

# Implicación de los betamiméticos en el aumento de la supervivencia tras procedimientos quirúrgicos en el feto del cordero común\*

M.G. Tellado<sup>1</sup>, R. Méndez<sup>1</sup>, I. Somoza<sup>1</sup>, J. Liras<sup>1</sup>, A. Sánchez<sup>1</sup>, J. García-Consuegra<sup>2</sup>, D. Vela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica. <sup>2</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Hospitalario «Juan Canalejo». La Coruña.

**RESUMEN: Introducción:** La cirugía fetal es actualmente una realidad terapéutica en algunos centros a nivel mundial. La investigación en este campo obliga a utilizar modelos animales experimentales. El problema principal de estos modelos es el control del trabajo de parto prematuro.

**Objetivos:** Encontrar un régimen tocolítico que minimice las pérdidas fetales tras procedimientos quirúrgicos en el feto de oveja común.

**Material y métodos:** Partiendo de dos grupos de ovejas gestantes elegidas mediante método aleatorio simple, a los 70 días de gestación son intervenidas, realizándose un mielomeningocele quirúrgico en el feto. Durante el postoperatorio se monitorizó los valores bioquímicos de urea y creatinina en líquido amniótico, mediante la realización de una amniocentesis semanal guiada con control ecográfico. El grupo A (n = 6) fue tratado preoperatoriamente con indometacina y postoperatoriamente con sulfato de magnésico, que se mantenía durante 24 horas. En el grupo B (n = 8) se utilizó diclofenaco preoperatorio asociado a ritodrina postoperatoria, mantenida hasta la finalización de la gestación. Resultados. En el grupo A encontramos una supervivencia del 50% (n = 3), siendo en el grupo B del 87% (n = 7). El peso comparado de los fetos en ambos grupos fue menor en los tratados con ritodrina, así como también fue menor la ganancia ponderal de las madres de dicho grupo. Encontramos un incremento en la frecuencia cardíaca materna y fetal en el grupo B. Los valores de urea y creatinina en líquido amniótico fueron mayores en el grupo B, aunque no de forma significativa.

**Conclusión:** El uso de ritodrina como agente tocolítico reduce las pérdidas fetales de forma significativa en el modelo de cirugía fetal basado en la oveja común. La ritodrina aumenta el gasto cardíaco materno y fetal ocasionando pérdidas de peso.

**PALABRAS CLAVE:** Cirugía fetal; Ritodrina; Trabajo de parto prematuro; Modelo animal.

**Correspondencia:** Dr. Manuel Gómez Tellado, Servicio de Cirugía Pediátrica. Complejo Hospitalario «Juan Canalejo». C/ Xubias de Arria, 86. 15006 La Coruña.

\*Proyecto realizado con la ayuda de la Xunta de Galicia. Beca XUGA PGIDT00PXI90102PR. Trabajo presentado como comunicación oral en el XL Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Sevilla 16-19 de mayo de 2001.

Recibido: Mayo 2001

Aceptado: Noviembre 2002

## INVOLVEMENT OF BETAMIMETICS AS INCREASE OF SURVIVAL DURING FETAL SURGERY IN SHEEP

**ABSTRACT: Introduction:** Fetal surgery is a therapeutic reality. Available only in a few centres worldwide. Experimental animal models are needed to continue research in this field. The target problema being the control of preterm labour.

**Objetives:** To find a tocolytic drug regimen in order to reduce fetal loss.

**Material and methods:** Pregnant sheep were divided randomly in two groups. At a gestation age of seventy days sheep were operated in order to create a myelomeningocele model in the fetus. Follow-up with weekly amniocentesis guided by ultrasound scan. Group A (n = 6) were treated pre and post-op with indomethacine and with magnesium sulphate during surgery and in the following 24 hours. Group B (n = 8) were treated with diclofenac pre-op, and post-op with ritodrine until the end of pregnancy.

**Results:** Group A we find a survival rate 50% (n = 3) being 87% (n = 7) in group B. Fetal weight being higher in group A. We find an increase heart rate and a weight loss in both the fetus and mother in group B. Urea and creatinine amniotic fluid levels were increase in group B. Conclusions. The use of ritodrine as a tocolytic agent reduces fetal loss significantly. Ritodrine increases fetal and mother cardiac output causing weight loss.

**KEY WORDS:** Fetal surgery; Ritodrine; Preterm labour; Animal model.

## INTRODUCCIÓN

El concepto del feto como paciente, con su patología propia y sujeto de la atención médica por sí mismo, no dentro del contexto de la mujer gestante, no surge hasta la segunda mitad del siglo XX con el comienzo del desarrollo de la ecografía. Este avance técnico nos permite la observación fetal y arrojar luz sobre sus trastornos y su tratamiento. El interés por el tratamiento del feto surge hace dos décadas y cirujanos y neonatólogos tratan de aplicar sus conocimientos sobre patología al estado fetal para planificar, junto a los obstetras, el posible tratamiento intrauterino<sup>(1)</sup>.

Actualmente este modelo terapéutico del feto como paciente, la mentalidad fetal, ya es una realidad en unos po-

cos centros a nivel mundial. El camino ha sido largo y la frustración más grande vino del lado del control del trabajo de parto desencadenado cada vez que se somete al útero y al feto a una situación de estrés. La importancia del control del trabajo de parto iguala al problema de la inmunosupresión de los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos<sup>(1)</sup>.

Como toda opción terapéutica en medicina, la cirugía fetal se sirve de modelos animales para la investigación de nuevas estrategias y la puesta a punto de técnicas y equipos quirúrgicos. En la mayoría de publicaciones el índice de supervivencia fetal en los distintos modelos, sin el empleo de tocólisis no alcanza el 50%<sup>(2-5)</sup>, siendo en los estudios que incluyen tocólisis postoperatoria muy variable, en función de las monitorizaciones y el estrés al que se somete al feto hasta el momento del parto, aunque siempre mayor que en el primer grupo<sup>(5-7)</sup>.

Los programas de investigación, especialmente en nuestro país, están supeditados a unos fondos en ocasiones escasos y limitados, que obligan a la optimización de los recursos disponibles; de ahí la importancia de conseguir un régimen de tocólisis que minimice las pérdidas fetales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Comenzamos la fase cero de puesta a punto de un modelo experimental de mielomeningocele quirúrgico en los fetos de la oveja común gestante. Nuestro objetivo inicial fue el análisis de la influencia de la inclusión de los betamiméticos en el protocolo de tocólisis para minimizar las pérdidas fetales en el modelo de mielomeningocele en fetos de oveja común.

Partimos de ovejas gestantes de variedad común. Se emplearon hembras jóvenes, primíparas o secundíparas, ya que a partir de la segunda gestación aumenta mucho la probabilidad de partos múltiples, lo cual añadiría un factor de confusión a la investigación. A los 70 días de gestación<sup>(8)</sup>, más/menos 5 días, procedíamos a realizar una histerotomía para acceder al feto y con una incisión a nivel de la columna lumbar (L1-L5) completábamos la extirpación de las apófisis espinosas de las vértebras lumbares. Se abre la duramadre y se deja expuesta la médula espinal. Se repone el líquido amniótico perdido con suero fisiológico y se realiza el cierre uterino.

En el grupo inicial, grupo A, se utilizó un protocolo tocolítico consistente en una dosis de indometacina (25 mg i.m.) preoperatoria y una infusión de nitroglicerina (1 mg/kg/min) y sulfato de magnesio (1 g/hora) durante la cirugía. En el postoperatorio se mantenía la infusión de sulfato de magnesio (1 g/hora) durante 24 horas.

En el grupo B se varió el protocolo preoperatorio cambiando la indometacina por diclofenaco sódico (1 mg/kg/i.m.), un fármaco del grupo de los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) que mantiene el mismo poder de inhibición de las prostaglandinas que la indometacina<sup>(9)</sup>, pero su manejo es más sencillo y fácil de conseguir en nuestro medio. Durante la ci-

rugía se mantiene la infusión de nitroglicerina, iniciándose además una infusión de ritodrina (0,2 mg/min). En el postoperatorio se mantiene la ritodrina en pauta decreciente, hasta una dosis de mantenimiento de 10 mg cada 24 horas hasta la finalización de la gestación.

En ambos grupos se realizó una amniocentesis semanal con extracción de líquido amniótico para la elaboración de un perfil bioquímico. Todos los animales recibieron el mismo protocolo de alimentación y estabulación, así como la misma pauta de sedación y anestesia.

## RESULTADOS

En el grupo A se consigue un índice de supervivencia fetal del 50% (n = 3), con una gestación media de 121 días (gestación normal: 145-155 días). Los fetos de este grupo presentaron un peso medio al nacimiento de 2,4 kg, en relación con su prematuridad, dentro de los valores normales calculados en las curvas estándar. Se monitorizó la frecuencia cardíaca diaria, mediante un Doppler, como medida de viabilidad fetal, observándose una frecuencia cardíaca fetal media de 183 latidos/minuto. Mediante amniocentesis semanales guiadas por ecografía, se extraía líquido amniótico para conseguir una curva de valores estándar. Entre los parámetros monitorizados se observaron los valores de urea y creatinina, obteniéndose un resultado medio de 42 mg/dL y 1,15 mg/dL, respectivamente. Se monitorizó el peso de la oveja como medida de bienestar materno, teniendo en cuenta la importancia de la ganancia ponderal en la oveja gestante, ya que la primera causa no infecciosa de aborto en las ovejas, la toxemia gravídica, se relaciona con un bajo ingreso calórico durante la gestación. El peso medio de este grupo fue de 7,8 kg, en relación a la ganancia media esperada según las curvas normales de peso de las ovejas gestantes.

En el grupo B, tratado mediante betamiméticos (ritodrina), se objetivó una supervivencia fetal del 87,5% (n = 7), con una gestación media de 125 días. El peso medio de los fetos vivos fue de 2,2 kg, catalogándose de bajo peso para su edad gestacional, según las curvas estándar. La frecuencia cardíaca fetal monitorizada fue de 199 latidos/minuto de media, superior a la del grupo A. Los valores de urea y creatinina en líquido amniótico fueron superiores a los del grupo A, con 67 y 2,22 mg/dL, respectivamente. La diferencia de peso materno fue de 4,3 kg, sin que se observase ningún caso de toxemia gravídica materna.

En ambos grupos el tiempo quirúrgico fue similar situándose en una media de 35 minutos.

## DISCUSIÓN

Uno de los principales handicaps de los modelos experimentales empleados en la investigación dentro de la ci-

rugía fetal es el rendimiento del modelo experimental, medido en porcentaje de fetos vivos o susceptibles de incluir en el proyecto de investigación. En la práctica habitual, la tendencia más moderna se muestra en la utilización sistemática de terapia tocolítica en los animales gestantes sometidos a procedimientos de cirugía fetal. En el modelo ovino se considera que el útero juega un papel restringido en el desencadenamiento del trabajo de parto, por lo que se suele continuar la tocolisis más allá de las 24 horas post-cirugía. En nuestro grupo inicial, grupo A, utilizábamos esta pauta, manteniendo la tocolisis con sulfato de magnesio durante 24 horas. Este fármaco obliga a una monitorización rigurosa de los valores sanguíneos de  $Mg^{+2}$  y  $Ca^{+2}$ , por la facilidad de desencadenar intoxicaciones con hipocalcemias que ocasionan cuadros convulsivos. Además, dado el volumen necesario de fármaco, obligaba al mantenimiento de una línea endovenosa en el animal de experimentación. Con este protocolo obteníamos una supervivencia fetal del 50% (n=3), similar a las series publicadas con modelos animales con idéntica terapia.

En el grupo B se introduce la ritodrina, un fármaco agonista beta con mayor acción sobre los receptores beta<sup>(2)</sup>, sobre todo a los situados a nivel uterino, siendo su principal efecto el miorrelejante<sup>(10)</sup>. Sin embargo, la utilización de la ritodrina ocasiona efectos secundarios importantes, expresados en forma de taquicardia materna y fetal. En este grupo, aunque se consiguen gestaciones ligeramente superiores y una supervivencia fetal cercana al 90% (n = 7), los fetos son de menor peso (diferencia significativa, «t» de Student, p < 0,05) con una frecuencia cardíaca superior, mantenida a lo largo de la gestación («t» de Student, p < 0,001). Probablemente, la pérdida de peso materna y fetal esté relacionada con el aumento sostenido del gasto cardíaco. Esta hipótesis queda refrendada por el aumento, no significativo, de los valores de urea y creatinina en líquido amniótico, expresión de un mayor flujo sanguíneo renal. Este aumento de las sustancias de filtrado renal podrían significar un aumento del daño fetal en aquellos fetos con vísceras expuestas, según parecen apuntar los últimos trabajos de investigación que atribuyen al líquido amniótico un papel fundamental en las lesiones de patologías como el mielomeningocele o la gastrosquisis<sup>(2,6,8,11)</sup>.

## CONCLUSIONES

Encontramos un aumento significativo de la supervivencia fetal (p < 0,001, prueba de X<sup>2</sup>) para el grupo tratado con ritodrina (grupo B). Igualmente en el mismo grupo observamos un aumento significativo de la frecuencia cardíaca fetal («t» de Student con p < 0,001) y una disminución del peso fetal esperado para la edad gestacional en el momento del parto («t» de Student con p < 0,05). Los valores medios de urea y creatinina obtenidos en ambos gru-

pos difieren poco, aunque en el grupo B son sensiblemente superiores.

Por otro lado, observamos un aumento del tiempo de gestación en el grupo tratado con ritodrina como tocolítico, aunque esta diferencia no es significativa.

La falta de ganancia en el peso de las ovejas en el grupo tratado con ritodrina no fue causa de aparición de toxemia gravídica, por lo que no perjudicó la supervivencia fetal. A pesar de las posibles complicaciones, según nuestros resultados podemos concluir que el empleo sistemático de betamiméticos (ritodrina) en el modelo de cirugía fetal en fetos de oveja común mejora el porcentaje de supervivencias fetales de forma significativa (prueba de X<sup>2</sup>, p < 0,001), sin que las posibles complicaciones del empleo prolongado del fármaco influyan el modelo experimental, por lo que creemos debe emplearse para mejorar el rendimiento de este tipo de modelos experimentales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Harrison M, Adzick S, Holzgreve W. The unborn patient, the art and science of fetal therapy. *Ed Saunders* 1990;2:11-18.
- Albert A, Julia A, Morales L, Díaz F, Peña MT. Un modelo experimental para la valoración del efecto del líquido amniótico. *Cir Ped* 1991;4:130-133.
- Calvano C, Reddy P, Morán M, Boyle K, Housley H, Jennings R, Harrison M, Mandell J. Initial studies of holmium: YAG laser creation of spinal defects in fetal rabbits: model for urologic effects of myelomeningocele. *J Endourol* 1998;12:199-203.
- Matsell D, Bennett T, Bocking A. Characterization of fetal ovine renal dysplasia after mid-gestation urethral obstruction. *Clin Invest Med* 1996;19:444-452.
- Harrison M, Anderson J, Rosen M, Ross N, Hendrickx A. Fetal surgery in the primate. I. Anesthetic, surgical, and tocolytic management to maximize fetal-neonatal survival. *J Ped Surg* 1982;17:115-122.
- Correia-Pinto J, Tavares M, Baptista M, Estevao-Costa J, Flake A, Leite-Moreira F. A new fetal rat model of gastroschisis: development and early characterization. *J Ped Surg* 2001;36:213-216.
- Nakayama D, Harrison M, Seron-Ferre M, Villa R. Fetal surgery in the primate. II. Uterine electromyographic response to operative procedures and pharmacologic agents. *J Ped Surg* 1984;19:333-339.
- Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins G, Yingling C, McBiles K, Harrison M, Adzick S. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med* 1995;1:342-347.
- Martindale. *The Extra Pharmacopoeia*. Ed Franklin, 32ª ed. 1999; 896-898.
- McEvoy GK y cols. *ASHF Drug Information 2000*. Ed Paperback, 2000;1213-1216.
- Sapin E, Mahieu D, Borgnon J, Douvier S, Carricaburu E, Sagot P. Transabdominal amnio-infusion to avoid fetal demise and intestinal damage in fetuses with gastroschisis and severe oligohydramnios. *J Ped* 2000;35:598-600.