



11209

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

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

**COMPARACION DE DOS TECNICAS QUIRURGICAS PARA
LA REPARACION INTRAUTERINA DEL
MIELOMENINGOCELE EN MACACA MULLATA.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL**

P R E S E N T A :

DR. RAUL HIRAMM SANCHEZ GOMEZ

ASESOR DE TESIS: DR. LUIS EDUARDO CARDENAS LAILSON

MEXICO, D.F.

2003



**TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA**

1



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.

**COMPARACION DE DOS TECNICAS QUIRURGICAS PARA LA
REPARACION INTRAUTERINA DEL MIELOMENINGOCELE EN
MACACA MULLATA.**

TECNIKA
FALLA DE ORIGEN

A mi Familia
Por todo el apoyo y amor
Que he recibido de parte de ellos

A mis Dos Alicia
Por cuidarme, quererme,
Y ver siempre por mí
Y sobre todo por ser
Los pilares de mi vida

A mi Padre
Por ser un ejemplo a seguir
Y que sigas siendo un enorme roble
Que nunca deje sus ramas caer

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

THESE NOW
FALLA DE NINEEN

A Martha y Lourdes
Por su apoyo incondicional
Y sobre todo por creer
Para que esto se hiciera realidad

A Stephanie
Por que llegues a ser un gran médico

A Suria
Por todo tu esfuerzo y
Apoyo que me has brindado
En cualquier momento
Y ser parte de mi vida

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**Al Servicio De Cirugía General
Por ser mis amigos y parte de mi familia**

**Al hospital
Por ser una gran escuela
Donde he aprendido además
De medicina, muchas cosas**

TEJIC CON
FALLA DE ORIGEN

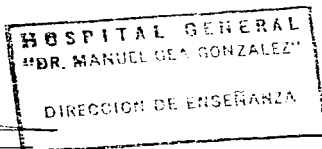
*All The World is a stage
And all men an women merely players
They have their exist and entrances
And one man in his time plays many parts*

To SEYMOUR

AUTORIZACIONES



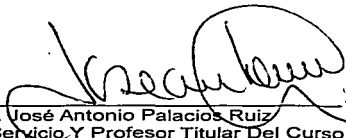
Dr. German Fajardo Dolci
Dirección De Enseñanza



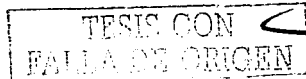
Dra. Ana Flisser Steinbrunch
Dirección De Investigación



Dr. Luis Eduardo Cárdenas Lailson
Asesor De Tesis E Investigador Responsable



Dr. José Antonio Palacios Ruiz
Jefe Del Servicio Y Profesor Titular Del Curso



COLABORADORES

Asesor De Tesis E Investigador Responsable

Dr. Luis Eduardo Cárdenas Lailson
Jefe de la División de Cirugía Experimental

Investigadores Asociados

Dr. Alfonso Galván Montaña
Subdirector de Cirugía

Antropólogo Físico Braulio Alberto Hernández Godínez
Centro de Investigación de Proyecto Camina AC.

Dr. Hernández
Médico adscrito de Anestesiología

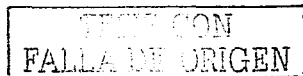
Dr. Gerardo Perdigón Castañeda
Jefe de la División de Radiología

Dr. Luis Alberto Villanueva Egan
Jefe de la División de Gineco-Obstetricia

Dr. Edgardo Argüelles Sandoval
Residente de Tercer año de Cirugía General

Dra. Valeria Calva
Residente de Tercer año de Anestesiología

Dra. Lourdes Ortega Caudillo
Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre.



INDICE

Antecedentes.....	1
Marco de referencia	2
Objetivo.....	4
Hipótesis.....	4
Diseño del estudio	5
Materiales y método.....	5
Resultados	14
Discusión.....	17
Referencias bibliográficas.....	19

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COMPARACION DE DOS TECNICAS QUIRURGICAS PARA LA REPARACION INTRAUTERINA DEL MIELOMENINGOCELE EN MACACA MULLATA.

ANTECEDES

La etiología del mielomeningocele es desconocida y probablemente multifactorial. Existen dos teorías para explicar la patogénesis; la primera como un desorden en la neurulación caudal durante el desarrollo embriológico del cordón espinal en la 4ª semana de gestación con protrusión de las meninges a través de un defecto en la línea media de la columna, y la segunda que puede ser debida a un problema del mesodermo y no neural que ocasiona falla en el cierre de la parte posterior de la columna dejando expuesta la medula espinal con el líquido amniótico según lo demuestra estudios recientes llevados a cabo en fetos humanos con mielomeningocele^{1,2,3}. Los fetos y neonatos con mielomeningocele muestran lesión y alteraciones degenerativas del tejido nervioso que en el ultrasonido practicado a estos fetos en etapas tempranas de la gestación muestran movimientos normales y al final de la gestación, están disminuidos o perdidos^{1,4,5}.

Estudios experimentales han demostrado que el déficit neurológico no es causado por un defecto primario en la neurulación, sino, más bien, es debido a la lesión mecánica y química del líquido amniótico que progresivamente daña al tejido nervioso, el cual quedo sin protección durante la gestación^{1,6,7}.

En etapas tempranas de la gestación el líquido amniótico tiene un origen materno y fetal. Al final del primer trimestre los riñones del feto son funcionales y en la segunda mitad del embarazo el líquido amniótico empieza a ser más hipotónico. Estos cambios bioquímicos en la composición del líquido amniótico resultan en la agresión a la medula espinal expuesta^{2,8}.

La mayoría de las malformaciones congénitas diagnosticadas en forma prenatal son bien manejadas medica y quirúrgicamente desees del parto, permitiendo una mejor vigilancia de la madre y el feto durante el embarazo, así como un transporte adecuado a los centros especializados que cuentan con lo necesario para resolver estos problemas^{4,9,10}.

Un pequeño porcentaje de las malformaciones son consideradas para corrección in útero y son aquellas que interfieren con el desarrollo de los órganos como: la obstrucción ureteral que produce displasia renal, la hernia diafragmática o la enfermedad adenomatoide del pulmón que produce hipoplásia pulmonar y el mielomeningocele que ocasiona disfunción neurológica³.

La especie *Macaca mullata* es originaria de Asia, Afganistán, India y China, en cautiverio se les utiliza para diversas investigaciones de corte biomédico. El período de gestación oscila entre 160 y 165 días y su ciclo menstrual de 26 a 28 días^{11,12,13}. En cautiverio su dieta se basa en alimento comercial con 20% proteína dos veces al día comiendo cada animal el 4% de su peso en cada administración, el agua es ad libitum se encuentra en un bebedero por jaula. En jaulas individuales los bebederos son de 500 ml, y se les cambia tres veces al día^{14,15}.

MARCO DE REFERENCIA

En un primer trabajo con fetos de borregos se demostró que la exposición de la médula espinal con el líquido amniótico a la mitad del embarazo produce lesiones con características morfológicas y funcionales muy parecidas a los niños que nacen con mielomeningocele^{1,16}.

Michejda¹⁴ produjo espina bifida en 8 fetos de macacos mulata al realizarles laminectomía y desplazando la médula espinal del canal central. Esta condición fue reparada en 5 animales in útero. Todos los fetos fueron obtenidos por cesárea cerca del término. Los cinco animales a quien se les cubrió la lesión evolucionaron en forma normal y a quienes no se les corrigió la lesión, quedaron parapléjicos y con incontinencia. Otro estudio llevado a cabo en ratas embarazadas por Eles mostró resultados parecidos¹⁷.

En experimentos posteriores con fetos de borrego (un total de 12) se creó una espina bifida lumbar con exposición del cordón espinal a los 75 días de gestación (total de la gestación 150 días); cuatro semanas después las lesiones fueron reparadas in útero; cinco fetos murieron antes de ser reparados; de los siete restantes 4 murieron in útero o fueron abortados y solo tres vivieron siendo obtenidos por cesárea, cerca del término del embarazo. Todos los que sobrevivieron tenían cicatrizada la herida y con función neurológica casi normal, ya que a pesar de existir paraparesia fueron capaces de deambular, la función sensorial se valoró clínicamente y por electrofisiología; histológicamente la arquitectura celular del cordón, rutas nerviosas y ganglios espinales fue preservada¹⁶.

Este trabajo demuestra que la reparación temprana del mielomeningocele detiene el proceso de destrucción y conserva la función neurológica, evitando la incontinencia.

El tiempo de reparación se determinó en base a que los 100 días de gestación del borrego corresponden a 26 semanas de gestación del humano. Que es el tiempo óptimo para llevar a cabo la cirugía in útero, antes de que se produzca un daño irreversible del tejido nervioso. Se demostró que a las 24 semanas de gestación el

liquido amniótico alcanza su máximo efecto toxico sobre las células del cordón espinal¹⁶.

Meuli-Simmen¹⁸ reporta el primer caso exitoso de una reparación in útero de un feto humano con mielomeningocele a las 23 semanas de gestación, en una mujer de 27 años. El embarazo termino a las 24 y 30 semanas por cesárea, obteniéndose un producto de 1300 gramos con movimientos de piernas normales. Otros reporte de tres casos operados con éxito por Tulipan¹⁹.

Desde abril de 1977 se han operado mas de 60 casos de mielomeningocele en forma intrauterina en el centro medico de la Universidad de Vanderbilt²⁰. La mayoría fueron operados entre las 24 y 30 semanas de gestación. Los primeros 29 casos se han seguido durante 6 meses, ninguno ha muerto¹⁹.

En nuestro estudio se realizara la creación del mielomeningocele 80 días de la gestación el primate, tomando en cuenta que la gestación es de 160 a 164 días para poder ser reparado el defecto el día 100 de la gestación.

Planteamiento Del Problema

¿Es mejor el tratamiento quirúrgico intrauterino del mielomeningocele con colocaron de una malla de silicona la cual es impermeable al liquido amniótico, que el tratamiento con colgajo cutáneo en términos de menor tiempo quirúrgico en fetos de macaca mullata?

Justificación

El mielomeningocele tiene una frecuencia de uno por cada 1000 nacimientos y conduce a los niños a una vida con muchas discapacidades físicas que incluyen: paraplejia, incontinencia fecal y urinaria, disfunción sexual, retraso mental y malformaciones del esqueleto^{2,3}. El mielomeningocele representa un padecimiento en el cual se justifica su corrección quirúrgica intrauterina debido a los efectos colaterales que ocasiona en el niño, a la familia y a la sociedad en general^{1,2,3}.

Sin embargo, la cirugía intrauterina una morbi-mortalidad inherente a la interrupción traumática temporal de la gestación que incluye complicaciones relacionadas al tiempo quirúrgico, tanto maternas como fetales incluidas parto pretérmino y prematuridad o muerte del producto así como morbilidad materna^{21,22,23,24}. El desarrollo y aplicación de técnicas quirúrgicas que disminuyan el trauma quirúrgico es por lo tanto de capital importancia para el logro de los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

mejores resultados en el tratamiento del padecimiento con el mínimo de complicaciones maternas y fetales^{24,25,26,27,28}.

La colocación de un malla impermeable al líquido amniótico puede impedir la exposición de la médula espinal a este y por lo tanto disminuir el daño técnicamente más fácil que el tratamiento convencional con colgajo cutáneo que requiere de disecciones amplias y disminuye el tiempo quirúrgico, por lo que debe disminuir también las complicaciones relacionadas a la cirugía intrauterina.

OBJETIVO

General:

Comparar los resultados de la reparación quirúrgica intrauterina del mielomeningocele con una malla impermeable contra el colgajo cutáneo.

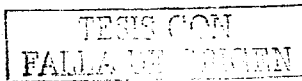
Específicos:

- Reproducir el modelo experimental de creación de mielomeningocele In útero.
- Comparar el tiempo quirúrgico con ambas técnicas quirúrgicas.
- Comparar el daño medular en comparación con un control sin reparación quirúrgica intrauterina.
- Comparar las frecuencias de morbilidad y de muerte.

HIPOTESIS

Si la colocación de una malla impermeable de silicona para la reparación intrauterina del mielomeningocele no requiere de una disección amplia de los tejidos paravertebrales, entonces disminuirá el tiempo quirúrgico en comparación con la técnica de colgajos cutáneos.

Si la colocación de una malla impermeable evita el contacto de la médula espinal con líquido amniótico y si el líquido amniótico es el responsable del daño medular observado en el mielomeningocele, entonces la colocación intrauterina de una malla impermeable disminuirá el daño medular observado en esta enfermedad.



DISEÑO DEL ESTUDIO

Comparativo, abierto, experimental, prospectivo y longitudinal.

MATERIALES Y METODO.

Universo de estudio.

Macacos hembra de la especie *Macaca mullata*

Tamaño de la muestra. Se calculo un tamaño de muestra de 8 macacos por grupo considerando una diferencia de 60 minutos en el tiempo quirúrgico entre ambas técnicas quirúrgicas con una desviación estándar de 10 minutos, con una probabilidad de error estadístico tipo I de 5 % (nivel de confianza de 95%) y probabilidad de error estadístico tipo II de 10 % (potencia de la prueba de 90%).

Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio: aleatoria.

Características del grupo control y de los grupos experimentales.

Grupo experimental: Fetos de macaca mullata con creación de mielomeningocele y posteriormente corrección intrauterina con colocación de malla.

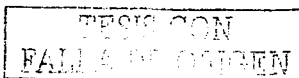
Grupo control: Fetos con creación de mielomeningocele y corrección con colgajo cutáneo.

Grupo control externo: Feto con creación de mielomeningocele.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión

Macacos de especie macaca mullata hembras con cuando menos una gestación normal.



Criterios de exclusión

Hembras macaca mullata enfermas, con antecedentes de rechazo a los productos de gestación.

Criterios de eliminación

Muerte o enfermedad de la madre y/o feto de macaco antes de la creación quirúrgica del mielomeningocele.

Demostración de que la muerte de la madre o del feto después de la cirugía fue por causas no relacionadas con las técnicas quirúrgicas.

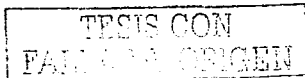
VARIABLES

Variables independientes

- a) De la madre: edad, peso.
- b) Del modelo experimental del mielomeningocele:
 - a. Dimensión de la histerectomía
 - b. Dimensión del mielomeningocele
 - c. reparación o no reparación del mielomeningocele
 - d. técnica de reparación utilizada
- c) Del cirujano:
 - a. Curva de aprendizaje en el dominio de la técnica quirúrgica

Variables Dependientes.

- a) De la madre:
 - a. Muerte, complicaciones postoperatorias.
- b) Del feto:
 - a. Muerte, complicaciones postoperatorias, peso, talla y movilidad de los miembros pélvicos al nacimiento.
- c) De la técnica quirúrgica:
 - a. Tiempo quirúrgico, complicaciones transoperatorias.
- d) Asociadas:
 - a. Datos obtenidos del ultrasonido obstétrico (diámetro biparietal, longitud del fémur, movilidad de las extremidades, cantidad de líquido amniótico), duración de la gestación.



VARIABLES

Variable	Forma de medición	Tipo de escala
Edad materna	Años	Discreta
Peso materno	Kilogramos y gramos	Continua
Número de gestación	Segunda, tercera, etc.	Ordinal
Dimensión de la histerotomía	Centímetros	Discreta
Dimensión del mielomeningocele	Centímetros	Discreta
Reparación del mielomeningocele	Si/No	Nominal
Técnica quirúrgica de la reparación	Colgajo cutáneo, colocación de malla	Nominal
Número de cirugía realizada por el equipo quirúrgico	Primera, segunda, etc.	Nominal
Muerte materna	Presente/Ausente	Nominal
Causa de la muerte materna	Sangrado, absceso abdominal, etc.	Nominal
Morbilidad materna	Presente/Ausente	Nominal
Tipo de morbilidad materna	Sangrado, absceso abdominal, etc.	Nominal
Muerte fetal	Presente/Ausente	Nominal
Causa de la muerte fetal	Sangrado, desprendimiento de placenta, etc.	Nominal
Peso al nacimiento	Gramos	Discreta
Talla al nacimiento	Centímetros	Discreta
Movilidad de las extremidades	Presente/Ausente	Nominal
Tiempo quirúrgico	Minutos	Discreta
Complicaciones transoperatorias	Presente/Ausente	Nominal
Diámetro biparietal (US)	Centímetros	Discreta
Longitud del fémur	Centímetros	Discreta
Movilidad de las extremidades (US)	Presente/Ausente	Nominal
Cantidad de líquido amniótico	Mililitros	Discreta
Duración de la gestación	Días	Discreta

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición
Edad materna	Años cumplidos el día de la cirugía
Peso materno	Peso de la madre el día de la cirugía
Número de gestación	Número de gestaciones incluyendo la actual
Dimensión de la histerotomía	Longitud en centímetros de la incisión realizada en el útero
Dimensión del mielomeningocele	Diámetros longitudinal y transversal del mielomeningocele creado quirúrgicamente

Reparación del mielomeningocele	Reparación o no del mielomeningocele
Técnica quirúrgica de la reparación	Tipo de procedimiento quirúrgico empleado para la reparación intrauterina del mielomeningocele
Número de cirugía realizada por el equipo quirúrgico	Número consecutivo que corresponde a la cirugía actual del total de la muestra calculada
Muerte materna	Defunción de la madre ocurrida después de la creación del mielomeningocele y hasta 2 semanas después del parto.
Causa de la muerte materna	Evento o enfermedad responsable directo del fallecimiento de la madre
Morbilidad materna	Complicaciones en la madre que ocurran después de la creación del mielomeningocele y hasta 2 semanas después del parto
Tipo de morbilidad materna	Tipo de complicación específico que sea considerado como morbilidad materna
Muerte fetal	Defunción del feto ocurrida después de la creación del mielomeningocele y hasta su nacimiento. Si el evento ocurre después del parto se considerará como muerte neonatal.
Causa de la muerte fetal	Evento o enfermedad responsable directo del fallecimiento del feto o producto de la gestación
Peso al nacimiento	Peso en gramos del producto de la gestación inmediatamente después del parto
Talla al nacimiento	Talla en centímetros del producto de la gestación inmediatamente después del parto
Movilidad de las extremidades	Presencia o ausencia de movimientos de los miembros pélvicos por inspección directa
Tiempo quirúrgico	Minutos requeridos para la realización de la cirugía desde la incisión en la piel hasta la colocación de la última sutura en el cierre de la piel
Complicaciones transoperatorias	Cualquier evento relacionado con el procedimiento anestésico o quirúrgico que afecte potencialmente el resultado de la cirugía
Diámetro biparietal (US)	Centímetros de una línea trazada de la porción media de un parietal a otro, obtenido por ultrasonido obstétrico
Longitud del fémur	Centímetros de una línea recta a lo largo del eje de simetría del fémur, obtenido por ultrasonido obstétrico
Movilidad de las extremidades (US)	Visualización directa de movilidad de los miembros pélvicos durante el ultrasonido obstétrico
Cantidad de líquido amniótico	Mililitros de líquido amniótico calculados por ultrasonido obstétrico
Duración de la gestación	Número de días desde la fecha de apareamiento hasta la fecha del parto

TRISOMIA 21
FALLA DE ORIGEN

Procedimiento De Captación De La Información.

Las hembras de macaca mullata serán del centro de investigación Proyecto Camina. Los animales se mantendrán en condiciones de bioterio con alimentación y agua ad libitum. La alimentación consistirá en dieta especial para primate no humanos (Monkey diet 5038, PMI Nutrition Internacional, Inc.). Se elegirán aquellas macacas que hayan tenido cuando menos una gestación normal y que hayan cuidado adecuadamente a sus crías. Se registrará la fecha de apareamiento, la cual se considera como el inicio de la gestación.

El embarazo se corrobora con ultrasonido abdominal dos meses después de la fecha de apareamiento. Se realizara un ultrasonido obstétrico tres días antes de la primera cirugía (en donde se crea el mielomeningocele) con el fin de localizar la placenta, la presentación y el dorso del feto. (Fig. 1) Dos semanas después de la creación del mielomeningocele se realizara un nuevo ultrasonido obstétrico para verificar la presencia del defecto del tubo neural y cuantificar el líquido amniótico. Dos semanas después de la reparación intrauterina del defecto se hará otro ultrasonido para evaluar la viabilidad fetal^{12,13,29,30}

Para la manipulación de los animales se utilizara contención física, para después sedarlos con una mezcla de Tiletamina + Zolazepam (Telazol) con una dosis de 4.0-6.0 mg/kg por vía intramuscular, la cual tiene una duración de 45 a 60 min.

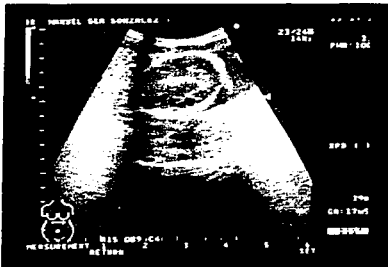
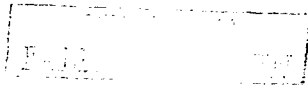


Fig. 1. USG de macaca mullata en periodo de gestación. Se calcula diámetro biparietal, se localiza placenta, presentación y dorso del producto.



Fig. 2. Se muestra la inducción anestésica y la monitorización del cambio, previo a la intervención quirúrgica.



Manejo Anestésico.

1.- Premedicación:

- Ketamina a dosis de 2, a 3 mg/kg.

2.- Monitorización:

- Tipo 1 no invasiva:
 - Tensión arterial.
 - Frecuencia cardíaca.
 - Frecuencia respiratoria.
 - Capnografía.
 - Temperatura. (Fig.2)

3.- Inducción de la anestesia:

- Inducción inhalatoria con halogenado del tipo del isoflurano a concentraciones de 4 a 4.5 MAC.
- Se canalizara vía periférica en miembro torácico derecho.
- Narcosis base con Fentanyl a dosis de 2 a 3 mcg/kg.
- Relajación muscular con relajante tipo despolarizante (succinilcolina a dosis de 1 a 2 mg/kg). (Fig.2)

4.- Intubación:

- Oro traqueal con laringoscopio, de hoja curva tipo Millar del numero 2.
- Sujeción de la sonda oro traqueal y conexión a sistema semi-cerrado.
- Tipo de ventilación manual controlada.

5.- Mantenimiento de la anestesia:

- Oxígeno a tres litros por minuto con una FiO_2 al 100%.
- Isoflurano a concentraciones de 1 a 1.5 MAC.
- Mantener signos vitales en los siguientes parámetros:
 - Tensión arterial de 100/50 y 80/40.
 - Frecuencia cardíaca de 140 a 160 por minuto.
 - Frecuencia respiratoria de 16 a 20 por minuto.
 - Capnografía de 29 a 32 mmHg.
 - Temperatura de 35.6 a 37.2 grados centígrados.
- Control de líquidos por formula de Massachussets.

6.- Extubación:

- Aspiración de secreciones previa aparición de reflejos.
- protección de la vía aérea.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Primer Tiempo Quirúrgico

La intervención quirúrgica será practicada entre los 70 a los 100 días de la gestación. Previo al inicio de la cirugía se procederá a rasurar la cara anterior y posterior de la región torazo-abdominal, así como los antebrazos. Se instalará una venoclisis en el antebrazo con solución mixta (80 ml/kg/día), se administrará metamizol sodico por vía endovenosa a dosis de 50 mg/kg de peso y cefalotina a dosis de 100 mg/kg de peso. Se colocaran electrodos en la cara anterior del tórax para monitorizar el registro electrocardiográfico y un oxímetro de pulso para el registro de la saturación arterial de oxígeno, así como una placa de electrocoagulador con gel transductor en la región dorsal. (Fig.3)

Con el primate en posición supina, se hará lavado con solución de yodo-povidonol-pirrolidona de todo el abdomen y se colocara campos estériles. Se realizará una incisión vertical supra-infra umbilical en línea media del abdomen hasta 1 cm por arriba del pubis. Se continuara la diéresis por planos hasta la apertura del peritoneo. Se identificara el útero gestante y se colocara una compresa húmeda para rechazar los intestinos. El útero será abierto con una incisión corporal inferior en la línea media incluyendo el miometrio y las membranas amnióticas. Se extraerá el líquido amniótico con jeringa de 20cc y se colocara en un recipiente estéril. Una parte de la muestra se enviara al laboratorio para estudio cito químico. Se identificara la columna lumbar y se realizara una incisión a nivel de L1- L5, con separación de los músculos paralumbares. Se hará una laminectomía en la línea media hasta identificar la duramadre, la cual será incidida dejando expuesta la medula espinal. Se reintroducirá el líquido previamente calentado en un horno de microondas a una temperatura de 37.5°C y con una dosis de cefalotina de 500 mg. Se cerrara la pared uterina en dos planos con poliglactina 910 calibre 2/0. Se retira la compresa y se cierra la pared abdominal en dos planos: la aponeurosis con poliglactina 910 calibre 2/0 y la piel con nylon calibre 3/0. Se colocaran gasas sobre la herida quirúrgica y vendaje abdominal con una venda de 5 cm. Posteriormente se les administrara indometacina 25 mg cada 8 hrs 3 dosis y terbutalina a dosis de 0.25 mg subcutáneo cada 4 hrs 6 dosis como tocolítico.

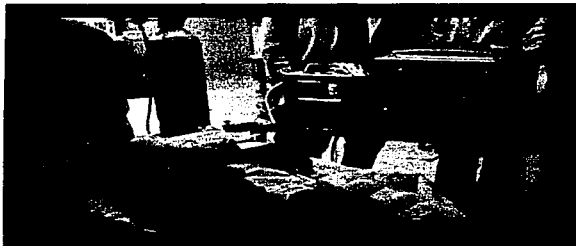


Fig. 3. Macaco bajo monitorización, y asepsia, previa cirugía

Reproducción De Modelo Animal

Se confirmara la reproducción del mielomeningocele en uno de los animales, mediante:

- Movimiento de de miembros pélvicos durante el USG
- Movimiento de de miembros pélvicos durante el nacimiento
- Estudio histopatológico.

Segundo Tiempo Quirúrgico

Cuatro semanas después de realizado el mielomeningocele, serán reintervenidos los primates; se identifica el defecto en columna provocado en la cirugía previa el cual se cerrara por planos (meninges, músculo y piel) en el grupo 1 y en grupo 2 se cubrirá con una malla de silicona, posterior a lo cual se cerrara en la forma acostumbrada antes mencionada.

Validación De Datos

Se utilizara estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

Para la comparación del tiempo quirúrgico se utilizará estadística no paramétrica (U de Mann-Whitney)

Para la comparación entre las frecuencias de muerte se utilizara la prueba exacta de Fisher.

El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula (H_0) será de $p < 0.05$.

Hipótesis nula (H_0): La reparación intrauterina del mielomeningocele con colocación de una malla impermeable no disminuye el tiempo quirúrgico en comparación con el colgajo cutáneo.

Hipótesis alterna (H_a): La reparación intrauterina del mielomeningocele con colocación de una malla impermeable disminuye el tiempo quirúrgico en comparación con el colgajo cutáneo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Consideraciones Éticas.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

El protocolo fue aprobado por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL) del Hospital Dr. Manuel Gea González.

El uso de los primates no humanos se basa en la normativa para su adquisición y su manutención como son:

Norma oficial mexicana **NOM-062-ZOO-1999**. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Norma oficial mexicana **NOM-059-ECOL-1994**. Ley general de vida Silvestre.

Norma oficial mexicana **NOM-029-ZOO-1995**. Características y especificaciones para las instalaciones y equipo de laboratorio de pruebas y/o análisis en materia zoo-sanitaria.

Norma oficial mexicana **NOM-033-ZOO-1995**. Sacrificio humanitario de los animales domésticos y silvestres.

Norma oficial mexicana. **NOM-051-ZOO-1995**. Trato humanitario de la movilización de animales.



RESULTADOS

Se incluyeron 9 primates no humanos de la especie *Macaca mullata*, con un rango de edad de 3.5 a 10 años, ($m = 5.3$ años); con un peso entre 4.65 y 6.6 Kg. ($m = 5.25$ Kg), con 90 ± 10 días de gestación (por fecha de apareamiento), se realizó diámetro biparietal a 4 macacos; se tomaron muestras sericas de gonadotropina corionica y α -feto proteína, a 7 de los macacos. Se eliminaron 5 macacos por presentar aborto espontáneo antes de la creación del mielomeningocele (*tabla 1*).

	Edad	Peso	DBP	HGC	Alfa-FP	Aborto
Galia	10	6.6	23.7 (13 sdc)	195	0.02	Si
Mona	5	5.5	23.7 (13 sdc)	0.08	245.41	No
Carmen	4	6.3	ND	ND	ND	Óbito
Morfina	5	4.650	ND	ND	ND	Si

Tabla 1. Se muestran los valores de los macacos utilizados durante el proyecto. Se muestra la edad, el peso, el diámetro biparietal, las muestras sericas realizadas y fin del producto.

Previo manejo anestésico como se menciono anteriormente; a los macacos se les realizo útero rafia, por medio de una incisión corporal inferior en la linea media incluyendo el miometrio y las membranas amnióticas. (*Fig. 4*). Se extrajo el liquido amniótico con una jeringa de 20cc y se coloco en un recipiente estéril. (*Fig. 5,6*). Ya identificada la columna lumbar se realiza una incisión a nivel de L1-L5, con separación de los músculos paralumbares, realizando posteriormente una laminectomia hasta identificar a la duramadre, siendo esta incidida dejando expuesta la medula espinal. (*Fig. 7,8*)

Se reintroduce el liquido previamente calentado en un horno de microondas a una temperatura de 37.5°C, con una dosis de cefalotina de 500 mg. Se cierra la pared uterina en dos planos con poliglactina 910 calibre 2/0. posteriormente la pared abdominal también en dos planos con poliglactina 910 calibre 2/0 y la piel con nylon calibre 3/0. Se colocan gasas sobre la herida quirúrgica y vendaje abdominal con una venda de 5 cm. Por ultimo se realiza la útero inhibición.

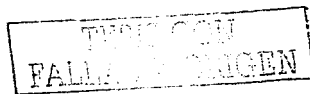




Fig 4 Utero rafia, por medio de electro cauterio

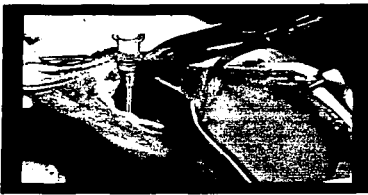


Fig 5 Extraccion de liquido amniótico uterino por medio de aspirado con jeringa esteril



Fig 6 Exposicion del producto y busqueda del dorso



Fig 7 Laminectomia con ayuda de microscopio de luz



Fig 8. Realización de laminectomia por medio de instrumental especial de proporciones muy pequeñas

NECES CON
FALLA DE ORIGEN

De los macacos operados durante la investigación, se presentaron 2 abortos, 1 óbito y 1 embarazo de término. De los abortos no se obtuvieron datos morfológicos, funcionales, ni histológicos, ya que se presentó canibalismo por parte de las madres. El óbito se detectó en el USG obstétrico de control postoperatorio, por ausencia de movimientos fetales y frecuencia cardíaca. Se obtuvo el producto mediante cesárea, encontrándose los tejidos macerados.

En el producto de término, se identificó lesión en el sitio de la laminectomía, con la presencia de costra hemática recubriendo el sitio de la lesión provocada previamente, lo cual correspondería a la creación del mielomeningocele, (Fig. 9), se le realizó también estudio histopatológico al macaco. (Fig. 10)



Fig. 9. Se muestra sitio de la producción de mielomeningocele.



Fig. 10. Se muestra sitio de la lesión a nivel de columna vertebral. Con exposición de las meninges.

DISCUSION

Mucho se ha investigado respecto a los defectos neurales, durante la gestación, el mielomeningocele, es un defecto neural, no letal, pero con un alto grado de morbilidad, en el cual se encuentran las meninges y el tejido nervioso expuesto durante la vida intrauterina.

Se cree que la etiología del mielomeningocele es multifactorial; la exposición de varios teratogenos incluyendo al ácido valproico, la carbamazepina, la citocalasina, a calcio antagonistas y la hipertermia, se han implicado, como probables factores desencadenantes o coadyuvantes en su desarrollo³¹.

La deficiencia materna o fetal de folatos, se ha asociado con el desarrollo de mielomeningocele³², el suplemento de folatos se ha visto disminuye en un 70% la frecuencia de presentar defectos en el tubo neural, aunque no hay una correlación con los niveles sericos maternos^{33,34}.

Factores genéticos pueden jugar un papel importante en el desarrollo del mielomeningocele. Múltiples modelos murinos se han realizado, y algunos se correlacionan con defectos genéticos específicos. Tal es el caso de Nye³⁵, quien reporta un defecto en el gen Pax3, como causante del mielomeningocele en ratones de experimentación.

En humanos, el mielomeningocele se ha asociado con anomalidades cromosómicas en la trisomía 13 y en la 18, definiéndose como el síndrome

genético de Waardenburg's³⁵. Aunque, los estudios genéticos han fallado para identificar un gen específico en humanos que cause el mielomeningocele.

Se han realizado varios modelos animales para el estudio de los defectos del tubo neural, como previamente se describieron en este trabajo; siendo todos estos prometedores del tratamiento del mielomeningocele por medio de cirugía fetal.

En este estudio observamos una mortalidad fetal muy alta, con un 75% de pérdidas fetales (2 abortos y un óbito). Esto se explica porque el trauma quirúrgico tanto al feto como al útero materno estimula el trabajo de parto prematuro. El único feto que se obtuvo de término no presentó evidencia de daño medular tanto clínica como histopatológicamente. Es probable que la formación de una costra hemática sobre el defecto haya sido suficiente para proteger a la médula espinal de la exposición al líquido amniótico y por lo tanto haya evitado el daño neurológico.

La reproducción de un modelo experimental en nuestro país para poder comparar dos técnicas de reparación intrauterina, permitirá realizar la corrección de los defectos del tubo neural de manera intrauterina, con menor morbimortalidad de la ya propuesta. Es necesaria la conclusión de nuestro estudio, el cual está planeado a largo plazo, ya que la duración de la gestación es prolongada. Es necesario tener al menos un animal en el que se tenga evidencia de se puede reproducir el mielomeningocele antes de realizar la comparación de las técnicas quirúrgicas intrauterinas.

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

Hay que recordar, que el futuro se aproxima avasalladoramente a nosotros; que la ingeniería genética, la biotecnología y la nanotecnología, están aun pasó de alcanzarnos, pero mientras esto no sea realidad, y sigan existiendo cirujanos, siempre habrá la esperanza de poder reparar cualquier alteración congénita del ser humano de manera quirúrgica.

TESIS CON
FALLA EN EL ENGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paek BW, Farmer DL, Wilkinson CC, et al. Am J Obstet Gynecol. 2000; 83(5): 1119-23.
2. Hirose S, Farmer DL, Albanese CT. Curr Opin Obstet Gynecol. 2001; 13(2): 215-22.
3. Holmes NM, Nguyen HT, Harrison MR, Farmer DL, Baskin LS. Journal of Urology. 2001; 166(6):2383-86.
4. Sauerbrei EE, Grant P. J Ultrasound Med. 1999; 18(3): 247-52.
5. Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Lancet. 1986; 2: 72-4.
6. Housley HT, Graf JL, Lipshultz GS, et al. Fetal Diagn Ther. 2000; 15(5): 275-9.
7. Walsh DS, Adzick NS, Sutton LN, Johnson MP. Fetal Diagn Ther. 2001; 16(5): 312-22.
8. Drewek MJ, Bruner JP, Whetsell WO, et al. Pediatr Neurosurg. 1997; 27: 190-3.
9. Dias MS. Pediatr Neurosurg. 1999; 30(2): 108.
10. Michejda M, Hodgen GD. Prog Clin Biol Res. 1985; 163B: 231-41.
11. Michejda M. Dev Biol Stand. 1980; 45: 45-50.
12. Michejda M, Bacher J. J Med Primatol. 1981; 10(6): 293-301.
13. Michejda M. J Med Primatol. 1975; 7(5): 257-63.
14. Michejda M. Z kinderchir. 1984; 39(4): 259-61.
15. Michejda M, Hodgen GD. Prog Clin Biol Res. 1985; 163B: 243-7.
16. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yinglin CD, et al. J Pediatr Surg. 1995; 30(7): 1028-32.

TRFIS CON
FALLA DE ORIGEN

17. Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. Neurosurgery 1990;26:987-92.
18. Meuli-Simmen C, Meuli M, Hutchins GM, et al. Plast Reconstr Surg. 1995; 96(5): 1007-11.
19. Tulipan N, Bruner JP. Pediatr Neurosurg. 1998; 28(4): 177-80.
20. Tulipan N, Bruner JP. Lancet 1999; 353(9150): 406.
21. Bannister CM. Eur J Pediatr Surg. 2000; 10 Suppl 1: 42.
22. Olutoye OO, Adzick NS. Semin Perinatol. 1999; 23(6): 462-73.
23. Bannister CM. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000; 92(1): 109-13.
24. Hedrick MH, Longaker MT, Harrison MR. Plast. Reconstr. Surg. 1998; 101(6): 1709-29.
25. Magram G. Lancet. 1999; 353(9150):406-7.
26. Michejda M. J Med Primatol. 1983; 12(3): 117-23.
27. Simpson JL. JAMA. 1999; 282(19): 1873-4.
28. Laurent JP, Cheek WR, Cech DA. J Neurosurg. 1984; 60(5): 1117.
29. Michejda M, Hodgen GD. JAMA. 1981; 246(10): 1093-7.
30. Ranzini AC, White M, Guzmán ER, Scorza WE. Obstet Gynecol. 1999; 93(5pt2): 826-7.
31. Manning SM, Jennings R, Madsen JR. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2000; 6:6-14.
32. Kadir RA, Sabin C, Whitlow B, et al. BMJ 1999; 319:92-3.
33. Scholl TO, Johnson WG. J cLin Nutr. 2000; 71: 1295-1303.
34. Einarson A, Parshuram C, Koren G. Reprod Toxicol. 2000; 14: 291-2.
35. Nye Js, Balkin N, Lucas H, et al. Am J Med Genet. 1998; 75: 401-8.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN