

Cirugía fetal del mielomeningocele: de los resultados experimentales a la evidencia clínica

J.L. Peiró¹, J.L. Encinas²

¹Programa de Cirugía Fetal. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

²Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

El mielomeningocele (MMC) es un defecto de cierre del tubo neural que produce secuelas urológicas, funcionales y cognitivas devastadoras⁽¹⁾. Dos son las causas de estos efectos deletéreos, primero, la pérdida de líquido cefalorraquídeo que, produce herniación cerebelosa e hidrocefalia⁽²⁾ y, segundo, el deterioro progresivo del tejido neural por su exposición a la pared uterina y, sobre todo, al líquido amniótico^(3,4).

A mediados de los años 80, un grupo de cirujanos de California liderados por Michael Harrison comenzaron a plantear la posibilidad de tratar prenatalmente algunas malformaciones congénitas con consecuencias postnatales predecibles. Uno de sus focos fue el MMC. La razón principal que argumentaban era la bien descrita disminución ecográfica de movimiento en las extremidades inferiores a medida que la gestación avanza.

Siguiendo el planteamiento que tuvieron con todas las malformaciones fetales, desarrollaron un modelo animal en el que probar distintas técnicas de reparación o cobertura prenatal.

El animal elegido fue la oveja y durante estos primeros años todos los trabajos giraron en torno a este modelo quirúrgico⁽⁵⁾. A mitad de la gestación actuaban sobre el feto realizando una laminectomía lumbar con exposición de la médula que seguidamente cubrirían, o no, un mes después. El modelo resultó un éxito al presentar numerosas similitudes con la enfermedad humana. La médula no tratada recordaba histológicamente a la del MMC en humanos; la disposición de las meninges y del tejido neural expuesto era idéntica y los grados elevados de aplanamiento, fibrosis y gliosis recordaban los de los MMC nacidos a término. La clínica, por supuesto, acompañaba estos hallazgos, y los corderos neonatos eran parapléjicos e incontinentes. El estudio en el modelo del sistema nervioso central fue también exitoso; los animales no tratados tenían herniación cerebelosa y algunas alteraciones en el desarrollo axonal cerebral.

Establecido el modelo, a mediados de los 90 empezó a describirse la técnica prenatal de cobertura a utilizar sobre él⁽⁶⁾. Esta fue semejante a la cirugía postnatal en humanos: cierre con sutura continua en dos capas, una de dura y otra de piel. El resultado del cierre prenatal fue muy satisfactorio, se recuperaba la funcionalidad de las extremidades inferiores y la histología medular y se evitaba la progresión de la herniación cerebelosa^(7,8).

Los trabajos experimentales de grupos españoles, como los del Hospital Vall d'Hebron y el Clínic, utilizaron inicialmente el modelo fetal de conejo. Estos describían los efectos de la exposición al meconio y el potencial efecto beneficioso de la cobertura prenatal, los corticoides y el parto pretérmino⁽⁹⁻¹¹⁾. Por otro lado, el grupo de la Paz describió alteraciones corticales en el modelo de oveja que solamente podían ser explicadas por la pérdida de líquido cefalorraquídeo^(12,13). Dato que restaba importancia al tradicionalmente descrito *daño primario* como origen de las alteraciones cognitivas de estos niños.

El modelo teratogénico en ratón⁽¹⁴⁾ y rata⁽¹⁵⁾ fue desarrollado por el Hospital Vall d'Hebron y el *Children's Hospital of Philadelphia* (CHOP). Este reproduce de manera congénita y fidedigna el defecto lumbar probablemente al interferir en los mecanismos de expresión génica que, aunque desconocidos, deben tener similitudes con los de la enfermedad humana.

La principal fuerza de este modelo es, por supuesto, el estudio de la etiopatogenia de la malformación; de hecho nos ha mostrado la sorprendente preservación del tejido neural expuesto en estadios muy precoces de la gestación y su deterioro progresivo a medida que ésta avanza⁽¹⁶⁾. Por lo tanto, la cantidad de evidencia experimental que da protagonismo al *daño secundario* frente al primario es considerable.

Con una buena parte de esta información disponible a finales de los años 90, Tulipan y Bruner, del grupo de la Universidad de Vanderbilt⁽¹⁷⁾, y Adzick y Sutton, del CHOP⁽¹⁸⁾, describieron los primeros procedimientos en humanos. Los resultados iniciales mejoraron la conformación de cerebro y cerebelo en la resonancia magnética prenatal y describieron la disminución de la necesidad de colocación de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Correspondencia: Dr. José L. Peiró Ibáñez. Programa de Cirugía Fetal. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

E-mail: E-mail: jlpeiro@vhebron.net

Los resultados fueron muy prometedores, sin embargo los criterios de inclusión cambiaban entre centros y los controles usados eran históricos y, por lo tanto, los resultados, cuestionables.

El tratamiento mediante cirugía fetal abierta de una patología no letal con resultados poco sólidos fue rápidamente puesto en duda. Scott N. Adzick, del grupo de Filadelfia, lideró la creación de un trial de gran envergadura que viniera a solventar las dudas que existían sobre un procedimiento que él había desarrollado desde sus orígenes⁽²²⁾. En el año 2003 y con ayuda del Instituto de Salud Americano (NIH), se puso en marcha el MOMS (*Management of Myelomeningocele Study*). Este estudio, prospectivo y randomizado, se limitó a solo 3 centros que estaban realizando ese tipo de cirugía fetal abierta en esos momentos, e incluyó a 100 pacientes en la rama del tratamiento prenatal y 100 en la del tratamiento postnatal. Sus objetivos, aunque centrados en el desarrollo cognitivo, la funcionalidad de las extremidades inferiores y la necesidad de colocación de una válvula de derivación, incluían también varios objetivos secundarios relacionados con la socialización y la calidad de vida⁽²³⁾.

Durante los últimos 8 años, decenas de personas han trabajado en Filadelfia, San Francisco y Vanderbilt dedicadas en exclusiva al correcto desarrollo del *trial*. El camino que han seguido ha sido más largo y complejo que el ideado originalmente. Los problemas de inclusión, principalmente la necesidad de hacer la cirugía entre las semanas 19 y 25, plantearon discrepancias entre los grupos originales que se solucionaron con la salida del estudio de algunos de ellos.

En diciembre del 2010, el estudio se detuvo al haberse alcanzado resultados significativamente superiores en la rama del tratamiento prenatal antes de llegar al número 200. Por lo tanto, en el contexto del ensayo clínico, la rama de la cirugía postnatal obligatoria dejaba de ser éticamente aceptable y, a partir de ese momento, los padres deberían decidir sobre el tratamiento con sus beneficios y riesgos basándose en los datos disponibles.

Los resultados finales del MOMS fueron descritos e ilustrados ampliamente en febrero del año 2011, en el *New England Journal of Medicine*⁽²⁴⁾. El tratamiento prenatal había conseguido disminuir de manera significativa la necesidad de colocación de una válvula ventrículo-peritoneal, mejorar el desarrollo cognitivo y el desarrollo funcional de extremidades inferiores, así como muchos otros objetivos secundarios. Los riesgos para la madre y la gestación fueron semejantes a los descritos previamente con otras cirugías fetales y se centraron, básicamente, en el parto pretérmino, por oligohidramnios o rotura prematura de membranas.

La solidez del estudio americano nos obliga a reconocer y ofrecer esta posibilidad terapéutica, pero también a informar a los padres con la cautela obligada sobre un procedimiento beneficioso para el pronóstico de su niño pero que puede no alcanzar sus expectativas de mejoría. En la reunión del grupo internacional de medicina y cirugía fetal (IFMSS) de mayo del 2011, los mismos tres grupos americanos expusieron su

MOMS-2; segundo estudio, también financiado por el Instituto de Salud Americano, que seguirá a estos niños hasta los 8 años de vida buscando, entre otras cosas, mejoría en la clínica urológica.

En España, los primeros procedimientos de estas características se realizaron en el Hospital Virgen del Rocío, de Sevilla, con la colaboración inicial del grupo del Hospital Vall d'Hebron. A día de hoy, la mayor experiencia acumulada por número de casos dentro y fuera de España corresponde al Programa de Cirugía Fetal del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona que ha descrito un ingenioso método *fast-track*, poco invasivo para el feto, basado en la reparación del defecto mediante un parche de colágeno-elastina fijado al defecto con un sellante quirúrgico biodegradable. Se consigue la impermeabilidad de la zona y la regeneración de las capas muscular y cutánea^(25,26).

El futuro de este tratamiento pasa por encontrar una técnica fetoscópica de cobertura prenatal mínimamente invasiva que reduzca la incidencia de parto pretérmino. Mediante la técnica de parche-sellante se ha conseguido reparar fetoscópicamente el defecto en modelo animal⁽²⁷⁾, con la introducción de una membrana de colágeno a través del trocar, que se dispone sobre el defecto y se cubre con el pegamento biológico que sella y separa la zona lumbar del líquido amniótico. Los resultados sobre este modelo fetoscópico de oveja⁽²⁷⁾ y en humanos⁽²⁶⁾, por cirugía fetal abierta, han sido muy satisfactorios y, probablemente, a medio plazo esta técnica o alguna otra semejante sean el futuro del tratamiento prenatal de la enfermedad.

A largo plazo, los métodos que disminuyan el grado de fibrosis y gliosis medular tendrán también un papel principal⁽²⁸⁾. Este efecto se puede conseguir mediante el uso de fármacos inmunosupresores o de terapia celular con células madre que mejoren el crecimiento neural o que incluso se diferencien hacia glía o tejido óseo, consiguiendo regeneración en lugar de cicatrización. Actualmente, los grupos del Vall d'Hebron y la Paz tienen líneas colaborativas comunes muy prometedoras en este sentido, sin embargo es probable que las implicaciones en bioseguridad del uso de células madre sobre el feto retrasen su uso en la clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg.* 2001; 34: 114-20.
2. McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. *Pediatr Neurosci.* 1989; 15 (1): 1-12.
3. Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NA, Hutchins GM, Freeman JM. Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. *Neurosurgery.* 1993; 32: 1005-10.
4. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Seller MJ, Harrison MR, Adzick NS. The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg.* 1997; 32: 448-52.

5. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, et al. Creation of myelomeningocele in utero: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 1028-32.
6. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med.* 1995; 1: 342-7.
7. Bouchard S, Davey MG, Rintoul NE, et al. Correction of hindbrain herniation and anatomy of the vermis after in utero repair of myelomeningocele in sheep. *J Pediatr Surg.* 2003; 38: 451-8 [discussion 451-8].
8. Paek BW, Farmer DL, Wilkinson CC, et al. Hindbrain herniation develops in surgically created myelomeningocele but is absent after repair in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 1119-23.
9. Albert A, Julia MV, Morales L, Parri FJ. Gastroschisis in the partially extraamniotic fetus: experimental study. *J Pediatr Surg.* 1993; 28 (5): 656-9.
10. Fontecha CG, Peiró JL, Aguirre M, et al. The effect of prenatal treatment with steroids and preterm delivery in a model of myelomeningocele on the rabbit foetus. *Pediatr Surg Int.* 2007; 23: 425-9.
11. Fontecha CG, Aguirre M, Soldado F, Peiró JL, Torán N, Vidal N, Martínez V. Effects of birth advancement in Chiari malformation in a surgical myelomeningocele model in rabbits. *J Pediatr Surg.* 2010; 45 (3): 594-9.
12. Encinas Hernández JL, Soto C, García-Cabezas MA, Pederiva F, Garriboli M, Rodríguez R, Peiró JL, Carceller F, López-Santamaría M, Tovar JA. Brain malformations in the sheep model of myelomeningocele are similar to those found in human disease: preliminary report. *Pediatr Surg Int.* 2008; 24 (12): 1335-40.
13. Encinas JL, García-Cabezas MA, Barkovich J, Fontecha CG, Peiró JL, Soto GM, Borrell V, Reillo I, López-Santamaría M, Tovar JA, Farmer DL. Maldevelopment of the cerebral cortex in the surgically induced model of myelomeningocele: implications for fetal neurosurgery. *J Pediatr Surg.* 2011; 46 (4): 713-22.
14. Peiró JL, Al-Shanafey S, Fontecha CG, Aguirre M, Soldado F, Rojo A, Torán N, Martínez-Ibáñez V. Preterm delivery obtains less neural injury in a teratogenic congenital mouse model of spina bifida. Presented at the 12 th European Congress of Paediatric Surgery in Barcelona, June 2011.
15. Danzer E, Schwarz U, Wehrli S, Radu A, Adzick NS, Flake AW. Retinoic acid induced myelomeningocele in fetal rats: characterization by histopathological analysis and magnetic resonance imaging. *Exp Neurol.* 2005; 194 (2): 467-75.
16. Stiefel D, Copp AJ, Meuli M. Fetal spina bifida in a mouse model: loss of neural function in utero. *J Neurosurg.* 2007; 106 (3 Suppl): 213-21.
17. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA.* 1999; 282: 1819-25.
18. Johnson MP, Sutton LN, Rintoul N, et al. Fetal myelomeningocele repair: shortterm clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 482-7.
19. Tulipan N, Bruner JP, Hernanz-Schulman M, et al. Effect of intrauterine myelomeningocele repair on central nervous system structure and function. *Pediatr Neurosurg.* 1999; 31: 183-8.
20. Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, et al. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA.* 1999; 282: 1826-31.
21. Danzer E, Finkel RS, Rintoul NE, et al. Reversal of hindbrain herniation after maternal-fetal surgery for myelomeningocele subsequently reduces the incidence and severity of brainstem dysfunction and cranial nerve compression. *Neuropediatrics.* 2008; 39: 359-62.
22. Sutton LN. Fetal surgery for neural tube defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22 (1): 175-88.
23. Adzick NS. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15 (1): 9-14.
24. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL and MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011; 364 (11): 993-1004.
25. Fontecha CG, Peiró JL, Aguirre M, Soldado F, Añor S, Fresno L, Martínez-Ibáñez V. Inert patch with bioadhesive for gentle fetal surgery of myelomeningocele in a sheep model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 146 (2): 174-9.
26. Peiró JL, Pelizzo G, Fontecha CG, d'Ottavio G, Schleef J, Martínez-Ibáñez V. New Gentle open fetal surgery for human spina bifida in Europe. Presented at the 10 th European Congress of Paediatric Surgery in Graz, May 2009.
27. Fontecha CG, Peiró JL, Sevilla JJ, Aguirre M, Soldado F, Fresno L, Fonseca C, Chacaltana A, Martínez-Ibáñez V. Fetoscopic coverage of experimental myelomeningocele in sheep using a patch with surgical sealant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 156 (2): 171-6.
28. Melo-Filho AA, Weber Guimarães Barreto M, Capelli Nassr AC, Rogério F, Langone F, Pereira LA, Sbragia L. Corticosteroids reduce glial fibrillary acidic protein expression in response to spinal cord injury in a fetal rat model of dysraphism. *Pediatr Neurosurg.* 2009; 45 (3): 198-204.