

11209 40



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

¿ES FACTIBLE LA CORRECCION QUIRURGICA
INTRAUTERINA DE LA GASTROSQUISIS EN UN
MODELO EXPERIMENTAL EN FETOS DE CONEJO?

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

P R E S E N T A

DRA. BLANCA EUGENIA DUFFY VERDURA

ASESOR DE TESIS

DR. LUIS EDUARDO CARDENAS LAILSON

MEXICO, D. F.

2001



11209



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

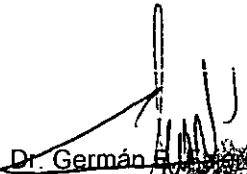
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

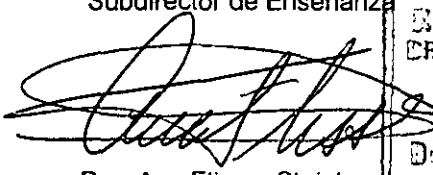
**¿ES FACTIBLE LA CORRECCIÓN
QUIRÚRGICA INTRAUTERINA DE LA
GASTROSQUISIS EN UN MODELO
EXPERIMENTAL EN FETOS DE
CONEJO?**

AUTORIZACIONES

**HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA**


Hospital General
Director de Enseñanza "Dr. Manuel Gea González"
Subdirección de Enseñanza


Dr. Miguel Ángel García García
Subdirector de Enseñanza


Dra. Ana Flisser Steinbruch
Encargada de la Dirección de Investigación

**HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
SUBDIRECCION
DE INVESTIGACION**


Dr. Luis Eduardo Cárdenas Lailson
Asesor de Tesis e investigador responsable


Dr. José Antonio Palacios Ruiz
Jefe de la División de Cirugía General y profesor titular del curso

COLABORADORES

Asesor de tesis e investigador responsable

Dr. Luis Eduardo Cárdenas Lailson
Jefe de la División de Cirugía Experimental
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Investigadores Asociados

Dra. Sara Paraguirre Martínez
Jefe de la División de Anatomía Patológica
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Dr. Alfonso Galván Montaña
Subdirector de Cirugía
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Dr. Alexander Cárdenas Mejía
Médico residente de Cirugía General
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

To Frank and Carlota,
my parents, for all their love, care,
help and support.

A Antonio, mi esposo,
... tantos mundos, tantos siglos,
tanto espacio
y coincidir.

Al abuelo
Por supuesto

*Que al final de esta existencia transitoria
a la que tanto nuestro afán se adhiere,
la materia, inmortal como la gloria,
cambia de forma; pero nunca muere*

Manuel Acuña.

ÍNDICE

Resumen	1
Antecedentes	3
Material y Métodos	9
Resultados	12
Discusión	15
Conclusiones	17
Referencias Bibliográficas	18

¿ES FACTIBLE LA CORRECCIÓN QUIRÚRGICA INTRAUTERINA DE LA GASTROSQUISIS EN UN MODELO EXPERIMENTAL EN FETOS DE CONEJO?

RESUMEN

A pesar de que la incidencia de la gastrosquisis es relativamente baja, su mortalidad puede llegar hasta un 50%. En la actualidad, el pronóstico de los neonatos con gastrosquisis ha mejorado gracias al manejo en unidades de cuidados intensivos, el empleo de ventiladores volumétricos y el uso de nutrición parenteral. Sin embargo, la corrección del defecto mediante cirugía fetal, podría reducir las complicaciones respiratorias y probablemente intestinales que condicionan tanto la patología en sí como su corrección postnatal.

Objetivo: Evaluar la factibilidad de la corrección mediante cirugía intrauterina de la gastrosquisis en un modelo experimental fetos de conejo. Estudio experimental, prospectivo, comparativo, ciego y transversal.

Métodos: Se emplearon 50 conejos hembras gestantes. Se asignaron a dos grupos: A (control), B (experimental). En el día 25 de la gestación se realizó la extracción de un producto, reseándole 10 mm² de pared abdominal. En el día 28, los fetos del grupo B fueron sometidos a la corrección del defecto suturando una malla de silicón a los bordes de la herida, en el grupo A no se realizó corrección del defecto. En el día 30, se obtuvieron los productos por cesárea, se pesaron, se obtuvo sangre fetal para determinar albúmina, se removió el intestino. Se tomó biopsia del yeyuno proximal para estudio histopatológico con el fin de analizar el crecimiento vascular y fibroblástico, depósito de colágena, dilatación de venas y linfáticos mesentéricos, aplanamiento de vellosidades y peel fibroso. También el borde de la herida abdominal fue analizado para valorar la contracción de la herida, migración del epitelio, inflamación aguda, respuesta fibroblástica, presencia de miofibroblastos y depósito de colágena.

Resultados: Grupo A 25 conejos. Grupo B 25 conejos. Mortalidad: A (60%), B (52%). Fetos incluidos en el estudio: A (10), B (12). Mortalidad por el modelo experimental 54%, mortalidad por la reparación quirúrgica del defecto 4%. Peso fetal: A (28.4g), B (34.7g). Peso del intestino: A (0.79g), B (1.09g). Albúmina: A (1.0g/dL), B (1.25g/dL).

No hubo diferencia significativa entre los grupos. Posterior a la colocación de la malla no se encontró diferencia a nivel de los cambios histológicos en intestino o en la herida abdominal con respecto al grupo con gastrosquisis sin reparación.

Conclusiones: La corrección quirúrgica experimental de la gastrosquisis *in utero* es factible. La ausencia de mejoría en las variables histológicas del intestino con la corrección inrauterina puede deberse a que sea necesario mayor tiempo para que éstas sean revertidas o bien a que existan otros factores no identificados en el daño intestinal que ocurre en la gastrosquisis.

¿ES FACTIBLE LA CORRECCIÓN QUIRÚRGICA INTRAUTERINA DE LA GASTROSQUISIS EN UN MODELO EXPERIMENTAL EN FETOS DE CONEJO?

ANTECEDENTES

GASTROSQUISIS

La gastrosquisis es una anomalía congénita relativamente rara que se caracteriza por la evisceración de los órganos abdominales con exposición de éstos al líquido amniótico *in utero*, a través de un defecto que suele tener un diámetro de uno a cinco centímetros, por lo regular a la derecha del cordón umbilical el cual se encuentra insertado normalmente. Los órganos herniados carecen de saco peritoneal, el intestino por lo general se encuentra no rotado y el mesenterio es grueso¹.

La incidencia de la gastrosquisis se calcula en 1:10,000 a 1:12,000 recién nacidos vivos y parece ir en aumento probablemente por el alto índice de abuso de drogas materno. La mortalidad varía del 5 al 50% de los casos^{1,2}.

La referencia clásica sobre su embriología fue descrita por Duhamel en 1963³. Shaw, manifiesta en su teoría sobre la etiología, que el defecto es secundario a la involución de la vena umbilical derecha resultando en una debilidad de la pared abdominal en esta zona. Otras teorías hacen referencia a un incidente teratogénico que afecta la diferenciación normal del mesodermo periumbilical⁴.

El primer reporte sobre esta patología data de 1773 cuando James Calder describió a un recién nacido con evisceración y el ombligo intacto. En 1807, Astley Cooper reporta el primer cierre quirúrgico de un onfalocele, sin embargo, Ladd observó que el principal obstáculo en la reparación quirúrgica de este defecto era el marcado aumento de la presión intraabdominal con elevación diafragmática y la consecuente insuficiencia respiratoria y cardiovascular².

La gastrosquisis continuó siendo una entidad mortal hasta 1943, cuando Watkins⁵ reportó la reparación quirúrgica exitosa en un recién nacido de 6 libras. Gross en 1948, reportó el cierre quirúrgico en dos tiempos para grandes defectos de la pared abdominal, realizando en un primer tiempo el cierre de la piel únicamente y en un segundo tiempo la corrección de la hernia ventral resultante⁶.

A pesar de que la gastrosquisis es tratable quirúrgicamente, en la actualidad los defectos abdominales mayores presentan grandes dificultades en su manejo. Los principales problemas consisten en la importante pérdida de calor y líquido a través de los órganos viscerados y la distensión e inflamación de las asas intestinales⁷.

Un factor determinante en el pronóstico del recién nacido con gastrosquisis es el estado del intestino al momento del nacimiento. La mayoría de los neonatos presentan únicamente un engrosamiento moderado del intestino y su evolución posterior a la reparación quirúrgica, es satisfactoria. Sin embargo, un menor grupo de neonatos presenta un daño intestinal más grave. Este daño se caracteriza por un intenso engrosamiento de la pared intestinal, gran dilatación del intestino, acortamiento del mesenterio y por la presencia de segmentos necróticos o atrésicos que requieren de resección intestinal¹⁸. Posterior a la reparación quirúrgica, estos niños presentan hipoperistalsis grave con una pobre capacidad de absorción, requiriendo periodos prolongados de nutrición parenteral, con el elevado riesgo de presentar alguna de sus complicaciones como son, sepsis por catéter, alteraciones metabólicas y daño hepático grave²⁰.

En general, se acepta que el daño intestinal en la gastrosquisis es causado por la exposición al líquido amniótico, el mecanismo exacto detrás de este efecto dañino se desconoce. Se incluyen como posibilidades una alteración secundaria a la presencia de un "peel" fibroso sobre la pared intestinal, un efecto tóxico sobre las células del músculo liso o los nervios mientéricos, o un efecto inhibitorio sobre los receptores para péptidos intestinales o neurotransmisores de acción local. Se cree que este daño se encuentra directamente relacionado con la duración de la exposición del intestino al líquido amniótico. Basados en esta hipótesis algunos autores afirman que los fetos con diagnóstico prenatal de gastrosquisis son candidatos de una terminación temprana del embarazo¹⁸.

En el tratamiento quirúrgico de la gastrosquisis, la cavidad abdominal se estira para permitir el ingreso de los órganos viscerados, posteriormente en algunos casos, es posible efectuar un cierre primario.

Sin embargo, el intestino al desarrollarse en forma extra abdominal ha perdido su "derecho de territorialidad" y la cavidad es relativamente hipoplásica. Este problema de espacio se complica por el edema, hipertrofia y distensión del intestino. Los intentos vigorosos de realizar un cierre primario pueden aumentar la presión intraabdominal provocando un compromiso en la ventilación y el retorno venoso e incluso la muerte⁷.

El cierre con colgajos cutáneos creado por Gross⁶ en el decenio de 1940, aminoró en grado importante el problema de la capacidad respiratoria, su técnica describe la realización de grandes colgajos movilizados de ambos flancos que pueden ser estirados considerablemente hasta cubrir sin tensión las vísceras. Problemas comunes de esta técnica son la necrosis de los colgajos, formación de hematomas e infección, pero la objeción principal a esta técnica es la enorme hernia ventral que produce. Los vectores de fuerza son tales, que a medida que el niño crece la hernia cada vez es mayor y la cavidad abdominal sigue siendo pequeña; el resultado definitivo pudiera ser tan devastador como el defecto original^{6,7}.

Para evitar mayores complicaciones, es comúnmente aceptado que de inmediato se cubran las asas intestinales con una malla de silicona, la cual se reduce de tamaño en las semanas subsiguientes con el fin de regresar gradualmente el intestino a la cavidad abdominal. Posteriormente el defecto se repara quirúrgicamente⁷.

CIRUGÍA FETAL

A pesar de que la mayor parte de las malformaciones congénitas diagnosticadas en el periodo prenatal, son tratadas de mejor manera con una apropiada terapéutica médica y quirúrgica posterior a una terminación planeada del embarazo cercano al término, algunas anomalías anatómicas simples con consecuencias devastadoras predecibles durante el desarrollo son susceptibles a la corrección intrauterina⁸.

En la década de los ochentas Harrison y Adzick^{8,9}, pioneros y ahora expertos en el ramo, inician el estudio del desarrollo fisiopatológico de algunas lesiones potencialmente corregibles de manera intrauterina como la hernia diafragmática, la hidronefrosis congénita, el teratoma sacrococcígeo y algunas cardiopatías simples en modelos animales. Así mismo, determinaron la historia natural de estos padecimientos mediante observación seriada de fetos humanos, desarrollaron criterios de selección para la intervención prenatal y refinaron las técnicas anestésicas, tocolíticas y quirúrgicas para la histerotomía y cirugía fetal.

En México, Ortiz Monasterio reportó en 1990 su experiencia en cirugía craneofacial intrauterina, con excelentes resultados¹⁰. En la década de los noventa, la inversión en la investigación básica y clínica ha beneficiado un número creciente de pacientes fetales.

Uno de los aspectos sobresalientes de la cirugía fetal es la ausencia de la formación de cicatriz. La reparación tisular en el feto es fundamentalmente diferente a la cicatrización normal en el adulto¹¹. Estudios realizados en fetos de conejo demuestran que las heridas lineales reparadas primariamente aparecen macroscópicamente sanas en un periodo de cinco a siete días²². Una de las principales diferencias entre la reparación fetal y postnatal es la ausencia de inflamación aguda, diferencias similares son observadas en la respuesta inflamatoria crónica.

La epitelización en la heridas fetales cerradas primariamente es un proceso que concluye dentro de las primeras setenta y dos horas posteriores a la lesión, presentando una epidermis que es similar en estructura y espesor a la piel adyacente no lesionada. La neovascularización y la proliferación endotelial asociada, que es un aspecto prominente en el tejido cicatrizado del adulto, está ausente en heridas fetales lineales cerradas primariamente. La matriz extracelular de la cicatriz del adulto está compuesta casi en su totalidad por colágena, mientras que la característica fundamental de la matriz de la herida fetal es la persistente abundancia de ácido hialurónico. La colágena se encuentra presente en la herida fetal, sin embargo, a diferencia de la cicatriz del adulto su depósito es altamente organizado y no excesivo^{11,12}.

La realización de una intervención quirúrgica intrauterina probablemente sea la única solución para algunos problemas fetales, sin embargo, por el riesgo materno-fetal que implica, la cirugía fetal debe limitarse a la corrección de malformaciones anatómicas que interfieran con el desarrollo normal de los órganos fetales y que por ello pongan en peligro la vida del producto. Harrison y Adzick⁸ refieren que la cirugía fetal es justificable si (1) la historia natural y fisiopatología de la enfermedad están claramente descritas; (2) el diagnóstico prenatal es exacto, capaz de excluir otras anomalías y habilitado para predecir qué fetos tienen un pronóstico suficientemente malo para justificar la intervención *in utero*; (3) si la corrección *in utero* ha demostrado ser eficaz en modelos animales y (4) si el riesgo materno es aceptablemente bajo¹³.

Se han publicado diversos estudios respecto al uso de cirugía fetal para la corrección de un variado número de patologías, sin embargo, en la actualidad sólo un número pequeño de malformaciones han sido corregidas de manera exitosa: Obstrucción del tracto urinario, malformación quística adenomatosa, hernia diafragmática, teratoma sacrococcígeo, síndrome de transfusión gemelo-gemelo y estenosis acueductal^{8,11,13}. Otras muchas patologías podrán ser tratadas de manera satisfactoria en la medida en que sus características fisiopatológicas se descubran y se desarrollen nuevos modelos experimentales que permitan aplicar con seguridad en seres humanos estas técnicas quirúrgicas.

Hasta el momento, no se han realizado estudios para determinar la factibilidad de la corrección intrauterina de la gastrosquisis. Si bien no existen estudios experimentales, Harrison y Adzick han hecho mención de los efectos del aumento de la presión intraabdominal en el feto. Sus primeros intentos para reparar hernias diafragmáticas fracasaron debido al aumento de la presión intraabdominal secundario al retorno de las vísceras al abdomen resultando en un grave compromiso del flujo de la vena umbilical²¹. La colocación de una malla de silicona en la pared abdominal demostró ser una solución satisfactoria, permitiendo acomodar el contenido abdominal sin incrementar la presión.

La gastrosquisis es una malformación anatómica con un espectro clínico que puede variar desde una pequeña protrusión del contenido intraabdominal a través de la pared del abdomen, hasta un punto tal en que la reducción de este contenido ocasione un aumento peligroso de la presión intraabdominal; es una patología detectable en forma prenatal cuya fisiopatología e historia natural han sido ampliamente estudiadas, reuniendo así algunos de los requisitos para ser una malformación candidata a manejo mediante cirugía fetal. El desarrollo de una técnica segura para su corrección intrauterina de forma experimental en el conejo ofrece la posibilidad de su aplicación posterior en especies mayores y tal vez en el futuro en el ser humano.

A pesar de que la incidencia de la gastrosquisis es relativamente baja, su mortalidad puede llegar hasta un 50%. En la actualidad, el pronóstico de los neonatos con gastrosquisis ha mejorado gracias al manejo en unidades de cuidados intensivos, el empleo de ventiladores volumétricos y el uso de nutrición parenteral.

Sin embargo, la corrección del defecto mediante cirugía fetal podría reducir las complicaciones respiratorias y probablemente intestinales que condicionan tanto la patología en sí como su corrección postnatal, razón por la cual se realiza el presente estudio, teniendo como objetivo general evaluar la factibilidad de la corrección intrauterina de la gastrosquisis en un modelo experimental en fetos de conejo.

Se trata de un estudio experimental, ciego, comparativo, prospectivo y transversal en etapa preclínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Esperando que en 100% de los fetos del grupo con gastrosquisis no tratada se presente "peel fibroso" en el intestino delgado, contra un 50% en el grupo con corrección quirúrgica, con un nivel de significancia ($1-\alpha$) de 0.95 y un poder de prueba ($1-\beta$) de 80%, calculamos un tamaño de muestra de 14 conejos por grupo.

POBLACIÓN

Se incluyeron en el estudio cincuenta conejos Nueva Zelanda hembra, adultas, gestantes, del bioterio de la División de Cirugía Experimental del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" con un peso entre 3.5 y 5.7 Kg. Se excluyeron conejos con cualquier tipo de cirugía abdominal previa, con enfermedades asociadas o que hubieran recibido medicamentos durante la gestación. Se eliminaron conejas en las que se descartó embarazo durante el procedimiento quirúrgico y en las que se encontró alguna patología intraabdominal. Así mismo, se eliminaron aquellos fetos que murieron a causa de la realización del defecto abdominal.

Los animales fueron asignados en forma secuencial a uno de dos grupos:

Grupo A (control): Producción de un defecto de la pared abdominal sin ningún tipo de corrección.

Grupo B (experimental): Producción de un defecto en la pared abdominal en un primer tiempo quirúrgico y corrección mediante cirugía fetal con colocación de malla de silicón en un segundo tiempo.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

En el día 25 de la gestación (la gestación normal es de 30 a 32 días), después de doce horas de ayuno, los animales fueron premedicados con ketamina endovenosa (20 mg/kg) y anestesiados con halotano (1.0% a 4.0% en oxígeno).

Se administró cefalotina intramuscular (100 mg/kg) así como indometacina rectal (4 mg/kg) posterior a la inducción de la anestesia. Se realizó tricotomía y antisepsia con yodopovidona del abdomen y se colocaron campos estériles. Los guantes del cirujano fueron limpiados cuidadosamente para remover todo el material particulado.

Se realizó una laparotomía por incisión en la línea media materna para exponer el útero grávido. Se eligió el producto más distal al canal vaginal y realizó una histerotomía longitudinal de 2 cm con electrocauterio en un sitio distal a la cabeza fetal. Los bordes del miometrio expuesto se suturaron con surgete simple con polipropileno 5-0 para evitar el desgarramiento del mismo. El líquido amniótico fue aspirado cuidadosamente y guardado para ser reinfundido más adelante. Se incidió sobre las membranas uterinas para exponer el abdomen fetal. Tanto el feto como el útero se mantuvieron continuamente humedecidos con solución salina al 0.9% estéril a 39° C. Con tijera de Vannas se realizó un defecto circular de 10 mm² en el cuadrante inferior derecho del abdomen del feto, teniendo especial cuidado en no lesionar los vasos umbilicales. Se logró la evisceración del intestino delgado y grueso al aplicar presión gentil sobre el dorso y abdomen del feto. La histerotomía se suturó con surgete simple con polipropileno 5-0 y antes de completar el cierre se reinfundió el líquido amniótico aspirado con 0.1 ml de amikacina. La laparotomía materna se suturó en dos planos con surgete simple con nylon 3-0.

Al recuperarse las conejas fueron colocadas en jaulas individuales manteniéndolas en condiciones de bioterio, con temperatura y humedad controladas, con ciclos de vigilia y sueño de 12X12 horas, permitiendo su alimentación a libre demanda.

En el día 28 de la gestación los animales del grupo B fueron sometidos al mismo proceso anestésico, antiséptico y de laparotomía. Se identificó la histerotomía, la cual se incidió nuevamente para exponer el abdomen eviscerado del feto. El intestino fue introducido en la cavidad abdominal y se reparó el defecto con la colocación de una malla de silicona de 12 mm², la cual se suturó a la pared abdominal con puntos simples con polipropileno 6-0.

En el día 30 de la gestación los animales de ambos grupos fueron sometidos a cesárea para la obtención de los productos. Los fetos fueron pesados y sacrificados mediante punción cardíaca. La sangre fetal fue enviada a laboratorio para la determinación de niveles de albúmina. El intestino fue removido, pesado y fijado en formol al 10%.

Una porción de 1 cm de yeyuno proximal tomado a 10 cm del píloro fue elegido para el estudio histológico, ya que estudios histológicos previos han validado que esta porción del intestino fetal del conejo es la mas uniforme en grosor y densidad¹⁴. El espécimen fue fijado, incluido en parafina, seccionado y teñido con hematoxilina y eosina. Las laminillas fueron revisadas por un sólo patólogo en forma ciega y se evaluaron las siguientes variables: Infiltrado inflamatorio, crecimiento vascular, crecimiento fibroblástico, depósito de colágena, dilatación de venas y vasos linfáticos mesentéricos, aplanamiento focal de vellosidades y peel fibroso.

Para evaluar las variables anteriores se utilizó la escala descrita por Phillips para el estudio de la cicatrización intestinal¹⁴:

- 0 Nula evidencia
- + Evidencia ocasional
- ++ Leve
- +++ Abundante
- ++++ Células confluentes o fibras

El borde de la herida abdominal fue removido y enviado también para estudio histológico, a las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina se le estudiaron las siguientes variables: Contracción de la herida, migración del epitelio, inflamación aguda, respuesta fibroblástica, presencia de miofibroblastos y depósito de colágena.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva (media, mediana y desviación estándar) para la presentación de los datos. La prueba de U de Mann-Whitney y la prueba exacta de Fisher fueron empleadas para el análisis de los datos, considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo para rechazar la hipótesis de nulidad.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se cumplió con lo expuesto en el capítulo único título séptimo, que se refiere a la investigación que incluye la utilización de animales de experimentación del Reglamento de la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud, en cuanto a evitar en lo posible el sufrimiento de los animales, a las condiciones que éstos se deben encontrar y a las condiciones necesarias para su sacrificio.

RESULTADOS

Cincuenta fetos fueron sometidos al procedimiento quirúrgico, 25 de ellos constituyeron el grupo B y otros 25 el grupo A.

En el grupo A, 15 de 25 fetos murieron posterior a la realización del defecto abdominal, con una mortalidad del 60%. La tabla 1 enumera las causas de muerte. Diez fetos sobrevivieron al procedimiento y fueron incluidos para el estudio histológico.

Tabla 1. Causas de mortalidad grupo A

CAUSA	# fetos
Parto pretérmino y canibalismo	5
Piometra	1
Lesión del cordón umbilical	1
Dehiscencia de histerorrafia	1
Desconocida	7

En el grupo B, 13 de 25 fetos (52%) murieron. Doce fetos murieron posterior a la creación de la gastrosquisis (92%) y sólo un feto murió posterior a la corrección del defecto mediante la colocación de la malla (8%). En la tabla 2 se presentan las causas de muerte. Se incluyeron en el estudio histológico a los 12 fetos sobrevivientes al procedimiento correctivo con malla.

Tabla 2. Causas de mortalidad grupo B

CAUSA	# fetos
Parto pretérmino y canibalismo	2
Desprendimiento de placenta	2
Peritonitis	1
Desconocida	8

En general, la mortalidad secundaria a la realización del defecto abdominal fue del 54% (27 fetos), mientras que la mortalidad a consecuencia de la corrección con la malla fue sólo del 4% (1 feto).

Los resultados referentes al peso materno, peso del feto y del intestino, así como la determinación de la albúmina sérica entre los grupos se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Datos generales

VARIABLE	GRUPO A n=10	GRUPO B n=12	p*
Peso materno (Kg)	4.20 ± 0.34	4.17 ± 0.33	0.65
Peso fetal (g)	28.47 ± 7.70	34.7 ± 9.69	0.086
Peso del intestino (g)	0.79 ± 0.32	1.09 ± 0.67	0.38
Albúmina (g/dL)	1.02 ± 0.20	1.25 ± 0.51	0.64

Datos mostrados como media ± desviación estándar

* U de Mann-Whitney

Con respecto a las variables anteriores no hubo diferencias significativas entre los grupos. Menor, aunque estadísticamente insignificante fue el peso del feto en el grupo A ($p= 0.086$). Los hallazgos histopatológicos en el intestino delgado se resumen en la tabla 4. Se observó un infiltrado inflamatorio moderado de manera ocasional, tanto en la pared intestinal como en el mesenterio en ambos grupos. El crecimiento vascular también fue leve y ocasional en ambos grupos. Tanto el crecimiento fibroblástico como el depósito de colágena se presentó en la mayoría de los casos y sin diferencia significativa entre los grupos. Se observó dilatación de venas y linfáticos mesentéricos de manera ocasional en la mayor parte de los casos. El aplanamiento de las vellosidades intestinales se presentó de manera similar en ambos grupos. El peel fibroso se presentó en todos, excepto uno de los casos del grupo B.

Tabla 4. Estudio histopatológico del intestino delgado

VARIABLE	Grupo A n=9	Grupo B n=11	p*
Infiltrado inflamatorio	3	2	0.617
Crecimiento vascular	1	1	1.00
Crecimiento fibroblástico	7	9	1.00
Depósito colágena	9	10	1.00
Dilatación de venas mesentéricas	8	8	0.591
Dilatación linfáticos	6	7	1.00
Aplanamiento vellosidades	9	11	NS
Peel fibroso	9	10	1.00

* Prueba exacta de Fisher

La tabla 5 resume los resultados del estudio histológico del borde de la herida del defecto abdominal. El proceso cicatrizal es similar en ambos grupos sin diferencia estadísticamente significativa, llamando la atención el depósito mínimo de colágena. La contracción de la herida se presentó en menos casos en el grupo B pero no fue significativo.

Tabla 5. Estudio histopatológico de la herida quirúrgica

VARIABLE	Grupo A n=12	Grupo B n=7	p*
Contracción de la herida	7	4	1.00
Migración del epitelio	8	4	1.00
Inflamación aguda	7	2	0.35
Respuesta fibroblástica	10	5	0.60
Miofibroblastos	7	4	1.00
Depósito de colágena mínimo	11	6	1.00

* Prueba exacta de Fisher

DISCUSIÓN

El entendimiento claro de la patogénesis del daño intestinal en la gastrosquisis es fundamental para mejorar el manejo de neonatos con esta malformación. Para tal efecto, se han desarrollado varios modelos animales los cuales se han asociado con una alta mortalidad y con grados variables de evisceración intestinal. En borregos se han reportado índices de mortalidad del 48 al 51%, en pollos la gastrosquisis experimental se asoció con una mortalidad del 68%¹⁸. Phillips es quien reporta por primera vez la realización de un modelo mejorado para la gastrosquisis experimental en fetos de conejo con una sobrevivencia del 78%¹⁴. La mortalidad secundaria a la producción de la gastrosquisis en nuestro estudio es alta comparada con la de Phillips, probablemente la manipulación y movilización excesivas del feto contribuyeron al elevado índice de mortalidad. La gastrosquisis creada quirúrgicamente se ha asociado con un éxito menor al 30% en varios estudios^{14,22}, sin embargo, en nuestro estudio el defecto fue creado de manera satisfactoria en el 100% de los casos. A pesar de la alta mortalidad por la realización del modelo experimental, la mortalidad por la colocación de la malla fue prácticamente nula.

Estudios retrospectivos en humanos²⁰ sugieren que en neonatos con gastrosquisis existe la tendencia hacia el bajo peso al nacimiento. Experimentos en animales también han notado la disminución del peso al nacer. El peso de los fetos en nuestro estudio es bajo con respecto al peso de un feto sano y aunque no significativo fue menor en el grupo al cual le fue colocada la malla.

Observaciones previas refieren que los niños con gastrosquisis tienden a un menor nivel de albúmina sérica con respecto a los neonatos sanos o con onfalocelo y que al parecer es secundario a la pérdida de proteínas de la superficie intestinal. No encontramos diferencias entre los grupos a pesar de que supusimos que el daño intestinal se vería disminuido con la colocación de la malla.

Los neonatos con gastrosquisis por lo general requieren de apoyo nutricional prolongado con nutrición parenteral⁷, expuestos a los riesgos asociados como son sepsis por catéter, infiltración y malposición. Semanas o meses son necesarios para la resolución de la serositis y el íleo. Aunque la etiología del daño intestinal en la gastrosquisis es un tema controversial, la mayor parte de los autores afirman que al parecer está inducido por la exposición del intestino al líquido amniótico, por la compresión mesentérica a nivel de la pared abdominal y/o por la exposición de la orina fetal⁴.

La gastrosquisis ha sido producida en fetos de conejo en varios estudios, la mayoría de los cuales reportan que el intestino expuesto al líquido amniótico se encuentra engrosado, corto, edematoso, cubierto por una membrana fibrosa a la cual nos referimos como "peel fibroso", sin inflamación o bien con una respuesta inflamatoria mínima¹⁸; otra de las características histológicas asociadas a la exposición del líquido amniótico es el aplanamiento de las vellosidades intestinales secundario a la disminución en el desarrollo de las células vellosas. Cambios como la dilatación venosa y linfática a nivel del mesenterio se han asociado a la obstrucción subaguda del intestino¹⁷.

Investigadores han notado, que el daño intestinal es directamente proporcional a la duración de la evisceración²². Pensamos que todo este daño intestinal causado por la exposición al líquido amniótico, disminuiría al proteger al intestino con la colocación de una malla de material inerte e impermeable como la silicona, manteniéndolo menos tiempo expuesto. Sin embargo, la diferencia entre los grupos no fue significativa, probablemente porque el tiempo que la malla estuvo colocada no fue suficiente para que se revirtieran los cambios histológicos en el intestino o porque existen otros factores implicados en el daño intestinal que ocurre en la gastrosquisis.

El proceso de reparación iniciado por las heridas fetales abiertas no es tan uniforme como el de las heridas cerradas. Una característica importante es que las heridas abiertas fetales no muestran contracción, esta falta de contracción ha sido asociada a una ausencia de miofibroblastos y a un efecto inhibitorio sobre la contracción por parte del líquido amniótico^{11,12}. Sin embargo, la contracción de la herida aunque no presente en todos los casos, no se vio modificada al proteger la herida del líquido amniótico con la malla. Quizás, al igual que el intestino, la herida en el feto debió haber sido protegida con la silicona durante mayor tiempo para que este fenómeno se revirtiera.

CONCLUSIONES

La reparación intrauterina de la gastrosquisis es un procedimiento quirúrgico factible de realizar en fetos de conejo con una mortalidad baja.

Sin embargo, la colocación prenatal de una malla impermeable de silicona no demostró disminuir el daño del intestino delgado. Es probable que el tiempo de permanencia de la malla de silicona no fue suficiente para que se resolvieran estos cambios en el intestino fetal, por lo que esta línea de investigación deberá evaluar el papel del tiempo de permanencia de la malla en la resolución del daño intestinal asociado a la gastrosquisis. Otra hipótesis que puede explicar esta falta de mejoría es que en el daño intestinal que ocurre en la gastrosquisis pueden intervenir otros factores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stringer MD, Brereton, RJ, Wright V.M.: Controversies in the management of gastroschisis. Arch Dis Child. 66:34-36, 1991
2. Schwaitzberg S D, Pokorny W J, Mc Gill CW: "Gastroschisis and omphalocele". Am J Surg 144:650-54, 1982.
3. Duhamel B: "Embriology of exomphalos and and allied malformations". Arch Dis Child 38; 142, 1963.
4. Shaw A: "The Myth of gastroschisis". J Pediatr Surg 10:235, 1975.
5. Watkins E. Gastroschisis, Va Med Mon 70:42-4, 1943.
6. Gross RE. A new method for surgical treatment of large omphaloceles. Surgery, 24: 277-92, 1948.
7. Swift RI, Singh M P, Ziderman DA, et al: A new regime in the management of gastroschisis, J Pediatr Surg. 27:61-3, 1992.
8. Harrison MR, Adzick NS, et al. The fetus as a patient. Ann Surg 213: 279-91, 1991.
9. Harrison MP, Adzick NS, Longaker MT, et al. Succesful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. New Eng J Med, 322 (22): 1582-4, 1990.
10. Monasterio FO Benavides A, Salazar A, et al. "Intrauterine cleft lip surgery". Perspectives in Plastic Surgery, 4:1-13,1990.
11. Mast BA, Diegelman RF, Krummel TM, et al: Scarless wound healing in the mammalian fetus. Surg Gyn & Obst.174: 441-51, 1992.
12. Adzick MS, Longaker MT. Scarless fetal healing. Therapeutic implications. Ann Surg 215:3-7, 1992.
13. Hedrick MH, Harrison MR: Human Fetal Surgery: Surgycal Technology International II. 171-77, Saunders. 1994.
14. Phillips JD, Kelly RE, Fonkalsrud, EW, et al: An improved model of experimental gastroschisis in fetal rabbits. J Pediatr Surg, 26 (7):784-787, 1991.

15. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, et al: Studies in fetal wound healing V. *Ann Surg*, 213: 292-6, 1991.
16. Robinson BW, Goss AN: Intrauterine healing of fetal rat cheek wounds". *Cleft palate Journal*, 19: 251-5, 1981.
17. Phillips JD, Kim CcS, Fonkalsrud EW, et al: Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomosis. *Am J Surg* 71-77, 1992.
18. Langer JC, Longaker MT, Crombleholme TM, et al: Etiology of intestinal damage in gastroschisis. I: Effects of amniotic fluid exposure and bowel constriction in a fetal lamb model. *J Pediatr Surg*, 24: 992-97, 1989.
19. Nakayama DK, Harrison MR, Gross BH, et al: Management of the fetus with an abdominal wall defect. *J Pediatr Surg* 19:408-13, 1984
20. Fitzsimmons J, Nyberg DA, Cyr DR, et al: Perinatal management of gastroschisis. *Obstet Gynecol* 71: 910-13, 1988
21. Harrison MR, Ross NA, de Lorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. III. Development of a successful surgical technique using abdominoplasty to avoid compromise of umbilical blood flow. *J Pediatr Surg* 16: 934-42, 1981
22. Krummel TM, Nelson JM, Diegelman RF, et al. Fetal response to injury in the rabbit. *J Pediatr Surg* 22: 640-44, 1987

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA