



**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

**“REPARACION INTRAUTERINA DEL LABIO  
LEPORINO EN EL FETO OVINO”.**



## **TESIS DOCTORAL**

presentada para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por

***José Luis Peiró Ibáñez***

Dirigida por

***Dr. Vicenç Martínez Ibáñez***

***Prof. Dr. Félix García Arnas***

Tutor

***Prof. Dr. Antonio Carrascosa Lezcano***

BARCELONA, 2014

## 2. DIAGNÓSTICO PRENATAL





## **2.1. La ecografía obstétrica prenatal.**

La ecografía prenatal representa la principal arma para diagnóstico y determinación de riesgo individual durante el embarazo, careciendo de peligros directos para la madre y el feto. La sensibilidad de la evaluación ecográfica prenatal para la detección de anomalías congénitas en una población de bajo riesgo es baja, alrededor de 34%, mientras que la especificidad es bastante alta, de 99%. Cuando se practica exámenes dirigidos a una población de alto riesgo, la sensibilidad mejora de manera significativa, hasta 90% (González et al., 2005; Callen, 1995).



La sensibilidad del examen anatómico precoz, en la ecografía transvaginal entre las 11 y 14 semanas de gestación (primer trimestre), y la sensibilidad total del segundo trimestre es del 50 % y el 92.8 %, respectivamente (Souka, 2006). El éxito de la detección dependerá principalmente de la adecuada formación de los profesionales médicos implicados en la práctica de ecografías obstétricas rutinarias.

Atendiendo a los registros europeos de población de base de malformaciones congénitas (EUROCAT) la tasa de detección prenatal total es del 64 % (entre el 25-88 % dependiendo de las regiones). La proporción de abortos provocados varió entre regiones del 15 % al 59 % de todos los casos. La edad gestacional de la detección para casos prenatalmente diagnosticados es menos de 24 semanas para el 68 % (entre el 36-88 %) de casos. Los países europeos actualmente varían extensamente en la disponibilidad y efectividad del diagnóstico prenatal, así como en la "cultura" en términos de decisión de interrupción del embarazo (Garne, 2005).

*El diagnóstico prenatal* de fisura labio-palatina debe intentar descartar anomalías ecográficas asociadas, sobre todo cuando la cantidad de líquido amniótico es anormal. El cariotipado cromosómico no es necesario cuando la hendidura facial es aislada, excepto en casos diagnosticados precozmente en el embarazo. Las hendiduras de la línea media deben llamar la atención sobre la integridad de la línea media cerebral (Fisher, 1999).

El primer diagnóstico prenatal de una fisura labial reportado lo realiza Christ a principios de los años 80 (Christ, 1981). Con el avance de la tecnología y la modernización de los equipos ultrasonográficos se logra en la actualidad la visualización completa y adecuada del macizo facial, con un 95% de éxito entre las semanas 16 y 24 de gestación en un plano axial y coronal, con la ecografía convencional 2D.

La evaluación en el plano axial es usada para el estudio del perfil facial y resulta especialmente útil para la valoración de la frente y el mentón (Fig. 65-1). El plano coronal es el más utilizado para el estudio de la cara y permite valorar las órbitas, los párpados, los cristalinos, la nariz con las fosas nasales, el labio superior, la boca y el mentón (Fig.65).



Fig.65-1. Ecografía prenatal. Visión coronal baja.  
A: Anatomía normal de la región facial. B: Labio leporino unilateral total

El diagnóstico de la fisura palatina reviste gran dificultad en su detección, debido a la sombra acústica proyectada por el maxilar, lo que hace necesaria la utilización de otros métodos de apoyo como la ultrasonografía 3D para su detección oportuna.



Fig. 65-2. Ecografía prenatal. Visión transversal. Labio leporino unilateral total.

El labio leporino puede ser descubierto o excluido por ecografía transvaginal entre las 13-16 semanas de gestación. La fisura palatina no puede ser siempre detectada prenatalmente. La severidad del defecto y el tamaño de la hendidura es difícil de evaluar con exactitud.

El signo del triángulo premaxilar puede ser incorporado al estudio ecográfico prenatal, sobretodo en la gestación de las 18 a 22 semanas. Su inclusión contribuiría al aumento de la detección de las fisuras labio-palatinas. También puede ser usado para distinguir entre el labio leporino aislado y la fisura labio-palatina completa, cuyo conocimiento ayuda en el mejor asesoramiento prenatal (Suresh et al., 2006).

Aún así, la tasa de detección ha mejorado significativamente en los últimos años. Esta detección es importante para orientar a los padres y descartar anomalías asociadas (Offerdal et al., 2008).

Esta malformación es considerada como severa por padres con experiencia personal anterior de un niño afectado, los pacientes mismos, su familia más cercana, y los médicos que siguen a estos pacientes. La mayor parte de ellos decidirían la interrupción del embarazo en una gestación subsecuente con un feto afectado (Bronshtein M, 1996).

La experiencia en otros centros es completamente distinta. Es raro encontrar a una paciente que decida terminar un embarazo después de un diagnóstico prenatal de una hendidura con la orientación adecuada. Los padres de niños de fisura labio-palatina y los médicos son igualmente contrarios a la interrupción de la gestación por esta patología. (Letter -Goodacre 1997).

## ***2.2. La ecografía fetal tridimensional***

Desde su introducción en clínica hace algo más de una década, la ecografía tridimensional ha evolucionado espectacularmente de forma paralela al desarrollo informático. Cada año van apareciendo nuevas modalidades de exploración tridimensional y nuevas herramientas de software con las que ampliar nuestras posibilidades de estudio y análisis.



Hay que tener en cuenta que la ecografía tridimensional en sus distintas modalidades, consiste en la representación o reconstrucción de imágenes a partir de la información obtenida con la ecografía 2D. Por ello, difícilmente podremos diagnosticar mediante 3D algo que no hayamos observado previamente con la 2D. Lo que si permitirá la ecografía tridimensional será ver la anatomía desde distintos ángulos y diferentes planos a los de adquisición en 2D, permitiendo así un estudio más completo.



Fig. 66. Imágenes anatómicas de la superficie fetal.

La aportación más obvia de la 3D aunque no las más importante, es el realismo de sus imágenes del modo superficie, que ayuda en casos de normalidad a tranquilizar a los padres ante la ausencia de defectos en la superficie de su hijo, sin tener que explicarles o traducirles las imágenes 2D (Fig. 66).



De igual manera, en caso de malformaciones, la renderización tridimensional en superficie nos puede ayudar a explicar, tanto a los padres como a otros médicos que pudieran tener relación con el caso, la naturaleza y localización del defecto, ayudándoles así en su toma de decisiones (Fig. 67). Además, la ecografía tridimensional tiene efectos positivos a nivel psicológico y afectivo, al estrechar los lazos entre padres y feto, que demuestran alto grado de satisfacción.

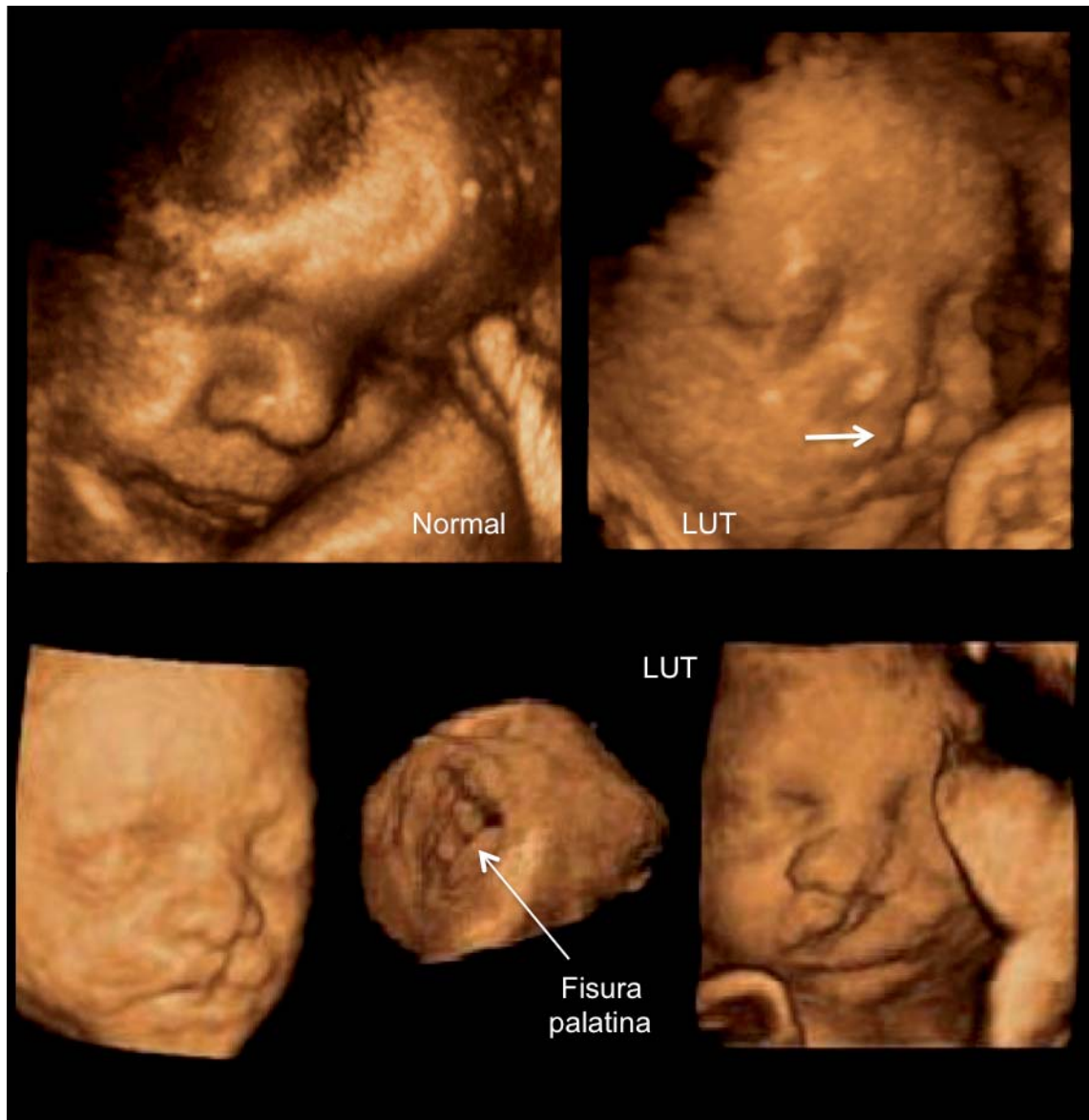


Fig. 67. Buena definición de la superficie facial. Diagnóstico de labio leporino y fisura palatina.

Otra aportación de la tecnología tridimensional es la navegación multiplanar. Aunque carece de la espectacularidad de otros modos, resulta de gran utilidad ya que permite representar la anatomía en los tres planos ortogonales del espacio recorriendo milímetro a milímetro la zona de interés permitiendo un estudio más ampliado y detallado de las malformaciones detectadas (Fig. 68).





Fig. 68. Navegación multiplanar en la ecografía prenatal tridimensional.

La ecografía tridimensional nos ofrece además la posibilidad de poder pasar fácilmente de un modo de renderización a otro, de forma que en la misma imagen podemos estar visualizando la superficie fetal y mediante un rápido ajuste en la imagen pasamos a visualizar el esqueleto fetal (visualización en Modo esquelético o Transparente Máximo).

Otra de las posibilidades disponibles es el TUI (Tomographic Ultrasound Imaging) o MultiSlice (Fig. 69) que permite representar en la misma pantalla multiples cortes cuya separación entre ellos podemos elegir ofreciendo un aspecto muy similar al de los scanner radiológicos facilitando el estudio y documentación de los casos.

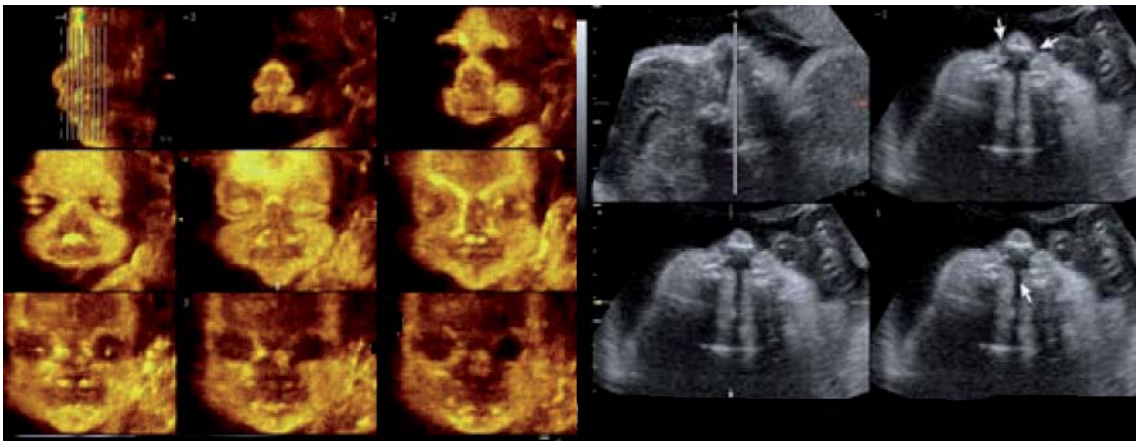


Fig 69 . TUI (Tomographic Ultrasound Imaging) o MultiSlice.

Mediante la ecografía 4D ( ecografía tridimensional en tiempo real) podemos asistir a una evaluación de multiples expresiones faciales, que hasta ahora no se podía realizar con 2D (Fig. 70), lo cual ha abierto nuevas posibilidades para el estudio de distintos aspectos relacionados con el comportamiento fetal intrauterino (Kurjak et al., 2005 and Hata et al., 2005).



Fig. 70. Expresiones faciales fetales durante la vida intrauterina (tomado de Kurjak et al. 2005).

La ecografía tridimensional es útil para identificar la posición y el grado de la hendidura facial. Las ventajas de la eco-3D son las siguientes: (a) la cara puede ser vista en una orientación estándar, (b) el defecto puede ser visto sistemáticamente usando una observación interactiva, y (c) la imagen 3D obtenida proporciona puntos de referencia (landmarks) para las imágenes planas. Las decisiones a tomar por las pacientes pueden definirse, ya que ellos pueden ver la anomalía en una imagen reconocible. (Johnson, 2000)

La sensibilidad y especificidad de la ultrasonografía 2D en el diagnóstico prenatal de fisura labial, es de 91 y 88% respectivamente, y para la fisura labiopalatina de 46 y 92%. La sensibilidad en el diagnóstico del compromiso de paladar secundario en la fisura labial es muy baja, y sería conveniente complementarla con la ultrasonografía 3D para mejorar el diagnóstico prenatal (sedano, 2007).

La visualización del paladar fetal con las técnicas convencionales existentes es no fiable. La técnica de *Reverse Face View* descrita por Campbell ( ) permite la evaluación correcta del paladar fetal con un grado alto de la exactitud, útil para la clasificación del paladar hendido.

La reconstrucción del plano axial en 3D del paladar fetal vista desde abajo puede proporcionar una información diagnóstica excelente sobre la integridad del paladar secundario. Esta técnica innovadora, simple y rápida puede considerarse la técnica de referencia en la investigación ecográfica del paladar fetal, y debería ser de valor en el diagnóstico del paladar hendido aislado secundario o la implicación palatina cuando el defecto en labio y alvéolo son detectados (Faure et al., 2007).

La insonación angulada en la ecografía 3D permite la visualización clara de la hendidura en el paladar secundario. Para evitar la sombra acústica del arco alveolar, el paladar secundario se insona en un ángulo de 45 grados en el plano sagital (Pilu and Sagata, 2007).

Con esta tecnología, la información se captura y almacena en volumen digital, a la que después podemos aplicar nuevos ajustes y reevaluar el caso desde múltiples puntos de vista, sin la necesidad de tener a la paciente presente.



Fig. 71. La ecografía clásica 2D se complementa con la 3D.

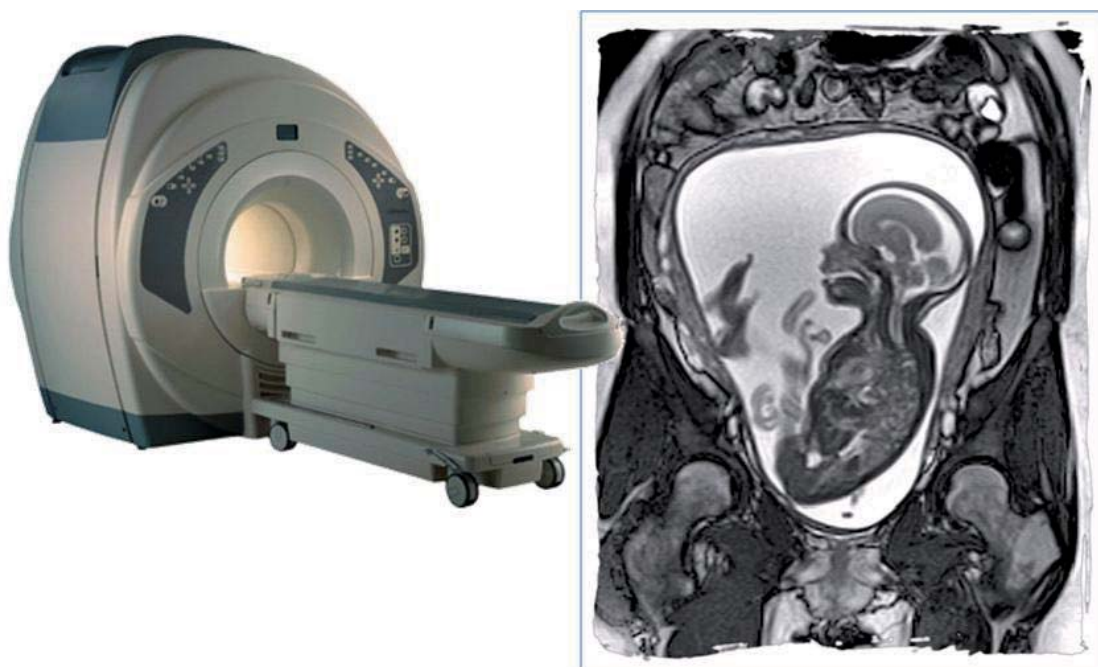
Aunque la ecografía 3D no reemplazará a la 2D, podremos ir encontrando numerosos beneficios adicionales con su uso a medida que éste se vaya extendiendo, ya que no están enfrentadas, son complementarias (Fig. 71)

### ***2.3. La resonancia magnética fetal***

El uso de la resonancia magnética (RM) para la detección precoz de malformaciones fue descrita por Smith en 1983, si bien, no ha sido hasta la década de los 90, cuando los avances técnicos han hecho de la RM un método verdaderamente útil y eficaz para el diagnóstico y manejo de los fetos con malformaciones.

Su aplicación al estudio fetal estaba limitada, debido a que los movimientos fetales degradaban las imágenes, siendo éstas de baja calidad. Con la aparición de las secuencias ultrarrápidas en RM (HASTE, FLASH), las imágenes se obtienen en pocos segundos, prácticamente sin artefactos de movimiento, por lo que la RM se ha convertido en un método complementario a la US para detectar anomalías fetales (Tang et al., 1998).

La RM ha revolucionado el mundo de la imagen médica existiendo multitud de aplicaciones que hace unos pocos años eran impensables. Con la RM se puede estudiar cualquier zona anatómica y gracias a su amplio campo de visión permite estudiar las relaciones entre estructuras adyacentes.



La falta de efectos adversos conocidos (Levine et al., 1999; Quinn et al., 1998; Garel et al., 1998) hacen de la RM un método complementario útil para la valoración fetal mejorando en ocasiones el pronóstico y el manejo perinatal (Coakley et al., 1999).

Aunque la ecografía continúa siendo la primera técnica no invasiva para la detección de alteraciones congénitas intraútero, en ciertas circunstancias donde los resultados de la ecografía son poco concluyentes o dudosos, la RM se ha establecido como un método valioso para la valoración fetal intraútero (Levine, et al., 2003)

La RM fetal es menos dependiente del volumen óptimo de líquido amniótico, de la posición fetal, y del morfotipo materno, que la ecografía. Además, la visualización de pequeñas estructuras no está limitada por la sombra acústica del hueso. Ofrece ventajas sobre todo en gestantes obesas y en casos de oligoamnios (Huppert et al., 1999; Levine et al., 1999; Bekker and Van Vugt, 2001).

## VENTAJAS DE LA RM FETAL

- Caracterización y contraste tisulares (detecta sangre aguda, tejido graso, hemosiderina)
- Alta definición anatómica
- Independiente de la posición fetal
- Disminuye la necesidad de estudios postnatales al no necesitar sedación
- No presenta efectos adversos demostrados

## INCONVENIENTES de la RM FETAL

- Coste elevado
- Baja disponibilidad
- Claustrofobia
- Movimiento fetal
- Polihidramnios

Hasta hace muy poco tiempo la aplicación de la RM en el estudio del feto estaba muy limitada, debido a que el tiempo de adquisición de las imágenes era de varios minutos y los movimientos del feto hacían que las imágenes fueran muy defectuosas y de poca utilidad diagnóstica (Weinreb et al, 1985; Angtuaco et al., 1992; Powell et al., 1988). Para paliar estos problemas se intentaron varios métodos que disminúan los movimientos del feto como la sedación intravenosa de la gestante con benzodiacepinas o la inyección intramuscular de pancuronio directamente al feto mediante amniocentesis (Lowe et al., 1985; Garel et al, 1998).

Estos fármacos disminuyen temporalmente la actividad fetal y por consiguiente contribuyen a una mayor calidad de las imágenes. Su uso, sin embargo, añade a veces un cierto riesgo innecesario tanto para la madre como para el feto. Otros limitaban sus exploraciones al tercer trimestre de gestación o en casos de oligoamnios donde los movimientos fetales están limitados. Para minimizar los artefactos causados por los movimientos fetales se han usado secuencias más rápidas en la adquisición de las imágenes, como son las secuencias en eco de gradiente y turbo eco de espín. Sin embargo parece que estas secuencias ofrecen imágenes que no son de uso clínico.

Uno de los métodos más efectivos para reducir el tiempo de adquisición de las imágenes potenciadas en T2 está basado en lo que se conoce como *Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement* (RARE) diseñado por Henning et al (Fig.72). Un tipo modificado del método RARE, la secuencia *Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo Spin-Echo* (HASTE) o *half-Fourier RARE* obtiene imágenes altamente potenciadas en T2 en tiempos muy cortos (del orden de un segundo), con un gran potencial diagnóstico en el hígado, las vías biliares, la vía urinaria así como en los estudios fetales intraútero (Tang et al, 1998; Yamashita et al., 1996).

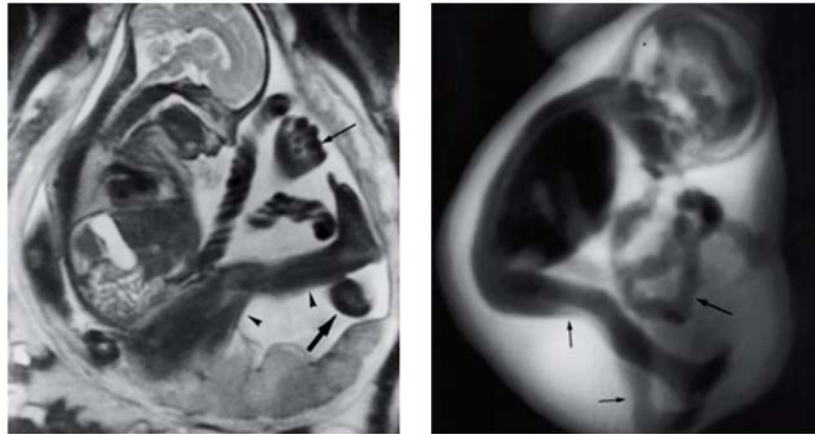


Fig 72. Secuencias HASTE (derecha) e imagen sagital volumétrica en RARE (izquierda).  
Tomado de Martin et al, 2003.

La aparición de secuencias ultrarrápidas en RM ha solucionado totalmente el problema de los movimientos fetales, ya que con este tipo de secuencias cada sección se obtiene por separado con un tiempo aproximado de 1 segundo obteniendo imágenes de excelente calidad (Martín, et al., 2003).

La principal indicación de RM fetal es complementar la información de la US cuando se detecta o sospecha una anomalía fetal. Otras indicaciones, cuando la US es de baja calidad, son: limitaciones técnicas del utillaje ecográfico, obesidad materna, miomas u otras lesiones del útero, disminución del líquido amniótico y la posición fetal.

En la actualidad no hay ninguna evidencia que sugiera que la exposición a campos electromagnéticos durante cortos períodos tenga efectos nocivos para el feto ni para la gestante (Beers, 1989), no obstante y debido a los posibles efectos nocivos desconocidos no se aconseja realizar estudios con RM en el primer trimestre de gestación. Aunque se desaconseja realizar estudios con RM en el primer trimestre, podría tener alguna indicación clara sobre todo para estudiar anomalías maternas. Las anomalías importantes que ya son sospechadas con ecografía en etapas tempranas de la gestación y que puedan conllevar una decisión terapéutica de interrumpir voluntariamente el embarazo, también podrían ser estudiadas con RM por la trascendencia que conlleva.

La ecografía efectuada en el segundo trimestre, realizada entre las 18 y 22 semanas de gestación, tiene por objeto fundamental la detección de malformaciones, por lo que la mayoría de los estudios con RM se realizan en estas semanas de gestación. La ecografía efectuada en el tercer trimestre valora fundamentalmente el crecimiento fetal y posibles afectaciones de la placenta y del líquido amniótico. La RM en estas semanas de gestación tiene como papel el estudio de estas estructuras así como el seguimiento de anomalías detectadas durante el segundo trimestre.

Hay muchas estructuras de la cara y el cuello que se visualizan bien mediante RM (Amin et al., 1999), y mejor a medida que la edad de gestación progresa. En la

mayoría de los casos se pueden identificar los globos oculares y los cristalinos. La nariz, las fosas nasales, la naso e hipofaringe y la lengua se suelen identificar de forma satisfactoria. El maxilar superior suele verse bien en cortes axiales, y combinando éstos con cortes coronales se pueden diagnosticar la mayoría de los casos de labio leporino.

El papel de la RM en el estudio fetal está aún por determinar y en gran parte dependerá del desarrollo y evolución de la cirugía prenatal que requiere un gran detalle de la anatomía fetal (Hubbard and Harty, 1999).

Dado que, en ocasiones, la RM fetal es solicitada para estudios en fetos con anomalías conocidas en su asociación con las fisuras labio-palatinas, es muy importante evaluar el labio y el paladar durante estos estudios de RM prenatal.

El primer artículo sobre el uso de la RM en fetos con fisura labio-palatina apareció publicada por Ghi en el año 2003.

La RM fetal permite la evaluación prenatal del labio superior y el paladar. La atención al paladar secundario tiene la importancia particular porque raras veces es evaluado suficientemente en las ecografías convencionales. La RM en tiempo real permite la evaluación rápida de las estructuras medias, proporcionando el diagnóstico exacto de la fisura palatina aislada (Kazan-Tannus et al., 2005).

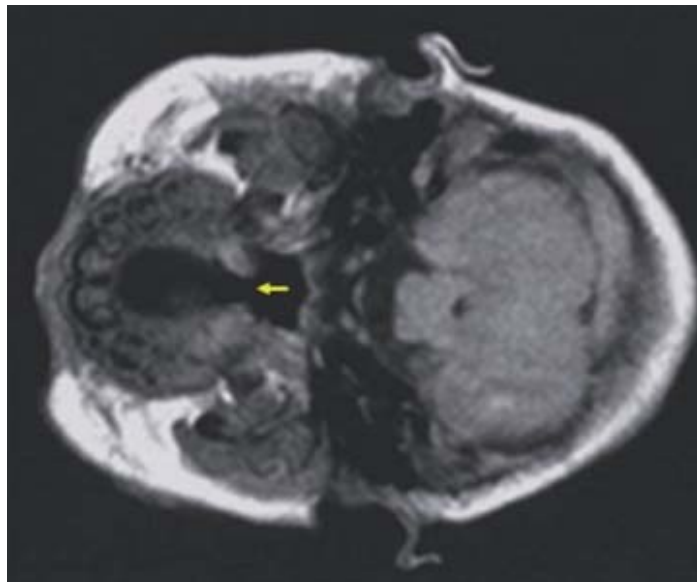


Fig.73. Fisura palatina del paladar bilateral con agenesia del cuerpo calloso a las 33 semanas de gestación.(tomado de Stroustrup-Smith et al. AJR. 2004).

La ecografía es la técnica de elección para la detección prenatal del labio leporino y paladar hendido. A pesar de su precisión en la detección de fisuras faciales, ésta puede ser limitada, especialmente hendiduras aisladas del paladar secundario. En estos casos, la resonancia magnética se utiliza como un método adicional para evaluar el feto. La RM permite la evaluación detallada prenatal del paladar primario y secundario (Fig.73). Al demostrar la implicación del paladar, la RM ofrece una mejor detección y clasificación de las fisuras faciales que la ecografía sola (Mailáth-Pokorny et al., 2010). Usando una proyección sagital, el

paladar secundario se muestra como un suave arco de tejido blando en la línea media contiguo y de igual intensidad de señal con el paladar primario. Las proyecciones coronales son importantes para visualizar la nariz y los labios (Stroustrup-Smith et al., 2004).

La RM fetal permite a la evaluación más detallada y concluyente prenatal del labio superior que la ecografía sola (Wang et al., 2011), obteniendo un mejor diagnóstico de las fisuras labio-palatinas en la etapa fetal (Stroustrup-Smith et al., 2004). La RM fetal facilita la detección del defecto debido a su mayor definición de imagen de los 6 brotes dentales anteriores y la ecogenicidad del borde alveolar que presenta una forma curva en herradura (Babcock, 2000).

Las tasas de detección obtenidas por la ecografía para fisuras labio-palatinas tienen un rango muy amplio para ser de confianza, entre el 16-93 %, y son dependientes de muchas variables, mientras que la RM fetal es menos dependiente de algunos factores como el volumen de líquido amniótico, la posición del feto, características físicas de la madre y sombras óseas (Fig.74-76).

La lateralidad de la fisura, la extensión al paladar y el grado extensión está relacionado con el aumento de problemas quirúrgicos y complicaciones (La Rossa, 2000; Kirschner y La Rossa, 2000). En manos expertas, la ecografía puede ser eficaz en la identificación de fisuras labio-palatinas bilaterales y unilaterales, así como en la diferenciación del labio leporino aislado (Pilu et al., 1986; Bronshtein et al., 1994; Nyberg et al., 1995; Johnson et al., 2000; Berge et al., 2001; Cash et al., 2001; Ghi et al., 2002). Sin embargo, es por lo general imposible evaluar el grado de extensión de una fisura al paladar secundario o posterior. La RM fetal también tiene mayor rendimiento en la detección de defectos del velo del paladar, que pueden ser difíciles de visualizar en la ecografía.

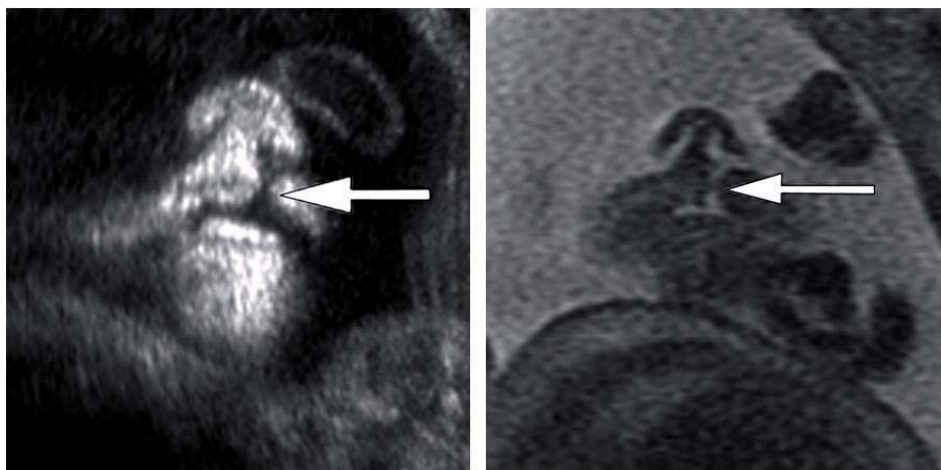


Fig. 74. Labio leporino unilateral simple en un feto de 34 semanas de gestación (tomado de Stroustrup-Smith et al. AJR. 2004).



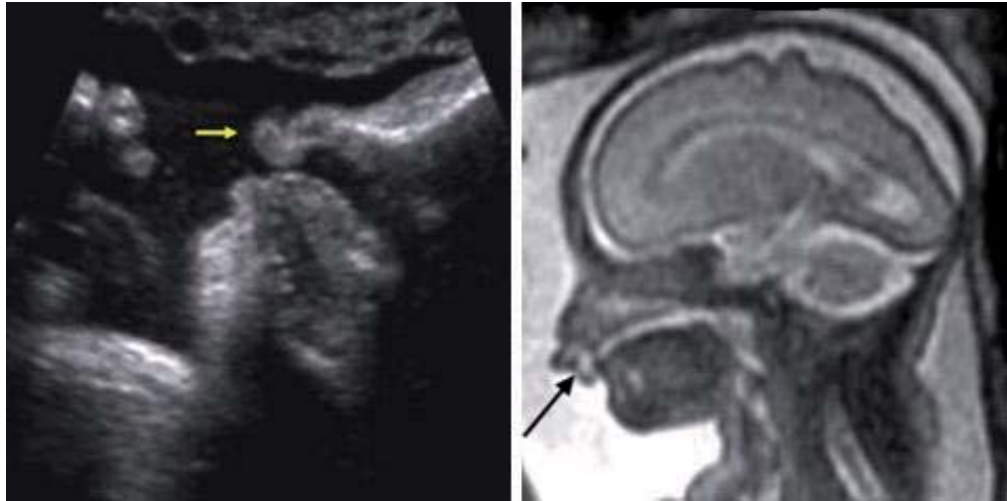


Fig.75. Ecografía y RM fetal en T2 de un feto con labio leporino bilateral total. La protrusión de la premaxila se observa claramente en el plano sagital (flecha).

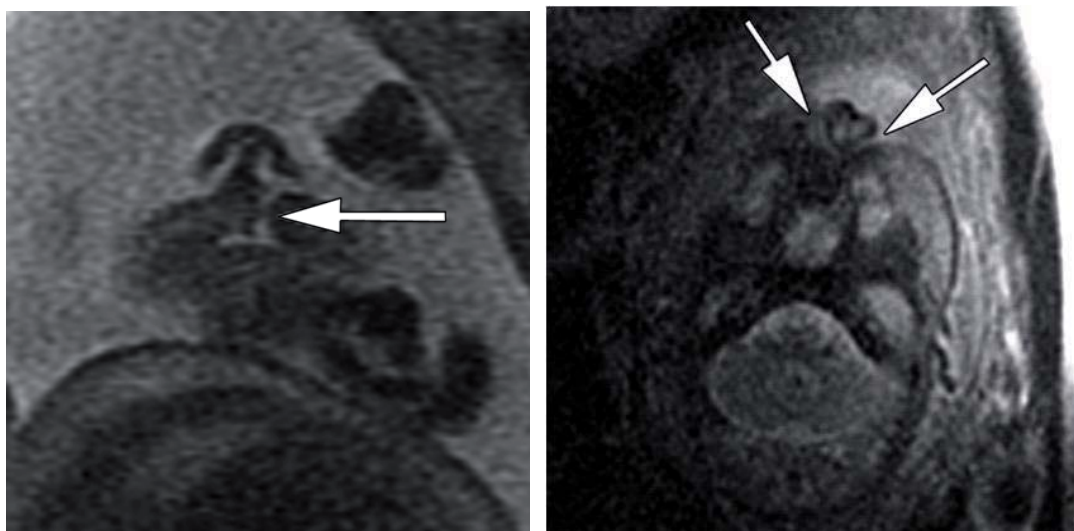


Fig. 76. Labio leporino unilateral (derecha) y bilateral total (izquierda) en un feto de 33 semanas de con hipoplasia mediofacial. (tomado de Smith, ARJ 2004)

La resonancia magnética fetal indicada después de la ecografía 3D ha mejorado la exactitud diagnóstica de las fisuras labiopalatinas, por identificar si una hendidura en el paladar primario se extiende al paladar secundario.

Futuros estudios podrán confirmar la capacidad de la RM para definir el grado del defecto en el paladar secundario a una edad gestacional más precoz (18-23 semanas), donde el desarrollo fetal o movimientos podrían reducir la exactitud de la técnica (Tonni et al., 2006).

La mejora en la exactitud diagnóstica, que hoy puede ser alcanzada integrando la ecografía prenatal 2D-3D con la RM fetal, nos lleva a desarrollar un camino diagnóstico en el cual la RM prenatal se debe realizar en todos los casos de malformaciones fetales detectadas en la ecografía. Cuanto más detallado sea el diagnóstico prenatal, más apropiado será el asesoramiento a las parejas, mejorando el proceso de toma de decisiones de los padres (To, 2012).

### 3. CIRUGÍA FETAL





### 3.1. Introducción

Desde tiempos remotos, el hombre ha sido consciente de la existencia de malformaciones congénitas fetales al observar recién nacidos vivos deformados y otros fallecidos por malformaciones letales, antes o después de nacer. Con la aparición de la ecografía prenatal se pudo detectar una malformación estructural fetal antes del nacimiento. Así, nos pudimos anticipar en el diagnóstico de las diferentes malformaciones y profundizar en el conocimiento de su historia natural y su fisiopatología.

Ante esta nueva situación, se planteó la hipotética posibilidad de tratar la anomalía prenatalmente o interferir activamente en su evolución mediante técnicas de cirugía fetal durante el periodo gestacional.

En los años 80, un grupo de investigadores de la Universidad de California en San Francisco (UCSF), coordinados por M.R. Harrison y N.S. Adzick, fueron pioneros en iniciar estudios experimentales en cirugía fetal en distintos modelos animales (Adzick y Harrison, 1994). En los años 90, crearon la Unidad de tratamiento fetal de la UCSF y posteriormente, N.S. Adzick, la Unidad de tratamiento fetal del Children's Hospital de Philadelphia (CHOP). Pasaron a la aplicación clínica de la cirugía fetal en aquellas malformaciones que comprometen la vida del feto, como la hernia diafragmática congénita (HDC), la malformación adenomatoidea quística pulmonar, obstrucción urinaria, teratoma sacrococcígeo, mielomeningocele y transfusión fetofetal en gemelos (Adzick, 1994).

A pesar de la efectividad de la corrección quirúrgica, la cirugía fetal abierta, mediante histerotomía, se ha topado con un factor limitante en la dinámica uterina. No suelen existir complicaciones graves para la madre, pero sí para el feto, dado que tras la cirugía se estimula precozmente la dinámica uterina y se llega a partos prematuros con el consiguiente aumento de la mortalidad fetal. Posteriores avances técnicos han permitido efectuar correcciones quirúrgicas sobre el feto con un acceso intrauterino mínimamente invasivo mediante la fetoscopia (Estes et al., 1992), también llamada "Fetendo" (*FETal ENDOscopy*). Esta técnica reduce la incidencia de parto prematuro y abre la posibilidad de considerar el tratamiento prenatal de patologías o malformaciones fetales no letales (Deprest et al., 1997). Continuamente hay un debate ético abierto (Chevernak et al., 2004), en el que se analiza la balanza entre el riesgo-beneficio y madre-feto.

Actualmente hay varios centros en Estados Unidos que tienen un programa clínico de cirugía fetal, aunque los que acumulan mayor experiencia son UCSF (Harrison et al., 2004) y CHOP (Hedrick et al., 2003).

Desde hace 3 años, nuestro centro en Barcelona, ha iniciado un Programa de cirugía fetal en clínica humana pionero en Europa. Después de más de 140 intervenciones fetoscópicas para la coagulación con láser de los vasos placentarios en las gestaciones gemelares con síndrome de transfusión feto-fetal, con buenos resultados, hemos realizado un salto cualitativo, pasando a tratar el feto humano. Estamos en un programa colaborativo con Lovaina y Londres para el tratamiento intrauterino de la HDC grave mediante oclusión traqueal fetoscópica (Peiró et al., 2004).

Actualmente, con los avances tecnológicos se ha perfeccionado el diagnóstico prenatal, a nivel de toma de muestras fetales y, sobretodo, en lo referente a las técnicas de imagen con la ecografía de alta resolución, 3D, 4D y la resonancia magnética ultra-rápida (Sánchez et al., 2001; Levine, 2001).

### **3.2. Posibilidades terapéuticas**

Ante la detección prenatal de una malformación fetal tenemos un abanico de técnicas y posibilidades terapéuticas, dependiendo de la indicación de cada anomalía fetal. Intentaremos analizar algunos aspectos generales y comentar el tratamiento quirúrgico fetal de algunas de las malformaciones.

#### **Tratamiento postnatal**

En la mayoría de malformaciones estructurales fetales el feto puede desarrollarse con normalidad, y la historia natural de la anomalía no varía durante la gestación ni compromete la viabilidad fetal. En estos casos un tratamiento quirúrgico corrector en el periodo neonatal paliará o solucionará la malformación.

#### **Abordaje perinatal - adelantar el parto**

En algunas malformaciones se ha detectado un claro empeoramiento en las últimas semanas de la gestación, como ocurre en el caso de la gastrosquisis. El contacto de las asas intestinales con la acción química del líquido amniótico, que presenta concentraciones de meconio cada vez mayores, supone una respuesta inflamatoria progresiva de la pared intestinal expuesta. Este engrosamiento y edema dificulta la reparación quirúrgica tras el nacimiento y genera un periodo prolongado de hipoperistalsis intestinal. El parto pretérmino, en estos casos, previene el edema y la inflamación intestinal (Fig.1), facilitando el abordaje quirúrgico y evitando la necesidad de nutrición perenteral prolongada al presentar una motilidad intestinal normal.

#### **Tratamiento intraparto**

En las situaciones que se prevee un compromiso de la vía aérea al nacimiento con riesgo de asfixia neonatorum, se puede realizar una intubación o un procedimiento quirúrgico durante el parto para asegurar la vía aérea. Es el llamado EXIT (ExUtero Intrapartum Treatment). Se puede mantener la oxigenación fetal a través del soporte placentario entre 45 y 60 minutos.

#### **Tratamiento prenatal**

Cuando una malformación fetal en su evolución durante la gestación genera un compromiso vital para el feto o se prevee que puede ser letal en la vida postnatal, una intervención prenatal puede rescatar dicho feto, al reparar la malformación o interferir en su curso evolutivo. Existen distintas técnicas de intervención fetal en el periodo gestacional, con distintos grados de invasividad:

**1. Técnicas derivativas eco-guiadas.** Colocación de catéteres de derivación o shunts para drenar y descomprimir una cavidad mediante el apoyo de la imagen ecográfica. Se puede derivar la vejiga urinaria (shunt vesico-amniótico), los ventrículos cerebrales en la hidrocefalia (shunt ventrículo-amniótico), la cavidad torácica en el derrame pleural (shunt toraco-amniótico) y un quiste de gran tamaño, como en la malformación adenomatoidea quística pulmonar (shunt cisto-amniótico).

**2. Cirugía fetal abierta.** Se precisa laparotomía transversa baja materna e histerotomía para exponer el feto o una parte anatómica fetal, donde se encuentre el defecto. Se puede reparar o reseca una malformación que compromete la vida fetal, mientras se mantiene una monitorización materna y del feto. Posteriormente se procede al cierre uterino previa reposición del líquido amniótico perdido y al cierre de la pared abdominal materna. Se precisan pautas intensas de tocolisis para frenar la dinámica uterina que desencadena la agresión quirúrgica sobre el miometrio.

**3. Cirugía fetoscópica.** Se trata de una técnica mínimamente invasiva que minimiza la agresión uterina. Puede realizarse con exposición uterina o de forma percutánea. La introducción de un fetoscopio con una óptica, permite visualizar la cavidad amniótica y acceder a la anatomía fetal a través del propio fetoscopio o de otro puerto de entrada.

**4. Procedimiento intraparto (EXIT).** Manteniendo la relajación uterina con anestésicos halogenados, conservamos el flujo placentario y la oxigenación fetal a través del cordón umbilical. Podemos exteriorizar parcialmente el feto anestesiado para acceder a explorar su vía aérea, y realizar la intubación, laringotraqueoscopia, traqueostomía o resección de una masa, si se requiere, para asegurar su vía aérea y garantizar la ventilación neonatal.

### 3.3. Indicaciones actuales

**Las patologías que actualmente se están diagnosticando y, en algunos casos, tratando mediante cirugía fetal son principalmente:**

- Malformaciones congénitas del pulmón.
- Teratoma sacrococcígeo.
- Espina bífida – mielomeningocele.
- Masas cervicales gigantes.
- Uropatía obstructiva.
- Brida amniótica.
- Síndrome de transfusión feto-fetal y secuencia TRAP.
- Hernia diafragmática congénita.
- Cardiopatías congénitas.

### 3.3.1. Malformaciones Pulmonares congénitas

La malformación adenomatoidea quística (MAQ), el secuestro pulmonar extralobar (SPE) y el enfisema lobar congénito (ELC) son lesiones quísticas congénitas del pulmón que se presentan en el feto como masas ocupantes de espacio en el tórax fetal. Otras lesiones intratorácicas extrapulmonares ocupantes de espacio son los quistes broncogénicos y la hernia diafragmática congénita (HDC). Todas estas malformaciones pulmonares o intratorácicas se pueden detectar en la ecografía prenatal. El estudio ecográfico seriado ha contribuido a definir la historia natural de estas anomalías fetales.

La MAQ pulmonar es una tumoración fetal benigna caracterizada por múltiples quistes de diferentes tamaños, fruto de un hipercrecimiento de los bronquios respiratorios terminales por un fallo en la inducción del acino pulmonar al unirse al mesénquima (Boix-Ochoa y Peiró, 1994). Según la cronología de la agresión embriológica, Stocker (1977) definió 3 tipos, basándose en el tamaño de los quistes que componen la MAQ. Posteriormente, Adzick (1993 y 1998) diseñó una clasificación más clínica, basada en la anatomía macroscópica y los hallazgos ecográficos, estableciendo 2 categorías: *macroquística*, cuando aparecen quistes mayores de 5 mm. y *microquística*, cuando son menores de 5 mm. Suele afectar a un lóbulo pulmonar, aunque en ocasiones afecta a 2 lóbulos o, más raramente, a ambos pulmones.

El secuestro pulmonar (SP) es una malformación congénita caracterizada por aparecer una masa de tejido pulmonar separada del pulmón normal, desde el punto de vista aéreo y vascular, ya que se nutre de una arteria sistémica. Este aporte sanguíneo suele venir de una rama directa de la aorta, justo por encima o debajo del diafragma. Este tejido pulmonar secuestrado se presenta de forma *intralobar* -en el interior de un lóbulo pulmonar y dentro de la pleura visceral- o de forma *extralobar*, en que se desarrolla un segmento completo de tejido pulmonar, separado del pulmón, y con su propia pleura visceral (fig.2). El SPE sería como un pulmón accesorio primitivo. Se suele situar entre el lóbulo inferior y el hemidiafragma izquierdo en más del 90 % de los casos. El drenaje es también al sistema venoso sistémico, mientras que el intralobar drena a las venas pulmonares. En muchos casos es asintomático y suele ser un hallazgo durante algún procedimiento diagnóstico o quirúrgico.

El enfisema lobar congénito (ELC) consiste en un atrapamiento aéreo con hiperinsuflación de un lóbulo pulmonar. Existen diversas causas descritas, pero parece ser causado por una obstrucción bronquial con efecto valvular durante la gestación. Suele afectar a los lóbulos superiores y raramente es bilateral.

El diagnóstico de estas masas pulmonares se establece precozmente mediante la ecografía prenatal (Winters, 2001), que detectará una imagen pulmonar ecogénica macro o microquística en la MAQ, una masa ecodensa, homogénea y bien definida en el SPE, y una imagen quística aérea con ecogenicidad y refringencia características en el ELC (Olutoye et al., 2000). La ecodoppler (Fig.3) puede objetivar el flujo de una arteria sistémica desde la aorta hacia la lesión pulmonar en el SPE. Si no se consigue identificar este vaso arterial aberrante, el patrón ecográfico de la MAQ y del SPE es muy similar. En estos casos,

se requiere la RNM prenatal para definir la masa con mayor precisión y determinar el diagnóstico con mayor certeza. (Hubbard et al., 1998 y 1999).

La historia natural de estas lesiones es variable. En algunos casos, pueden regresar o involucionar, disminuyendo su tamaño hasta hacerse prácticamente indetectables. Esto sucede en el 70 % de los casos de SP y sólo en el 15 % de las MAQ. De todas formas, aunque lleguen a desaparecer en el rastreo ecográfico pre y postnatal, e incluso en la radiología de tórax (Bagolan et al., 1999), se ha visto que en el estudio neonatal de estos pacientes mediante TAC, la malformación pulmonar persiste (Blau et al., 2002) y precisa una resección quirúrgica. Por el contrario, muchas de estas masas tienden a crecer durante la gestación, en ocasiones de forma muy rápida, y pueden generar una problemática derivada de la compresión de las estructuras intratorácicas. La obliteración del esófago fetal impide la deglución de líquido amniótico, desencadenando un polihidramnios. La obstrucción de la vena cava y la compresión cardíaca con desplazamiento mediastínico puede llegar a generar un hídrops fetal (Mahle et al., 2000). En el SPE, este efecto se puede producir, más que por el crecimiento de la masa, por el hidrotórax a tensión que crea la secreción de líquido y linfa por parte del tejido pulmonar secuestrado (Loppo et al., 1999).

Esta situación se ha reproducido en modelos experimentales animales mediante la insuflación de un balón intratorácico en el feto ovino. A medida que aumenta el volumen del globo, se genera un hídrops, que puede revertir al desinflarlo (Rice et al., 1994). Esta situación se ha comprobado en clínica humana al objetivar la remisión de un hídrops fetal tras la resección de la masa intratorácica de forma prenatal.

Actualmente, se tiene experiencia en la cirugía fetal de estas tumoraciones intratorácicas (Kitano et al., 1999; Adzick et al., 1993), y se recomienda la resección prenatal en los casos en los que, durante su seguimiento ecográfico, exista crecimiento y se desarrolle hídrops fetal. Éste es un criterio predictivo de mal pronóstico y fallecimiento fetal (bunduki et al., 2000), como han podido demostrar diversas series, en las que la mortalidad es del 100 % (De Santis et al., 2000), y aunque se ha documentado algún caso de resolución, es excepcional. Se ha relacionado el tamaño de la tumoración con la posibilidad de desarrollar hídrops, determinando el índice CVR (CCAM Volume Ratio) que es el coeficiente entre el diámetro de la masa pulmonar y el diámetro cefálico, tomado como factor de corrección. Se ha comprobado que en los casos con un CVR menor de 1.2 no se desarrolla hídrops; pero todavía este índice no ha establecido un valor predictivo claro. El hídrops fetal y la placentomegalia que se asocian a estas grandes tumoraciones pulmonares, pueden desencadenar el llamado síndrome "del espejo materno" que origina un estado preeclámpsico progresivo en la madre. El mecanismo fisiopatológico es desconocido, pero parece ser que se origina por la liberación de sustancias vasoactivas por la placenta edematizada. Su aparición contraindica la intervención fetal por las malas condiciones maternas. La cirugía fetal debe ser precoz para evitar llegar a este estado de deterioro.

En los casos que aparece el hídrops después de la 32 semana de gestación, con una aceptable maduración pulmonar, se puede realizar una cesárea electiva e



intervenir la malformación de forma postnatal. En los casos en que el hídrops se presenta antes de la 32 semana de gestación se debe considerar la cirugía fetal. Cuando el crecimiento de la masa es a expensas del relleno líquido de un gran quiste, o por un derrame pleural a tensión, será efectiva la colocación percutánea de un catéter de derivación tóraco-amniótico (Fig. 77) de forma eco-guiada (bunduki et al., 2000).



Fig. 77. MAQ pulmonar quística con desplazamiento mediastínico e hídrops. Colocación ecoguiada de doble pig-tail o shunt cisto-amniótico.

Cuando se presenta una MAQ microquística o predominantemente sólida, se debe practicar la lobectomía pulmonar fetal mediante cirugía abierta (Fig. 78). De esta forma se ha llegado a un 70 % de supervivencia en estos casos con tan mal pronóstico inicial (Kitano y Adzick, 1999). Se ha intentado coagular la lesión pulmonar mediante láser (Fortunato et al., 1997; Bruner et al., 2000) a través de un abordaje percutáneo con una fibra óptica controlada ecográficamente, pero con malos resultados. Actualmente no se garantiza su efectividad, aunque se sigue investigando en el campo experimental, al igual que con la ablación térmica con radiofrecuencia (Milner et al., 2000).

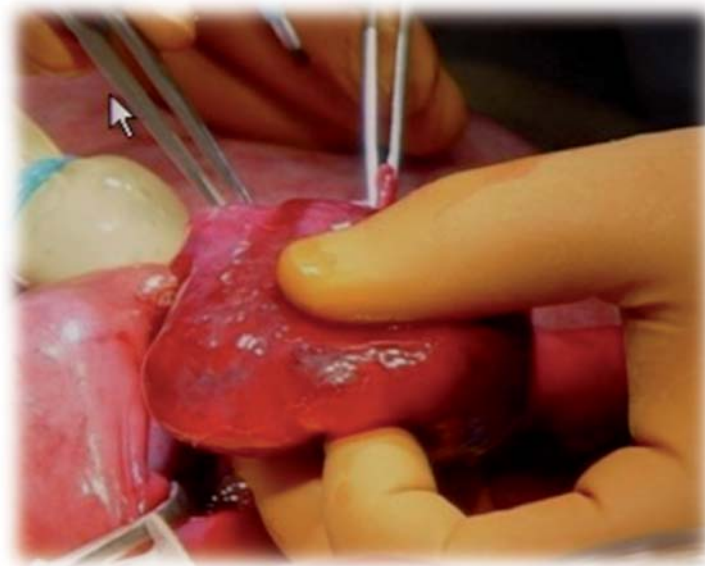


Fig 78. Lobectomía pulmonar fetal ( tomado de Adzick, 2009).

Los fetos que no desarrollan hídrops, como sucede en la mayoría de los SPE, ELC y algunas MAQ, se controlan periódicamente y tras el nacimiento se practica la resección de la tumoración. Se recomienda el tratamiento quirúrgico en todos los casos, por el riesgo de infecciones y degeneración maligna que comportan estas malformaciones congénitas pulmonares.

### 3.3.2. Teratoma Sacrococígeo

El teratoma sacrococígeo (TSC) es un tumor congénito que contiene, por definición, tejidos derivados de las 3 láminas germinales y crece a partir de las células pluripotenciales del nódulo de Hensen en la columna primitiva a nivel del espacio precocígeo. Es el tumor más frecuente del recién nacido en uno de cada 35.000 nacimientos (Flake,1993; Brace et al. 2000).

Se detecta prenatalmente mediante ecografía, mostrando un aspecto heterogéneo, de predominio quístico, sólido o mixto, con áreas de calcificación y hemorragia (Holzgreve et al., 1985; Chisholm et al., 1999). La RNM es un excelente complemento de la ecografía en el diagnóstico prenatal del TSC. Mediante la RNM podemos determinar su tamaño y su extensión (Avni et al., 2002; Coakley, 2001). Es importante determinar el grado de componente intraabdominal y pélvico. Dependiendo de su localización, Altman (1994) estableció una clasificación:

- Tipo I. Tumor predominantemente externo y mínimo componente presacro.
- Tipo II. Existe componente externo e intrapélvico.
- Tipo III. Visible externamente, pero predominantemente intrapélvico.
- Tipo IV. Totalmente presacro, sin componente externo.

En muchos casos, suele ser benigno y su tamaño moderado permite una resección postnatal con muy buen pronóstico (Kamata et al., 2001). En ocasiones, debido a su tamaño, se debe indicar un parto por cesárea para prevenir la distocia, la ruptura tumoral y la hemorragia. Algún caso, con componente quístico, se ha beneficiado de una punción percutánea evacuadora prenatal (García et al., 1998; Jouannic et al., 2001) o previa al parto (Kay et al., 1999). Si crece de forma rápida y adquiere dimensiones importantes, se puede generar un hídrops fetal y llegar a comprometer la vida, o un polihidramnios y parto prematuro (Fig.79).

El mecanismo de la producción del hídrops es distinto al de la malformación adenomatoidea quística pulmonar (MAQ). Se produce por el “robo” vascular del tumor, que motiva un alto gasto que puede acabar en fallo cardíaco fetal. La placentomegalia secundaria y el hídrops fetal pueden desarrollarse de forma rápida y deteriorar gravemente al feto y la madre, por el llamado “síndrome del espejo materno”. Antes de llegar a estos extremos, se debe tratar prenatalmente mediante la ligadura del aporte vascular o la resección del teratoma por cirugía fetal abierta.



Fig. 79. TSC de gran tamaño, con disrupción de la piel al nacimiento.  
RM fetal para su diagnóstico.

Adzick and Cromblehole (1997) documentaron su primer caso exitoso de resección prenatal de un TSC a las 25 semanas de gestación mediante cirugía fetal abierta. Se consiguió revertir la hidropesía y la placentomegalia.

El grupo de Harrison (Graf et al., 2000) refieren éxito, hace 3 años, al reseccionar prenatalmente un TSC a las 23 semanas de gestación, aunque previamente habían tenido mala experiencia en el tratamiento de 3 casos afectados de un hídrops severo. Así, es importante no dejar evolucionar el hídrops, ya que en estados avanzados empeoran los resultados, a pesar de la resección prenatal de la masa.

Se está probando la ablación de la masa por radiofrecuencia, utilizando una técnica percutánea eco-guiada. Tras su aplicación en 4 fetos humanos, se ha visto que no es necesaria la destrucción de todo el tejido tumoral, sino que se obtienen mejores resultados con la ablación dirigida de los vasos que lo nutren (Paek et al., 2001).

### 3.3.3. Mielomeningocele

La espina bífida o mielomeningocele (MMC) resulta del fallo en el cierre del tubo neural primitivo durante la embriogénesis, sobre la cuarta semana de gestación (Osaka et al., 1978). Puede ocurrir en cualquier nivel de la columna vertebral, pero la mayoría se localizan en la región lumbosacra (Fig. xx). Se caracteriza por la exposición o herniación de las meninges, médula espinal y raíces nerviosas, a través de un defecto óseo de la columna vertebral. La exposición crónica del frágil tejido neural en desarrollo a la irritación del líquido amniótico desencadena, durante la gestación, una lesión neurológica progresiva (Meuli et al., 1997)).

Existe un abanico de secuelas neurológicas, dependiendo del nivel, tamaño y contenido del defecto, así como la presencia de anomalías asociadas como hidrocefalia, malformación de Arnold-Chiari tipo II, agenesia de cuerpo calloso (Bpwwan et al., 2001).

La disfunción urinaria está prácticamente siempre presente. La disfunción intestinal y de la evacuación es variable. Las deformidades ortopédicas, como pies equinovaros y luxación de caderas, son frecuentes. Parestesias, paraparesia y paraplejia pueden también aparecer en estos niños. El nivel intelectual puede estar disminuido o tener bajo rendimiento escolar, pero es normal en más del 70 %, dependiendo de las anomalías cerebrales asociadas (Manning et al., 2000).

Diferentes modelos experimentales en primates (Michejda, 1984), rata (Heffez et al., 1993), cerdo (Rosenkrantz et al., 1968), y sobre todo en oveja (Meuli et al., 1995) han demostrado que el cierre quirúrgico prenatal del defecto preserva la función neurológica, al proteger el tejido neural de la agresión química del líquido amniótico (Walsh et al., 2001). Hemos comprobado que modelos animales con mielomeningocele creado quirúrgicamente reproducen las malformaciones cerebrales que hallamos en el feto humano con espina bífida abierta (Encinas et al., 2008). Las malformaciones corticales y la hidrocefalia, además de la malformación AC-II del cerebelo, son anomalías causadas por la pérdida de líquido cefaloraquídeo (LCR) fetal y se corrigen con la técnica de cierre prenatal de MMC (Encinas et al., 2011).

Se suele diagnosticar en la ecografía prenatal rutinaria, sobre las 16 semanas de gestación. Se identifica una masa quística compleja en la región lumbosacra con separación ósea de las vértebras a dicho nivel (Patel et al., 2003). Si no existe cubierta cutánea, los niveles de alfa-fetoproteína serán elevados en la sangre materna y el líquido amniótico. (Fig. 80).

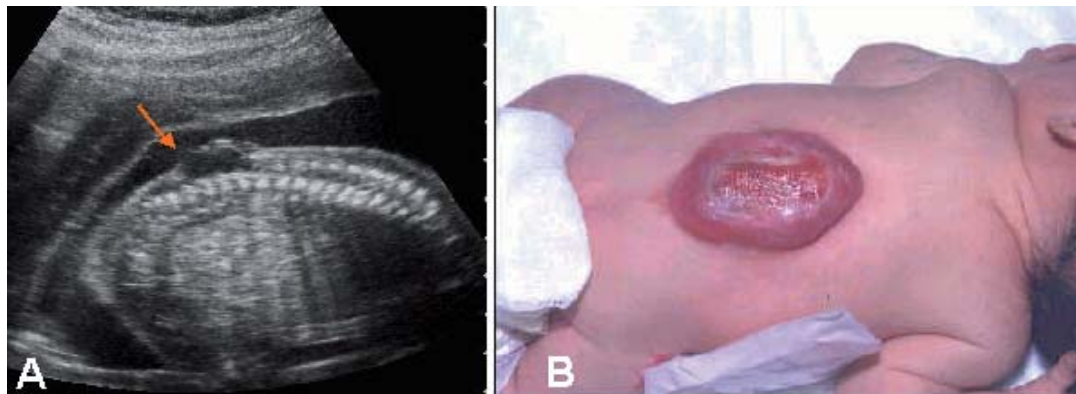


Fig. 80. Diagnóstico ecográfico prenatal y MMC lumbar al nacimiento.

La RNM ultrarrápida precisa el diagnóstico y el nivel de afectación (Aronson et al., 2003). En 1998, se documentó la mejoría neurológica tras el tratamiento fetal precoz (Adzick et al., 1998). Actualmente se está realizando la reparación intrauterina del defecto, entre las 19 y 25 semanas de gestación, mediante cirugía fetal abierta. Tras la histerotomía, se expone la espalda fetal y la lesión, que se repara de igual forma que en el periodo neonatal. Cuando el tamaño del defecto es tan grande que no permite su cierre primario, se cubre con una lámina de alloderm® (implante dérmico acelular, obtenido a partir de piel donada y procesada). El colágeno que lo forma crea una capa que se integrará gradualmente

a la piel normal del paciente. Tras la reparación, se procura mantener la gestación con una pauta de tocolisis, con controles semanales hasta el parto. Por la experiencia acumulada hasta el momento, al nacer, se encuentra una ausencia o atenuación de las secuelas neurológicas. En la mayoría de los casos, se resuelve la malformación de Arnold-Chiari tipo II (herniación de las amígdalas cerebelosas) y no se desarrolla hidrocefalia (Sutton et al., 1999). Se reduce sustancialmente la necesidad de colocar válvulas de derivación ventrículo-peritoneal (Bruner et al., 1999; Tulipan et al., 2003; Rintoul et al., 2002).

Se necesitan series amplias, seguimiento y estudios en profundidad del desarrollo neurológico posterior de estos niños para determinar la utilidad de este tratamiento. Estos estudios previos han sugerido una mejora de los resultados postnatales mediante la cirugía prenatal del mielomeningocele. Sin embargo, dado que las comparaciones entre los niños que fueron tratados en el útero y los controles históricos están sujetos a sesgos importantes, los resultados de un ensayo aleatorio eran necesarios para confirmar los beneficios e informar adecuadamente de los riesgos.

Por ello se desarrolló en 3 centros de Estados Unidos (San Francisco, Philadelphia y Nashville) un ensayo clínico randomizado a nivel nacional financiado por su Sistema Nacional de Salud. Es el denominado Management Of Myelomeningocele Study (MOMS) que recoge 100 pacientes tratados prenatalmente comparados con otros 100 pacientes tratados en el periodo neonatal sin tratamiento intrauterino (Johnson et al., 2003).

Recientemente, y después de ocho años, se ha publicado este ambicioso y esperado estudio (Adzick et al., 2011), concluyendo que en comparación con la cirugía postnatal, la cirugía prenatal para el mielomeningocele realizada antes de 26 semanas de gestación disminuyó el riesgo de muerte o necesidad de derivación ventrículo-peritoneal a los 12 meses de vida, y los resultados también mejoraron la función mental y motora (evaluada mediante el test de Bayley), con ajuste para el nivel de lesión, a los 30 meses de edad. La cirugía prenatal también ha mejorado varios resultados secundarios, incluyendo el grado de hernia cerebelosa asociada con la malformación Chiari tipo II, la función motora (medida por la diferencia entre el nivel de función neuro-motora y el nivel de lesión anatómica), y la probabilidad de ser capaz de caminar de forma independiente, en comparación con la cirugía postnatal.

Como es lógico, los beneficios potenciales de la cirugía prenatal deben contratarse con los riesgos de la prematuridad y morbilidad materna. La cirugía prenatal se asoció con mayores tasas de parto prematuro, complicaciones intraoperatorias, y la cicatriz uterina con una mayor tasa de transfusión de la madre en el parto por cesárea.

Ha sido un largo camino el que ha conducido a los actuales conocimientos sobre el tratamiento de los fetos con MMC. Este punto proporciona un modelo para futuros desarrollos en la terapia fetal. Habrá mayor información en el seguimiento que se llevará a cabo como parte del estudio de seguimiento de estos niños cuando alcancen la edad escolar (Bebbington et al., 2011). Es difícil especular

qué mejoras futuras se pueden desarrollar en las técnicas quirúrgicas. Creemos que avances en el acceso fetoscópico y en la ingeniería de tejidos para mejorar el cierre prenatal del defecto son posibilidades muy interesantes para el futuro. Son necesarios esfuerzos para seguir disminuyendo riesgo materno y para evitar el parto prematuro. Por ello nuestro grupo de investigación ha desarrollado técnicas más simples y efectivas en el cierre del defecto, que se puedan adaptar a los requerimientos de la fetoscopia.

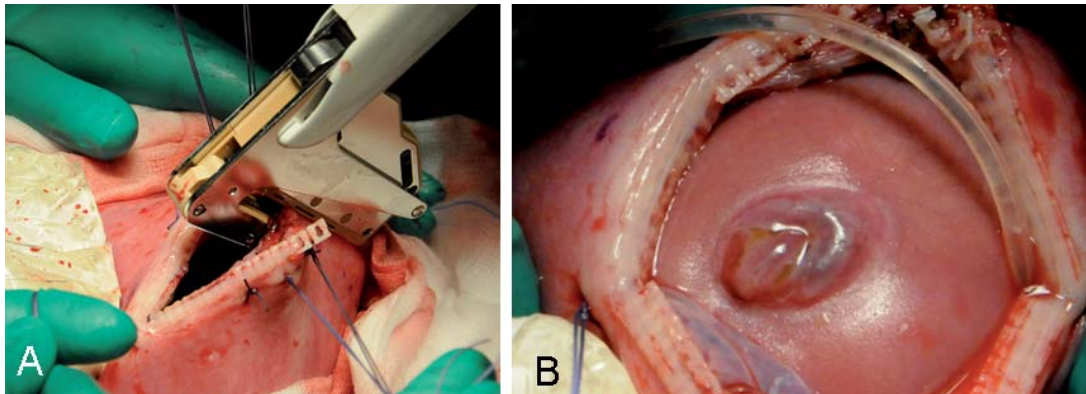


Fig. 81 Cirugía fetal abierta para la reparación de mielomeningocele a las 23 semanas de edad gestacional. A: histerotomía con grapadora. B: exposición del defecto lumbar.

En un estudio experimental (Fontecha and Peiró et al., 2009) que hemos realizado en 15 fetos de ovejas con mielomeningocele lumbar creado quirúrgicamente en el día 75 de gestación, hemos evaluado la efectividad de una técnica de cobertura del defecto sin manipulación fetal mediante colocación de un parche fijado y sellado con un pegamento quirúrgico reabsorbibles y biocompatible (técnica patch & sealant). Cinco fetos no fueron tratados. Diez se sometieron a la cobertura en el día 95 mediante esta técnica, sin sutura ni colgajos cutáneos o musculares. Todos los animales no tratados presentaron imposibilidad de caminar, incontinencia esfinteriana, defecto lumbar abierto, daño histológico de la médula espinal y una gran malformación de Chiari. Todos los animales tratados fueron capaces de caminar, tenían la continencia del esfínter, cierre casi total del defecto con regeneración de varias capas de tejidos en la zona lumbar y una mínima de malformación de Chiari. Así, este método de cobertura simple, rápida y poco invasivo con un parche sellado evita la manipulación del tejido fetal y permite el cierre adecuado de los defectos del tubo neural, proporcionando la regeneración de varias capas de tejido que protegen la médula espinal, y de manera significativa la reducción de malformación de Chiari II.

Posteriormente, en otro estudio experimental (Fontecha and Peiró et al., 2011), hemos evaluado la viabilidad de la cobertura fetoscópica para la reparación de mielomeningocele en este modelo de oveja utilizando la técnica patch & sealant (Fig. 6). Hemos podido comprobar que con el uso de 2 cánulas de 3 mm., la reparación fetoscópica usando un parche sellado resulta sencilla, ofreciendo un

cierre rápido y satisfactorio del tubo neural, con lo que se evita el daño neurológico medular y malformación de Chiari.

Recientemente hemos aplicado esta nueva técnica fast-track a los fetos humanos tratados dentro de nuestro programa de cirugía fetal en Barcelona. Por el momento la hemos aplicado mediante cirugía fetal abierta en 8 casos intervenidos entre las 22 y 24 semanas de gestación (Fig. 81) colocando un parche de colágeno-elastina fijado mediante un polímero sellante sobre el defecto lumbar (Fig. 82). Hemos obtenido muy buenos resultados y completo cierre del defecto, sin necesidad de cirugía postnatal (Peiró et al., 2009). En un futuro breve pretendemos aplicar esta terapia mediante fetoscopia en el feto humano.

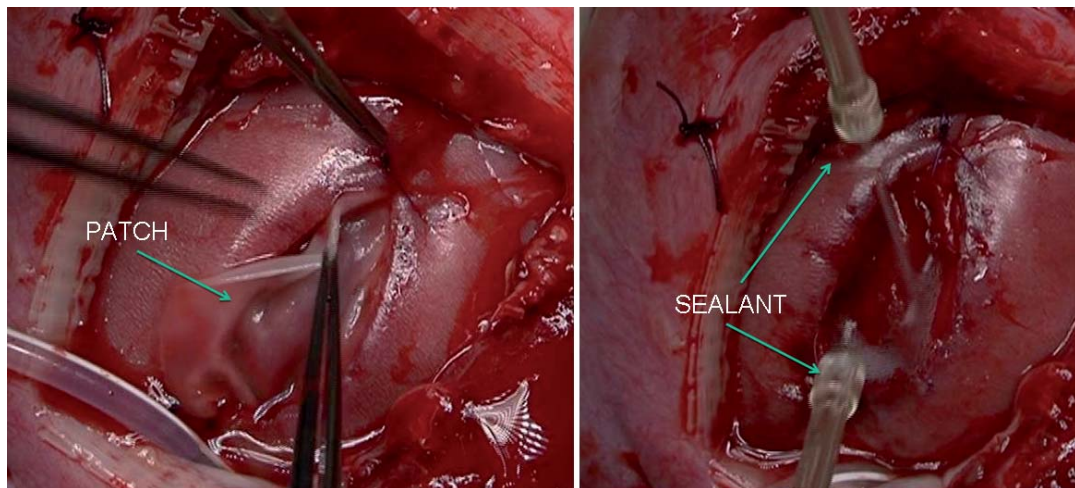


Fig. 82. Cirugía fetal abierta para la reparación de mielomeningocele a las 23 semanas de edad gestacional. A: colocación de parche de colágeno-elastina. B: Aplicación del polímero sellante.

Fruto de nuestras investigaciones, planteamos otra posibilidad de estrategia terapéutica de la espina bífida. En los casos, que se rechace una cirugía fetal o haya un diagnóstico más tardío, el parto pretérmino electivo por cesárea programada a las 34 semanas puede ser útil para preservar el nivel más bajo de lesión medular y evitando el contacto con el líquido amniótico al final de la gestación, cuando la concentración de meconio es mucho mayor, minimizamos el daño celular sobre la superficie de la médula espinal expuesta. Es un razonamiento similar al que planteamos en el tratamiento de la gastrosquisis para preservar el buen estado de las asas intestinales evisceradas. En distintos modelos animales, como conejo (Fontecha and Peiró et al., 2007) y ratón (Peiró et al., 2011), hemos demostrado que con esta estrategia se mejora el grado de lesión medular y de malformación de Chiari tipo II. Actualmente estamos ofreciendo esta opción a nuestros pacientes.

#### **3.3.4. Masa cervical gigante. Procedimiento EXIT.**

Existen diversas situaciones en que, tras el nacimiento, no está garantizada la permeabilidad de la vía aérea del recién nacido. Los casos de síndrome de

obstrucción congénita de la vía aérea alta (CHAOS) como son la atresia traqueal o laríngea (DeCou et al; 1998; Hedrick et al., 1994; Bui et al., 2000), y los casos de compresión extrínseca por masas cervicales de gran tamaño, son detectables prenatalmente mediante el estudio ecográfico (Ward et al., 2000; Kalache et al., 2001). Estas masas cervicales suelen ser teratomas (Elmasalme et al., 2000) y linfangiomas gigantes que pueden crecer enormemente durante la etapa fetal, hasta comprimir y obstruir la vía aérea. También se puede comprimir el esófago creando un polihidramnios que conduce a irritabilidad uterina y parto prematuro.

El teratoma cervical es una tumoración de componente mixto sólido-quístico, bien encapsulada, que contiene tejidos derivados de las 3 capas germinales. Son poco frecuentes, y en esta localización, representan el 10 % de los teratomas neonatales. Cuando aparecen, suelen ser de grandes dimensiones y de carácter benigno o maduro, aunque existen documentados algunos casos de malignidad con metástasis.

Se cree que pueden proceder de células pluripotenciales de la glándula tiroidea, ya que siempre la engloban o están en íntimo contacto. Tras el nacimiento se presenta como una masa firme, bien definida, con múltiples sáculos que corresponden a quistes de contenido líquido que se alternan con zonas sólidas. Puede abarcar desde la mandíbula hasta la clavícula, e incluso extenderse a mediastino y suelo de la boca.

El diagnóstico suele ser prenatal mediante el estudio ecográfico rutinario. La RNM prenatal puede precisar el diagnóstico y delimitar su extensión, así como evaluar el compromiso respiratorio que puede generar la compresión de la masa. En ciertos casos se puede hallar una elevación de la alfa-fetoproteína (marcador tumoral) en muestras de sangre materna.

Hasta hace poco el tratamiento era la resección quirúrgica postnatal, que en muchos casos podía ser de urgencia por el compromiso de la vía aérea. Actualmente, se evitan estas medidas desesperadas anticipándose mediante un parto programado con el procedimiento EXIT (ExUtero Intrapartum Treatment). Posteriormente, una vez asegurada la vía aérea, se procede a la resección tumoral mediante una incisión cervical transversa.

El linfangioma cervical o higroma quístico es un hamartoma benigno de origen linfático, compuesto por uno o múltiples quistes de distinto tamaño rellenos de linfa. Se produce por un fallo del drenaje de los espacios linfáticos primitivos al sistema venoso. Cuanto más periférica sea esta situación, más pequeños serán los quistes. Pueden asociarse dilataciones venosas, así como haber sangrado intraquístico que hace aumentar bruscamente el tamaño de la masa cervical. Pueden infiltrar musculatura cervical, faringe, laringe y lengua. A través del espacio subclavicular pueden extenderse hasta la axila, mediastino y tórax. La localización cervical representa el 75 % de todos los linfangiomas congénitos. Tras el nacimiento aparece una masa blanda, grande, de aspecto quístico en la región cervical, que habitualmente emerge del triángulo posterior. Puede haber infección



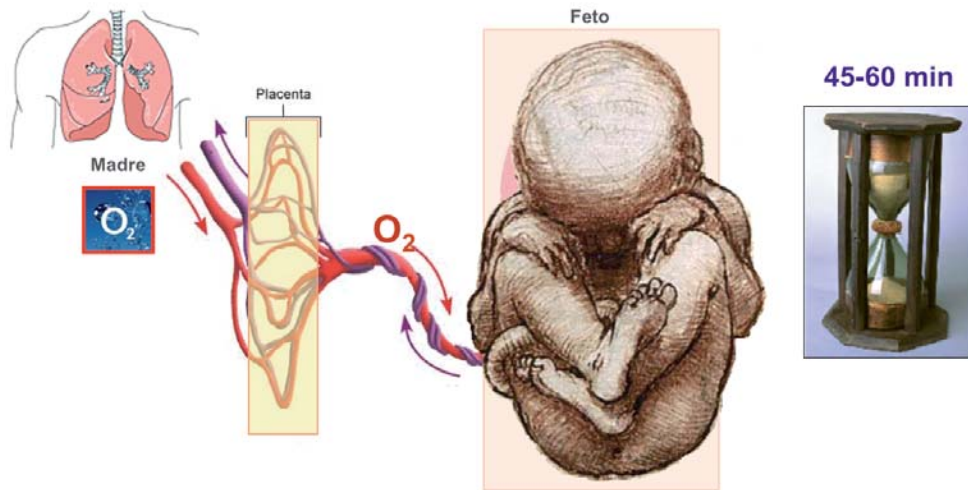
o sangrado intraquístico, con el consiguiente aumento de tamaño y compromiso de las vías aéreas.

El diagnóstico se realiza prenatalmente por ecografía y se puede afinar mediante la RNM que determina su extensión. El tratamiento postnatal es la resección quirúrgica que, en ocasiones, debe ser parcial al englobar elementos nobles como las ramas nerviosas. El tratamiento se puede complementar con la inyección de sustancias esclerosantes intraquísticas como la bleomicina y el OK432, que colapsan los quistes y disminuyen el tamaño de la tumoración. Cuando se detecta prenatalmente una posible afectación de la vía aérea se planifica el parto mediante el EXIT.

La obstrucción de la vía aérea, independientemente de la causa, es la emergencia más importante tras el nacimiento, al resultar, en ocasiones, imposible la intubación y la ventilación del neonato que sufrirá hipoxia y acidosis. Si dura más de 5 minutos, pueden producirse lesiones cerebrales por anoxia, y si se prolonga, el neonato fallece.

Ante la presencia de una masa cervical de grandes dimensiones, detectada en la ecografía prenatal, se sospecha compresión de la vía aérea cuando aparece polihidramnios, ausencia de cámara gástrica o desviación de la tráquea fetal. Ninguno de estos criterios es específico, pero son orientativos. La RNM ultrarrápida ofrece más datos sobre el origen de la masa cervical y para determinar el grado de compresión de la misma (Hubbard et al., 1998; Kathary et al., 2001). Dado que los movimientos respiratorios fetales movilizan líquido en la vía aérea alta, recientemente se ha utilizado el eco-doppler para determinar una posible obstrucción (Kalache et al., 2001).

Si la masa es pequeña y no hay compromiso respiratorio, se hace un seguimiento hasta el parto y se realiza una resección postnatal. Si la masa crece o hay signos de compresión, se debe controlar el polihidramnios mediante punciones o medicación, para evitar un parto prematuro, y planear un parto mediante la técnica EXIT. Hasta hace pocos años, estas malformaciones ocasionaban el fallecimiento fetal o neonatal, ya que tras el nacimiento era muy difícil mantener la ventilación aérea del recién nacido. Actualmente podemos anticiparnos a esta situación de emergencia potencialmente letal, mediante el diagnóstico prenatal y la planificación de un parto controlado y programado utilizando el EXIT para garantizar la vía aérea. El procedimiento EXIT es la estrategia que se utiliza para realizar una cirugía con soporte placentario (Mychaliska et al., 1997).



Consiste en la manipulación quirúrgica del feto a través de una histerotomía, manteniendo la oxigenación que aporta la placenta y el cordón umbilical. Se trata de un acto básicamente distinto a una cesárea, donde la anestesia materna debe profundizar el mínimo para no afectar al feto. En el EXIT se debe profundizar lo suficiente para anestesiarse también al feto, al mismo tiempo que mantener la relajación uterina, mediante gases halogenados, para no bloquear la circulación placentaria. Este procedimiento ofrece entre 45 minutos y una hora para asegurar una vía aérea antes de la sección del cordón umbilical. Tras la exposición de la cabeza fetal, inicialmente se realiza una laringo-broncoscopia y se intenta la intubación endotraqueal. Si no es posible, se puede resear parcialmente la masa cervical (10) hasta permitir la canalización traqueal o practicar una traqueostomía. Posteriormente se clampa el cordón umbilical y se extrae al recién nacido. Se finaliza la intervención materna como en una cesárea convencional. Se reduce la inhalación de isoflurane y se administra oxitocina a la madre, para contraer el útero y evitar el sangrado por la atonía que se mantenía.

El procedimiento EXIT se diseñó, fruto de la experiencia en cirugía fetal, para la extracción del clip traqueal y la posterior intubación de los fetos sometidos a oclusión traqueal como tratamiento prenatal de la hernia diafrágica congénita severa. Su utilización se ha extendido a estos otros casos de malformaciones que pueden obstruir prenatalmente la vía aérea del feto. Se nos ofrece 1 hora de soporte placentario para asegurar una vía aérea permeable en el recién nacido que permita su supervivencia. En la actualidad, se han descrito casos realizados por diversos equipos en diferentes países (Murphy et al., 2001; Midrio et al., 2001; Stevens et al., 2002) y también se ha descrito en gestaciones gemelares (Liechty et al., 1999; Midrio et al., 2001). En nuestro centro, hemos realizado el procedimiento EXIT en 8 casos de hernia diafrágica congénita, para liberar la oclusión traqueal, 4 tumoraciones cervicales y en un caso de teratoma orofaríngeo (Fig. 83).

Debe existir una buena coordinación entre los equipos de cirujanos pediátricos, obstetras, anestesiólogos, neonatólogos y distintas unidades de enfermería (Larsen et al., 1999).

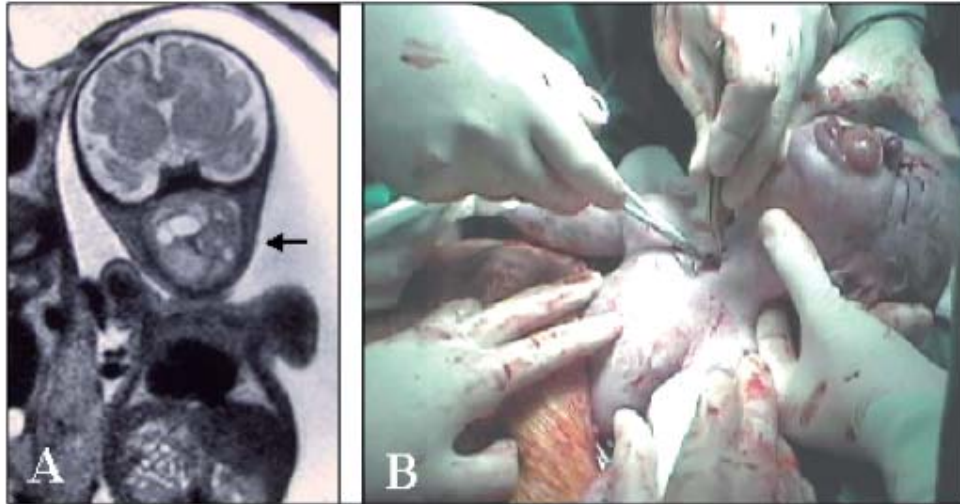


Fig. 83. Procedimiento EXIT en un teratoma orofaríngeo.  
A: RNM prenatal. B: Traqueostomía intraparto.

### 3.3.5. Uropatía fetal obstructiva baja

En caso de obstrucción del sistema urinario fetal, se puede llegar a una displasia renal (Peters et al., 1992; Nagata et al., 2002) y oligoamnios con la consiguiente hipoplasia pulmonar que condiciona la viabilidad del feto (Tsaio et al., 2003). El motivo más importante de obstrucción urinaria grave es por válvulas de la uretra posterior.

En la cuarta y séptima semana del desarrollo, el tabique urorectal divide a la cloaca en el conducto anorectal y el seno urogenital primitivo. El conducto mesonéfrico o de Wolf entra hasta la pared anterior de la cloaca y retrocede hasta el nivel del verumontanum (elevación de la pared posterior de la uretra prostática y entrada del conducto seminal). La pared posterior de la uretra tiene dos repliegues normales llamados los repliegues uretrovaginales o plicatura colliculi, que son considerados remanentes de la migración cefálica del conducto de Wolf. Hacia el final del tercer mes de gestación el epitelio de la uretra prostática comienza a proliferar y forma varias evaginaciones que se introducen en el mesénquima circundante. Las válvulas se constituyen por la formación de pliegues valvulares en la uretra posterior del varón de forma patológica y dan lugar a una obstrucción infravesical.

En algunos casos, la derivación y descompresión prenatal de las vías urinarias, pueden prevenir la hipoplasia pulmonar y atenuar la progresión de la displasia renal (Qureshi et al., 1996). La ecografía prenatal de alta resolución documentará la presencia de una uropatía obstructiva, al observar ureterohidronefrosis fetal, una vejiga y una uretra posterior dilatada, que ofrecen el típico aspecto del orificio de una cerradura “key hole” (Fig. 84).

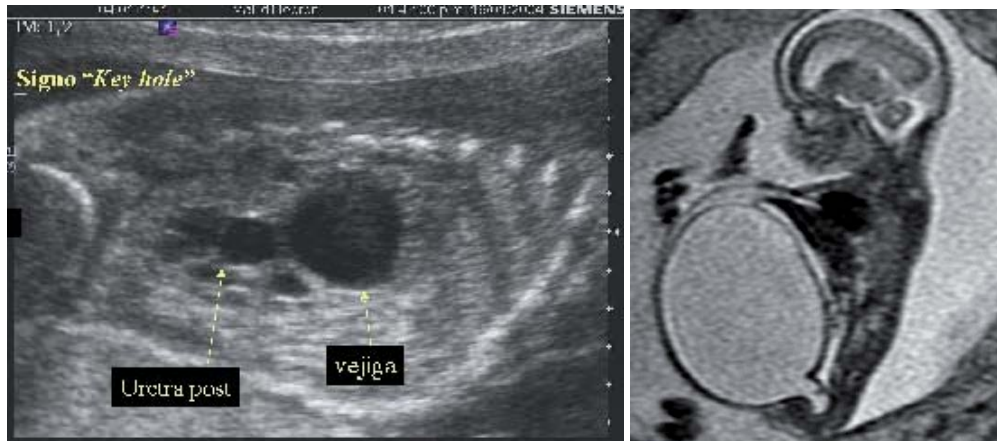


Fig. 84. Obstrucción urinaria fetal baja por válvulas de uretra posterior. Ecografía prenatal y RM fetal muestran una uretra posterior dilatada (signo del *Key hole*).

Para comprobar la funcionalidad renal (Qureshi et al., 1996), se aconseja obtener muestras de orina fetal mediante 3 punciones seriadas en 3 días consecutivos de vejiga, uréteres y riñones. En esta orina fetal se analizan electrolitos, calcio, proteínas totales y  $\beta$ -2 microglobulina (Johnson et al., 1995). También se practica, en estos casos, ecocardiograma fetal y cariotipo que descarte otras anomalías congénitas. La RNM ultrarrápida puede ser útil para una mejor evaluación del parénquima renal estudiado en la ecografía prenatal.

Si las muestras de orina fetal seriadas son favorables (sodio<90, cloro<100, osm<210,  $\beta$ -2 microglobulina<4) y existe evidencia reciente de disminución del líquido amniótico, se ofrece a los padres la posibilidad de una intervención fetal. Existen diferentes posibilidades terapéuticas (Agarwal and Fisk, 2001). Se recomienda proceder por pasos progresivos. Primero se practica la colocación percutánea de un catéter tipo "pig-tail" como shunt vesico-amniótico (Johnson et al., 1994; McLorie et al., 2001). Existe la posibilidad de efectuar una vesicostomía por cirugía fetal abierta o endoscópica (Quintero et al., 2000).

Recientemente, se está tratando la obstrucción urinaria por válvulas de uretra posterior mediante una técnica mínimamente invasiva (Fig. 85), realizando una cistoscopia fetal y ablación de las válvulas con YAG-láser conducido a través de una fibra óptica que se pasa por el cistoscopio y accede a la uretra posterior de forma retrógrada (Quintero et al., 1995 y 2000). Otra forma de abrir las válvulas uretrales es mediante hidro-ablación con suero salino (Welsh et al., 2003). La destrucción de las válvulas desobstruye la vía urinaria en el periodo prenatal.

Recientes estudios sugieren que la descompresión vesical mejora la supervivencia perinatal en estos casos (Clark et al., 2003), aunque dados los riesgos que comporta un acceso quirúrgico al feto, deben seleccionarse cuidadosamente los casos con oligohidramnios y función renal conservada (Holmes et al., 2001).

Hay poca y pobre evidencia científica publicada que defienda la eficacia terapéutica de la cistoscopia fetal como intervención de la obstrucción congénita del tracto urinario inferior, por lo tanto, debe ser considerada todavía como una intervención experimental que precisa de una mayor investigación (Morris et al., 2011).

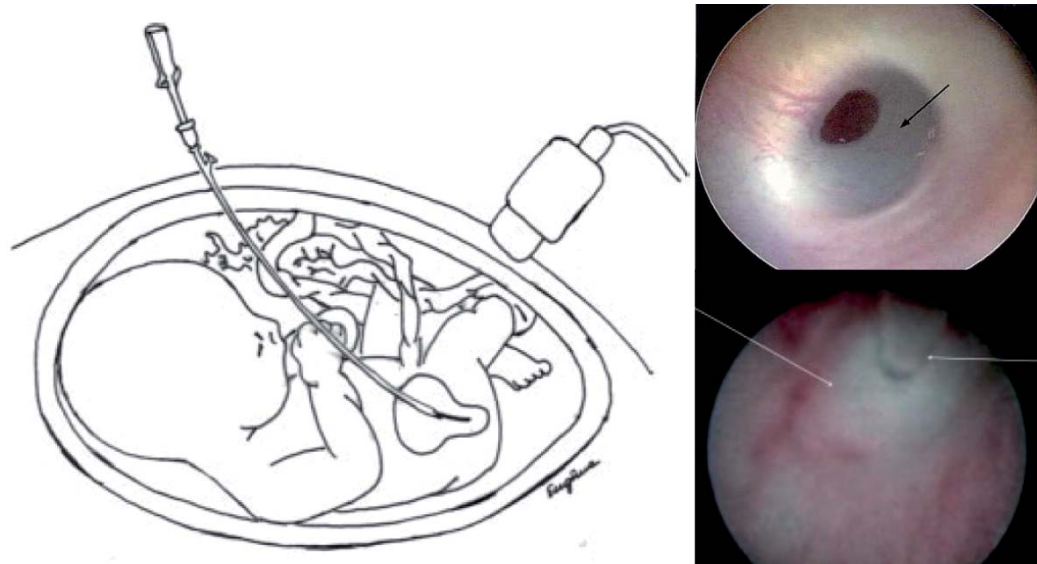


Fig. 85. Cistoscopia fetal para diagnóstico y tratamiento de válvulas de uretra posterior. Fibra de láser para ablación retrógrada de las válvulas fetales.

### 3.3.6. Síndrome de banda amniótica.

El síndrome de la banda amniótica (SBA) se produce por la rotura del amnios durante la gestación, rodeando o comprimiendo alguna parte de la anatomía fetal. La aparición de una brida amniótica puede generar importante morbi-mortalidad en el feto. La constricción sobre el cordón umbilical llega a ser, en muchos casos, letal (Torpin, 1965). Cuando afecta a una extremidad, puede quedar afectada en distinto grado, desde un linfedema distal a una amputación completa (Tadmor et al., 1997). Las secuelas postnatales representan importantes déficits funcionales y la necesidad de prótesis ortopédicas (Fig.86).

Dado que existe la posibilidad de un diagnóstico ecográfico prenatal precoz (Hill et al., 1998), una liberación o sección de la banda fibrosa constrictiva en la etapa intrauterina puede llegar a salvar la extremidad, como se ha demostrado experimentalmente en el modelo ovino (Crombleholme et al., 1995). En la clínica humana se ha realizado la liberación de la brida en pocos casos, mediante un abordaje fetoscópico, ya sea por sección ecoguiada de la banda (Soldado y Peiró et al., 2006) o mediante la aplicación de láser (Quintero et al., 1997).



Fig. 86. Síndrome de la banda amniótica. A: amputación de una extremidad.  
B: Necesidad de prótesis.

Nuestro grupo ha desarrollado y publicado un nuevo modelo experimental de amputación completa de extremidad por brida amniótica en el feto ovino (Keswami et al, 2003). Mediante este modelo, hemos podido demostrar que la liberación intrauterina de estas bandas amnióticas potencialmente amputantes de extremidades conduce a la recuperación normo-funcional del miembro afectado, obteniendo mejores resultados cuanto más precoz es la cirugía intrauterina (Soldado et al., 2009).

Actualmente estamos investigando los factores pronósticos prenatales que permitan predecir el riesgo de amputación de una extremidad fetal por bandas amnióticas en el modelo de oveja (Peiró et al., 2011). Hemos analizado los cambios morfológicos y circulatorios en el caso de brida amniótica amputante y no amputante, concluyendo que el edema distal no predice la amputación de miembros y que deben ser evaluadas junto con el flujo distal. El momento de inicio de la estrangulación y la disminución del flujo arterial distal son factores de riesgo de amputación que podrían ser utilizados para la indicación de la cirugía fetal en casos clínicos humanos.

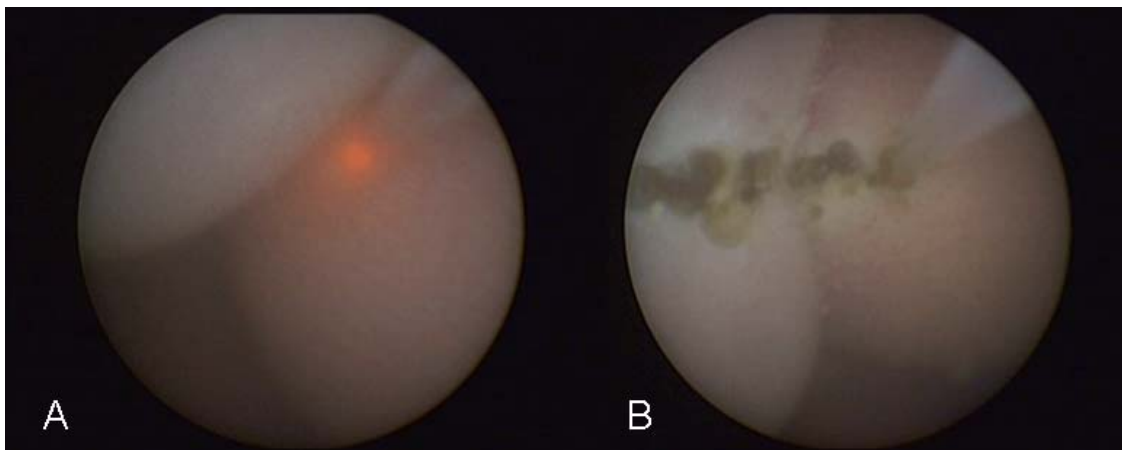


Fig. 87. Liberación fetoscópica con YAG-Laser de la banda amniótica.

En nuestro centro, hemos tratado dos casos humanos en los que la banda amniótica constrictiva rodeaba la extremidad inferior, creando edema distal, ausencia de flujo vascular distal en el doppler e incluso deformidad o fractura ósea en tibia y peroné del feto. Con la liberación del anillo constrictivo, a las 21 y 22 semanas de gestación respectivamente, mediante YAG-laser aplicado por fetoscopia (Fig. 87), se consiguió el rescate y la conservación de la extremidad, que tras retoque quirúrgico post-natal con zeta-plastias, actualmente permite a estos dos pacientes deambular con buena función anatómica y funcional (Soldado et al., 2009). Uno de estos casos presentó un atrapamiento del cordón umbilical que se hallaba comprometido por la banda amniótica y que hubiera llevado a la muerte fetal en semanas. La liberación de esta banda fue fundamental para mantener con vida el feto. Existen casos publicados con muerte fetal por este motivo (Lurie et al., 2008; Chatzigeorgiou et al., 2009), pero este caso de banda amniótica sobre el cordón umbilical liberada por fetoscopia es el primero reportado a nivel mundial (Peiró et al., 2009).

### **3.3.7. Complicaciones de las gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas: Síndrome de transfusión feto-fetal y secuencia TRAP.**

#### ***Síndrome de transfusión feto-fetal.***

Es el también llamado “*Twin-to-twin transfusion syndrome*” (TTTS). Representa una complicación frecuente en las gestaciones gemelares monocoriónicas, como consecuencia de la circulación placentaria o corio-angiopagos. Se produce una comunicación vascular entre ambos gemelos, que conduce al llamado TTTS crónico, en que el receptor presenta un tamaño mayor con polihidramnios y el donante se queda más pequeño, con oligohidramnios. Esta situación placentaria genera un desequilibrio hemodinámico que se traduce en una discordancia en el desarrollo fetal y en la cantidad de líquido amniótico entre ambos gemelos (Denbow et al., 2000).

El pronóstico depende de la edad gestacional en el momento del diagnóstico. Los casos severos, antes de la 20 semana gestacional, presentan una mortalidad cercana al 100 % sin tratamiento prenatal. Los fetos supervivientes pueden sufrir las consecuencias de la transfusión crónica con disfunción cardíaca, prematuridad, alteraciones de crecimiento y secuelas neurológicas. Los gemelos monocoriónicos tienen una mayor incidencia de fallecimiento de uno de ellos que los dicoriónicos. La mortalidad perinatal es de aproximadamente 80% dejados a su evolución natural (Brennan et al., 1982). Las secuelas neurológicas se manifiestan como leucomalacia periventricular y afectan entre el 15 y el 20 % de los fetos supervivientes (Van Gemert et al., 2001).

El paso más importante en la evaluación del TTTS es determinar la "corionicidad" de la gestación. La ecografía en las primeras etapas del embarazo, nos ayuda a ello. La membrana intergemelar debe tener 2 capas (amnion-amnion) en las gestaciones monocoriónicas, y no 3 capas (amnion-corion-amnion) como en las di-coriónicas.

Un feto malformado puede simular un TTTS; así que la ecografía debería descartar anomalías estructurales en ambos fetos, además de determinar la posición placentaria, inserción del cordón umbilical y aspecto de la membrana intergemelar. Se practica una amniocentesis para estudio genético de ambos gemelos. En el feto más reducido, se requiere amnio-infusión para facilitar el estudio ecográfico y proporcionar líquido para el aspirado celular. Se practica ecocardiografía para descartar disfunción cardíaca secundaria al TTTS. Solamente en algunos casos se realiza RNM.

Existen distintas opciones: la interrupción legal del embarazo, dejar cursar la gestación, o el tratamiento prenatal. Se han probado algunas medicaciones como digoxina e indometacina, sin beneficio terapéutico. Técnicas como el amniodrenaje (Elliot et al., 1991), septostomía (Hubbinont et al., 2000) y feticidio selectivo (Deprest et al, 2000; Nakata et al., 2004; Gallot et al., 2003) han sido propuestas para el tratamiento de este síndrome.

La amniocentesis para reducir líquido, aminora las molestias maternas y el riesgo de ruptura espontánea de membranas. La supervivencia, en series con amnioreducción agresiva se cifra en un 50-70 %. De todas formas, no se interrumpe la circulación sanguínea a nivel de la comunicación placentaria, con lo que muchos de estos supervivientes (30 %), desarrollan anomalías cerebrales graves tras el nacimiento.

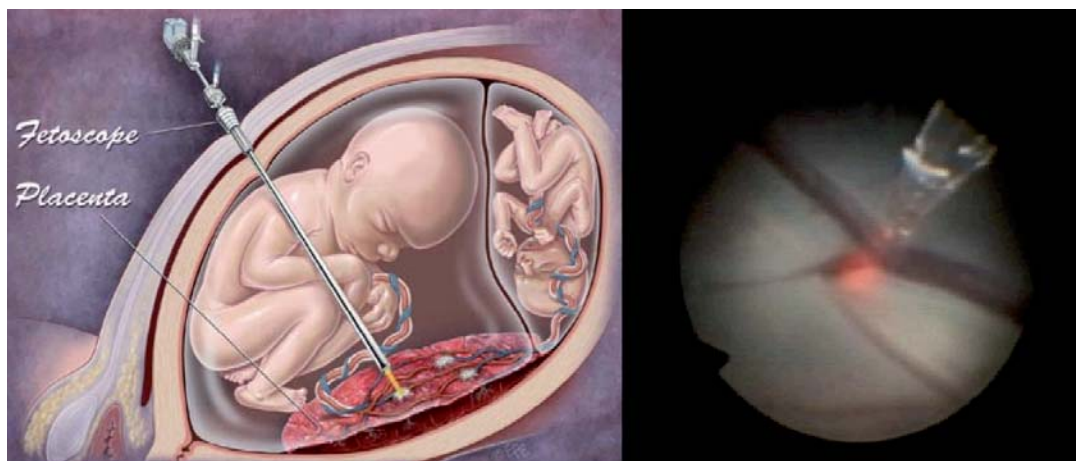


Fig. 88. Síndrome de la transfusión feto-fetal. Tratamiento fetoscópico con láser.

El único tratamiento que se dirige a la causa etiológica de la enfermedad y previene la morbilidad neurológica del TTTS es la coagulación fetoscópica de los vasos placentarios comunicantes inter-gemelares (Fig. 88) mediante Nd-YAG-Láser (Deprest et al., 1999; Ville et al., 1998). Se consigue una supervivencia del 67 %,



obteniendo al menos un superviviente en el 80 % de estos embarazos (1Hecker et al., 1999). En nuestro centro hemos tratado más de 300 casos de TTTS en los últimos 10 años (1Gratacos et al., 2003), obteniendo unos buenos resultados de supervivencia de uno o ambos fetos (supervivencia del 72 %, obteniendo al menos un superviviente en el 86 % casos), acordes a otros centros con elevada experiencia. El tratamiento endoscópico con coagulación de las anastomosis vasculares placentarias nos resulta más efectivo que la amnioreducción como tratamiento de primera línea en las TTTS graves diagnosticadas antes de las 26 semanas de gestación. Además, los estudios multicéntricos han demostrado la disminución de la morbilidad neurológica mediante este tratamiento prenatal (Crombleholme, 2003; Senat et al., 2004).

El diagnóstico prenatal precoz y la determinación del grado de severidad nos permiten realizar la foto-coagulación láser con mayor anticipación, obteniendo mejores resultados. Todos los esfuerzos se deben encaminar a diagnosticar y tratar a tiempo esta patología que sin tratamiento prenatal tiene una mortalidad cercana al 100 %.

### ***Secuencia TRAP (Twin Reversed Arterial Perfusion).***

La perfusión arterial reversa o inversa se produce en gemelos monocoriónicos por las comunicaciones vasculares entre fetos, cuando uno de ellos presenta ausencia parcial o total de corazón (feto acárdico). La secuencia TRAP ocurre en 1 de cada 100 embarazos gemelares monocoriónicos y la mortalidad fetal para el feto que bombea es alta (55 %).

La anastomosis arteria-arteria y vena-vena a través de la placenta, permite bombear sangre desde el gemelo sano (gemelo bombeador) para perfundir retrógradamente el corazón del otro gemelo anómalo. El gemelo acárdico se comporta como un parásito del gemelo bombeador y lo requiere para su desarrollo; así, el gemelo bomba puede llegar a un fallo cardíaco por el elevado gasto cardíaco al que está sometido.

El diagnóstico se establece al detectar un gemelo anómalo con un flujo arterial inverso en el doppler prenatal (Shalev et al., 1992; Schwärzler et al., 1999).

El tratamiento conservador es factible en los casos de TRAP leve, en que el gemelo bomba es de mayor tamaño. Se puede aplicar tratamiento médico con digoxina e indometacina, aunque su utilidad es limitada (Simpson et al., 1983; Ash et al., 2004).

Cuando el feto acárdico es grande, el feto gemelo tiene peor pronóstico, y es necesario un tratamiento invasivo que ocluya el flujo hemático por el cordón del feto acárdico no viable (Weisz et al., 2004).

Las técnicas convencionales con inyecciones de cloruro potásico o lidocaína utilizadas en gestaciones multicoriónicas no son factibles, dado que comparten circulación y el producto podría llegar al feto sano.

Los métodos de oclusión vascular son diversos. Se han descrito el uso de coils (Tanawattanacharoen et al., 2002), de alcohol (Sepulveda et al., 1995), radiofrecuencia (Tsao et al., 2002), ligadura del cordón umbilical (Goley et al., 1995; Lemery et al., 1994), termo-coagulación bipolar (Tan y Sepulveda, 2003) y monopolar (Rodeck et al., 1998) eco-guiada, y coagulación por láser con ayuda ecográfica (Soothil et al., 2002) o fetoscópica (Hecker et al., 1997).

En gemelos monocoriales discordantes, que uno de ellos presenta una anomalía cromosómica o estructural no letal, se puede preveer una mala calidad de vida de este feto. Si los padres lo deciden, en lugar de terminar la gestación doble, se puede optar por un feticidio selectivo (Deprest et al., 2003), siempre que se encuentre dentro del marco legal y sea aprobado por un comité de ética. No es posible saber cual es el método óptimo para un feticidio selectivo en la gestación monocorial. Debemos elegir una técnica adecuada según la indicación y la edad gestacional (Challis et al., 1999).

La coagulación del cordón umbilical mediante láser debe realizarse antes de las 16 semanas de gestación, ya que después el diámetro de los vasos del cordón es mayor y la técnica puede fallar. La coagulación bipolar (Fig. 89) se puede utilizar en gestaciones más tardías y es muy efectiva en el feticidio selectivo y en el tratamiento de la secuencia TRAP (Gallot et al., 2003). Ofrece una tasa de supervivencia próxima al 80 % y consigue en muy alto porcentaje de casos la oclusión completa del cordón.



Fig. 89 Oclusión del cordón umbilical.

A: Fetoscopia y electro-coagulación con pinza bipolar. B: Control ecográfico de la oclusión.

### 3.3.8. Hernia diafragmática congénita

La hernia diafragmática congénita (HDC) se ha convertido en el buque insignia de la cirugía fetal. La HDC se caracteriza por un fallo en el cierre diafragmático que permite el ascenso de las vísceras abdominales a la cavidad torácica en una determinada fase de la gestación. La compresión sobre el pulmón ipsilateral y contralateral al defecto supone un freno en el crecimiento y desarrollo de estos pulmones, generando una hipoplasia pulmonar bilateral (Schnitzer, 2004). La hipoplasia será más grave cuanto más precoz en la gestación sea el ascenso de las vísceras abdominales a través del defecto diafragmático. Esta hipoplasia pulmonar se caracteriza por una disminución drástica en el número de generaciones bronquiales y, en consecuencia, del número de acinos, sáculos y alveolos pulmonares. Además, puesto que la vascularización se desarrolla de forma paralela a las yemas pulmonares que forman las vías aéreas, existe una arteriolización anómala en las zonas distales pulmonares. Las arteriolas acinares presentan una hipertrofia de la capa muscular media, que tras el nacimiento, puede generar una hipertensión pulmonar potenciada por las condiciones de hipoxia. En los casos más graves, la hipoplasia pulmonar es muy severa y condiciona la elevada mortalidad que presentan estos pacientes (Skari et al., 2000; Stege et al., 2003). Además hemos de considerar la llamada *hidden mortality* o mortalidad oculta que representa las muertes fetales por HDC, que el cirujano pediátrico no llega a ver, pero que el patólogo puede evidenciar (Harrison et al., 1978).

Los avances tecnológicos y científicos en el campo de la neonatología (Van meurs et al., 1999; Ivascu et al., 2004) han llegado a optimizar los cuidados en los pacientes con HDC y a mejorar la tasa de supervivencia global. La utilización de surfactante (Finer, 2004), óxido nítrico (Okuyama et al., 2002), ventilación líquida (Hirschl et al., 2003), ventilación de alta frecuencia (Cacciari et al., 2001) y la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (Davis et al., 2004) han contribuido a esta optimización. Se ha llegado a sacar el máximo rendimiento de estos pulmones hipoplásicos, haciendo sobrevivir algunos casos graves que hace unos años eran inviables, pero, aún con todo ello, los casos extremadamente graves, con hipoplasia severa, siguen falleciendo a las pocas horas de vida. Para este grupo de pacientes, la única posibilidad terapéutica es hacer crecer sus pulmones insuficientes.

Hace más de 20 años que se intenta solucionar el reto de la HDC, desde que en San Francisco (UCSF) M.R. Harrison y N.S. Adzick desarrollaran una etapa experimental con modelos animales y posteriormente aplicaran distintas estrategias en cirugía fetal humana para el tratamiento de la HDC. Iniciaron el tratamiento mediante la reparación anatómica del defecto diafragmático, emulando la intervención neonatal, mediante cirugía fetal abierta con histerotomía y exposición parcial del feto (Harrison et al., 1990). Aunque demostraron que era factible desde el punto de vista técnico, no consiguieron mejorar la supervivencia respecto a los controles no intervenidos en un estudio prospectivo randomizado, por lo que abandonaron esta estrategia (Harrison et al.,

1993). Posteriormente, fruto de la observación, se evidenció que los fetos afectados de obstrucciones congénitas de la vía aérea, como la atresia traqueal, presentaban pulmones hiperplásicos de gran tamaño en el estudio necrópsico. Así se postuló que la oclusión de la tráquea podría inducir una hiperplasia pulmonar compensatoria de la hipoplasia que presentan los fetos con HDC. Se probó con modelos experimentales (Hedrick et al 1994; Bealer et al., 1995; Skargard et al., 1996) que tras la oclusión traqueal fetal, por el aumento de presión del líquido intrapulmonar y la inducción de factores de crecimiento, se produce un crecimiento pulmonar y una mejora funcional.

Se han determinado diversos factores pronósticos prenatales que confirman la severidad de la HDC y la inviabilidad de estos pacientes, como son el índice ecográfico pulmón-cabeza o lung-head ratio (LHR) menor a 1 y la herniación del hígado a la cavidad torácica. Cuando ambos factores coinciden, según algunos trabajos, la mortalidad está próxima al 100%.

Ante estos hallazgos, en Philadelphia (CHOP) se inició la oclusión traqueal en fetos con HDC grave (LHR<1) mediante cirugía fetal abierta, disecando la tráquea del feto y colocando un clip metálico. Se cruzaron con el talón de Aquiles de la cirugía fetal, la prematuridad por dinámica uterina, y sólo consiguieron la supervivencia del 33 %, cinco casos de 15 realizados (Flake et al., 2000). Mientras tanto, en San Francisco, el grupo de Harrison ha pasado por distintas fases (Harrison et al., 1996), hasta llegar a la oclusión traqueal mediante la aplicación de un globo endotraqueal por fetoscopia, pero con exposición uterina por laparotomía materna (Harrison et al., 1998; Sydorak et al. 2003).

Recientemente, en EE.UU., se ha realizado un estudio prospectivo randomizado (Harrison et al., 2003), centralizado en la UCSF y financiado por su Sistema Nacional de Salud, para evaluar la supervivencia con la oclusión traqueal. Tras analizar 11 casos tratados prenatalmente, comparados con 13 casos tratados de forma convencional en el periodo postnatal, han obtenido tasas de supervivencia similares, alrededor del 75%, en ambos grupos. Por ello, han decidido parar el ensayo y el tratamiento fetal prenatal. En su estudio tratan pacientes hasta un LHR de 1.4. Sólo un paciente tenía una hipoplasia pulmonar muy severa, con un LHR inferior a 0.8. Han presentado una rotura prematura de membranas en el 100 % de los casos y ha habido un alto porcentaje de prematuridad, con una edad gestacional (EG) media de 30 semanas al nacimiento. Estos condicionantes, quizá inducidos por el uso de un acceso uterino de 5 mm. y laparotomía materna, hacen que no se descarte la utilidad del tratamiento prenatal en la HDC grave con el uso de técnicas menos invasivas.

Paralelamente, en Europa, hemos iniciado un estudio prospectivo colaborativo (peiró et al., 2006) entre tres centros (King's College en Londres, Universidad Católica en Lovaina y Vall d'Hebron en Barcelona) para el tratamiento intrauterino de la HDC grave mediante oclusión traqueal con un globo endotraqueal colocado por fetoscopia (Fig. 90). Esta estrategia mínimamente invasiva reduce el estímulo sobre la dinámica uterina y hace técnicamente posible la oclusión de la tráquea fetal. Realizamos el procedimiento sobre la 26 semanas de EG, utilizando un

acceso uterino percutáneo de 3 mm., que permite el paso de una óptica de 1.2 mm. y un catéter para la colocación del globo endotraqueal (Fig. 17). Tras comprobar el crecimiento pulmonar fetal y la integridad del globo, éste se retira en una segunda fetoscopia a las 34 semanas EG. Tras el parto mediante procedimiento EXIT, para el lavado pulmonar y la intubación, se estabiliza el paciente en cuidados intensivos neonatales.

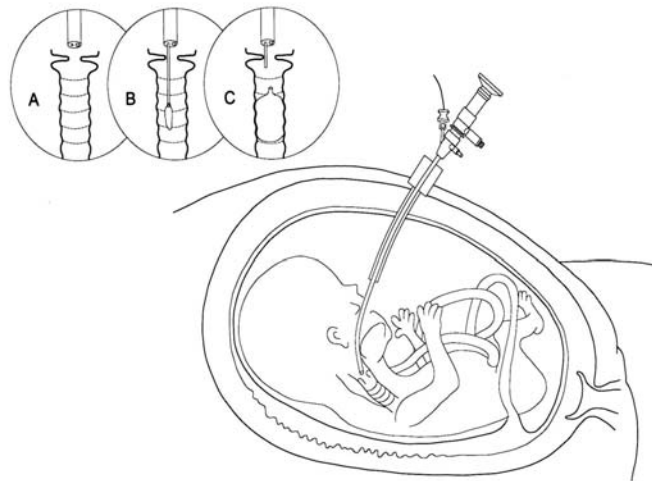


Fig. 90. Oclusión traqueal fetal con globo en la hernia diafragmática congénita.  
A: Fetoscopia percutánea. B: Esquema del procedimiento.

Hemos realizado un protocolo para el tratamiento intrauterino de la HDC en el que establecemos unos criterios de inclusión muy estrictos, para garantizar la selección de pacientes con HDC grave de mal pronóstico. Los criterios son: el diagnóstico prenatal antes de la 26 semana de gestación, hipoplasia pulmonar severa con  $LHR < 1$ , herniación hepática, ausencia de malformaciones asociadas, cariotipo normal, ausencia de enfermedad de base materna y que los padres acepten seguir todas las fases del tratamiento en el mismo centro. Para conseguir todo estos datos, realizamos una exhaustiva evaluación del caso mediante ecografía prenatal, RNM ultra-rápida y amniocentesis. Si se cumplen los criterios, ofrecemos una tercera opción al tratamiento clásico postnatal y a la interrupción

de la gestación, como es este tratamiento prenatal mediante la oclusión traqueal por fetoscopia (Fig. 91). En los casos realizados se ha podido evidenciar el crecimiento pulmonar fetal en la etapa prenatal mediante mediciones ecográficas del LHR y por volumetría pulmonar en la RNM.

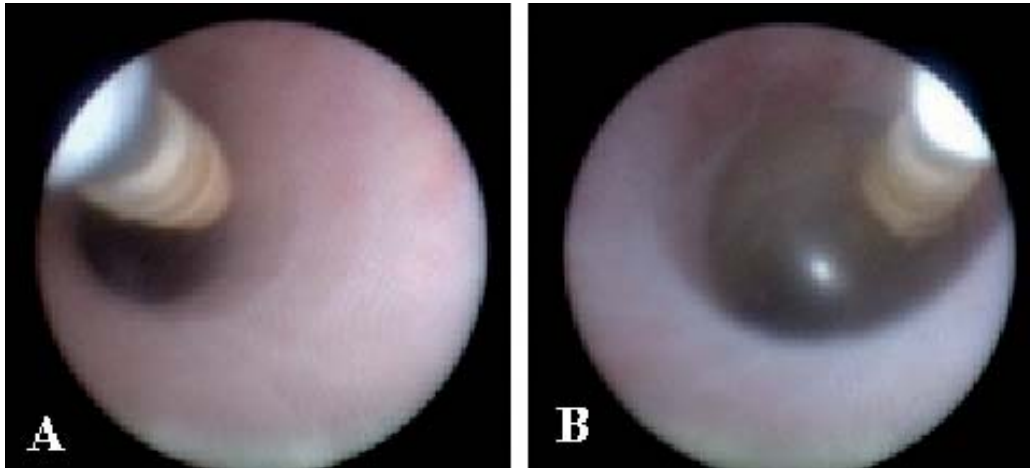


Fig. 91. Oclusión traqueal fetal en la hernia diafragmática congénita.  
A: Visión endotraqueal fetal. Globo desinflado. B: Oclusión traqueal fetal.

La buena función respiratoria en los pacientes rescatados y supervivientes, es una prueba más del crecimiento y desarrollo de sus pulmones hipoplásicos. No llegamos a conseguir pulmones normales en estos pacientes, pero sí suficientes como para lograr sobrevivir, como en los pacientes con HDC con hipoplasia moderada y mejor pronóstico vital (Peiró et al., 2006).

En los primeros 21 casos tratados (Deprest et al., 2004), se obtuvo una supervivencia global del 63%, después de refinar la técnica y la estrategia terapéutica. El grupo comparativo de casos control que no han querido tratarse, ha ofrecido una supervivencia del 8 % (sólo ha sobrevivido un caso de doce). La intervención prenatal, con el objetivo de estimular el crecimiento de los pulmones, se puede lograr mediante la oclusión temporal fetal endoscópica traqueal que se establece en la tráquea a las 26-28 semanas, y se revierte a las 34 semanas. La creciente experiencia ayudó a determinar el momento óptimo y la duración de la oclusión traqueal, y a comprobar que la retirada del balón traqueal es un paso necesario (Jani et al., 2005).

El mejor indicador de pronóstico es la relación entre el área del pulmón y la circunferencia craneal o lung-head ratio (LHR). Pero también se puede expresar este índice como un porcentaje de lo que se espera en un feto normal (observed/expected LHR). Cuando O/E LHR es <25% las posibilidades de supervivencia son menores al 15% (Jani et al., 2007).

La respuesta pulmonar a la oclusión depende del tamaño pulmonar preexistente y la edad gestacional al nacer, siendo éstos importantes predictores de supervivencia (Doné et al., 2008).

La experiencia ha seguido aumentando en los últimos años y, tras más de 200 casos, ha demostrado la viabilidad y seguridad de la técnica con una tasa de supervivencia global superior al 50%. Este procedimiento fetoscópico se asocia con una elevada incidencia de rotura prematura de membranas (RPM) y parto prematuro, pero proporciona una mejora sustancial en la supervivencia (Jani et al., 2009). Los primeros datos muestran que no aumenta la morbilidad en los supervivientes, en comparación con los controles históricos, aunque se evidencia una traqueo-broncomegalia que persiste a largo plazo en los pacientes tratados prenatalmente, aunque sin incidencia clínica por el momento (Jani et al., 2011; Peiró et al., 2011; Enriquez et al., 2012).

Actualmente, además de Europa, están proliferando centros que aplican esta terapia, como en Brasil (Peralta et al., 2011; Ruano et al., 2010) y en Norteamérica, que están reconsiderando la oclusión traqueal fetoscópica.

### **3.3.9. Fisuras labio-palatinas.**

La llegada de un mejor diagnóstico prenatal de la patología intrauterina ha hecho que la cirugía fetal sea una opción viable. Sin embargo las técnicas de cirugía fetal abierta se asocian con una morbilidad y mortalidad fetal significativas.

Para corregir de manera intrauterina una FLP, que no es letal para el feto y tiene una posible corrección postnatal, no parece justificada la aplicación de una cirugía fetal en aras de una posible mejora del pronóstico o del resultado cosmético y /o funcional.

No obstante, el desarrollo de abordajes menos invasivos feto-endoscópicos parece alentador, y ha demostrado ser eficaz, como hemos explicado en esta sección, en el tratamiento de diversas malformaciones congénitas.

La fetoscopia, técnica mínimamente invasiva, justificaría una posible corrección intrauterina de las FLP, sobretodo en los casos más deformantes.

Se han efectuado algunos estudios experimentales utilizando modelos animales para reparar las FLP. La principal ventaja es la de la cicatrización de heridas sin cicatriz, la cual existe hasta la mitad de la gestación y tendría claras ventajas funcionales y estéticas.

El Dr. Fernando Ortiz Monasterio (Fig. 92), que falleció recientemente en Octubre de 2012 con 89 años, es considerado el padre de la cirugía plástica en México. Fue el primero en el mundo en realizar una operación en el útero de FLP por cirugía fetal abierta.

Ortiz-Monasterio consideraba inaceptable que los médicos no piensen como científicos y dejen de cuestionar, investigar y generar conclusiones en su trabajo clínico, porque esa es la única ruta para generar nuevo conocimiento y ofrecer alternativas a los pacientes, especialmente a quienes viven con daños congénitos.



Fig 92. Al Dr. Fernando Ortiz Monasterio se le atribuye la primera cirugía fetal del mundo, al reparar un labio leporino en un feto.

En la actualidad este tipo de cirugía es puramente experimental con respecto a las FLP. Habrá que esperar a un futuro a corto o medio plazo para poder ofrecer cirugía correctora intrauterina a la clínica humana habitual

### 3.4. Conclusiones

Existen 3 tipos o formas de intervención fetal, en la clínica humana:

- 1.- **cirugía fetal abierta**, mediante histerotomía.
- 2.- **cirugía fetoscópica (Fetendo)** o mínimamente invasiva.
- 3.- **cirugía fetal intra-parto** (procedimiento **EXIT**) con sopote placentario.

La cirugía fetal abierta se aplica, hoy en día, básicamente en la reparación del mielomeningocele. También para la resección quirúrgica del teratoma sacrococcigeo y la malformación adenomatoidea quística pulmonar.

Los procedimientos fetoscópicos se practican, básicamente, en el tratamiento de la HDC, en la coagulación con láser de los vasos placentarios que provocan la transfusión feto-fetal entre gemelos monocoriónicos. Se aplica para la colocación de shunts toracoamnióticos, liberación de bridas amnióticas y, en la obstrucción urinaria, para realizar la cistoscopia fetal con ablación de las válvulas de uretra posterior mediante láser o la colocación de un shunt derivativo vesico-amniótico.

La intervención mediante EXIT se aplica en la resección de grandes masas cervicales que comprometen la vía respiratoria fetal, y en ocasiones, para la retirada del globo traqueal colocado para el tratamiento prenatal de la HDC.



El talón de aquiles de la cirugía fetal abierta es el trabajo de parto precoz en respuesta a la agresión quirúrgica. La tocolisis equivale en la cirugía fetal a la inmunosupresión en el trasplante de órganos. Para eludir este gran inconveniente, la tendencia actual es, por una parte, investigar nuevos fármacos y pautas de tocolisis, y por otra, eludir al máximo la necesidad de cirugía fetal abierta, buscando tratamientos alternativos que precisen de técnicas menos invasivas como la fetoscopia. Una vez desarrollados estos dos campos, y controlado el trabajo de parto prematuro, se podría iniciar el tratamiento de malformaciones no letales, pero muy deformantes como es el caso de las anomalías craneofaciales y las fisuras labiopalatinas. A su vez, los avances en investigación en el campo del trasplante de células madre fetales y de la terapia génica pueden obtener una aplicación terapéutica clínica a corto o medio plazo.

## 4. CICATRIZACIÓN FETAL





#### 4.1. El proceso de cicatrización normal

La cicatriz cutánea es un trastorno fibroso macroscópico en la arquitectura del tejido normal. La cicatriz se produce para subsanar la lesión de un abordaje quirúrgico y de heridas traumáticas, y es el resultado normal del proceso de curación de la herida.

La piel, el órgano más grande del cuerpo, es el principal responsable del mantenimiento de la estructura y barrera fisiológica entre el organismo y el ambiente externo. La piel es el tejido más frecuentemente lesionado, y la cicatrización dérmica puede resultar en la pérdida de la función, la restricción de movimientos o la desfiguración.

La lesión en la piel en adultos (postnatal) en mamíferos, invariablemente da lugar a cicatrices. En ocasiones se puede provocar una respuesta fibrótica exagerada que resulte en cicatrices hipertróficas (Fig. 93). El impacto clínico de cicatrización es enorme, y varía con el área anatómica del lugar afectado. Las cicatrices faciales en particular pueden tener profundos efectos psicosociales e interfieren significativamente con la capacidad de relación del individuo para desenvolverse en la sociedad (Rankin, 2003 y Borah, 2010).



Fig. 93. Cicatrices queloideas.

El patrón de formación de una cicatriz durante la curación de las heridas está evolutivamente optimizado en mamíferos adultos para conseguir un cierre rápido de estas heridas en un medio ambiente no estéril (Bayat et al., 2003).

Para ello, cuenta con una rápida deposición de proteínas de la matriz extracelular (ECM), junto con potentes citoquinas que inducen la respuesta inflamatoria para prevenir la infección, así como una deformación contráctil del tejido circundante.

Consecuencia de esto es que se pierde la arquitectura normal de la piel, siendo el tejido reemplazado por colágeno denso. Esta rápida acumulación de tejido cicatricial probablemente confiere una ventaja en la supervivencia después de ser herido un mamífero adulto, pero esta necesidad biológica no se precisa para el feto que se halla protegido por el ambiente uterino.

La cicatrización de heridas es un proceso complejo y muy reglado, que implica una disposición regulada de colágeno en respuesta a la lesión tisular. El mecanismo de formación de la cicatriz implica inflamación, fibroplasia, formación de tejido de granulación, y maduración de la cicatriz. En respuesta a la lesión tisular, las células inflamatorias son reclutadas a los emplazamientos con tejido dañado. La respuesta inflamatoria aguda es seguida por la proliferación de fibroblastos, que son las células responsables de la síntesis de diversos componentes del tejido, incluyendo el colágeno y la fibrina.

Durante esta fase inflamatoria aguda, circulan células progenitoras o *stem-cells* que migran al tejido lesionado. Se produce una rápida proliferación celular, lo que finalmente resulta en la formación de nuevos vasos sanguíneos y epitelio. Luego se diferencian en fibroblastos y miofibroblastos, que son las células responsables de la deposición de colágeno y la contracción de la herida (Fig. 94).

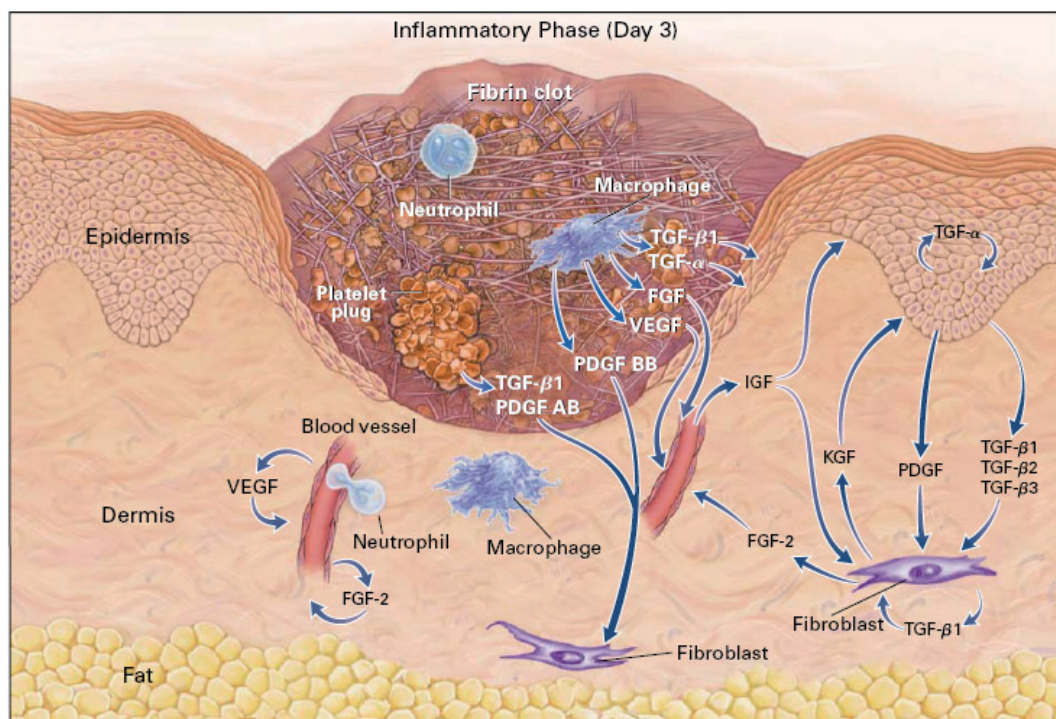


Fig. 94. Herida cutánea 3 días después de la lesión. Los factores de crecimiento son necesarios para la migración celular y la respuesta inflamatoria (tomado de la Website BME 240).

La formación de una cicatriz, en última instancia, es el resultado de una acumulación excesiva de una matriz extracelular no organizada. Aunque hay una remodelación de la cicatriz que se produce durante meses o años después de la lesión inicial, la restauración completa de la arquitectura normal de la matriz extracelular no se alcanza nunca. En cicatrices maduras sólo se consigue el 70 por ciento de la resistencia a la tracción de la piel normal, y su función normal nunca se recupera completamente.

Por lo tanto, la curación de heridas es una respuesta fibroproliferativa que resulta en una regeneración incompleta del tejido original y la producción excesiva de una malla de colágeno desorganizado (tejido cicatricial).

En contraste con la cicatrización del adulto, **el feto** en una etapa precoz de la gestación tiene la notable **capacidad de curar las heridas de la piel sin cicatriz**. Esta observación fue reportada por primera vez hace más de tres décadas y posteriormente se ha confirmado tanto en modelos animales como en fetos humanos (Adzick and Longaker, 1992). Desde entonces, un gran esfuerzo de investigación se ha centrado en desentrañar los mecanismos que subyacen a la reparación de heridas fetales sin cicatriz.

#### 4.2 La piel fetal

La estructura y la histología de la piel fetal cambia drásticamente con el desarrollo intrauterino. En el embrión humano, una epidermis primitiva aparece por primera vez sobre el día 20 de gestación. Entre las semanas 4 a 8 de la gestación, la epidermis primitiva se desarrolla en dos capas: la peri-dermis y la capa de células basales. La epidermis fetal se comienza a estratificar en la novena semana y la queratinización comienza en la semana 14. En la semana 16, el feto ya tiene muchos de los componentes de la epidermis del adulto: una capa de células basales, una capa intermedia, folículos pilosos, glándulas sudoríparas y foliculares, y también queratinización. Después de las 24 semanas de gestación, el desarrollo de la piel fetal se caracteriza por un rápido crecimiento y maduración (Lane, 1986; Lorenz, 1992), y así, después del nacimiento la piel neonatal es histológicamente indistinguible de la piel del adulto (Fig. 95).

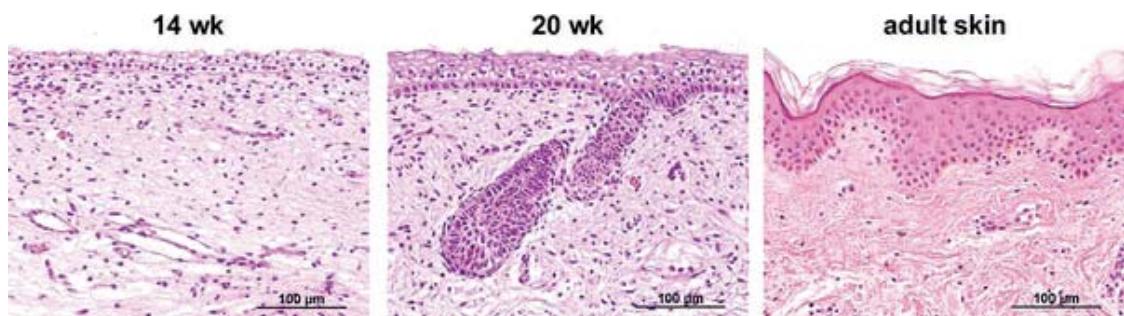


Fig 95. Secciones histológicas de piel humana fetal a las 14 y 20 semanas de gestación en comparación con la piel adulta (Tomado de Coolen et al., 2010).

#### 4.3. Reparación de heridas cutáneas en el feto

La reparación de heridas sin cicatriz se ha observado en los fetos de ratones, ratas, cerdos, monos y humanos (Colwell et al., 2005). En los mamíferos, la capacidad del feto para reparar sin cicatriz sus heridas es edad dependiente (Cass et al., 1997). Es decir, que la piel fetal cura sin cicatriz antes de un cierto periodo

de edad gestacional, después del cual se produce la formación de una cicatriz típica.

En los seres humanos, la cicatrización de las heridas fetales comienza aproximadamente a las 24 semanas de gestación (periodo de transición hacia la cicatrización tipo adulto). En respuesta a la lesión tisular, la dermis fetal tiene la capacidad de regenerar un colágeno dispuesto ordenadamente y con una matriz idéntica a la del tejido original (Longaker, et al., 1990 and Whitby, 1991). Del mismo modo, los anejos cutáneos se restauran a la normalidad como antes de la lesión (Rendl et al., 2005).

Aunque los mecanismos precisos de la cicatrización fetal sin fibrosis no son todavía enteramente conocidos (tabla I), se han descrito diferencias en la matriz extracelular, respuesta inflamatoria, mediadores celulares expresión génica y función de las *stem-cells* en las heridas fetales y postnatales (Larson et al., 2010).

	Adult Wound Healing	Fetal Wound Healing
Collagen content	Predominance of type I collagen provides strength and rigidity, but impedes cellular migration and regeneration	Predominance of type III collagen is optimal for cellular migration and proliferation
Hyaluronic acid	Low levels of hyaluronic acid inhibit cellular movement	High levels of hyaluronic acid facilitates cellular movement and traps water
Extracellular matrix modulators	Low matrix metalloproteinase to tissue-derived inhibitor ratio favors accumulation of collagen	High matrix metalloproteinase to tissue-derived inhibitor ratio favors extracellular matrix modulators turnover and remodeling
Adhesion proteins	Diminished up-regulation of adhesion proteins results in slower fibroblast migration	Rapid up-regulation stimulates cell attachment and migration
Platelets	Release platelet-derived growth factor, TGF- $\beta$ 1, and TGF- $\beta$ 2	Decreased degranulation and aggregation
Inflammatory cells	Many	Few
Interleukins	Rapid increase in proinflammatory cytokines, such as interleukin-6 and interleukin-8	Increased expression of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which decreases production of interleukin-6 and interleukin-8
TGF- $\beta$	High levels of TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2	Low levels of TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2; increased TGF- $\beta$ 3
Gene expression	Delayed up-regulation of genes involved in cell growth and proliferation	Rapid up-regulation of genes involved in cell growth and proliferation
Progenitor cells	Skin progenitor cells found at inadequate numbers to mediate scarless repair	Skin progenitor cells migrate to sites of injury and mediate scarless repair

TGF, transforming growth factor.

Tabla I. Elementos implicados en la cicatrización fetal frente a la del adulto. (Tomado de Larson et al., 2010).

#### 4.4. La reparación sin cicatriz es intrínseca a la piel fetal

La capacidad para la reparación sin cicatriz fue inicialmente atribuida a que el medio intrauterino era estéril. El líquido amniótico es rico en ácido hialurónico y factores de crecimiento, pero carente de bacterias y estimuladores de respuesta inflamatoria; por lo tanto, se creía que era un entorno propicio para la reparación de heridas sin cicatriz.

Los primeros estudios, sin embargo, demostraron que el ambiente intrauterino no es suficiente para la reparación sin cicatrices. Por ejemplo, los marsupiales fetales que se desarrollan fuera del útero en la bolsa materna (Fig. 96) también regeneran las heridas cutáneas sin cicatriz (Armstrong and Ferguson, 1995). También se ha demostrado que la piel de oveja adulta trasplantada sobre el dorso de un feto ovino, bañado en líquido amniótico repara las heridas incisionales

con cicatriz, mientras que las heridas en la piel fetal adyacentes se reparan sin cicatriz (Longaker et al., 1994). Además, la piel fetal humana repara sin cicatriz cuando se trasplanta en el tejido subcutáneo de ratones atímicos adultos (Lorenz et al., 1992).

Así, según estos estudios sobre cicatrización en fetos humanos (Lorenz et al., 1992), se ha establecido que las heridas sufridas por un feto durante la gestación antes de las 24 semanas, sanan sin dejar cicatriz. En este proceso existen diversos factores que se deben tomar en cuenta, como el tamaño de la herida (Cass, 1997) el ambiente intrauterino y la hipoxia (McCallion, 1996) así como los numerosos eventos genéticos, bioquímicos y fisiológicos que entran en juego.

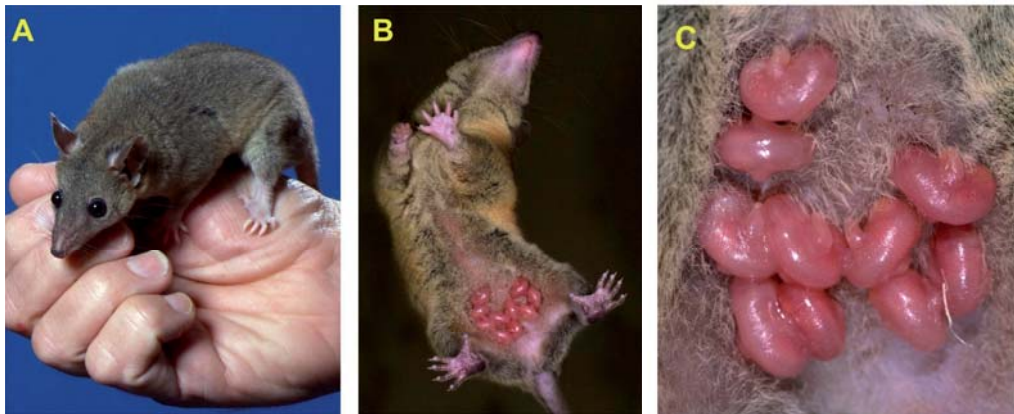


Fig. 96. El marsupial *Monodelphis domestica* proporciona un modelo muy versátil para el estudio de la cicatrización fetal. A: Adulto. B: Madre gestante. C: fetos en ambiente extrauterino.

Hasta ahora toda la atención sobre este tema se ha enfocado al periodo pre-transicional de la cicatrización fetal, para aplicar prácticamente los conocimientos probados y para lograr en algún momento, como se ha hecho (Monasterio, 1990) el acceso quirúrgico del feto con labio leporino para lograr el objetivo de no tener cicatriz posterior. Sin embargo, por un lado, el riesgo quirúrgico tanto para la madre como para el feto en un abordaje por cirugía fetal abierta, es elevado, y por el otro, la tecnología para realizar la cirugía intrauterina prenatal por técnicas fetoscópicas hacen difícil su realización hasta la fecha.

#### 4.5. Elementos y mediadores de la reparación fetal sin cicatriz

Al revisar este tema observamos que no todas las ventajas regenerativas y de cicatrización bien ordenada del feto se pierden después de las 24 semanas de gestación (periodo transicional). Se sabe que el crecimiento y diferenciación celular continúa muy activo tras esta fase y también después del nacimiento gracias a la participación de factores de crecimiento y hormonas que actúan directamente en la hiperplasia e hipertrofia celulares. Asimismo, la insulina ejerce efectos mitogénicos directos sobre el desarrollo celular, incrementa el consumo de glucosa por las células, e inhibe la degradación proteica. Las hormonas tiroideas apoyan el crecimiento de la piel, los huesos y los músculos. La hormona del crecimiento es el



principal factor hormonal regulador del crecimiento postnatal (Avery, 2004).

En general, durante las dos primeras semanas del periodo neonatal, permanecen diferentes factores que pueden favorecer de diferentes maneras la posibilidad de realizar la cirugía correctiva del recién nacido afectado, sin alterar mayormente el crecimiento de las estructuras involucradas y sin incrementar la morbilidad de la cirugía. Si todo esto es real como se piensa, entonces estamos en condiciones de romper el antiguo paradigma de esperar a que el bebé sea más maduro y tenga mayor peso para afrontar la cirugía. Es decir, mejor repararlo en la etapa neonatal que en la de lactante, y aún mejor, en el periodo fetal que no en el neonatal.

Tras revisar el tema con una amplia recopilación bibliográfica, se pueden aclarar ciertos tópicos. Una de las características principales de la reparación sin cicatriz es la ausencia relativa de proceso inflamatorio local (se hallan escasos leucocitos polimorfonucleares y macrófagos) en el lugar de la lesión, (Dang et al., 2003). En la reparación fetal, la **ausencia de infiltrado inflamatorio** obedece a distintas circunstancias que pueden seguir presentes en el periodo neonatal inmediato. Por otro lado, (Jennings et al., 1991) la **ausencia de inflamación aguda** ha sido atribuida a la presencia de defectos o inmadurez en las funciones de las células inflamatorias fetales, y que esta situación va progresivamente desapareciendo a partir del tercer trimestre de la gestación; sin embargo, la deficiencia en la habilidad de opsonizar bacterias persiste hasta la edad posnatal temprana.

Otro trabajo, como hemos indicado, sugiere que la reparación sin cicatriz está establecida, es inherente a la piel fetal, y particularmente en el fibroblasto fetal, y estas condiciones persisten parcialmente en la edad neonatal, como su habilidad migratoria, que se ve favorecida por el aún **elevado contenido de ácido hialurónico** en la matriz extracelular de la piel (Hallock, 1993).

También se sabe que en la estructura de la piel fetal hay una **mayor proporción de colágeno tipo III** en relación con el colágeno tipo I de 30 a 60%, en comparación con la piel del adulto joven, que es de 10 a 20%. Conforme el feto madura, disminuye el contenido de colágeno III, elemento relacionado con la reparación sin cicatriz. Cabe recordar que el neonato presenta un desarrollo acelerado en los primeros meses de vida. Así, se observó que el contenido de ácido hialurónico aumenta durante los periodos de migración celular rápida, como ocurre durante el crecimiento acelerado y en la angiogénesis (McCallion y Ferguson, 1996). Por otra parte, el ácido hialurónico también estimula la producción de colágeno tipo III en el fibroblasto del adulto, y en el fibroblasto fetal in vitro (Chandrakasan et al., 1986 y Mast et al., 1993).

**La matriz extracelular** de la piel contiene compuestos y enzimas que la modulan. Desempeña un papel importante en la adhesión, la diferenciación y la proliferación celular. Esta matriz es una capa dinámica de colágeno, glicosaminoglicanos, proteoglicanos y proteínas de adhesión que sufren una serie de cambios antes de alcanzar su fenotipo de adulto. La matriz extracelular fetal

está optimizada para facilitar la migración y proliferación celular, y para proporcionar un entorno propicio de cara a la reparación de heridas sin cicatriz.

La **decorina** es un proteoglicano, componente del tejido conectivo que se une a las fibrillas de colágeno tipo I, que afecta la fibrogénesis y se halla subregulado en el feto. A medida que la gestación avanza esta sustancia va aumentando, así, aumenta 74% durante el periodo postransicional y continúa aumentando en las primeras semanas de la vida posnatal, hasta alcanzar su expresión adulta, que es 300 veces mayor (Beanes et al., 2001).

La **fibromodulina** es otro proteoglicano modulador de la fibrogénesis que, por el contrario, está supra-regulada en el feto, y esta regulación va disminuyendo posteriormente. Además la enzima **lisil-oxidasa (LOX)**, que tiene enlaces cruzados con el colágeno, aumenta conforme avanza la gestación y hace que la dermis madure y contribuya al proceso cicatricial.

Durante el desarrollo evolutivo de la piel fetal también aumentan las **metaloproteasas (MMPs)** de la matriz, y estas enzimas son capaces de degradar diferentes compuestos de la matriz extracelular (Lorenz et al., 2001 y Peled et al., 2002). Están relacionadas con la capacidad para influenciar en la migración fibroblástica y en la proliferación celular durante el proceso de reparación de una herida.

Entre los **factores transformadores del crecimiento (TGFs)**, los factores **TGF- $\beta$ 1 y  $\beta$ 2**, sabemos que son pro-fibróticos y promueven la formación de cicatriz y fibrosis (Cromack, 1987). En contraste, en la reparación sin cicatriz se encuentra aumentado el **TGF- $\beta$ 3** y se establece entre ellos (TGF- $\beta$ 3/TGF- $\beta$ 1,TGF $\beta$ 2) una proporción conocida y cambiante que es determinante para la formación de cicatriz durante el proceso de reparación (Dang et al., 2001).

El **factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)**, tiene una gran influencia sobre los fibroblastos estimulando su multiplicación celular (mitogénico) y su efecto de llamada (quimiotáctico). También estimula muy marcadamente la producción de fibras colágenas a nivel de la sustancia extracelular. Es considerado pro-fibrótico y desaparece a las 24 h en el feto, a las 48 h en el neonato y a las 72 h en el adulto (Whitby y Ferguson, 1991).

El **factor de crecimiento fibroblástico (FCF)** está muy involucrado en la reparación de heridas, debido a que estimulan prácticamente a todas las estirpes celulares que están involucradas en el proceso de reparación (células endoteliales y proliferación vascular, fibroblastos, queratinocitos, mioblastos y otros), con un efecto básicamente quimiotáctico. Como es de esperar, van incrementando su expresión conforme avanza la gestación, hasta llegar en el adulto a tener una característica profibrótica (Dang et al., 2003).

Otro factor es que entre las citoquinas inflamatorias, **las interleucinas 6 y 8** tienen una mínima expresión en los fibroblastos fetales (Liechty et al., 1998, 2000).

Todos estos factores son proinflamatorios y profibroblásticos. Finalmente, **la interleucina-10** tiene una clara acción antiinflamatoria y está siendo investigada para inducir reparaciones sin cicatriz en el adulto (Gordon et al., 2001).

Parece claro que en el feto existe una inhibición clara de todos los factores que inducen inflamación y fibrosis o cicatrización, y que al reparar una lesión, los factores fibróticos sustitutivos de tejido se encuentran más cerca de una verdadera regeneración que del proceso de cicatrización, lo cual es real hasta antes del tercer tercio del embarazo y que conforme el feto evoluciona al final de éste, se inician los procesos directamente relacionados con la cicatrización tipo adulto (Fig.97).

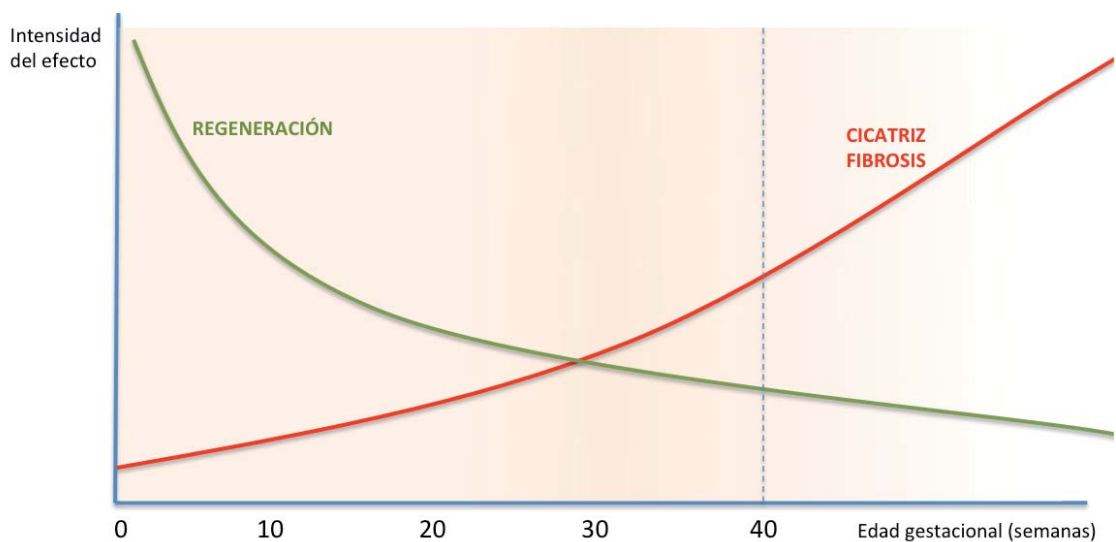


Fig 97. Esquema del balance entre regeneración y cicatrización con fibrosis a lo largo del tiempo durante la gestación y la vida postnatal. Periodo transicional en el cruce de las curvas.

Un hecho de gran relevancia está en reconocer que el neonato tiene un tiempo corto entre el desarrollo y maduración del proceso cicatricial, lo que significa que más precoz se produzca la reparación de una herida, menor inflamación existirá y mejor cicatriz resultará. Más aún, lógicamente, si pudiésemos intervenir en el periodo fetal.

Si efectuamos reparaciones precoces, teóricamente podemos contar aún con algunos elementos favorables como son la gran capacidad de crecimiento y desarrollo, la inmadurez de la propia piel y de las células inflamatorias, con matriz celular hiperhidratada, con mayor cantidad de ácido hialurónico y por lo tanto de colágeno III, con contenidos elevados de proteoglicanos, enzimas y metaloproteínas y con citoquinas proinflamatorias y profibroblásticas todavía disminuidas; en definitiva, procesos más próximos a la regeneración y reparación ordenada (restaurar) que a la reparación con cicatriz basada en la fibrosis (poner parches).

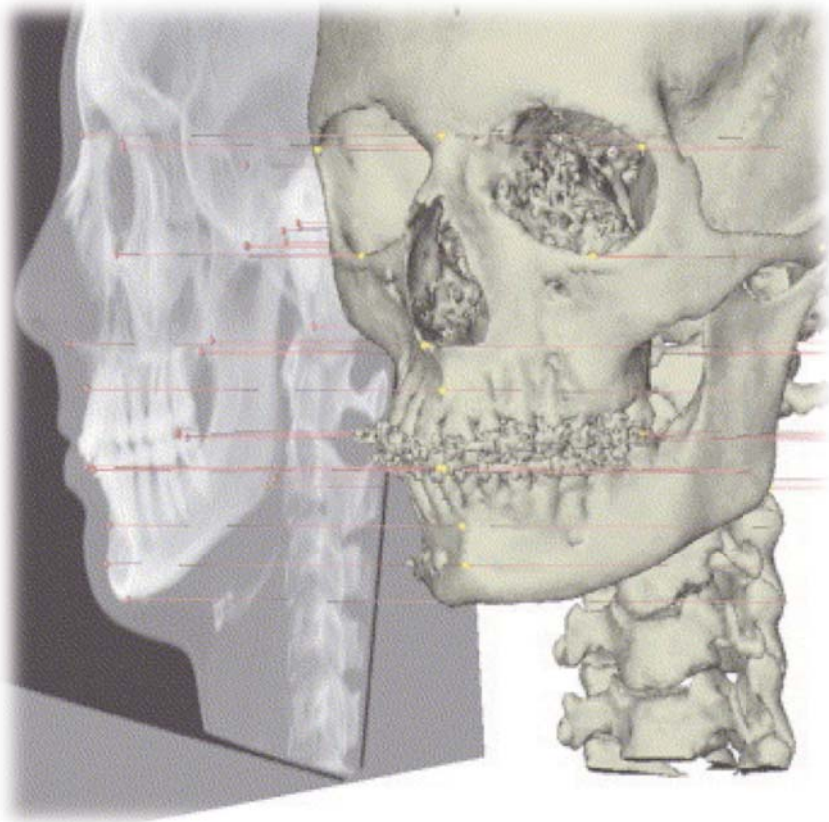
Tradicionalmente se ha defendido que para la cirugía requerida debemos esperar a la maduración del neonato, a mejorar el metabolismo hepático de éste, a controlar la anemia neonatal, a estabilizar la pérdida fisiológica de peso, a disminuir la morbilidad del procedimiento y de la anestesia general, etc. Ahora tenemos los conocimientos necesarios para saber que existen factores que mejoran las condiciones del resultado con una reparación temprana.

Las evidencias fisiológicas en un neonato sugieren que cuanto más rápido se repare una lesión, menos marca, cicatriz y estigma se tendrá. Los pacientes neonatos con labio leporino son candidatos a este nuevo concepto si se reparan precozmente (Sánchez, 2006).

Dentro de este razonamiento estaría justificado el pensar en una **reparación quirúrgica intrauterina**, durante el periodo fetal, para explotar o beneficiarse de las características regenerativas de la cicatrización fetal.



## 5. CEFALOMETRÍA





Se define el **análisis cefalométrico** como el estudio de las relaciones horizontales y verticales de los cinco componentes funcionales más importantes de la cara: el cráneo y la base craneal; el maxilar óseo, la dentición y los procesos alveolares superiores; la mandíbula ósea, la dentición y los procesos alveolares inferiores. Así, todo análisis cefalométrico es un procedimiento ideado para obtener una descripción de las relaciones que existen entre estas unidades funcionales.

La cefalometría es un listado de mediciones que comparado con unos valores estándar determinados, corregidos para sexo y edad, nos permiten calcular la desviación e interpretarlos para llegar a un diagnóstico objetivo. Se realiza sobre un trazado obtenido del calco de líneas fundamentales de una telerradiografía frontal o de perfil del paciente. Esto es un requisito previo a la aplicación de cualquier análisis cefalométrico y debe representar fielmente las estructuras esqueléticas necesarias para ubicar con exactitud los diferentes puntos cefalométricos.

Actualmente existen muchos tipos de análisis cefalométricos, pero el propósito común es la evaluación de las relaciones dento-esqueléticas. Todos usan puntos de referencia anatómicos (*landmarks*) y cada autor inventa sus planos de mediciones de acuerdo a un criterio específico.

Los "*landmarks*" o puntos de referencia en el cráneo humano, según Steiner, 1953, en su publicación "*Cephalometrics for you and me*" y también según Buikstra and Ubelaker, 1994, son:

Según la visión frontal (Fig.98):

ALARE (al): los puntos más laterales de la abertura nasal en un plano transversal. (par)

BREGMA (b): El punto de la línea media ectocraneal donde las suturas coronal y sagital se cruzan.

DACRYON (d): El punto en el borde medial de la órbita en la que el frontal, lagrimal y el maxilar superior se cruzan: se encuentra en la intersección de la sutura lacrimo-maxilar y el hueso frontal. A menudo hay un agujero pequeño en este punto. (par)

ECTOCONCHION (ec): La intersección de la superficie más anterior del borde lateral de la órbita y una línea que divide la órbita lo largo de su eje longitudinal. (par)



EURYON (eu): puntos en los lados opuestos del cráneo que forman los extremos de la línea de mayor amplitud craneal. (par)

FRONTOMALARE temporale (fmt): El punto más lateral situada en la sutura fronto-malar (fronto-cigomático). (par)

FRONTOTEMPORALE (ft): El punto donde la línea temporal alcanza su posición más anteromedial en el frontal. (par)

GNATHION (gn): El punto más inferior en la línea media de la mandíbula.

GONION (go): Un punto de la esquina redondeada postero-inferior de la mandíbula entre la rama y el cuerpo. (par)

INFRADENTALE (id): El punto de la línea media en el extremo superior del tabique entre los incisivos centrales inferiores.

NASION (n): El punto de intersección entre la sutura frontonasal y el plano medio sagital.

NASOSPINALE (ns): El punto donde la línea que une los puntos inferior de la pirámide nasal (piriforme) cruza el plano sagital medio. Este punto no se sitúa necesariamente en la punta de la espina nasal.

PROSTHION (pr): El punto más anterior en la línea media de los procesos alveolares de los maxilares.

ZYGION (zy): el punto más lateral en el arco cigomático. (par).

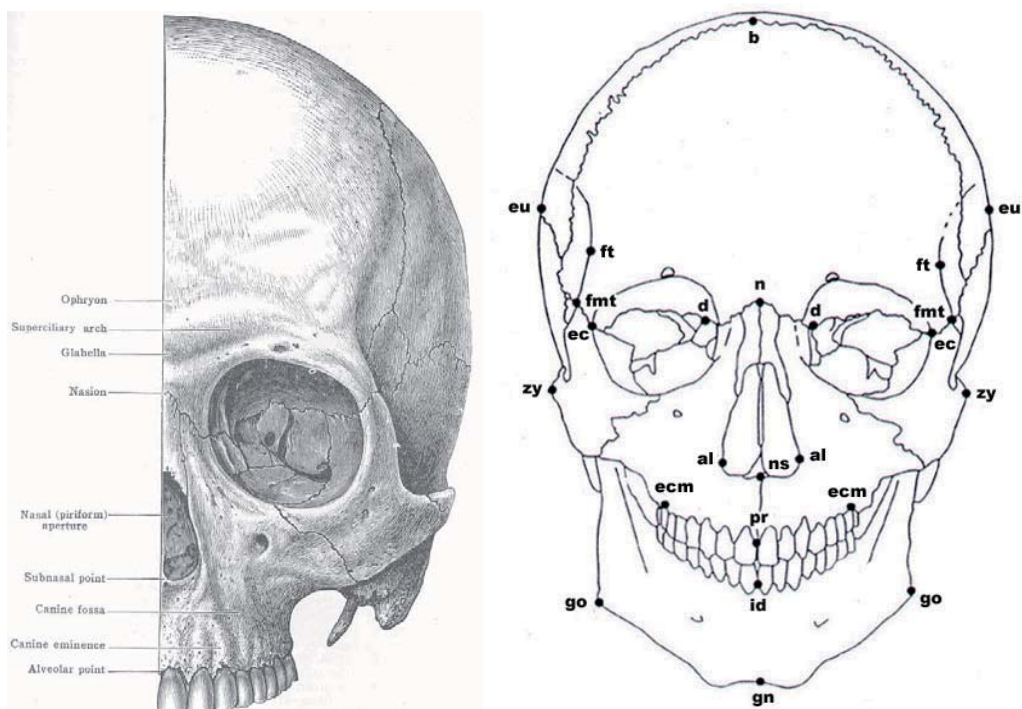


Fig. 98: Puntos de referencia anatómicos del cráneo, visión anterior.

En la visión lateral (Fig.99):

AURICULARE (au): se define como un punto en la cara lateral de la raíz del proceso cigomático en lo más profundo de la curvatura.(par)

BREGMA (b): El punto de la línea media ectocraneal donde las suturas coronal y sagital se cruzan.

CONDYLION LATERALE (cdl): punto más lateral del cóndilo mandibular. (par)

FRONTOMALARE temporale (fmt): El punto más lateral situado en la sutura fronto-malar (fronto-cigomático). (par)

FRONTOTEMPORALE (ft): El punto donde la línea temporal alcanza su posición más antero-medial en el frontal. (par)

GLABELA (g): El punto más anterior de la línea media en el hueso frontal, por lo general por encima de la sutura fronto-nasal.

GNATHION (gn): El punto más inferior en la línea media de la mandíbula.

GONION (go): Un punto de la esquina redondeada postero-inferior de la mandíbula entre la rama y el cuerpo. (par).

INFRADENTALE (id): El punto de la línea media en el extremo superior del tabique entre los incisivos centrales inferiores.

LAMBDA (l): El punto de la línea media ectocraneal donde las suturas sagital y lambdoidea se cruzan. Si la ubicación de este punto se ve dificultada por la presencia de huesos wormianos, hay que localizar el punto en el que las proyecciones de las suturas sagital y lambdoidea se encontrarían.

NASION (n): El punto de intersección entre la sutura frontonasal y el plano medio sagital.

NASOSPINALE (ns): El punto donde la línea que une los puntos inferior de la pirámide nasal (piriforme) cuando cruza el plano sagital medio. Tener en cuenta que este punto no se sitúa necesariamente en la punta de la espina nasal.

OPISTHOCRANION (op): punto más posterior del cráneo, pero no en la protuberancia occipital externa.

PROSTHION (pr): El punto más anterior en la línea media de los procesos alveolares de los maxilares.

POGONION (Pg): punto más anterior de la curvatura anterior de la sínfisis

mentoniana.

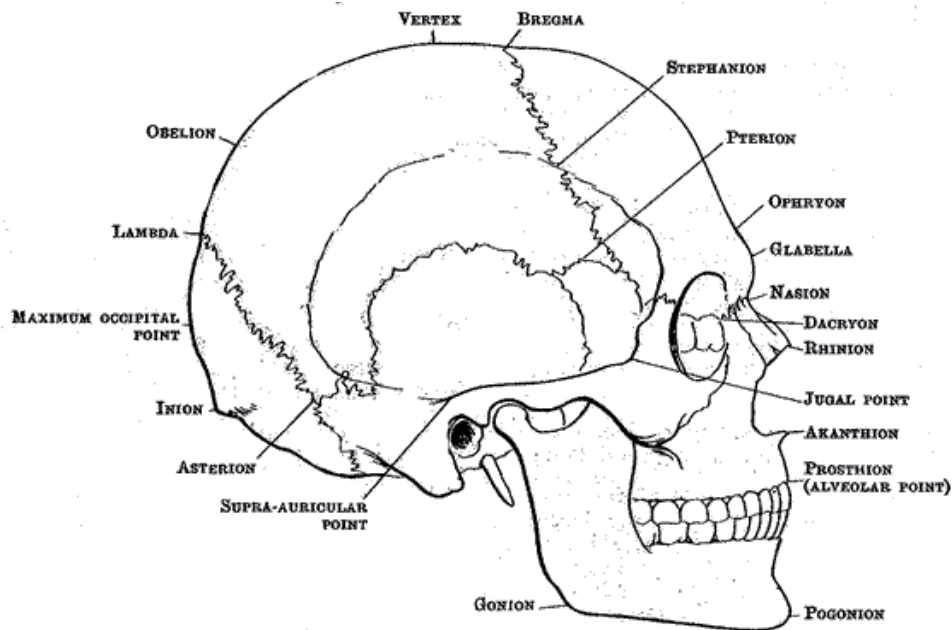


Fig. 99: Puntos de referencia anatómicos del cráneo, visión lateral.

En la visión basal (Fig. 100):

ALVEOLON (ALV): El punto en el paladar duro en una línea que pasa por los puntos más posteriores de los rebordes alveolares cruza la línea media.

BASIÓN (ba): El punto de la línea media del borde anterior del agujero occipital. Para mediciones de altura craneales, el punto se coloca en la parte antero-inferior del borde del agujero de. Para basinasal y mediciones basiprosthion, el punto se encuentra en el punto más posterior en el borde anterior del agujero y se distingue a veces como endobasion.

SILLA (S): punto situado en el centro de la silla turca del esfenoides.

ECTOMOLARE (ECM): El punto más lateral en la superficie exterior de los bordes alveolares del maxilar superior, a menudo opuestos del centro del diente molar segundos. (Emparejado)

EURYON (eu): Instrumentalmente determinado ectocranial puntos en los lados opuestos del cráneo que forman los extremos de la línea de mayor amplitud craneal. (Emparejado)

OPISTIÓN (o): El punto de la línea media en el borde posterior del agujero occipital.

OPISthOCRANION (op): Instrumentalmente determinado punto más posterior del cráneo no en la protuberancia occipital externa.

ZYGIION (zy): Instrumentalmente determinará como el punto más lateral en el arco cigomático. (par)

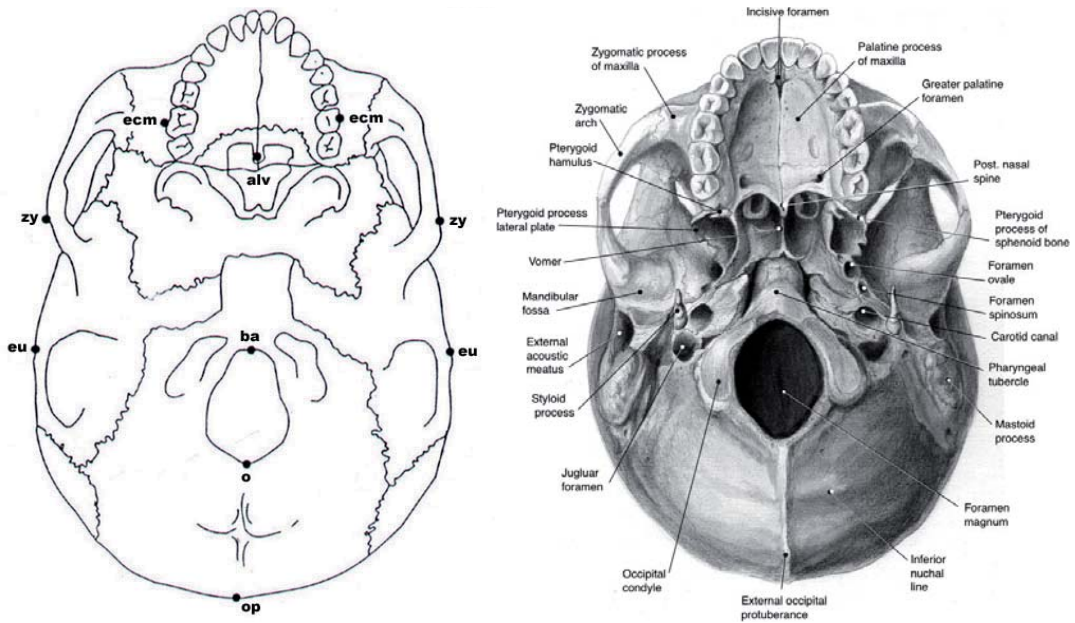


Fig. 100: Puntos de referencia anatómicos del cráneo, visión basal.

Los estudios cefalométricos se pueden categorizar dentro de tres grandes grupos:

- Análisis angulares
- Análisis lineales
- Análisis proporcionales

Los **análisis angulares** son aquellos que utilizan ángulos para evaluar una condición determinada. Dentro de este grupo podemos incluir a la gran mayoría de los análisis. Para obtener un ángulo se necesitan tres puntos, que estarán ubicados en tres estructuras anatómicas distintas. Cualquier variación estructural puede colocar cualquiera de estos puntos dentro de un rango diferente a los patrones establecidos, variando la medida angular. Esto pone de manifiesto lo delicado que es un análisis cefalométrico. Las medidas angulares pueden presentar mayor variabilidad que las medidas lineales y proporcionales, siendo éste su principal inconveniente.

Los **análisis lineales** son aquellos que utilizan segmentos lineales para medir la longitud de una estructura determinada, o para comparar las longitudes de dos zonas óseas. La elaboración de los patrones angulares y lineales están basados en muestras de origen caucásico en su mayoría. Por lo tanto no se pueden extrapolar como una ley universal a todos los grupos raciales o poblacionales. Por ello, dichas medidas sólo son útiles como parámetro de comparación, siempre debiendo considerar las características cráneo-faciales y raciales de cada paciente de forma

individual.

Los **análisis proporcionales** son aquellos que utilizan las proporciones para comparar una estructura con otra. Este tipo de análisis compara al individuo consigo mismo y deja de lado el uso de los patrones de normalidad. Por ello, pueden resultar ser una opción muy acertada para evaluar las características cráneo-faciales de un paciente.

Las aplicaciones clínicas de la cefalometría van a ser el diagnóstico de anomalías cráneo-faciales, el estudio del crecimiento facial, la evaluación del espacio nasofaríngeo y el establecimiento de los cambios inducidos por el tratamiento ortodóncico. Otra aplicación clínica de la cefalometría radiológica consiste en superponer radiografías cefalométricas seriadas obtenidas antes, durante y después del tratamiento para estudiar los cambios experimentados en la posición de los maxilares y los elementos dentarios. También la superposición de trazados sirve para estudiar el crecimiento. Los estudios cefalométricos también pueden ser utilizados para predecir los cambios que experimentará un determinado paciente. El resultado es un proyecto arquitectónico del tratamiento que se denomina Objetivo Visualizado del Tratamiento (VTO). La Telerradiografía de Perfil puede utilizarse como una buena técnica complementaria en la detección de patologías obstructivas de la vía aérea superior. Permite evaluar el estado de la vía aérea superior, la permeabilidad del espacio aéreo posterior, además permite seguimiento y evaluación de los resultados obtenidos en los pacientes tras someterlos a diferentes tratamientos.

#### **Métodos de análisis cefalométricos:**

---

de Arnett	de Garcia Coffin	de Powell
de Alió	de Gianelly	de Panchez
de Burstone -Legan	de Gianni	de Rocabado
de Bjork	de Hasund-Segner	de Roth-Jarabak
de Bejarano DIOC	de Jarabak	de Ricketts
de Cagliari	de Jarabak-Bondi	de Ricketts Resumido
de Cervera	de McNamara	de Solano MSE
de Clark	de McGann	de Schwartz
de Delaire	de MSTO	de Steiner
de Downs	de Olmos	de Tweed-Merrifield

---

Tabla II. Existen multitud de análisis cefalométricos.

Los estudios cefalométricos que podemos utilizar en la práctica clínica son muy diversos (Tabla II), pero lo más conocidos son el análisis de Ricketts, Bjork-Jarabak y Mc Namara. Los tres juntos permiten un diagnóstico más acertado.

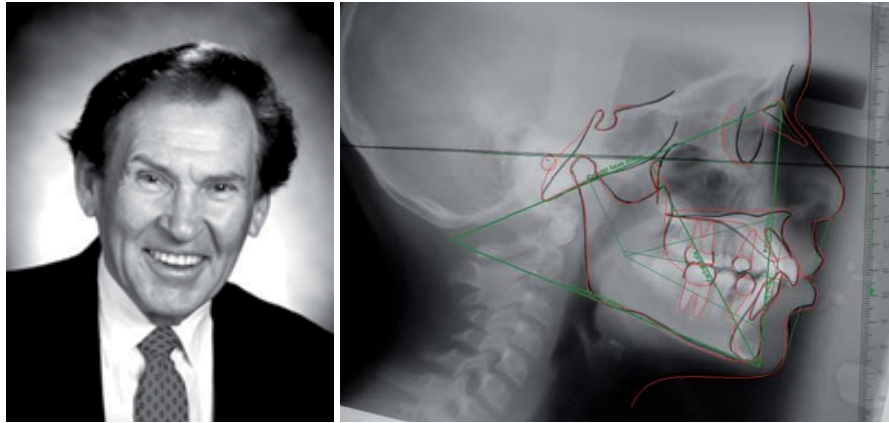


Fig. 101. R. Murray Ricketts (1920-2003). Cefalometría lateral de Ricketts.

El análisis de Ricketts utiliza una cefalometría estática que permite la determinación de la biotipología facial del paciente y las posiciones e interrelaciones de los distintos componentes de las estructuras dento-maxilofaciales (Fig.101). El análisis de Bjork-Jarabak permite predecir cambios que se producirán con el crecimiento, con el tratamiento y la conjunción de ambos (VTO). El análisis de McNamara utiliza medidas lineales más que angulares y relaciona las alteraciones en sentido vertical con la relación sagital.

A través de los estudios cefalométricos, el especialista logrará un conocimiento más profundo de las estructuras involucradas, medirlas, describirlas y estudiar sus interrelaciones. La cefalometría no es una ciencia exacta, por las dificultades de localización de los puntos y la inexactitud de los exploradores a la hora de encontrarlos; no obstante es, junto a los modelos dentales, una de las principales herramientas diagnósticas en ortodoncia y cirugía maxilofacial.

La apreciación de la belleza y la perfección del rostro humano, es tan antigua como la propia existencia del hombre. Siempre se ha hablado del perfil griego como un símbolo de la perfección en cuestiones de armonía y belleza. Muchos de los pioneros de la ortodoncia consideraron a estas caras como cánones de belleza.

En la búsqueda de la belleza universal, varios artistas del renacimiento, se preocuparon por la exaltación de las proporciones casi matemáticas de los rostros y cuerpos (Di Benedetto, 2005). Uno de los máximos exponentes en esta etapa fue Leonardo Da Vinci que gracias a sus conocimientos en matemáticas, ingeniería y anatomía humana consiguió describir patrones de proporcionalidad y simetría. Dentro de la amplia colección de dibujos de Da Vinci (fig. 21) se destacan los de anatomía humana, y como ya comentamos anteriormente realizó numerosos bocetos sobre rostros humanos con líneas rectas que unían estructuras anatómicas homólogas; variaciones en las líneas destacaban diferencias estructurales entre los rostros (Blanco-Dávila, 2005). Quizás Leonardo, aunque sin fines terapéuticos, fue el pionero en la evaluación de las alteraciones faciales o asimetrías.

La primera clasificación de la estructura facial en prognatismo y en retrognatismo de acuerdo con la prominencia del perfil es realizada por Pritchard

en el año de 1843. La cefalometría tiene como técnicas que le precedieron a la antropometría y la craneometría. La antropometría procede de los antropólogos, que describen, clasifican e identifican restos humanos, partiendo de las estructuras que perduran a través del tiempo como son los huesos y los dientes. Surge la osteometría, ciencia descriptiva que permite cuantificar objetivamente cualquier hueso humano y aplicar el método científico al estudio de los rasgos morfológicos del hombre. De la osteometría deriva la craneometría, que estudia específicamente el cráneo.

Parece ser que el primer antropólogo, que además dio origen a la craneometría, fue el anatomista holandés Petrus Camper (1722-1789). En sus estudios en cráneos empleó mediciones angulares para determinar las dimensiones faciales. Al investigar el prognatismo descubre que las medidas varían de acuerdo con el grupo étnico, la edad y el sexo de los individuos, y se percató que esas variables le permitían reconocer el problema de crecimiento y desarrollo de las estructuras óseas (Zamora, 2004).

Describió el ángulo facial formado por la intersección del plano de Camper (que pasa por el centro del conducto auditivo externo y por la base de la nariz) con la línea facial (tangente a la parte más prominente del hueso frontal y a la convexidad anterior del incisivo central superior). Esto es publicado en su célebre trabajo: "Disertación sobre las variantes naturales de la fisonomía", y así fue el primero en relacionar la cara con el cráneo.

Posteriormente Flower ideó un índice, que lleva su nombre, determinado por la distancia entre *Basion Prosthion* (BP) y *Basion Nasion* (BN); en el que la primera distancia es dividida por la segunda y el valor resultante es multiplicado por 100. Con este índice percentual clasificó el perfil en orthognathus, mesognathus y prognathus (Castellino, 1956).

En el año de 1872, Von Ihering propone el plano de Frankfurt que constituyó un aporte esencial que respondía a la necesidad de orientación natural de la cabeza en el plano horizontal. En la actualidad sigue siendo empleado como un importante plano de referencia en la cefalometría.

En 1895 el profesor W. C. Röntgen (1845-1923), investigador del Instituto Físico de la Universidad de Würzburg, (Fig.102) descubrió accidentalmente los Rayos X, denominados así por el autor al desconocerse entonces sus propiedades. Se casó en 1872 con Berta, la hija de un importante propietario. La radiografía de la mano de Berta dio la vuelta al mundo. En 1901 se le concedió el Premio Nobel de Física ( primero que se otorgó en la historia) por la invención de los rayos X.



Fig 102. El 8 de noviembre de 1895 el profesor Wilhelm Conrad Röntgen, descubrió accidentalmente los Rayos X. Imagen de la primera radiografía de la mano de su esposa Berta.

Este descubrimiento abrió las puertas al desarrollo de un importante método de medición ortodóncica mediante las radiografías de perfil: la radiografía cefalométrica que proporcionó dos ventajas sustanciales: Las mediciones craneométricas en individuos vivos por lo que se puede estudiar el crecimiento y desarrollo de un mismo sujeto.; y en segundo lugar, permitía observar las estructuras óseas a través de los tejidos blandos que las recubren y por lo tanto estudiar las relaciones entre ellos.

Lischer sugirió el empleo de la fotografía. Trabajando con el celuloide lograba el trazo del perfil en una plantilla cuadrículada. Estudió el ángulo mandibular y la oclusión dental (Lischer, 1924). El alemán Paul Simon es el autor de los sistemas gnatostático y fotostático de diagnóstico (Fig.103), los cuales publicó en el año de 1922. Utilizaba un sistema tridimensional empleando los planos de Frankfurt, el plano sagital y el plano orbitario, que son perpendiculares entre sí. Estos planos constituían su sistema gnatostático. Su aparato fotostático constituyó posiblemente uno de los primeros posicionadores de la cabeza, que la orientaba en los tres planos del espacio y los pacientes siempre quedaban a la misma distancia de la cámara fotográfica.

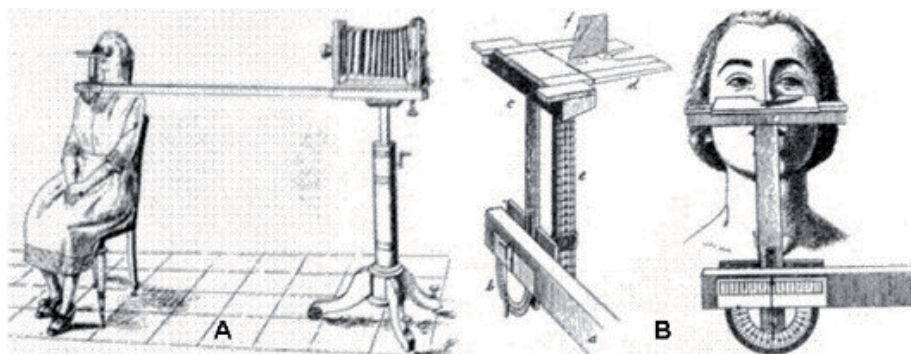


Fig. 103. Aparato fotostático de Simon para fijar en una posición estándar la cabeza de sus pacientes (Tomado de Simon, 1924).



En el año de 1922 aparecen los primeros análisis cefalométricos que encontramos en la literatura. Estos corresponden al suizo Spencer Atkinsons y al argentino Ubaldo Carrea. Este último, empleó su cefalograma para crear su amplia y completa clasificación de anomalías de los maxilares en los tres sentidos del espacio, que además tenía en cuenta las relaciones dentarias.

Paccini fue el primero que adaptó y modificó técnicas antropométricas existentes en radiografías tomadas sobre cráneos secos y de seres vivientes. En esta tesis habla por primera vez de la utilidad de este estudio para el conocimiento del crecimiento humano, su clasificación y sus anomalías. Trasladó a la radiografía ciertos puntos antropológicos convencionales: *gonion*, *pogonion*, *nasion* y espina nasal anterior. Además, definió algunos otros: *turcicon* (centro de la silla turca) y *acustion* (el más superior de la proyección del conducto auditivo externo). Este fue el primer trabajo sobre lo que hoy llamaríamos cefalometría. Fue el primero en estandarizar las imágenes radiográficas y en emplear el término de cefalometría (Moyers, 1992).

El profesor T. W. Todd (1885-1938), Profesor de Anatomía en Cleveland-Ohio, fue el primero en construir para sus investigaciones un rudimentario cefalostato y estudió la maduración y el crecimiento óseo. Analizó más de 800 niños desde el nacimiento hasta la pubertad con anotaciones clínicas y un estudio radiográfico cuidadoso.

A partir de estos descubrimientos, la cefalometría comienza una carrera vertiginosa con la aparición de numerosos análisis, cada uno más elaborado que el anterior. En 1936, Korkhaus, otorgó valor al estudio de la estructura ósea facial y afirmó que este método era fundamental para determinar las relaciones máxilo-faciales. Con sus trabajos fundamentó las bases de la cefalometría actual, describiendo ángulos y planos y dando los elementos analíticos que permitían una evaluación sistemática y diagnóstica. La cefalometría radiológica ha proporcionado información valiosa para la evaluación de la morfología craneofacial y para llegar a diagnósticos clínicos definidos, así como planes de tratamiento. Sin embargo, muchos investigadores han sugerido que los cefalogramas convencionales tienen algunas limitaciones (Cole, 1996; Moyers, 1979). La inexactitud al reproducir los análisis cefalométricos puede ser un obstáculo importante para establecer un diagnóstico y tratamiento precisos (Kantor et al., 1993; Midtgard et al., 1974).

La **tomografía computarizada** (TC) fue desarrollada y puesta en práctica en 1972 (Hounsfield, 1980). El desarrollo de la tomografía computarizada fue perfeccionado basado en dos otros avances técnicos, como son la imagen digital y el desarrollo de las computadoras. Juntos, hicieron posible la creación de múltiples imágenes superpuestas. Los datos eran capturados por sensores en forma digital y se pasan directamente a un equipo local relativamente pequeño. La computación de alta velocidad facilitó la reconstrucción de imágenes en 2D y 3D a partir de los datos numéricos. En la práctica clínica, los cortes se vieron individualmente como secciones seriadas separadas por intervalos de aproximadamente medio

centímetro. La relación entre los cortes se infiere por el clínico como una operación conceptual. Cuanto más cerca estén los cortes mayor es la dosis de radiación. Para 1980, se había hecho posible unir estos cortes y apilarlos verticalmente juntos para formar un volumen tridimensional. Esta "reconstrucción secundaria" supone una gran cantidad de supuestos que aumentan al aumentar la distancia entre cortes. Han pasado más de 30 años desde que los escáneres de TC se convirtieron en herramientas clínicas en medicina (Baumrind, 2011).

Se han producido importantes avances técnicos en la TC desde su introducción clínica. El tiempo de reconstrucción inicial para un análisis completo del CT llevaba hasta 9 horas de tiempo, pero a medida que la velocidad de los computadores aumenta y el software informático se refina, los tiempos de reconstrucción se han reducido a minutos. Otros avances han proporcionado imágenes con múltiples emisores y múltiples sensores lineares, que ha reducido aún más el tiempo requerido y han evitado la aparición de artefactos de movimiento. Los escáneres modernos emplean una geometría helicoidal que evita paradas entre los cortes durante el proceso de adquisición de datos.

Actualmente, la TC tiene una gran importancia clínica en la evaluación de la morfología maxilofacial y en la planificación del tratamiento. En la cefalometría convencional bidimensional (2-D), resulta difícil evaluar longitudes y ángulos para la consiguiente evaluación de los efectos del tratamiento y para la propia planificación del tratamiento, básicamente porque los cefalogramas 2-D tienen problemas de la ampliación y distorsión (Bergersen, 1980). Un punto muy importante para los especialistas es encontrar diferencias respecto a los exámenes anteriores y determinar un plan quirúrgico para el tratamiento de la deformidad ósea facial. Para resolver estos problemas, varios estudios se han realizado en reconstrucciones tridimensionales (3D) utilizando el cefalograma 2-D postero-anterior y lateral (Bookstein et al., 1991). Sin embargo, la reproducibilidad y la precisión de las mediciones en estas pruebas fueron insuficientes para permitir su utilización.

Recientemente, la introducción de la TC helicoidal (Fig.104) ha mejorado la tomografía computarizada convencional, ofreciendo una reducción de artefactos relacionados con el movimiento y rapidez en generar las imágenes de secciones más finas (Levy, 1995). Por lo tanto, se considera que estas características propias de la TC helicoidal pueden mejorar la precisión de las mediciones en imágenes reconstruidas 3-D de los huesos faciales (Kitaura et al., 2000).



Fig 104. La TC helicoidal puede mejorar la precisión de las mediciones en las imágenes reconstruidas 3-D de los huesos faciales

En la cefalometría 2D, la rotación de la cabeza es uno de los factores de ampliación que causan distorsión (Bergersen,1980). Por lo tanto, era posible que las rotaciones de la cabeza también causaran inexactitud en las mediciones en 3D utilizando cefalometría TC helicoidal. Pero no es así, ya que en un estudio (Togashi et al., 2002), se reveló que con un grosor de cortes de 1 mm y 3 mm, no hubo problemas en todas las mediciones con distintas posiciones de cabeza inclinada, y un espesor de corte de 3 mm resulta clínicamente apropiado (Fig.105).

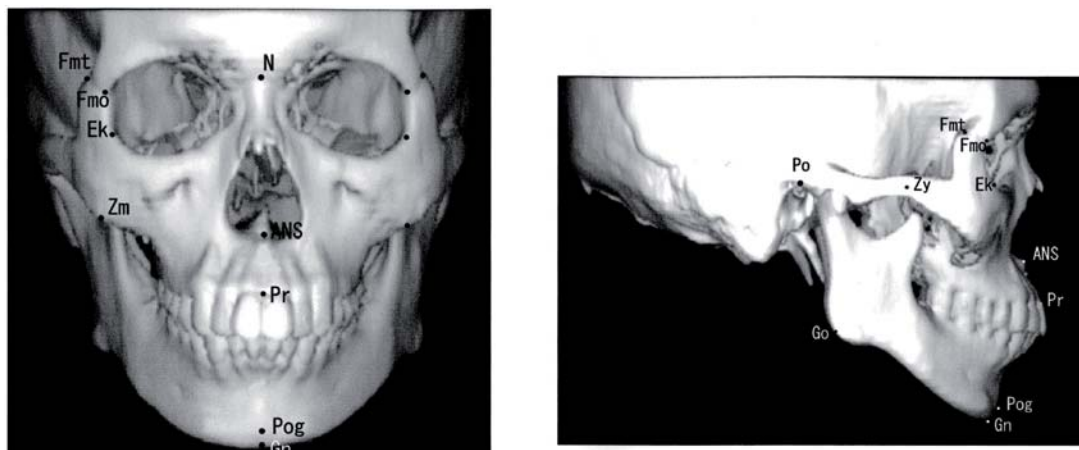


Fig 105. Puntos de referencia cefalométricos sobre los huesos faciales en imágenes 3D reconstruidas por ordenador. Las imágenes en 3D muestran (A) vista anterior y (B) vista lateral de los huesos faciales (Tomado de Togashi et al., 2002).

Los nuevos dispositivos se llaman scanner de haz de cono (*cone beam*) o *cone beam computed tomography* (CBCT) (Fig. 106). Se obtienen imágenes de baja resolución en escala de grises, pero la adquisición de la imagen se simplifica enormemente debido a que todos los datos necesarios para la visualización 3D de la cabeza se pueden adquirir en una sola pasada del emisor alrededor del sujeto. Como todos los nuevos avances en el diagnóstico de instrumentación, CBCT tiene ventajas y limitaciones. La enorme ventaja es que aumenta en gran medida la información sobre la morfología cráneo-facial de los pacientes. Una vez que el conjunto de datos volumétricos se han construido, la imagen puede ser

cortada en cualquier plano deseado. Esto permite cefalogramas laterales y frontales, imágenes panorámicas, o imágenes periapicales. Por otra parte, también se pueden producir tipos de imágenes que nunca antes fueron posibles, incluso en cortes finos, que se pueden orientar en cualquier plano deseado, ya sea sagital, coronal, u oblicuo.



Fig

106. *Cone-beam CT scanner*. La geometría de este sistema es similar a la de un cefalograma lateral convencional. El emisor y la placa del sensor están conectados rígidamente entre sí y giran alrededor del sujeto como una unidad. En cada exposición de un cono de radiación se exponen regiones completas de interés.

La técnica estándar es la antropometría que se usó para el estudio de las dimensiones craneofaciales en el siglo pasado (Farkas, 1994). Estas mediciones directas son fiables, de bajo costo y consideradas como el *gold-standard*. Las limitaciones incluyen el tiempo que consume y la necesidad del cumplimiento del paciente de permanecer inmóvil (Aldridge et al., 2005). Las ventajas de estas técnicas de imagen en 2D son la adquisición rápida, capacidades de archivo y de bajo costo. Las limitaciones incluyen el error de medición debido a la magnificación, paralaje y orientación de la cabeza y la exposición a radiación ionizante.

Los avances tecnológicos han llevado a los investigadores craneofaciales a la era de imágenes digitales en tres dimensiones para la evaluación cuantitativa del crecimiento craneofacial y evaluar los resultados del tratamiento. Han aparecido técnicas como la tomografía computarizada de haz cónico (CBCT), el scanner de barrido laser (Djordjevic et al., 2011) y la estereofotogrametría (Kau et al., 2011) que están disponibles para describir y comparar las superficies faciales en 3D, crear un diagnóstico o un plan de tratamiento virtual, así como para evaluar el crecimiento y los resultados del tratamiento.

La CBCT permite que las imágenes se archiven y evita errores de medición. Sin embargo, no es una técnica ideal por su elevado coste y la exposición a la radiación ionizante. La estereofotogrametría 3D supera las limitaciones de exploración superficial con láser. Es rápida, en cuestión de milisegundos, y tiene capacidades de archivado para posteriores estudios morfométricos, así como una representación de color de buena resolución y no hay exposición a las radiaciones ionizantes. Las desventajas de estereofotogrametría son su costo, las dificultades de obtención de imágenes transparentes, superficies brillantes y sombras y la incapacidad para medir puntos de referencia óseos. Varios métodos han demostrado ser fiables. Sin embargo, la actual estereofotogrametría (Fig.107) parece ser el mejor método para la evaluación cuantitativa longitudinal 3D de las dimensiones faciales en niños de hasta seis años de edad (Santiago and Grayson, 2009), debido a su rápida captura de imágenes en milisegundos, las capacidades de archivo de alta resolución y sin exposición a la radiación ionizante (Brons et al., 2012).

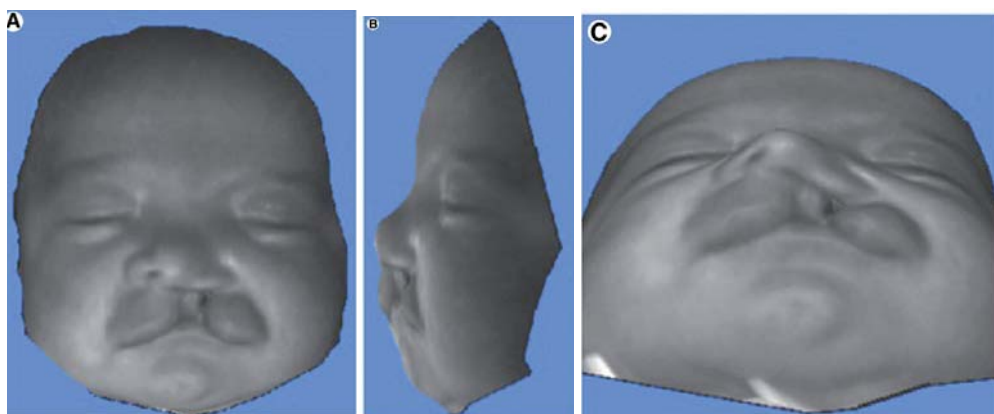


Fig. 107. Imágenes estereofotogramétricas de un lactante con un LUT (tomado de Santiago and Grayson, 2009).

## Cefalometría en estudios animales

Para el estudio de las malformaciones craneofaciales se han estudiado diversos modelos animales. El estudio del crecimiento craneal normal mediante la cefalometría en fetos y neonatos representa un requisito previo indispensable.

Existen estudios (Hallgrímsson et al., 2004) que se han detenido a analizar y comparar mediante cefalometría los cráneos de animales de experimentación (Fig.108) como el ratón (*Mus musculus C57BL/6J*) o el primate (*Macaca mulatta*).

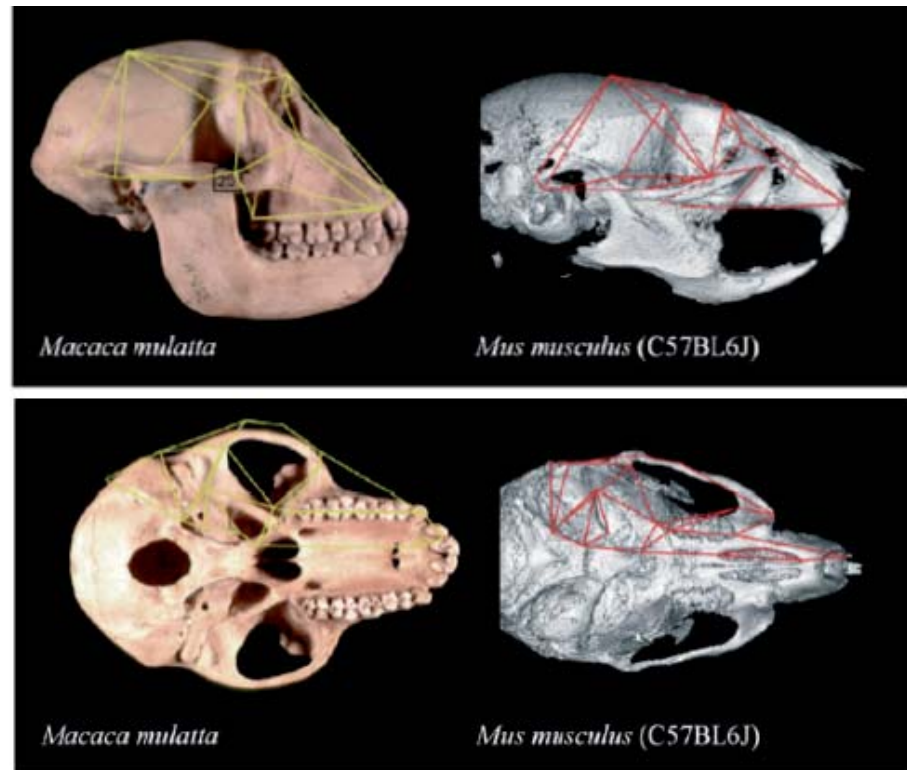


Fig. 108. Análisis cefalométrico 3D en cráneos de primate y ratón. Visión lateral y craneo-basal (tomado de Hallgrímsson et al., 2004).

Han concluido que a pesar de las evidentes diferencias entre ambas especies, existen similitudes significativas que permitirían aceptar el ratón como modelo en estudios básicos del desarrollo y microevolución en primates. Una de las principales semejanzas son los ejes principales craneofaciales.

El hurón (*Mustela putorius furo*) es un animal prometedor como modelo en estudios de investigación craneofacial, ya que está más cerca los seres humanos que las ratas y los conejos en términos de anatomía craneofacial y de movimiento masticatorio (He et al., 2002; Siegel and Mooney, 1990). Además, es más económico y se plantean menos cuestiones éticas que en el empleo de gatos, perros o primates. Tiene un mayor tamaño de la camada y más corto periodo de gestación que otros animales más grandes, y en consecuencia es más fácil obtener una muestra homogénea de tamaño considerable.

Se han hecho importantes esfuerzos para aumentar la información sobre las características dento-faciales del hurón (He et al,2004) describiendo la anatomía radiológica craneal de este animal (Fig. 109). Se han publicado datos (Shump, 1978) sobre el crecimiento general del cuerpo y el desarrollo del hurón europeo (*Mustela putorius*) y las variaciones del cráneo del hurón (Lawes y Andrews, 1987).

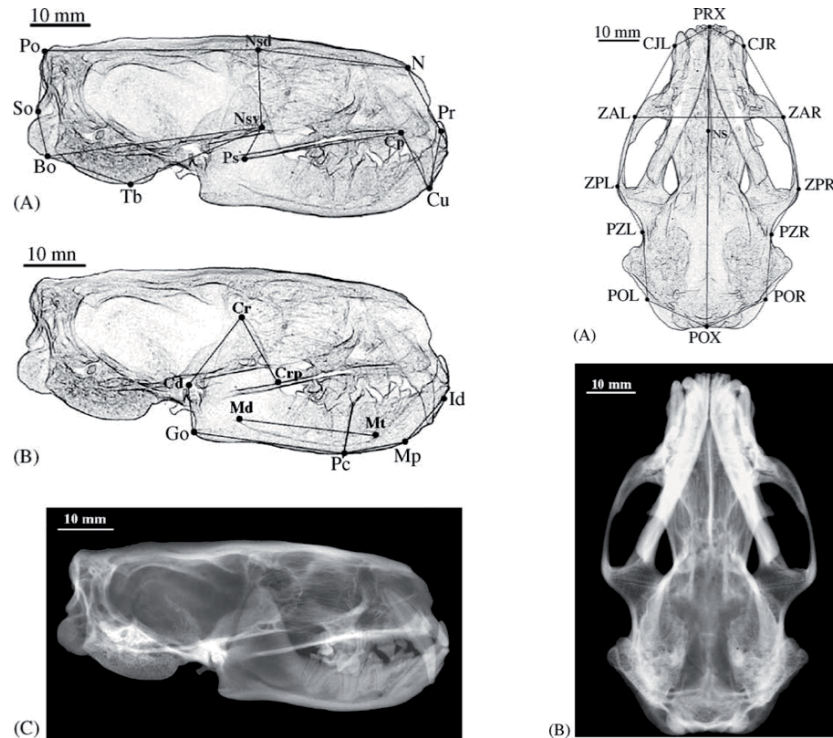


Fig. 109. Landmarks del cráneo del hurón en los cefalogramas lateral y dorsoventral (tomado de He and Kiliaridis, 2004)

A diferencia de especies más pequeñas como rata o ratón, no existen modelos congénitos de animales con malformaciones craneofaciales o de FLP. Sólo la naturaleza, de forma espontánea y poco frecuente, ofrece estas malformaciones en algunos animales salvajes (Fig. 110) o domésticos.



Fig. 110. Landmarks del cráneo del hurón en los cefalogramas lateral y dorsoventral (tomado de He and Kiliaridis, 2004)

En la vaca, las FLP se pueden acompañar de otras hendiduras faciales (Moritomo et al., 1999) o de otras malformaciones como hidrocefalia (Huston et al., 2000). El labio leporino puede aparecer en la vaca de forma unilateral, bilateral o central, con expresiones morfológicas variables y distintos modos de herencia (Rieke, 1979; Huston et al., 2000).

En un estudio, se asumió una herencia autosómica dominante (Mayr et al., 1979). En otro estudio, realizado en Hessen, Alemania, se identificó una familia bovina con 17 terneras afectas de FLP en sus diferentes tipos, estableciendo un patrón de herencia autosómica recesiva (Rieke, 1982). En un estudio reciente, se reportó un tipo familiar de labio leporino unilateral en tres terneras, las cuales fueron sometidas a estudio cefalométrico con radiografías digitales y TC tridimensional helicoidal bajo anestesia general. Las FLP observadas en los tres eran similares, afectando al lado derecho (Fig. 111).



Fig. 111. Labio leporino unilateral en vaca que muestra el defecto derecho con la deformidad ósea maxilar y nasal.

La TC del caso confirmó la desviación del segmento óseo hacia el lado sano (Fig. 112). La flexura sigmoidal de la mandíbula y la camplilognatia hacia la izquierda son los cambios secundarios inducidos por la ausencia de la parte frontal del hueso incisivo derecho. No había evidencia de fisura palatina u otras malformaciones en estos animales.



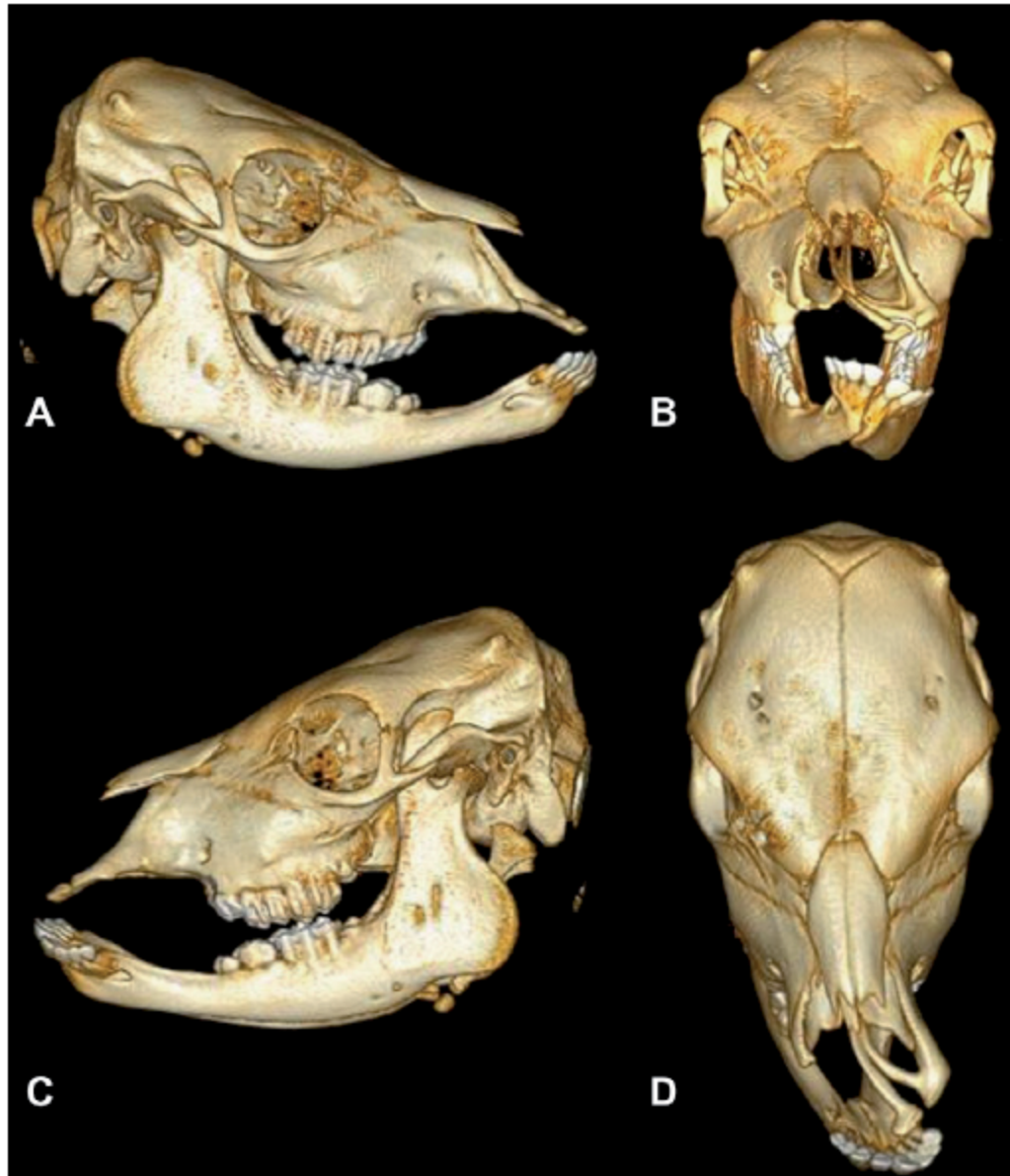


Fig. 112. TC helical craneal en un caso esporádico de labio leporino en vaca (tomado de Lupp et al., 2012).

A diferencia de las cefalometrías bidimensionales basadas en la radiología convencional, la TC tridimensional (3D) evita la superposición y los problemas de la magnificación, a la vez que ofrece la oportunidad de evaluar las estructuras craneofaciales con mayor detalle y precisión.

Además, recientemente la TC 3D se ha extendido de forma universal para el estudio ortodóntico y maxilofacial con propósitos clínicos y de investigación (Brooks, 1993 ; Eloff et al., 1998 ; Kawamata et al., 1998, 2000 ; Naito et al., 1998 ; Tsunori et al., 1998 ; Cavalcanti et al., 1999 ; Fisher et al., 1999 ; Franca et al., 2000 ; Gorgu et al., 2000 ; Remmler et al., 2000 ; Papadopoulos et al., 2002 ).

A pesar de estas ventajas, existen algunos inconvenientes asociados a la TC 3D, como son la alta dosis de radiación que suponen estudios repetidos, el alto coste económico, efectos de volumen parcial, uniformidad espacial y resolución, artefactos y stress psicológico para el paciente durante la exploración. Todo ello puede influir negativamente en la calidad de la imagen y de las reconstrucciones tridimensionales (Waitzman et al., 1992). Ambos, las TC 2D y 3D se han usado como métodos de medida en lugar de la cefalometría convencional y han resultado adecuados y fiables (Christiansen et al., 1986 ; Matteson et al., 1989 ; Tyndall et al., 1992 ; Waitzman et al., 1992 ), aunque la TC 3D parece ser mejor que la 2D (Hildebolt et al., 1990).

En perros, también se han descrito casos esporádicos de FLP (Fig. xx), que en algunos casos, estudiando sus pedigrees, se ha establecido su patrón hereditario autosómico recesivo en bóxer (Moura et al., 2012).

Los beagles también se afectan (Natsume et al., 1994), y han servido como modelo de estudio de procedimientos quirúrgicos para reparar las FLP (Wang et al., 2008; Ophot et al., 2007). Además, el modelo canino puede ser usado para el análisis genético, ya que las especies caninas se caracterizan por una enorme diversidad fenotípica pero sin demasiada variabilidad genómica. Así, muchas enfermedades hereditarias pueden ser comunes en familias de perros (Ostrander and Kruglyk, 2000), como los pastores, que ofrecen buenas cualidades para el mapa genético y su relevancia en las enfermedades humanas.



Fig. 113. Labio leporino afectando distintas razas de perros, de forma uni y bilateral.

En cirugía fetal, tanto la cefalometría directa (Dodson et al., 1991 ; Stelnicki et al., 1999) como el análisis con TC 3D (Canady et al., 1997 ) se han usado para evaluar el crecimiento facial postnatal después de una reparación intrauterina de una fisura palatina en conejos y ovejas. El uso de la TC 3D en cirugía experimental para la evaluación del crecimiento facial en animales parece ser mejor que la cefalometría directa, ya que incluso no precisa el sacrificio del animal.

Todo y así, en casos donde los cráneos de los animales intervenidos deben ser estudiados con métodos adicionales, como el análisis histológico, el estudio con TC 3D se puede realizar antes del procedimiento. También permite una evaluación del crecimiento postnatal a largo plazo, realizándolo en animales vivos.

El análisis por TC 3D ya fue usado por algunos investigadores en estudios animales para efectuar mediciones (Longaker and Kaban, 1991), así como para evaluar el crecimiento (Canady et al., 1997 ; Stelnicki et al., 1998), aunque no

había información sobre la validez de los métodos aplicados.

No obstante Nagashima et al. (1998) analizó la validez del TC helical en 29 cráneos humanos desecados. Midió las distancias entre puntos antropológicos estandarizados de forma directa en cada uno de los cráneos y en sus correspondientes imágenes del TC 3D. Observó que 6 de las medidas correlacionaban bien entre ambos métodos, pero 3 medidas no, quizá por la dificultad en especificar los puntos estándar en las imágenes de TC 3D. Aún así, concluyó que la representación cualitativa de las reconstrucciones 3D eran adecuadas, aunque algún dato cuantitativo podría ser incorrecto.

En otro estudio (Kragsskov et al., 1997), se comparó la validez de los puntos de referencia anatómicos basados en las radiografías cefalométricas lateral y frontal frente a las imágenes de las reconstrucciones de TC 3D. se observó que las medidas del cefalograma lateral eran más fiables que las del TC 3D, con variaciones inter-observador menores de 1 mm para la mayoría de los puntos comparadas con unos 2 mm para el TC 3D. esto era menos patente al compararlo con el cefalograma frontal. Así que concluyeron que no había evidencia que el TC 3D fuera más válido o fiable que la cefalometría convencional en cráneos normales, pero recomiendan realizar TC 3D en casos de síndromes con malformaciones craneofaciales asimétricas.

Matteson et al. (1989) investigó el valor cuantitativo de las imágenes 3D comparadas con técnicas cefalométricas para evaluar una deformidad craneofacial.

Utilizó marcajes metálicos de referencia. Comparó las medidas obtenidas por los cefalogramas y la TC 3D con las obtenidas por técnicas digitales y por medición directa sobre los cráneos. Concluyeron que las imágenes 3D ofrecían una representación más fiel de la malformación y que las medidas tomadas eran también precisas y reproducibles.

Tyndall et al. (1992) obtuvo conclusiones similares al estudiar los cambios posicionales del cóndilo en cráneos humanos desecados. Finalmente, Hildebolt et al. (1990) hizo un estudio en 5 cráneos desecados para validar la TC 3D sin marcajes metálicos. Observó que las técnicas de medición en el 3D eran superiores a las obtenidas de forma directa en los cortes del TC, aunque creía que se deberían mejorar para obtener un mayor grado de precisión.

Existe un estudio que ha comparado las medidas obtenidas por métodos de análisis cefalométrico (Fig. 113 y 114) para evaluar el crecimiento maxilar postquirúrgico en fetos ovinos que han sido operados in utero de defectos nasolabiales que simulan una FLP mediante las reconstrucciones del TC 3D y las medidas cefalométricas directas en los cráneos desecados de los fetos de la oveja (Papadopulos et al., 2005).

Landmarks	Definition
F	Spina nasalis caudalis
G	Hamulus of pterygoid process, <i>Operated side</i>
H	Hamulus of pterygoid process, <i>Non-operated side</i>
J	Foremost point of the processus muscularis of the bulla tympanica, <i>Operated side</i>
K	Foremost point of the processus muscularis of the bulla tympanica, <i>Non-operated side</i>
L	Incisura intercondylaris
M	Transition of os occipitale to condylus occipitalis, <i>Operated side</i>
N	Transition of os occipitale to condylus occipitalis, <i>Non-operated side</i>
O	Processus paracondylaris, <i>Operated side</i>
P	Processus paracondylaris, <i>Non-operated side</i>
Q	Arcus zygomaticus, <i>Operated side</i>
R	Processus lacrimalis caudalis, <i>Operated side</i>
S	Prominence of the bone at the upper edge of orbit, <i>Operated side</i>
T	Contact point between processus frontalis of os zygomaticum and processus zygomaticus of os frontale, <i>Operated side</i>
W	Arcus zygomaticus, <i>Non-operated side</i>
X	Processus lacrimalis caudalis, <i>Non-operated side</i>
Y	Prominence of the bone at the upper edge of orbit, <i>Non-operated side</i>
Z	Contact point between processus frontalis of os zygomaticum and processus zygomaticus of os frontale, <i>Non-operated side</i>
U	Meeting point of the cranial suture of os parietale with os frontale
V	Meeting point of the cranial sutures of both ossa parietalia

Tabla III. Los *landmarks* utilizados para la cefalometría directa y para el análisis TC 3D (tomado de Papadopulos et al., 2005).

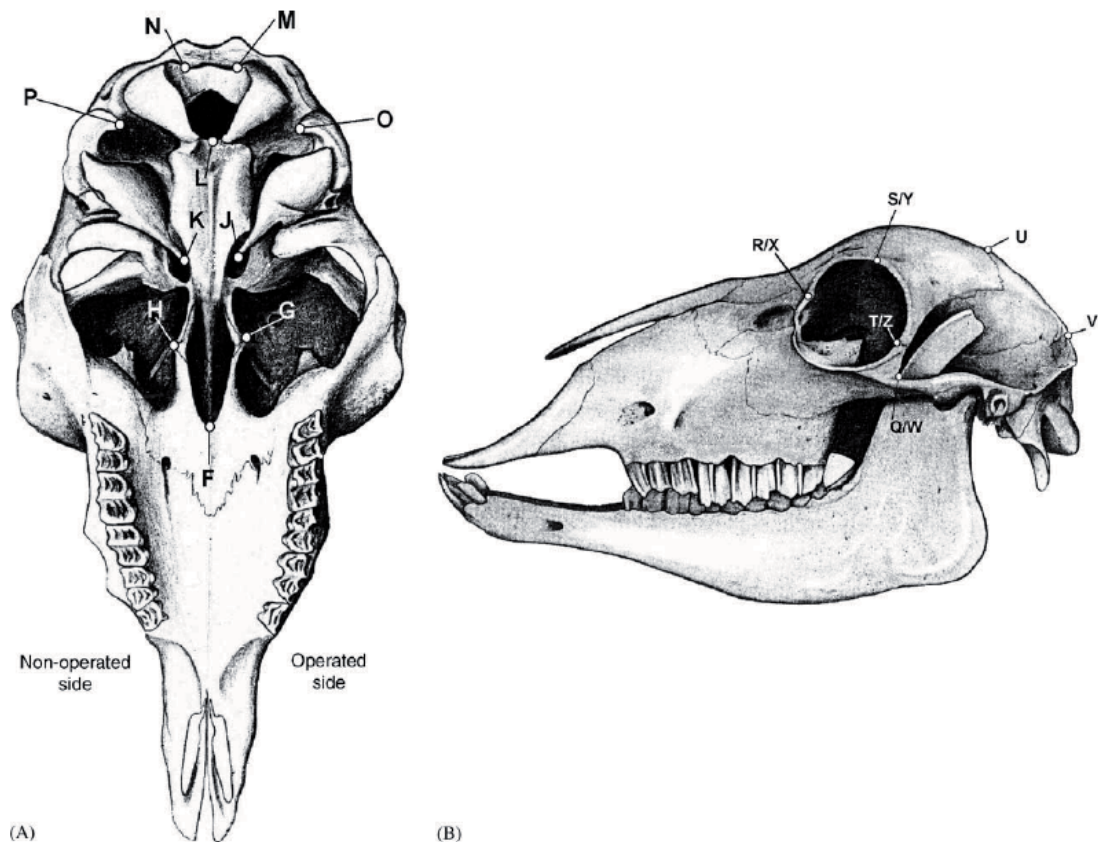


Fig. 114. Visión ventral (A) y lateral (B) de los cráneos ovinos con los *landmarks* utilizados en la cefalometría directa. Los puntos de referencia R, S, T and Q aparecen en el lado operado, mientras que los X, Y, Z and W están en el lado no-operado (tomado de Papadopulos et al., 2005).

Analizaron el posible error de método comparando las medidas obtenidas en 5 cráneos de fetos ovinos operados mediante reconstrucciones TC 3D y posteriormente con estudio cefalométrico directo sobre los cráneos desecados (Fig.115). Tomaron medidas de 56 distancias lineares, realizadas en 2 ocasiones separadas en el tiempo por un intervalo 2 semanas. La comparación reveló que sólo 5 variables fueron significativamente distintas. La evaluación del error del método mostró que 7 variables medidas por cefalometría directa y ninguna por análisis TC 3D diferían significativamente. Así, según este estudio, concluyeron que el análisis cefalométrico por TC 3D de los cráneos presenta menos errores y es un método tan adecuado y fiable como la cefalometría convencional.

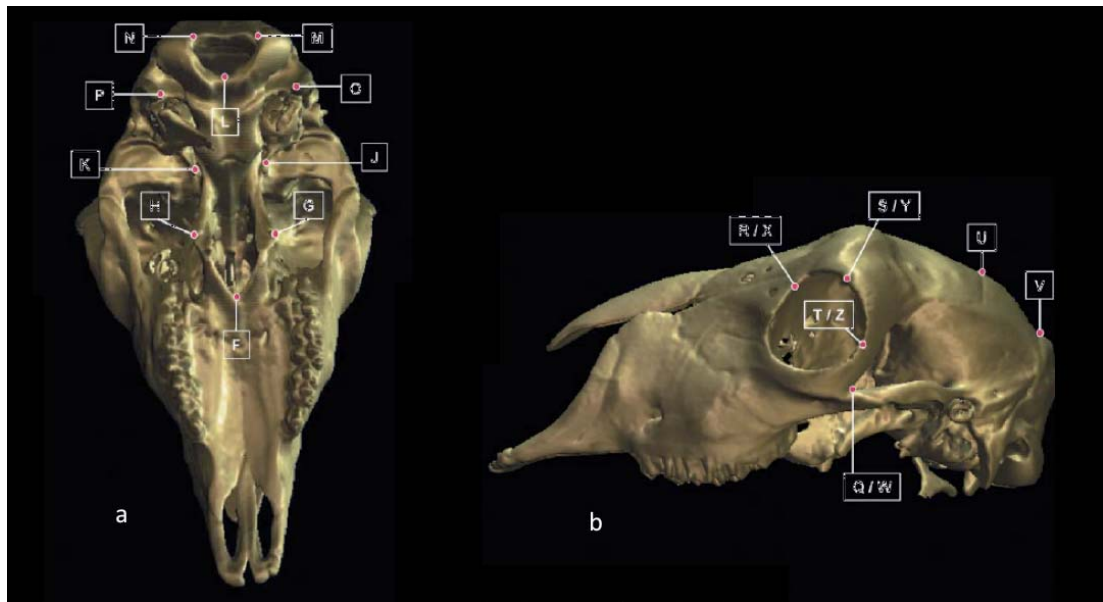


Fig.115 – Visión ventral (A) y lateral (B) de los cráneos ovinos con los *landmarks* utilizados en la cefalometría con TC 3D. Los puntos de referencia R, S, T and Q aparecen en el lado operado, mientras que los X, Y, Z and W están en el lado no-operado (de Papadopoulos et al., 2005).

El esqueleto craneal en mamíferos ha demostrado ser extremadamente plástico en su capacidad para adaptarse a las exigencias de las numerosas funciones que realiza. La forma craneal se ha ido modificando bajo las exigencias de especialización en el tipo de alimentación (Smith y Savage, 1959), la variación en el tamaño del cerebro (Radinsky, 1968), y la rotación de las órbitas para ampliar el campo visual o visión estereoscópica (Cartmill, 1970).

Esta plasticidad sugiere que la morfología craneal dentro de una especie está optimizada para cada una de las funciones que son relevantes para la especie. Ha aparecido el interés de zoólogos y antropólogos físicos en el análisis del diseño natural del cráneo en las distintas especies y en su anatomía comparada.

Los análisis se dividen en dos grandes ámbitos, de diseño funcional y estructural. La mayoría de los análisis de diseño funcional han investigado cómo el cráneo realiza una función determinada (Fig.116).

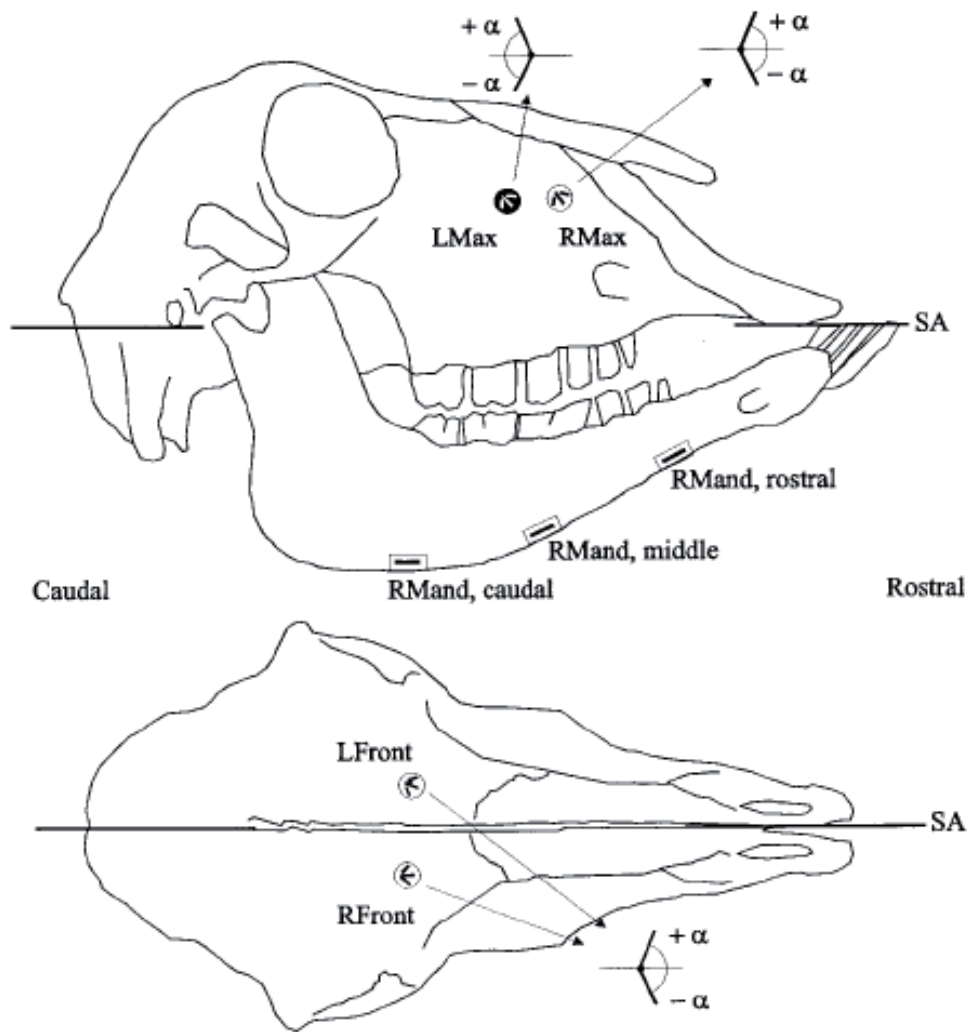


Fig. 116. Ubicaciones aproximadas de los medidores de tensión en el maxilar izquierdo y derecho (LMax y RMax, respectivamente) y los huesos frontales (LFront y RFront) y medidas de un solo elemento en las mandíbulas. Eje del cráneo (SA).  
(Tomado de Thomason et al., 2001)

Las principales conclusiones del estudio de los maxilares en la oveja son las siguientes:

1. La masticación unilateral ofrece resultados marcadamente diferentes en los detectores de tensión en el balance de los huesos del cráneo de oveja, como se ha demostrado previamente para los primates y en algunos huesos en el mini-pig (pero no los de los arcos cigomáticos).
2. El comportamiento mecánico del cráneo ovino parece comportarse como un tubo sólido con un complejo de huesos independientes.
3. La mandíbula ovina parece experimentar mayores presiones que los huesos de la cara, lo que indica que el cráneo está sobredimensionado en comparación con la mandíbula.

