics & Gynaecology 14:1-10, 2004

La hipertensión de la gestación, asociada con proteinuria, se relaciona con consecuencias importantes para la madre y el feto. La etiología y fisiopatología de la preeclampsia sólo se comprenden en forma parcial.

Introducción

La hipertensión es una complicación frecuente de la gestación. Aunque la causa más importante es la preeclampsia (PE), existe un número considerable de posibles etiologías. La hipertensión de la gestación sigue siendo una de las principales causas de mortalidad materna y fetal; es responsable de 200 000 muertes maternas cada año.

Definición y clasificación

Hipertensión. La selección de los sonidos de Korotkoff en la definición ha sido motivo de gran debate. La evidencia más reciente sugiere que el sonido V se corresponde más precisamente con presión intraarterial y por lo tanto sería uno de los puntos de evaluación más reproducible. Cuando no es posible tomar el sonido V debe emplearse el IV.

La gestación se asocia con un descenso de la presión arterial, máximo en el segundo trimestre, momento en el cual la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) son en promedio 30 y 15 mm Hg inferiores en relación con los valores previos al embarazo. Durante el tercer trimestre, esta reducción revierte. En cualquier momento del embarazo, el nivel absoluto de presión arterial brinda la mejor información pronóstica materna y fetal; en la actualidad se acepta que una PAS y una PAD superiores a los 140/90 mm Hg representan el umbral por encima del cual el riesgo de mortalidad perinatal aumenta en forma considerable.

Proteinuria. En condiciones normales se eliminan pequeñas cantidades de proteínas por orina. Durante el embarazo, la excreción se eleva en forma sustancial, hasta 0.3 g/l en 24 horas (0.5 g/24 horas), límite aceptado como normal. Este parámetro siempre debe evaluarse en la porción media del chorro miccional ya que la infección urinaria es la causa más importante de aumento de la concentración de proteínas en orina. La determinación habitual mediante tiras comerciales no es la forma más precisa de valoración cuando el nivel está por debajo de los 0.3 g/24 horas, por lo que se recomienda un estudio en orina de todo el día. Cuanto mayor es la concentración proteica, mayor es el valor predictivo de la determinación con tiras comerciales; se considera que 1 o 2 cruces de proteínas reflejan un nivel sustancial.

Preeclampsia

Se define en presencia de hipertensión de por lo menos 140/90 mm Hg en dos mediciones separadas por un intervalo de 4 horas como mínimo, después de la semana 20 de gestación en mujeres previamente normotensas. La hipertensión debe acompañarse de proteinuria; las alteraciones remiten en el transcurso de las 6

semanas que siguen al parto. Sin embargo, muchos profesionales consideran también la existencia de manifestaciones clínicas como cefalea, fotofobia, trastornos visuales, dolor epigástrico y alteración del estado de conciencia.

Hipertensión crónica

Es la hipertensión presente antes de la gestación o la diagnosticada antes de la semana 20. También incluye las enfermas en quienes la hipertensión se diagnostica durante el embarazo y que no remite luego del parto. Sin embargo, la presencia de hipertensión crónica no elimina la posibilidad de aparición de PE y, en ese caso, el pronóstico materno y fetal suele ser más desfavorable.

Hipertensión inducida por la gestación

La hipertensión inducida por la gestación (HIG) es la elevación en la presión arterial en ausencia de proteinuria, luego de la mitad del embarazo. Es una definición inespecífica ya que abarca mujeres con HIG transitoria, aquellas que presentarán PE y las pacientes con hipertensión crónica que se detecta por primera vez en la gestación. A menudo, el diagnóstico preciso sólo puede realizarse en forma retrospectiva.

Etiología

La PE se asocia con defectos en la placenta. Es posible que exista una susceptibilidad genética materna o fetal; la PE es 3 a 4 veces más frecuente en familiares de primer grado de mujeres afectadas. Sin embargo, el bajo nivel de concordancia en gemelas sugiere la existencia de factores no genéticos. Entre los genes posiblemente involucrados cabe mencionar el gen de la angiotensina, del receptor tipo I de angiotensina II, del factor V Leiden y del factor alfa de necrosis tumoral.

Inmunología

Los estudios epidemiológicos sugieren fuertemente la participación de factores inmunológicos en la aparición de PE. El riesgo no sólo es mayor en mujeres primíparas sino también en pacientes que han cambiado de pareja luego del nacimiento del primer hijo. Las observaciones sugieren que la incidencia de PE puede estar relacionada con la duración de la exposición previa a antígenos paternos en semen. Se considera que la gestación normal es el resultado de un estado de tolerancia inmunológica a los antígenos fetales derivados del padre, recuerda el autor.

Factores placentarios

Los citotrofoblastos endovasculares invaden la luz de las arterias espiraladas en dos momentos: a las 10 semanas y 4 a 5 semanas más tarde. Este proceso altera la morfología de las arterias de la placenta al modificar la capa elástica y muscular de la pared vascular, con lo cual se forman conductos dilatados de baja resistencia. Estos nuevos vasos no responden a los factores vasoconstrictores convencionales; de esta forma se genera un flujo sanguíneo alto y de baja presión.

Dicho proceso de invasión trofoblástica intramural que ocurre luego de la semana 14 está comprometido en mujeres con PE; las arterias espiraladas conservan la capa muscular y endotelial con lo cual se reduce sustancialmente el flujo sanguíneo entre las vellosidades, con hipoperfusión de placenta.

Factores endoteliales

El endotelio vascular parece ser el blanco celular del proceso patológico de la PE. De hecho, el síndrome clínico es consecuencia de cambios marcados en la función del endotelio. A diferencia del endotelio normal con propiedades anticoagulantes, el endotelio activado favorece la coagulación y tiene mayor sensibilidad a los factores vasopresores, hallazgos típicos en pacientes con PE.

Factores circulantes

La eliminación de la placenta se asocia con remisión de todas las alteraciones de la PE, fenómeno que indica que la misma está particularmente involucrada en la formación de factores que inducen las anomalías funcionales y estructurales del

endotelio. Los agentes placentarios que posiblemente participan en el proceso incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); neuroquinina B, estrés oxidativo y oxidación de lípidos (se ha visto que las vitaminas C y E reducen la incidencia de PE) y las membranas de las microvellosidades del sinciotrofoblasto.

Fisiopatología

La PE es una afección multisistémica. La distinción entre PE e hipertensión crónica o hipertensión de la gestación es esencial, ya que en la primera situación las alteraciones sistémicas pueden ser fatales.

Sistema hematológico

El embarazo normal es un estado de menor resistencia vascular acompañado por un aumento del volumen minuto, del volumen plasmático y de la frecuencia cardíaca. La PE se asocia con un incremento de la resistencia vascular en el lecho vascular placentario y una reducción del volumen plasmático circulante, hechos que en definitiva ocasionan redistribución del fluido hacia el espacio extravascular.

El daño endotelial de la PE puede acompañarse de reducción del número de plaquetas y activación de la coagulación, estado que también es favorecido por la disminución de la antitrombina III, proteína C y proteína S. En condiciones normales, el sistema fibrinolítico está estrictamente regulado. En la PE este equilibrio se compromete y surge la posibilidad de aparición de coagulación intravascular diseminada.

Hígado y riñón

Las modificaciones que se observan en la función hepática probablemente obedecen a la vasoconstricción del lecho vascular. Se observan depósitos periportales de fibrina, hemorragia y necrosis hepatocelular. En casos más graves puede ocurrir ruptura e infarto.

El cambio renal inicial en la PE es un defecto de la función tubular con menor depuración de ácido úrico e hiperuricemia. La proteinuria ocasiona menor presión oncótica y edema generalizado. La endoteliosis glomerular es característica –aunque no patognomónica– de la PE. Consiste en edema endotelial y depósitos de fibrina que originan una reducción de la luz de los capilares, alteraciones que desaparecen luego del parto.

Cerebro

La aparición de convulsiones en una enferma con PE define eclampsia. Desde el punto de vista fisiopatológico es posible que el espasmo vascular localizado se acompañe de alteración en la perfusión cerebral, actividad eléctrica anormal y convulsiones. El edema cerebral, producto de la excesiva distensión vascular por la hipertensión, también podría explicar el trastorno. Sea cual fuere el origen, las áreas más afectadas incluyen los lóbulos parietales y el lóbulo occipital, hecho que explica las alteraciones visuales comunes en estas enfermas. La ceguera cortical y retiniana son complicaciones raras de la PE y eclampsia. La hemorragia intracerebral es la causa más común de muerte en pacientes con eclampsia.

Rastreo. Presentación clínica

Aún no existe ningún marcador que permita predecir el riesgo de PE. El estudio Doppler puede ser útil cuando se observan algunas alteraciones puntuales en un momento específico de la gestación. En virtud de los pocos elementos predictivos es crucial mantener un nivel elevado de sospecha para efectuar el diagnóstico en forma precoz. Las mujeres primíparas, antecedente de PE en una gestación anterior, diabetes, enfermedad renal crónica, síndrome antifosfolípídico e hipertensión antes del embarazo son factores que deben tenerse especialmente en cuenta.

Los síntomas clásicos de la PE incluyen cefalea frontal, alteraciones visuales y dolor epigástrico. El edema periférico es un signo frecuente, habitualmente asociado con evolución más favorable.

La eclampsia ocurre en el 1% al 2% de las gestaciones y puede aparecer en cualquier momento: antes del parto, durante el parto o posteriormente. En una tercera parte de las pacientes, las convulsiones ocurren antes de la proteinuria e hipertensión.

Otro síndrome relacionado con las alteraciones vasculares de la gestación es el síndrome HELLP (*haemolysis; elevated liver enzymes and low platelets*). El trastorno ocurre en el 4% al 12% de las pacientes con PE grave aunque la hipertensión no es inicialmente característica de la condición. Es por ello que el síndrome puede confundirse con otras patologías como púrpura trombocitopénica trombótica. El 6%, 12% y 10% de las mujeres con PE grave presenta 1, 2 o las tres anomalías, respectivamente, del síndrome HELLP.

Diagnóstico

El monitoreo hematológico y los estudios de coagulación son importantes al igual que el seguimiento de la función hepática. La elevación de la láctico-deshidrogenasa y transaminasas puede contribuir con el diagnóstico. La elevación del ácido úrico en sangre suele ser anterior a la proteinuria. El control de la presión arterial debe ser estricto.

La ultrasonografía fetal permite determinar el tamaño del feto y el crecimiento pero su utilidad en el manejo de gestaciones con PE es incierta.

Tratamiento

El objetivo de la terapia es reducir el riesgo de complicaciones maternas y fetales. El atenolol y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina inducen restricción del crecimiento fetal; los últimos también se asocian con oligohidramnios, insuficiencia renal prenatal y muerte neonatal. No se recomienda el uso de diuréticos ya que pueden elevar el riesgo de PE en pacientes con hipertensión.

Habitualmente la PE es indicación de internación. En todos los casos, el tratamiento debe estar destinado a estabilizar a la madre con el menor riesgo fetal posible.

Los fármacos antihipertensivos más usados incluyen metildopa, hidralazina, labetalol, nifedipina, trinitrato de glicerol y ketanserina. Todas estas drogas atraviesan placenta y pueden ocasionar bradicardia fetal. En mujeres con PE grave o con eclampsia, la droga anticonvulsiva de elección es el sulfato de magnesio. Actúa como un vasodilatador cerebral y estabilizante de membranas con reducción de la isquemia y del daño neuronal. La administración prenatal de corticoides reduce significativamente la morbilidad y mortalidad neonatales.

La PE es un estado de vasoconstricción excesiva con reducción del volumen plasmático circulante y redistribución extracelular de fluidos. Estas características hacen muy difícil el tratamiento de sostén ya que la administración exagerada de líquidos puede asociarse con edema de pulmón o cerebral. Debe llevarse un registro estricto de los aportes y de las pérdidas de fluidos. Los cristaloides son las formas preferidas de terapia. La insuficiencia renal es infrecuente.

Decisión de interrumpir la gestación

La estabilización hemodinámica de la madre es crucial ya que permite decidir mejor la evolución de la gestación. La forma de parto debe seleccionarse en función de las complicaciones obstétricas. Todos los embarazos con PE deben considerarse de riesgo elevado independientemente de que se demuestre o no compromiso fetal. La elección de la anestesia es esencial.

Seguimiento posnatal. Conclusiones

En la mayoría de los casos, las manifestaciones clínicas desaparecen luego del parto. Es importante el asesoramiento familiar ya que estas enfermas tienen un 10% a un 25% de posibilidad de presentar el trastorno en una gestación posterior. El riesgo es aún más alto en mujeres con síndrome antifosfolípídico.

La naturaleza multisistémica de la PE parece obedecer a una combinación de daño endotelial, vasoconstricción e hipoperfusión, determinados por factores genéticos, inmunológicos, placentarios y circulatorios.