

AVANCES EN CIRUGÍA NEONATAL

Parte II

- Cirugía Prenatal en el Mielomeningocele.
- Táctica Quirúrgica actual en la Enfermedad de Hirschsprung
- Nuevas Herramientas en la Cirugía “ Mini-invasiva”

Cirugia Prenatal en el Mielomeningocele

El mielomeningocele (MMC) ocurre en 1 cada 1000 nacidos vivos. Es una falla en el cierre tanto del tubo neural embrionario, como de las vértebras y tejidos paravertebrales. La médula espinal fetal queda expuesta en la cavidad amniótica.

La causa es desconocida, aunque se ha avanzado en la investigación genética y en la patofisiología de micronutrientes que influyen, como el ácido fólico. En los países que se utiliza la suplementación con ácido fólico en las embarazadas, la incidencia es de 1 en 3.000 neonatos (1).

La morbilidad del MMC es enorme y afecta permanentemente la calidad de vida del paciente. El 85% de los casos tiene hidrocefalia y un mayor o menor déficit neurogénico, sensorial y motor, en los miembros inferiores y el periné. La función esfinteriana urinaria y rectoanal está afectada, así como la motilidad vesical e intestinal. Los pacientes tienen además déficits cognitivos de grado variable.

Aún con toda la asistencia multidisciplinaria accesible en países desarrollados, el 14% de los niños con MMC fallece antes de los 5 años y los pacientes insumen enormes gastos asistenciales (1). En este texto se asume que el lector conoce la constelación de patologías que afecta a los niños con MMC.

La cirugía neonatal del MMC, no ha tenido avances significativos en los últimos 40 años.

En los años ´90 se postuló que la acción físico-química del líquido amniótico, es lo que daña el tejido nervioso expuesto, además ocurriría un trauma directo dentro del útero y en el canal del parto. (2) (3).

Hay un cuerpo importante de evidencias, experimentales y clínicas, que afirman que el daño medular en el MMC, tiene 2 instancias: la primera cuando se produce el defecto del cierre de la placa neural y la segunda por la destrucción

neuronal en el entorno amniótico, especialmente durante el tercer trimestre de la gestación (“second hit” ó “segundo impacto”) (1) (4) (5). Este segundo impacto tendría mayores consecuencias neurológicas que el primero (3).

En los años ´90, en modelos experimentales de MMC provocado en corderos, se demostró que la cobertura in-útero del tejido medular, disminuye el daño del “segundo impacto” (5) (4). Fig.1



Fig.1: A) Creación del defecto de MMC en un cordero de 70 días de gestación; B) Simil-MMC completado. (Proyecto de Cirugía Experimental Fetal, Hospital Italiano, Buenos Aires (2001))

La experiencia con los primeros fetos humanos operados prenatalmente por MMC, fue publicada también en los años ´90 (6).

En esos años se intentó el tratamiento mini-invasivo fetoscópico, que fue luego abandonado por sus desventajas comparativas con la cirugía fetal “abierta”, que hoy es la mejor opción (1) (3) (7) (8) (9) (10) .

En 2011 se publicaron las conclusiones de un estudio prospectivo y randomizado, realizado entre 2003 y 2010, en 3 centros de medicina fetal de los EEUU (el Hospital de Niños de Philadelphia, la Universidad de Vanderbilt y el Centro de Medicina Fetal de la UCSF, California). El desarrollo del estudio y el procesamiento de los datos, fue fiscalizado por 2 centros independientes.

El estudio se llamó MOMS (siglas en inglés de: **M**anagement **O**f **M**yelomeningocele **S**tudy). Todos los restantes centros del EEUU en condiciones de realizar cirugía fetal, se comprometieron voluntariamente a no ofrecerla a ningún paciente con MMC, mientras durara el MOMS en los 3 centros de referencia (11).

Se planeó comparar los resultados de la cirugía clásica postnatal con la cirugía fetal abierta del MMC. Los criterios de inclusión en el MOMS, exigían que el MMC fuera la única malformación, en un feto único sin cromosopatía. La madre debía ser sana y mayor de 18 años, sin antecedentes de partos prematuros o de isoimmunización Rh. Los pacientes debían consentir la randomización entre cirugía pre o postnatal (1) (4) (11).

Todos los fetos fueron estudiados con Resonancia Magnética ultra-rápida, para determinar si tenían la malformación de Arnold Chiari II, que también fue un criterio necesario para la inclusión en el MOMS (Fig. 2)

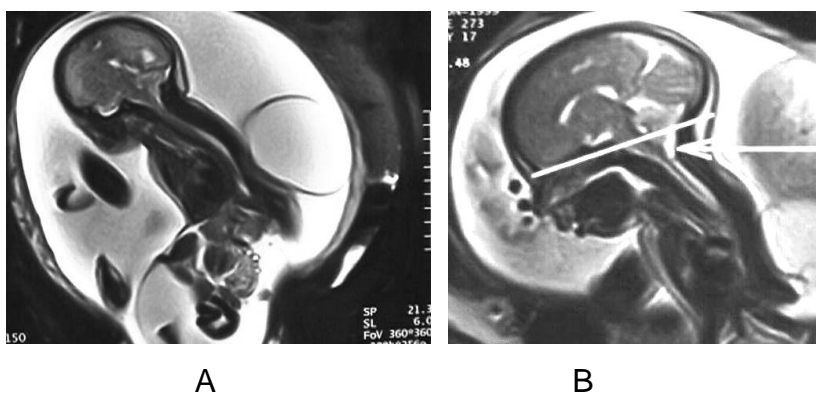


Fig.2: Resonancia Nuclear Magnética ultrarápida HASTE®. A) se determina la anatomía del defecto; B) se estudia la malformación de A. Chiari II

Se determinaba así la altura del MMC en el raquis, la presencia de siringomielia y las características anatómicas de la raquisquisis. En los fetos con mielocquisis sin saco meníngeo, se podía anticipar la utilización para el cierre quirúrgico, de una plancha de dermis humana acelular (Alloderm®). Fueron excluidos del MOMS, los fetos con mielocistocele, lipomeningocele o mielocelo, en los que la placa medular estaba cubierta y aislada del líquido amniótico. En estos casos, el dosaje sérico de alfa feto-proteína en la madre, fue siempre ser normal. Tampoco fueron incluidos los fetos con xifosis severa (> de 30 grados), por las dificultades conocidas en el cierre vertebral posterior (1) (12).

Se utilizó la ecografía prenatal, para valorar la motilidad de los miembros inferiores, sabiendo que ésta se deteriora en el curso de la gestación, como parte de la “historia natural” del MMC (“segundo impacto”) (1).

El MOMS reunió 183 fetos hasta el año 2010, cuando se interrumpió el reclutamiento planificado de 200 pacientes. La superioridad demostrada de la ci-

rugía fetal, comparada con la cirugía post-natal, hacía inconveniente la inclusión de más casos randomizados.

El MOMS demostró que es posible realizar la cirugía fetal abierta entre la 19ª y 26ª semana de gestación, con riesgos materno-fetales aceptables y con beneficios comprobables para el neonato (1) (3) (10) (11)

La cirugía fetal con el útero abierto, tiene aspectos particulares: 1) debe ser realizada por un equipo multidisciplinario entrenado, para proteger el feto, la madre y su fertilidad futura; 2) aunque el cierre del MMC en el feto, es esencialmente similar al utilizado en el neonato, el menor tamaño del campo quirúrgico y la delicadeza de los tejidos fetales, obligan al cirujano a una técnica quirúrgica más depurada y precisa, para disecar los planos tisulares y lograr el cierre. Hay aspectos técnicos específicos para evitar los quistes de inclusión dermoide y el anclaje medular postoperatorio, que son complicaciones que surgieron del MOMS (1) (12) ; 3) la cirugía debe ser hecha rápidamente ya que a mayor tiempo de exposición fetal fuera del útero, hubo mayores complicaciones postoperatorias fetales y maternas (1)

Se evaluaron los resultados en los 158 niños operados prenatalmente, seguidos hasta 30 meses postoperatorios. Sintéticamente los beneficios encontrados fueron: 1) menor necesidad de derivación ventrículo-peritoneal (DVP), para tratar la hidrocefalia secundaria (40% vs 82% respectivamente, $p: 0,001$). Esto es un avance, ya que el 46% de los niños con DVP por MMC en general, presentan una disfunción valvular dentro del primer año de vida (1) ; 2) menor herniación y descenso del vermis cerebeloso a través del foramen magno (malformación de Arnold Chiari II) (Fig. 2 B) . Esta malformación produce una disfunción cerebelosa, tiene riesgo de compresión del tronco cerebral con muerte por falla del centro respiratorio y además, afecta los pares craneales IX y X. En el grupo de cirugía fetal se revirtió la hernia cerebelosa en el 36% de los fetos operados, contra sólo el 4% de reversión, en el grupo operado luego del nacimiento ($p < 0,001$); 3) mejor función neuromotora para la deambulación a los 30 meses de la cirugía prenatal. El 42% de los niños operados prenatalmente caminaba en forma independiente, contra el 21% de los operados postnatalmente ($p: 0.01$). (1) (3) (11) (12); 4) menor incidencia de "médula anclada" ("Tethered cord"). Esta complicación se produce con el

crecimiento del raquis y se manifiesta por una disfunción neurogénica caudal progresiva (1).

El MOMS también mostró que la cirugía fetal tuvo en la madre, mayor incidencia de: 1) ruptura prematura de membranas (46% vs 8%, $p < 0.001$); 2) oligoamnios (21% vs 4% , $p < 0,001$) ; 3) parto prematuro (79% vs 15% , $p < 0,001$). Cada una de estas complicaciones, estuvo en relación directa con el tiempo operatorio. De allí surgió la recomendación de disminuir el tiempo de exposición fetal, al mínimo posible (11).

La experiencia del MOMS y la desarrollada en los años posteriores, indica que el tratamiento fetal por cirugía abierta, es hoy la terapéutica de elección en los niños con MMC que cumplan los criterios de selección ya referidos (10) (13)

La cirugía fetal no significa la cura del MMC, ni mucho menos.

Los pacientes persisten con algún grado de déficit neurogénico y el procedimiento no está exento de riesgos. Sin embargo, actualmente es la mejor opción en fetos seleccionados, si es realizada en centros especializados (5) (14). En los países no-desarrollados, ante un feto con MMC con criterios de tratamiento prenatal, se planteará la conveniencia de informar sobre mejores alternativas terapéuticas existentes en los pocos centros donde se realiza la cirugía fetal abierta, que aún está siendo evaluada. Sería ideal que cada país tuviera 1 o 2 centros de referencia, en condiciones de realizar el tratamiento prenatal del MMC, en fetos seleccionados.

En nuestra región, ya hay series de pacientes operados prenatalmente por MMC, que están siendo evaluados. El grupo de la Universidad Federal de San Pablo y la Maternidad y Hospital Santa Joanna de San Pablo, Brasil, comunica en 2015, 51 casos operados desde 2011 (15). Se realizó cirugía fetal abierta a una edad gestacional promedio de 25,6 semanas (rango de 23 a 27 semanas). La incidencia de ruptura prematura de membranas fue de sólo 15,7% (en MOMS se comunica un 46%) (11) y en 7 de los 51 pacientes (13,7%), ocurrió una dehiscencia de la incisión uterina. La edad promedio al nacimiento fue de 33 semanas (rango de 26 a 38 semanas). La necesidad de DVP en los niños operados, fue llamativamente baja (3/51 pacientes (5,8%)) en tanto que en el MOMS fue de 40% (11) (15). El 93,7% de los pacientes presentan vejiga neurogénica con altas presiones en la urodinamia, disfunción esfinteriana vesical e incontinencia urinaria. Estos resultados, desalentadores respecto de

lograr una mejor función del tracto urinario bajo con la cirugía prenatal del MMC, son similares a los comunicados por los grupos de Vanderbilt University y de Boston (15).

En cuanto a la cirugía fetoscópica del MMC. Ya referimos que fue intentada en los años '90 y demostró ser técnicamente muy problemática, con resultados peores a los esperados.

La visualización en el entorno amniótico es difícil en las condiciones instrumentales actuales. La sutura de las meninges y de los tejidos paravertebrales, necesaria para el cierre del MMC, debe ser hermética y esto es muy difícil de lograr por fetoscopia. La utilización de varios trocares transuterinos, provocó en muchos casos, el desprendimiento de membranas y el parto prematuro antes de la 30ª semana (12). Además, la cirugía fetoscópica tuvo mayor incidencia de corioamnionitis, muerte fetal intra y postoperatoria y falla en la corrección de la hernia cerebelosa (1).

Sin embargo, en algunos centros europeos se continúa hoy intentando el camino mini-invasivo por fetoscopia (16).

En el futuro

Las investigaciones actuales, se focalizan en aumentar el conocimiento de la patofisiología del MMC, en disminuir el riesgo materno en el tratamiento prenatal y en desarrollar métodos alternativos de cobertura más precoz del MMC in útero (1) (14).

Para disminuir el riesgo materno, la ruptura de membranas y el parto prematuro (79% en el MOMS), deberán desarrollarse técnicas mini-invasivas fetoscópicas utilizando un solo trocar de 2mm ("single port") o con 2 trocares de < de 2mm o bien técnicas percutáneas con guía ecográfica. Con estos accesos al feto, aún es problemático disecar, movilizar y suturar en breve tiempo los tejidos para el cierre del defecto. El avance tecnológico en el instrumental contribuirá también a acceder al feto con mejores condiciones de visión y maniobrabilidad operatoria. Se buscan otras formas de cobertura del MMC, a las que nos referiremos más adelante.

Lo ideal sería tratar el MMC en la 15ª semana de gestación, apenas se tiene el diagnóstico. Esto tendría varias ventajas: 1) menor daño neurológico por acortar el tiempo del "segundo impacto"; 2) en la semana 15ª-16ª, el defecto del

MMC es de pocos milímetros de extensión y podría ser más fácilmente cubierto por métodos no-quirúrgicos; 3) luego de una cobertura precoz, habría más tiempo de regeneración del tejido neuronal ya afectado.

La disección quirúrgica en la 15ª semana de gestación es muy difícil. El gran contenido de agua de los tejidos fetales, los hace gelatinosos y friables (14). Por esto la morbilidad de la disección quirúrgica, sería previsiblemente mayor en la 15ª que en la semana 20ª, que es la edad fetal en la que hoy se realiza la cirugía abierta (12) (13). Los métodos de cobertura alternativos, podrían ser aplicados alrededor de la semana 15ª de gestación.

Es un gran desafío desarrollar por ingeniería tisular, un tejido biocompatible, impermeable a los fluidos, aplicable en forma mini-invasiva sobre la superficie del defecto fetal, para aislar completamente la placa medular y evitar el daño amniótico. La cobertura debería además, acompañar el crecimiento fetal, permitir la circulación del líquido cefalorraquídeo para evitar la dilatación ventricular y la malformación de A. Chiari II y no producir un anclaje medular posterior por adherencias.

La ingeniería tisular está avanzando y se aplica en muchas patologías. Podría dar algunas respuestas para el tratamiento prenatal del MMC.

El concepto de la ingeniería tisular se basa en utilizar un andamiaje inerte que sirve de sustrato tridimensional ("scaffold"), para que las células sembradas (exógenas o endógenas) y adecuadamente nutridas, se ordenen formando un tejido biocompatible, que luego pueda ser incorporado y vascularizado por los tejidos vecinos. Se utilizan distintos tipos de andamiaje, naturales o sintéticos como una matriz extracelular a las células implantadas (14) (17)

Para el cierre prenatal del MMC, parecen apropiadas para la ingeniería tisular, la población de células amnióticas cosechadas por amniocentesis y luego expandidas por cultivo in vitro. El resultado sería como un injerto autólogo de células pluripotentes ("stem cells"), estimuladas por factores de crecimiento incorporados el andamiaje de sostén. Un andamiaje de gelatina-hidrogel, que libera factores de crecimiento de fibroblastos (bFGF), demostró ser efectivo en modelos animales de cirugía fetal abierta. Las planchas de gelatina fueron adheridas con cianoacrilato al defecto creado como MMC experimental. Se logró la cobertura del defecto, por invasión del andamiaje con fibroblastos,

neovascularización y reepitelización, logrando una preservación parcial del tejido neural (14).

Sin embargo, aplicar este procedimiento en cirugía fetoscópica, enfrenta varios inconvenientes: 1) no hay un adhesivo efectivo para estabilizar la plancha de gelatina en el medio líquido uterino. Aunque se lograra fijarla, la plancha se desprendería por el crecimiento exponencial del feto y el rápido recambio epidérmico que tiene; 2) la visualización fetoscópica no es buena aún y la insuflación con CO₂ en la cavidad amniótica, para crear una cámara gaseosa que permita la visión nítida, como en la laparoscopia habitual, no ha demostrado aún ser inocua (14) (18).

Si para ver y maniobrar dentro del amnios, se utilizaran varios accesos transmurales al útero, se repetiría la mala experiencia fetoscópica ya referida de los años '90, cuando se intentó el tratamiento fetoscópico del MMC.

En las investigaciones en curso, se intenta lograr la cobertura experimental del MMC, idealmente en una etapa precoz de la gestación, equivalente a la 15^a ó 18^a semana de gestación en el humano. Se espera alcanzar la tecnología que permita la inyección o introducción percutánea, con guía ecográfica o fetoscópica, de un andamiaje en gel biocompatible, basado en los principios de la ingeniería tisular y poder estabilizarlo en forma segura e impermeable sobre el defecto del raquis fetal. El andamiaje podría contener factores de crecimiento que estimulen a las células pluripotenciales locales a formar una cobertura impermeable, que no se adhiera al tejido medular. Este objetivo es factible con el actual desarrollo tecnológico experimental (14).

Sólo después, se justificaría un estudio clínico en humanos, que reemplace el actual enfoque de cirugía abierta fetal después de la semana 20^a, en pacientes seleccionados (14). Sería entonces un estudio MOMS 2, para el tratamiento más precoz y mini-invasivo del MMC.

Otra línea terapéutica que merece una experimentación extensa, es la inyección transamniótica de un concentrado de células mesenquimáticas pluripotenciales obtenidas de líquido amniótico, que realicen la cobertura dérmica del MMC. En ratas, se han obtenido algunos resultados alentadores (TRASCET, siglas en inglés de : **Trans-amniotic stem cell Therapy**) (19).

El MMC es la única patología fetal “no letal”, en la que se acepta la cirugía fetal. Lo justifican las devastadoras consecuencias que sufren los niños nacidos con ésta malformación y sus familias.

En años venideros asistiremos a los avances, actualmente en curso en varios centros especializados, que buscan mitigar su gran morbilidad, buscando quizá la prevención o el tratamiento mini-invasivo precoz del feto con MMC.

Táctica Quirúrgica actual en la Enfermedad de Hirschsprung Descenso Colónico Endoanal Neonatal en un tiempo

Se asume que el lector conoce la Enfermedad de Hirschsprung (EH), una frecuente causa oclusión intestinal baja y de enterocolitis severa en el neonato. El 90% de los niños con EH, tienen síntomas desde recién nacidos y sólo el 10% tienen una presentación tardía, fuera del período neonatal, con constipación severa y desarrollo de un megacolon. El diagnóstico neonatal es prioritario para el manejo adecuado de estos pacientes (20).

El diagnóstico se basa en 3 pilares: la clínica, la radiología y la histología. Fig , 3, 4 y 5



Fig.3 Neonato de 2 días de vida, falta de eliminación de meconio, distensión abdominal y vómitos biliosos.

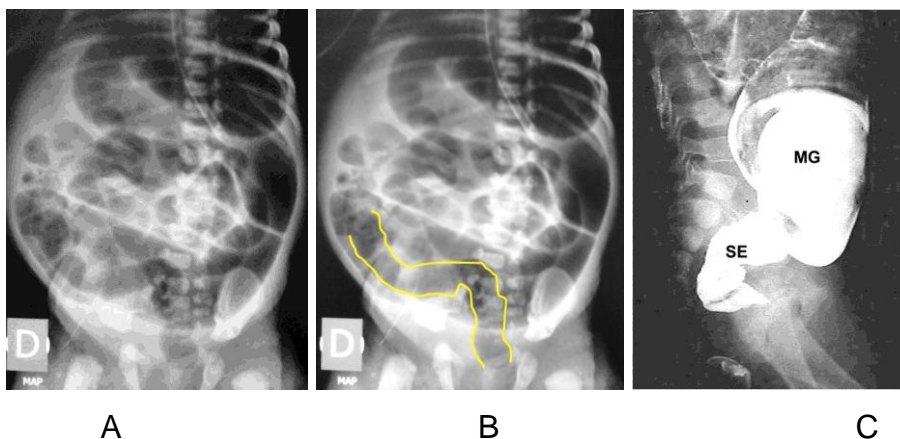


Fig.4 A) Radiografía simple de abdomen en decúbito. Distensión intestinal generalizada por oclusión intestinal baja, B) obsérvese el segmento estrecho demarcado en la radiografía simple (A), C) Colon con contraste iodado isosmolar, a baja presión, visto en perfil. Muestra el segmento estrecho (SE) en

el rectosigma aganglionar, seguido por el segmento intermedio y el megacolon proximal (MG).

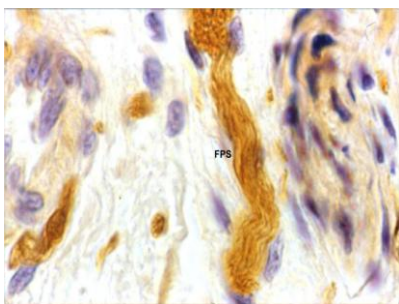


Fig.5. Histología característica de la EH, imprescindible para el diagnóstico. Biopsia por succión, tomando 3-4 tomas desde 1 cm por encima de la línea pectínea. Ausencia de células ganglionares en el plexo submucoso e hipertrofia de las fibras presinápticas parasimpáticas (FPS). En este caso teñidas con inmunohistoquímica para acetilcolinesterasa.

El diagnóstico histológico enfrenta dificultades. No es fácil para los patólogos adquirir experiencia en la EH, salvo aquellos que trabajan en centros de derivación y que manejan un buen número de casos. En los países no-desarrollados, la carencia de un informe histopatológico confiable, fuera de los centros de referencia, es una limitante muy frecuente.

Además de la clásica tinción de Hematoxilina & Eosina, los métodos inmunohistoquímicos, eran hasta ahora técnicamente complejos. Hoy existen kits de diagnóstico inmunohistoquímico y enzimático específicos para la EH (Hirschsprung's Disease diagnostic Kit ®, Bio-Optica, Milan, Italy, website: www.bio-optica.it). Los componentes liofilizados son de fácil conservación a temperatura ambiente y de simple manejo en el laboratorio. Permiten tinciones para Acetil colinesterasa en las fibras parasimpáticas (hipertróficas en la EH) (sensibilidad de 93% y especificidad de 98%), y tinciones del cuerpo de las células ganglionares (ausentes en la EH). Este kit incluye reactivos para Lactato Dehidrogenasa (LDH), Alfa naftilestearasa (ANE), Succinic dehidrogenase (SDH) y NADPH diaforasa. La tinciones para ANE y NADPH-d son rápidas y pueden usarse en la determinación intraoperatoria de la longitud del segmento aganglionar. Es esperable que esto facilite el diagnóstico histológico de la EH, que es la base para las decisiones tácticas (20).

Una revisión de la EH puede encontrarse en la web (21). Haremos un breve reseña histórica y nos referiremos a la táctica quirúrgica actual en la EH.

No haremos mención de otras patologías que se engloban en el término de enfermedades “pseudo-Hirschsprung´s”, como son la Hipoganglioneosis, la Displasia Neuronal Intestinal, la carencia de células marcapasos de Cajal y otras entidades descritas, para explicar la constipación crónica en niños que no cumplen los criterios diagnósticos de la EH, ya que no existe aún un acuerdo uniforme sobre ellas.

Reseña Histórica: Swenson estableció en 1948, la base de la cirugía de la EH, que consiste en la extirpación del segmento estrecho aganglionar y el descenso abdomino-perineal del segmento proximal colónico con inervación normal (22). Hasta los años ´80, la cirugía se hacía en tres etapas: 1ª) colostomía en el área ganglionar y espera hasta el año de edad; 2ª) extirpación del segmento aganglionar por disección endopelviana y el descenso del colon ganglionar por vía abdomino-perineal; 3ª) cierre de la colostomía, varios meses después.

Hasta los años ´80, se habían descrito tres rutas para el descenso colónico: la de Swenson por vía endopelviana extramuscular rectal, la de Duhamel a través del espacio retro-rectal (23), y la de Soave por el espacio submucoso rectal, accediendo desde el abdomen (24).

Durante décadas, se publicaron innumerables modificaciones técnicas y series de pacientes, comparando los resultados (25)(26) .

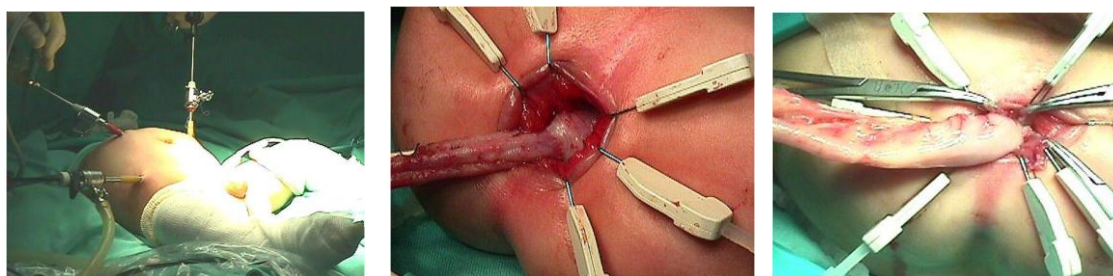
En los años ´90, se fue abandonando la táctica en 3 tiempos y se inició el descenso colónico en un tiempo, en neonatos y sin la protección de la colostomía (27)(28). La corrección precoz buscaba mejores resultados funcionales.

Hacia fines de los años ´90, Georgeson realizó la movilización del colon y el descenso abdominoperineal por videolaparoscopia, combinada con un abordaje perineal endoanal (29)(30)(31).

La magnificación videolaparoscópica facilita la disección necesaria para movilizar el colon a descender y la vía endoanal, evita la disección peri-rectal pelviana y las lesiones en la inervación del cuello vesical y en la vía seminal en el varón. Una videolaparoscopia por EH puede verse en la web (31)

En 1998, De la Torre, propuso para la frecuente de aganglionosis rectosigmoidea, la vía endoanal como acceso exclusivo (33)(34)(35) En los siguientes años, la vía endoanal, se popularizó en todo el mundo (36)(37)(38)(39)(40) (41)(42)(43)(44)(45).

El abordaje transanal, con o sin videolaparoscopia complementaria, culmina el proceso de profundos cambios tácticos en la cirugía de la EH (35)(46). Fig 6 y 7

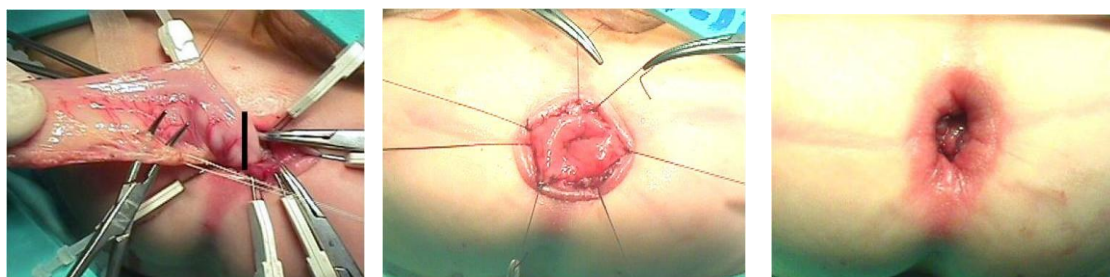


A

B

C

Fig.6: A) Videolaparoscopia para biopsias por congelación y movilización colónica (32); B)disección submucosa endoanal a 1,5 cm de la línea pectínea. El colon aganglionar (mucosa y submucosa) desciende al ano por dentro del manguito rectal sero-muscular; C)el manguito seromuscular es abierto y colon ganglionar desciende al ano, hasta el nivel de la biopsia "normal" previamente realizada por videolaparoscopia.



D

E

F

Fig.7: D) el manguito seromuscular es seccionado en su cara posterior, se ligan vasos sigmoideos adicionales y se secciona el colon ganglionar (línea negra); E) anastomosis colo-anal manual a 1,5 cm de la línea pectínea; F) el canal anal se invierte a su posición normal (32)(35).

Algunos, han propuesto un abordaje transanal tipo Swenson, con disección extramural rectal y no en el plano submucoso (47)(48)(49). Su discusión es puramente técnica y excede el objetivo de este texto.

Táctica Actual en el neonato con EH

En los prematuros, el diagnóstico de EH es en general más tardío, porque presentan frecuentemente distensión abdominal e hipomotilidad intestinal (26).

Con el diagnóstico histológico de EH y la estimación radiológica de la longitud de la aganglionosis, se indican irrigaciones colónicas con solución fisiológica, por una sonda rectal suficientemente introducida, que supere el segmento estrecho. El abdomen puede mantenerse sin distensión en los pacientes con aganglionosis rectosigmoidea, que es la forma más frecuente. Los padres pueden entrenarse y continuar las irrigaciones cada 8-12 hs y hacerlo en su domicilio, si la corrección quirúrgica se pospone hasta los 1 a 3 meses de edad (46).

En algunos pacientes con un segmento colónico aganglionar muy largo, que supera el ángulo esplénico del colon o en aquellos con aganglionosis que afecta todo el colon, las irrigaciones son inefectivas. En estos casos se debe decidir entre una ostomía proximal al segmento aganglionar, confirmado por biopsias intraoperatorias por congelación o bien, realizar el descenso colónico abdomino-perineal sin demora.

Los niños con segmento aganglionar largo, que llega o supera el ángulo esplénico, tienen mayor riesgo de presentar enterocolitis severa, con perforación intestinal y sepsis. Una colostomía proximal al segmento aganglionar es inevitable en estos casos. Más detalles del manejo inicial, pueden leerse en el texto ampliado (21)(35)(46).

Si se ha optado por realizar irrigaciones colónicas, se pospone la corrección quirúrgica hasta los 1 a 3 meses de edad. Se prepara el intestino con polietilenglicol por vía oral o por una sonda naso-gástrica (Barex®), a 20ml/kg/hora /durante 3-5 horas y se dan antibióticos iv. 12-24 hs antes. Se realiza el abordaje transanal y la videolaparoscopia complementaria (Figs 6 y 7). Cada vez más cirujanos, prefieren operar en el período neonatal (45).

El descenso transanal es aplicable a la mayoría de los pacientes con EH. La técnica mini-invasiva tiene ventajas sobre la cirugía abierta: menor dolor, ileo postoperatorio y adherencias intestinales; menor tiempo de internación con mejor resultado estético. La magnificación videolaparoscópica para la disección endopelviana (x 16 aumentos), permite respetar la vía seminal, la inervación vesical y genital (29)(30)(31)(46)

El seguimiento postoperatorio es importante para detectar y prevenir la estenosis en la anastomosis colo-anal. Especialmente en las primeras semanas luego de la cirugía.

Una enterocolitis postoperatoria propia de los pacientes con EH, y cuya fisiopatogenia es desconocida, se presenta hasta en un 25% de los casos dentro del año de la cirugía o aún después.

Puede presentarse en el preoperatorio y es una de las razones de retraso en el diagnóstico de la EH en el período neonatal, en pacientes con enterocolitis necrotizante. Es frecuente en niños con trisomía 21 (50).

La enterocolitis asociada a la EH, se caracteriza por distensión abdominal, vómitos, diarrea explosiva, deterioro general y fiebre. Hay riesgo de sepsis en casos severos con intensa inflamación en la mucosa, abscesos en las criptas, necrosis y perforación colónica. En la radiografía abdominal, se observa distensión intestinal, con bordes “aserrados” en la mucosa colónica, niveles hidroaéreos y falta de aire en el recto-sigma con un gran nivel liquido gaseoso a ese nivel (signo de “cut-off”) (50) (Fig. 8)



Fig.8. Radiografía simple de abdomen en un paciente operado por EH. Presenta distensión y dolor abdominal, fiebre, vómitos y diarrea explosiva. La imagen de “cut-off” o gran nivel hidroaéreo en rectosigma, con ausencia de aire distal, es característica de la Enterocolitis postoperatoria de la EH.

Las irrigaciones colónicas con solución fisiológica tibia (a 10-20 ml/ kg / 2-4 veces por día), pueden mejorar el cuadro. Deben ser cautelosas en casos de severa enterocolitis, por el riesgo de perforación con la sonda, que debe ser blanda y de buen calibre. Se utilizan varios esquemas antibióticos, como Am-

picilina-Gentamicina-Metronidazol y expansión intravenosa de volumen. Los casos graves, frecuentes en el síndrome de Down, requieren terapia intensiva uso de vasopresores y vigilancia hemodinámica. Debe considerarse una ostomía proximal para superar el cuadro en casos graves.

Se ha intentado como preventivo con resultado variable, el uso de probióticos, como el Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccharomyces y Streptococcus. Se especula que el Saccharomyces boulardii, sería efectivo para prevenir la enterocolitis pseudomembranosa, asociada a la EH debida a Clostridium difficile, por su habilidad en promover la secreción de inmunoglobulina A y por producir una proteasa, que inactiva a la endotoxina del patógeno.

El uso de dinitrato de isosorbide tópico, como dador del neurotransmisor óxido nítrico, aplicado en el canal anal, fue propuesto para relajar el esfínter anal interno y prevenir la enterocolitis postoperatoria (50).

En casos de enterocolitis recurrente o refractaria al tratamiento, frecuente en los pacientes con síndrome de Down y EH, se realizaron intentos terapéuticos con resultados moderados, utilizando cromoglicato disódico oral como estabilizador de mastocitos, reduciendo la síntesis de histamina en el colon. El cromoglicato se ha aplicado en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y en ciertas alergias alimentarias (51).

La inyección intraesfinteriana de toxina botulínica podría prevenir la aparición de Enterocolitis postoperatoria, por su acción de relajación del esfínter interno (52).

En los niños operados por EH es necesario controlar durante varios años, la función defecatoria y la continencia fecal. (35)(53)(54).

Hasta ahora, se sostuvo que el colon ganglionar descendido, era totalmente normal. Esta afirmación es hoy discutida. Los pacientes pueden continuar con hipomotilidad colónica y los estudios sobre neurotransmisores, especialmente el óxido nítrico, tratan de dilucidar la base fisiológica que la explique.

Genética en la EH

El sistema nervioso entérico (ENS por sus siglas en inglés **Enteric Nervous System**), es un plexo interconectado de neuronas y células gliales, que controla la peristalsis y la secreción mucosa. Su desarrollo en el embrión, depende del RET Proto-oncogen (**R**eceptor de **T**irosin **K**inasa). En ratas genéticamente

modificadas con carencia del gen RET, ocurre aganglionosis intestinal total. Las mutaciones hasta ahora detectadas en pacientes con EH, tienen correlación con la forma clínica de EH (54)

El 70% de los pacientes con aganglionosis total de colon, tienen una mutación en el RET proto-oncogen. Las mutaciones genéticas asociadas a la EH no son sencillas de investigar ya que estaría involucrado más de un gen (multigénica) y hay variaciones en su expresión. Se han encontrado más de 100 mutaciones en los 21 exones del Ret Protooncogen en pacientes con EH (20).

Todos los pacientes con aganglionosis, especialmente si afecta todo el colon, deberían ser estudiados para detectar mutaciones de RET protooncogen. Aquellos con mutaciones detectadas y sus familiares, tienen mayor riesgo de desarrollar tumores neuroendocrinos (síndrome de Neoplasias Endócrinas Múltiples tipo 2 (MEN 2) (19)(51)

Un ejemplo de la influencia genética en el desarrollo de la EH es su alta incidencia y la mala evolución clínica, pre y postoperatoria, en niños con trisomía 21. El 50% de los pacientes con EH y síndrome de Down, presentan enterocolitis tanto en el pre como en el postoperatorio (50).

La genética tiene aún mucho para aclarar respecto a la EH y se esperan respuestas en el futuro sobre ésta aún enigmática enfermedad.

Quedan aún por clarificar también, las causas de constipación crónica que no se deben a aganglionosis y que afectan a muchos pacientes, niños y adultos.

El intestino y su sistema nervioso autónomo (ENS), es de una obra fantástica de ingeniería biológica natural. Aún no conocemos en profundidad las interacciones entre las células nerviosas ganglionares, sus neurotransmisores (Oxido Nítrico, Acetilcolina, etc), las células “marcapasos” (pacemakers cells o argentafines de Cajal), que actúan coordinadamente sobre las fibras musculares lisas, para producir la peristalsis normal.

Nuevas herramientas en la cirugía Mini-invasiva

Desde los años '90, **la cirugía mini-invasiva** avanza incesantemente. Las indicaciones quirúrgicas han aumentado por el deseo difundido en los cirujanos, de encontrar modos menos invasivos de operar. El diseño, la miniaturización y la robotización del instrumental, apunta a este objetivo.

Para muchos procedimientos quirúrgicos, se han reemplazado las manos y los ojos del cirujano, por la introducción de instrumentos, ópticas y cámaras, a través de incisiones pequeñas o de orificios anatómicos. Esto ha beneficiado a los pacientes, incluyendo los neonatos y es la razón de incluir este tema aquí.

El diagnóstico por imágenes también ha tenido un desarrollo constante. Las imágenes adquiridas por distintos métodos, tienen cada vez mejor definición. El procesamiento por computadora con reconstrucciones en 3D y la creación de “modelos sintéticos” de imágenes, tienen gran realismo anatómico.

Los endoscopistas y los especialistas en imágenes, experimentan hoy que sus tareas van progresivamente migrando, desde un rol puramente diagnóstico hacia un “intervencionismo terapéutico”, sea endoscópico o percutáneo, respectivamente.

Haremos un sobrevuelo de la información disponible sobre los avances en la cirugía mini-invasiva, las imágenes y la endoscopia para poder imaginar las nuevas modalidades que surgirán y que sin duda, influirán en todas las especialidades quirúrgicas.

El Dr. Jacques Marescaux de Instituto de Investigación contra el Cáncer del Aparato Digestivo (IRCAD), de Estrasburgo, Francia, dictó una conferencia en la 45ª reunión anual de la Asociación Americana de Cirugía Pediátrica (APSA) en Phoenix, Arizona en el 2014. Fue publicada recientemente y trata sobre: “Próximos pasos en la cirugía Mini-invasiva: la cirugía guiada por imágenes híbridas ” (56). Dijo el disertante: *“Las innovaciones generan una cadena de efectos: el entusiasmo, produce una evolución exponencial contagiosa y el escepticismo, una resistencia al cambio”* (56).

Los conceptos más importantes y algunos comentarios siguen a continuación.

Inconvenientes actuales

La cirugía mini-invasiva, la endoscopia y el “intervencionismo radiológico” presentan aún limitaciones.

La videolaparoscopia / toracoscopia, no permite la visión tridimensional ni la palpación manual. No es posible para el cirujano, “sentir” la consistencia, textura o la pulsación vascular de las estructuras anatómicas sobre las que actúa. Por el desacople físico y consecuentemente sensorial, el cirujano no recibe la información manual táctil durante la cirugía.

El término “Haptic feed back” (del griego “haptikos: referido al sentido del tacto), alude a la información recibida por el cirujano, operando con sus manos, en cirugía “abierta”. Hay 2 tipos de datos surgidos en la interfase táctil con el campo quirúrgico. El tacto “cinestésico”, en el cual los propioceptores permiten conocer y graduar la fuerza ejercida en una maniobra y el tacto “estereoceptico” por el cual se “siente” la respuesta de un objeto a la presión ejercida. Esto permite adquirir la idea de su forma, su consistencia o su textura. Imaginemos en una forma práctica, cómo reconocemos los objetos de nuestro bolsillo con nuestra mano y cómo hacemos para buscar y extraer alternativamente una llave, una moneda o un caramelo, sin usar nuestra vista. No contar con esta aptitud en la cirugía mini-invasiva, es una desventaja a resolver.

Por otra parte, **los endoscopistas**, con los actuales instrumentos flexibles, pueden realizar sólo maniobras quirúrgicas simples y no tienen posibilidad instrumental para realizar maniobras complejas, como disecar o suturar.

Asimismo, los actuales **especialistas de imágenes e intervencionismo** percutáneo, han ampliado su campo de acción, pero enfrentan dificultades por la movilidad respiratoria de los órganos y la limitada maniobrabilidad de los catéteres endoluminales.

Nuevas soluciones en desarrollo

Describiremos sintéticamente, los avances en curso, necesarios para dar respuesta a las limitaciones que hemos mencionado.

Dividiremos el texto en los siguientes ítems: Mayor Visión, El nuevo Especialista “Híbrido”, Accesos quirúrgicos alternativos, Mejoras en los endoscopios, Desarrollo de la Robótica aplicada a la cirugía y Entrenamiento y Capacitación

Mayor visión

Las imágenes de “Realidad Virtual” (VR por las siglas en inglés de: **Virtual Reality**) en 3 dimensiones, se obtienen por el procesamiento con un software de las imágenes adquiridas en el paciente, sea por Tomografía Computada o por Resonancia Nuclear Magnética. El modelo virtual, da una imagen tridimensional “sintética”, que permite planear el procedimiento percutáneo o quirúrgico a realizar.

Luego del planeamiento, esa imagen “sintética” puede “sobreponerse” a la imagen en “tiempo real”, que se adquiere durante el procedimiento mini-invasivo. A ésta “superposición” de imágenes se la denominó “Realidad Aumentada” (AR, por las siglas en inglés de: **Augmented Reality**).

La AR permite “navegar” con seguridad en el órgano a tratar, dada la “transparencia” que permite “ver” las estructuras internas y también, aquellas que están ocultas detrás del órgano, para asegurar los límites de resección o bien, determinar el sitio exacto de punción percutánea, sin causar daños en estructuras vecinas (Fig. 9).

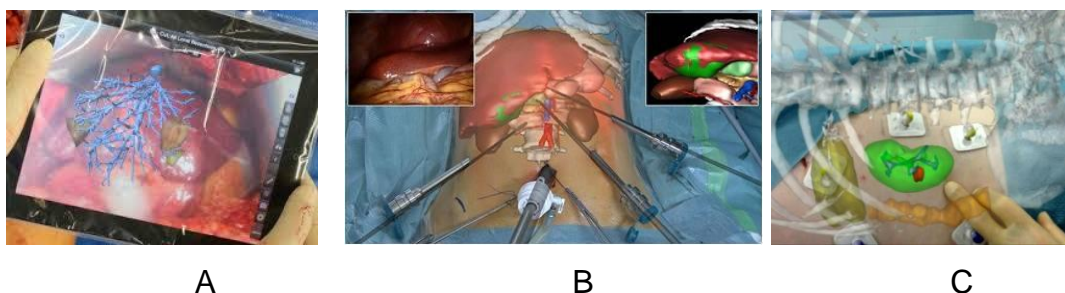


Fig.9: AR (Augmented Reality): superposición de imágenes “virtuales” del paciente, con imágenes intraoperatorias en “tiempo real”. A y B) resección hepática videolaparoscópica con AR; C) AR para la correcta ubicación de la punción percutánea renal. (IRCAD) (57)

La AR se utiliza con éxito desde hace 20 años en neurocirugía, en la cirugía de la columna vertebral y en la cirugía maxilofacial.

El encéfalo o la columna vertebral, son estructuras inmóviles. La superposición intraoperatoria de las imágenes “sintéticas” con las adquiridas “en tiempo real”, suele ser exacta y permanece casi constante durante el procedimiento.

Ciertas dificultades subsisten en la forma de actualizar en “tiempo real” las imágenes intraoperatorias, por ejemplo en el curso de la extirpación de un tu-

mor cerebral. El cirujano efectúa variaciones del objeto en el transcurso del procedimiento y debe actualizar el “registro” en tiempo real, para continuar la operación.

En cambio, la AR aplicada en la cirugía o al intervencionismo sobre órganos torácicos u abdominales, enfrenta mayores dificultades. Se requiere casi permanentemente la adquisición de imágenes de “tiempo real” intraoperatorias. La movilidad respiratoria y el desplazamiento de los órganos por las maniobras quirúrgicas, obligan a un constante “registro” actualizado del campo operatorio, que varía permanentemente. En esto trabaja actualmente, en centros con alto desarrollo tecnológico (56)(58).

Por otra parte, en proyectos multicéntricos de avanzada, se trabaja para crear las condiciones que permitan, en forma mini-invasiva, accionar quirúrgicamente sobre los órganos internos, mejorando la “visión” intraoperatoria con AR y aportando datos que emulen las sensaciones manuales táctiles del operador (“haptic feed-back”) (58).

Con un software desarrollado en IRCAD (VR render ®), fue posible “navegar” en AR en resecciones hepáticas videolaparoscópicas (Fig.9) y también en las glándulas suprarrenales, paratiroides y en el duodenopáncreas (56).

Ya hemos mencionado que para obtener la superposición exacta entre la imagen “sintética” y la de “tiempo real”, es necesaria la adquisición rápida y continuada de las imágenes en “tiempo real”, que acompañen los movimientos de la cirugía. alguna adaptación posible de la Resonancia Nuclear Magnética, parecería ser la mejor forma de adquirir esas imágenes intraoperatorias, pero aún no se ha logrado la suficiente velocidad de adquisición. La ecografía 4D Acuson S3000, está siendo aplicada con este propósito (56).

Utilizando modelos bio-mecánicos computarizados, se trabaja además con imágenes virtuales que puedan anticipar la deformidad de cada órgano movilizado y adecuar las imágenes según los patrones biomecánicos de deformidad supuestos (56).

Un consorcio multidisciplinario europeo (ARIS*ER consortium) , ocupa a 40 investigadores de 8 instituciones de varios países, dedicados al desarrollo de las soluciones necesarias para las limitaciones referidas. Desde hace varios años, investigan la tecnología de AR aplicada a la cirugía mini-invasiva. El objetivo es proponer las herramientas tecnológicas que permitan sortear el desacople

físico táctil y sensorial entre el cirujano y los órganos del paciente en los procedimientos mini-invasivos, sean estos videolaparoscópicos, robóticos, endoscópicos o de intervencionismo endoluminal (58)(59) .

Nacimiento de un nuevo especialista “Híbrido”

Hasta ahora, la Cirugía Mini-invasiva, la Endoscopia y la Radiología Intervencionista han evolucionado en forma independiente.

Está naciendo un nuevo enfoque mini-invasivo que denominan “híbrido”, basado en la combinación de las tres modalidades terapéuticas (56) .

El “apalancamiento” entre la cirugía mini-invasiva, la robótica, la mejora en el hardware y software aplicados a las imágenes y las mejores habilidades de los endoscopios flexibles, colaboran a crear un nuevo paradigma, en beneficio de los pacientes.

La cirugía está migrando de la “era industrial” a la “era informática”. Esto implicará cambios radicales, que van desde la formación curricular de los médicos hasta la disposición de la aparatología de nueva tecnología en la sala de operaciones.

Accesos Quirúrgicos alternativos

El concepto de NOTES (siglas en inglés de: **N**atural **O**rifice **T**ransluminal **E**ndoscopic **S**urgery), es acceder a la cavidad peritoneal, mediastinal o al retroperitoneo, a través de un orificio anatómico (ano, boca, vagina), para realizar el procedimiento quirúrgico intrabdominal o torácico necesario.

Requiere de un instrumental y entrenamiento específicos. El acceso por orificios naturales (NOTES), tendrá seguramente una progresiva expansión hasta llegar a su punto de equilibrio, priorizando la conveniencia y seguridad del paciente.

Se ha realizado la Colectectomía por acceso transvaginal o transgástrico, pero aún es debatible su recomendación taxativa, por no ser una técnica fácilmente reproducible, de aprendizaje estandarizado y que ofrezca mayor seguridad al paciente. La colectectomía videolaparoscópica por acceso transcutáneo, ya impuesta desde los años '90, sigue siendo preferible, por ahora.

La cirugía endoscópica en los estadios iniciales del cáncer colorectal, es también motivo de experimentación con NOTES y endoscopios terapéuticos (56) .

Mejoras en los Endoscopios

Se han desarrollado endoscopios flexibles con un transductor ecográfico incorporado. Esto permite por ejemplo, la colocación segura por acceso endoscópico oral, de un catéter de drenaje entre la cavidad gástrica y un pseudoquiste de páncreas (quisto-gastrostomía).

El Anubiscope ® (Fig.10) y el Isiscope ®, son prototipos de endoscopios desarrollados en IRCAD, verdaderas plataformas de endoscopía flexible con canales de trabajo de 4.3 mm. Poseen un cabezal como brazos articulados comandables, que permiten traccionar, exponer, seccionar y operar con triangulación, tal como se realiza en la videolaparoscopia. El endoscopio puede ser introducido por un orificio natural y desde allí acceder a la cavidad peritoneal o mediastinal (NOTES). Es posible también el acceso por un único puerto percutáneo (LESS, sigla en inglés de : **L**aparoendoscopic **S**ingle **S**ite **S**urgery)



Fig.10: Anubiscope ® (IRCAD) (60)

Desarrollo de la Robótica aplicada a la Cirugía

La plataforma robótica Da Vinci ®, consiste en una consola de control donde el operador recibe las imágenes intraoperatorias, obtenidas por una endocámara estereoscópica de alta definición y magnificación. La cámara está acoplada a una óptica introducida en el paciente por un trocar. Desde la consola se tele-comandan 4 brazos robóticos que emulan todos los movimientos de la mano humana, sin movimientos agregados. Cada brazo maneja distintos instrumentos que ocupan cada uno, un trocar de trabajo. El objetivo es mejorar la precisión quirúrgica.

Este sistema permite la cirugía a distancia. En 2001 se realizó la primera cirugía transatlántica con esta metodología, facilitada por la transmisión rápida de datos por satélite.

Sin embargo, hay aún defectos por mejorar. Además de la ya mencionada falta de sensibilidad “táctil”, el gran tamaño y peso de la plataforma, resulta incómoda cuando se requiere modificar los accesos en el curso de una operación. También, el elevado costo de la plataforma robótica es una limitante, especialmente fuera el llamado primer mundo.

Se ha desarrollado en 2014, un modelo de robot más liviano, de un solo brazo, para ser utilizado en un único puerto de acceso (single port, Da Vinci Sp ®).

Se trabaja para aplicar las imágenes de AR para la navegación intraoperatoria en la cirugía robótica. Lograr el “Haptic feed-back” al que ya nos hemos referido, es también motivo de enormes inversiones en investigación sobre nuevas tecnologías (58) (59)

En IRCAD se desarrollan prototipos robóticos también aplicables a los Endoscopios instrumentales antes mencionados.

Entrenamiento y Capacitación

En obvio concluir que la formación de los futuros médicos, deberá adecuarse a éstos nuevas herramientas terapéuticas, ya desde su formación básica universitaria.

El entrenamiento en terapias “híbridas”, requiere un nuevo diseño de la especialización médica. Los **cirujanos, endoscopistas e imagenólogos intervencionistas**, confluirán en un nuevo paradigma de especialista médico, insospechado hace sólo pocos años.

En tanto, los actuales cirujanos, radiólogos intervencionistas y endoscopistas, tendremos que adecuar, paulatinamente, nuestras habilidades a las nuevas herramientas tecnológicas, debido que su arribo, nos toma ya en plena labor asistencial.

La utilización de los “simuladores de imágenes virtuales”, específicos para cada procedimiento, será el método de entrenamiento “ex-vivo” para las maniobras quirúrgicas o “intervencionistas”. Tal como la aeronáutica emplea los simuladores de vuelo para el entrenamiento de los pilotos.

Es también evidente, que los centros asistenciales deberán adecuar sus instalaciones, preparar sus presupuestos y su personal, para acceder a estas nuevas tecnologías en los próximos años. Esto ocurrirá antes en el mundo desarrollado y luego se trasladará, indefectiblemente, a los países en desarrollo. Cabe preguntarse si un país con necesidades básicas incumplidas en la salud de la gran mayoría de sus habitantes, debe hoy destinar recursos para adquirir las tecnologías de avanzada que hemos referido. Es un dilema de difícil solución.

Bibliografía

(1) Adzick NS Fetal surgery for spina bifida: Past, present, future. *Sem Pediatr Surg* 2013; 22:10–17.

(2) Hutchins GM, Meuli M, Meuli-Simmen C, et al. Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1996; 16: 701–712.

(3) Meuli M, Moehrlen U. Fetal surgery for myelomeningocele is effective: a critical look at the whys. *Pediatr Surg Int* 2014 ; 30: 689-97.

(4) Adzick NS. Fetal Surgery for Myelomeningocele: Trials and Tribulations. *J Pediatr Surg*. 2012; 47: 273–281

(5) Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med* 1995; 1: 342e7

(6) Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet* 1998; 352 : 1675-1676.

(7) Copeland ML, Bruner JP, Richards WO, Sundell HW, Tulipan NB. A model for in utero endoscopic treatment of myelomeningocele. *Neurosurgery* 1993; 33: 542-545

(8) Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele. in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 153-158

(9) Yang EY, Adzick NS: Fetoscopy. *Semin Laparosc Surg* 1998; 5: 31-39.

(10) Danzer E, Johnson MP. Fetal surgery for neural tube defects
Semin Fetal Neonatal Med. 2014; 19:2-8

(11) Adzick NS, et al: A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *New Engl J Med* 2011; 364: 993–1004.

(12) Heuer GG, Adzick NS, Sutton LN. Fetal Myelomeningocele Closure: Technical Considerations. *Fetal Diagn Ther* . Published online: August 28, 2014
<https://www.karger.com/Article/FullText/363182>. Acceso 28/2/2015

(13) Moldenhauer JS, Soni S, Rintoul NE, Spinner SS, Khalek N, Martinez-Poyer J, Flake AW, Hedrick HL, Peranteau WH, Rendon N, Koh J, Heuer GG, Sutton LN, Johnson MP, Adzick NS. Fetal Myelomeningocele Repair: The Post-MOMS Experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Fetal Diagn Ther* 2014 Aug 15. <http://www.chop.edu/news/fetal-myelomeningocele-repair-post-moms-experience#.VQYiedJwvIM>. Acceso Marzo 2015

(14) Watanabe M, Kim AEG, Flake AW. Tissue Engineering Strategies for Fetal Myelomeningocele Repair in Animal Models. *Fetal Diagn Ther* 2015, 37 (3), 2015. <http://www.karger.com/Article/FullText/362931>. Acceso Marzo 2015.

(15) Leal da Cruz M, Liguori R, Garrone G, Leslie B, Leite Ottoni S, Carvalheiro S, Fernandes Moron A, Ortiz V, Macedo A. Categorization of Bladder Dynamics and Treatment after Fetal Myelomeningocele Repair: First 50 Cases Prospectively Assessed. *J Urol* 2015 ; 193 :1808-1812 (en prensa)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.118>

(16) Verbeek RJ, et al: Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 15–22.

(17) Saadaia P, Noutb YS, Encinasc J, Wangd A, Downingd TL , Beattie MS, Bresnahane JS, Lid S, Farmer D. Prenatal repair of myelomeningocele with aligned nanofibrous scaffolds-a pilot study in sheep. J Pediatr Surg 2011; 46:2279-2283.

(18) Peiro JL, et al: Single-access fetal endoscopy (SAFE) for myelomeningocele in sheep model I: amniotic carbon dioxide gas approach. Surg Endosc 2013; 27: 3835–3840.

(19) Dionigi B, Ahmed A, Brazzo J, Connors JP, Zurakowski D, Fauza DO. Partial or complete coverage of experimental spina bifida by simple intramniotic injection of concentrated amniotic mesenchymal stem cells. J Pediatr Surg 2015; 50:69-73.

(20) G. Martucciello Hirschsprung's Disease, One of the Most Difficult Diagnoses in Pediatric Surgery: A Review of the Problems from Clinical Practice to the Bench. Eur J Pediatr Surg 2008; 18: 140–149

(21) Heinen F. Enfermedad de Hirschsprung (texto en .pdf).
<http://www.fernandoheinen.com.ar/textos/Enfermedad%20de%20Hirschsprung.pdf>. Acceso libre 2/4/2015

(22) Swenson O, Billa H: Resection of the rectum and rectosigmoid with preservation of the sphincter for benign spastic lesions producing megacolon. Surgery 1948; 24:212-220.

(23) Duhamel B : A new operation for the treatment of Hirschsprung's disease. Arch Dis Child 1960; 85:38-39.

(24) Soave F: A New operation for the treatment of Hirschsprung's Disease Surgery 1964; 56: 1007-1014.

(25) Swenson O: Hirschsprung's Disease A complicated Therapeutic Problem: Some Thoughts and Solutions based on Data and Personal Experience over 56 Years. J Pediatr Surg 2004; 39:1449-1453.

(26) Downe EC, Hughes E, Putnam AR, Baskin HJ, Rollins MD. Hirschsprung disease in the premature newborn: A population based study and 40-year single center experience. J Pediatr Surg 2015; 50:123-125

(27) Carcassonne M, Morrison La Combe G, LeTourneau JM, et al .Primary corrective operation without decompression in infants less than three months of age with Hirschsprung's Disease. J Pediatr Surg 1982; 17:241-243.

(28) So HB, Becker JM, Schwartz JM et al : Eighteen year's experience with neonatal Hirschsprung's Disease treated by endorectal Pull-through without colostomy. J Pediatr Surg 1998; 33:673-675

(29) Georgeson KE, Fuenfer MM, Hardin WD. Primary Laparoscopic Pull-through for Hirschsprung's Disease in the first year of life. J Pediatr Surg 1996; 31 : 33-37. 23

(30) Georgeson KE: Laparoscopic-Assisted Pull-Through for Hirschsprung's disease . Seminars in Pediatric Surgery 2002;11: 205-210.

(31) Georgeson KE, Robertson DJ. Laparoscopic-assisted approaches for the definitive surgery for Hirschsprung's disease. Semin Pediatr Surg 2004 13:256-62.

(32) Heinen FL. Video con libre acceso en :
http://www.fernandoheinen.com.ar/patologias_quirurgicas.htm

(33) De la Torre-Mondragón L, Ortega Salgado JA. Transanal Endorectal Pull-through for Hirschsprung's Disease J Pediatr Surg 1998; 33:1283-1288.

(34) De La Torre L, Ortega A. Transanal Open Endorectal Pull-through for Hirschsprung's Disease. J Pediatr Surg 2000; 35:1630-1632.

(35) De La Torre L, Langer JC. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease: technique, controversies, pearls, pitfalls, and an organized approach to the management of postoperative obstructive symptoms. *Semin Pediatr Surg* 2010; 19: 96-106

(36) Langer JC, Seifert M, Minkes RK. One-Stage Soave Pull-through for Hirschsprung's Disease: a Comparison of the Transanal and Open Approaches *J Pediatr Surg* 2000; 35: 820-822.

(37) Langer JC, Minkes RK, Mazziotti MV, Skinner MA, Winthrop AL. Transanal One-Stage Procedure for Infants with Hirschsprung's Disease. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 148-152.

(38) Albanese C, Jennings RW, Smith B, Bratton B, Harrison MR. Perineal One-Stage Pull-through for Hirschsprung's Disease. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 377-380.

(39) Gao Y, Zhang X, Xu Q, et al. Primary transanal rectosigmoidectomy for Hirschsprung's Disease. Preliminary results in the initial 33 cases. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1816- 1819.

(40) Hollwarth ME, Rivosecchi M, Schleef J, et al. The role of transanal endorectal pullthrough in the treatment of Hirschsprung Disease- A multicenter experience. *Ped Surg Int* 2002; 18:344-348.

(41) Podevin G, Azzis O, Brachereau S, Lardy H, Petit T, Fremond B, Heloury Y. Technical pitfalls of the Transanal Pullthrough for Hirschsprung's Disease. IX International Meeting of the Paediatric Colorectal Club. July 21-22, 2002, Marseille, France. 24

(42) Wildhaber B, Coran A, Hirschl R, Teitelbaum D. The Transanal endorectal PullThrough (TERPT) for Hirschsprung's Disease: a review of 28 cases. IX In-

ternational Meeting of the Paediatric Colorectal Club. July 21-22,2002, Marseille, France.

(43) Elhalaby EA, Asís A, Elbarbary MM et al. Transanal One-stage Endorectal PullThrough for Hirschsprung's Disease: A Multicenter Study. J Pediatr Surg 2004; 39:345- 351.

(44) Shankar KR, Losty PD, Lamont GL, Turnock RR, et al. Transanal Endorectal Coloanal Surgery for Hirschsprung's Disease :Experience in Two Centers. J Pediatr Surg 2000; 35:1209-1213.

(45) Ya Gao, Li G, Zhang X, et al : Primary Transanal Rectosigmoidectomy for Hirschsprung's Disease :Preliminary Results in the Initial 33 cases. J Pediatr Surg 2001

(46) Langer JC. Laparoscopic and transanal pull-through for Hirschsprung 's Disease. Semin Pediatr Surg 2012; 21: 283-290

(47) Peterlini FL, Martins JL . Modified Transanal Rectosigmoidectomy for Hirschsprung's Disease: Clinical and Manometric Results in the Initial 20 Cases. J Pediatr Surg 2003; 38: 1048-1050

(48) Levitt MA, Hamrick MC, Eradi B, Bischoff A, Hall J, Peña A. Transanal, full-thickness, Swenson-like approach for Hirschsprung disease. J Pediatr Surg 2013; 48: 2289-2295

(49) Weidner BC, Waldhausen JH. Swenson revisited: a one-stage, transanal pull-through procedure for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 2003; 38: 1208-11.

(50) Frykman PK, Scott SS. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. Semin Pediatr Surg 2012; 21, 328-335

(51) Rintala RJ, Lindahl H. Sodium cromoglycate in the management of

chronic or recurrent enterocolitis in patients with Hirschsprung's disease.

J Pediatr Surg 2001; 36:1032-5.

(52) Minkes RK, Langer JC. A prospective study of botulinum toxin for internal anal sphincter hypertonicity in children with Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 2000; 35:1733-1736.

(53) Dasgupta R, Langer JC. Evaluation and Management of Persistent Problems After Surgery for Hirschsprung Disease in a Child. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46:13-19.

(54) Rintala RJ, Pakarinen MP. Long-term outcomes of Hirschsprung's disease. Semin Pediatr Surg 2012; 21: 336-343 .

(55) Ishii K, Doi T, Inoue K . Correlation between multiple RET mutations and severity of Hirschsprung's disease. Pediatr Surg Int 2013; 29(2):157-163, <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-012-3196-1>

(56) Marescaux J, Diana M. Next step in minimally invasive surgery: hybrid image-guided surgery. J Pediatr Surg 2015; 50:30–36

(57) Augmented Reality Fotos IRCAD

https://www.google.com.ar/search?hl=es-419&site=imghp&tbm=isch&source=hp&biw=1040&bih=634&q=augmented+reality+surgery&oq=augmented+reality+surgery&gs_l=img.12..0i19.3115.58801.0.61102.37.23.3.9.7.0.521.3291.2-10j1j0j1.12.0.msedr...0...1ac.1.61.img..18.19.2921.OUyE25loIHs
Acceso irrestricto, Feb, 2015

(58) Lamata P, Ali W, Cano A, Cornella J. Augmented Reality for Minimally Invasive Surgery: Overview and Some Recent Advances.

http://cdn.intechopen.com/pdfs/6760/InTech-Augmented_reality_for_minimally_invasive_surgery_overview_and_some_recent_advances.pdf

(59) (Ariser) Augmented Reality in Surgical Procedures

http://www.ariser.info/publications/spie_ie_samset_et.pdf

(60) Foto Anubiscope ® (IRCAD)

<http://www.sages.org/video/the-anubiscope-the-first-clinical-case/>

[https://www.google.com.ar/search?q=anubiscope&hl=es-](https://www.google.com.ar/search?q=anubiscope&hl=es-419&biw=1040&bih=591&site=webhp&tbm=isch&imgil=867_74Hrp2EryM%253A%253BUBVbuJx4O5StQM%253Bhttp%25253A%25252F%25252Fwww.journal-surgery.net%25252Farticle%25252FS1743-9191(12)00106-9%25252Fabstract&source=iu&pf=m&fir=867_74Hrp2EryM%253A%252CUBVbuJx4O5StQM%252C_&usg=__2l-tpB7pa-MIPvvLB047-NEInq8%3D&dpr=1&ved=0CDEQyjc&ei=nJHWVIK-LsKINuzlgagO#imgdii=_)

[419&biw=1040&bih=591&site=webhp&tbm=isch&imgil=867_74Hrp2EryM%253A%253BUBVbuJx4O5StQM%253Bhttp%25253A%25252F%25252Fwww.journal-sur-](https://www.google.com.ar/search?q=anubiscope&hl=es-419&biw=1040&bih=591&site=webhp&tbm=isch&imgil=867_74Hrp2EryM%253A%253BUBVbuJx4O5StQM%253Bhttp%25253A%25252F%25252Fwww.journal-surgery.net%25252Farticle%25252FS1743-9191(12)00106-9%25252Fabstract&source=iu&pf=m&fir=867_74Hrp2EryM%253A%252CUBVbuJx4O5StQM%252C_&usg=__2l-tpB7pa-MIPvvLB047-NEInq8%3D&dpr=1&ved=0CDEQyjc&ei=nJHWVIK-LsKINuzlgagO#imgdii=_)

[gery.net%25252Farticle%25252FS1743-9191\(12\)00106-](https://www.google.com.ar/search?q=anubiscope&hl=es-419&biw=1040&bih=591&site=webhp&tbm=isch&imgil=867_74Hrp2EryM%253A%253BUBVbuJx4O5StQM%253Bhttp%25253A%25252F%25252Fwww.journal-surgery.net%25252Farticle%25252FS1743-9191(12)00106-9%25252Fabstract&source=iu&pf=m&fir=867_74Hrp2EryM%253A%252CUBVbuJx4O5StQM%252C_&usg=__2l-tpB7pa-MIPvvLB047-NEInq8%3D&dpr=1&ved=0CDEQyjc&ei=nJHWVIK-LsKINuzlgagO#imgdii=_)

[9%25252Fabstract&source=iu&pf=m&fir=867_74Hrp2EryM%253A%252CUBVbuJx4O5StQM%252C_&usg=__2l-tpB7pa-MIPvvLB047-](https://www.google.com.ar/search?q=anubiscope&hl=es-419&biw=1040&bih=591&site=webhp&tbm=isch&imgil=867_74Hrp2EryM%253A%253BUBVbuJx4O5StQM%253Bhttp%25253A%25252F%25252Fwww.journal-surgery.net%25252Farticle%25252FS1743-9191(12)00106-9%25252Fabstract&source=iu&pf=m&fir=867_74Hrp2EryM%253A%252CUBVbuJx4O5StQM%252C_&usg=__2l-tpB7pa-MIPvvLB047-NEInq8%3D&dpr=1&ved=0CDEQyjc&ei=nJHWVIK-LsKINuzlgagO#imgdii=_)

[9%25252Fabstract&source=iu&pf=m&fir=867_74Hrp2EryM%253A%252CUBVbuJx4O5StQM%252C_&usg=__2l-tpB7pa-MIPvvLB047-](https://www.google.com.ar/search?q=anubiscope&hl=es-419&biw=1040&bih=591&site=webhp&tbm=isch&imgil=867_74Hrp2EryM%253A%253BUBVbuJx4O5StQM%253Bhttp%25253A%25252F%25252Fwww.journal-surgery.net%25252Farticle%25252FS1743-9191(12)00106-9%25252Fabstract&source=iu&pf=m&fir=867_74Hrp2EryM%253A%252CUBVbuJx4O5StQM%252C_&usg=__2l-tpB7pa-MIPvvLB047-NEInq8%3D&dpr=1&ved=0CDEQyjc&ei=nJHWVIK-LsKINuzlgagO#imgdii=_)

[5StQM%252C_&usg=__2l-tpB7pa-MIPvvLB047-](https://www.google.com.ar/search?q=anubiscope&hl=es-419&biw=1040&bih=591&site=webhp&tbm=isch&imgil=867_74Hrp2EryM%253A%253BUBVbuJx4O5StQM%253Bhttp%25253A%25252F%25252Fwww.journal-surgery.net%25252Farticle%25252FS1743-9191(12)00106-9%25252Fabstract&source=iu&pf=m&fir=867_74Hrp2EryM%253A%252CUBVbuJx4O5StQM%252C_&usg=__2l-tpB7pa-MIPvvLB047-NEInq8%3D&dpr=1&ved=0CDEQyjc&ei=nJHWVIK-LsKINuzlgagO#imgdii=_)

[NEInq8%3D&dpr=1&ved=0CDEQyjc&ei=nJHWVIK-LsKINuzlgagO#imgdii=_](https://www.google.com.ar/search?q=anubiscope&hl=es-419&biw=1040&bih=591&site=webhp&tbm=isch&imgil=867_74Hrp2EryM%253A%253BUBVbuJx4O5StQM%253Bhttp%25253A%25252F%25252Fwww.journal-surgery.net%25252Farticle%25252FS1743-9191(12)00106-9%25252Fabstract&source=iu&pf=m&fir=867_74Hrp2EryM%253A%252CUBVbuJx4O5StQM%252C_&usg=__2l-tpB7pa-MIPvvLB047-NEInq8%3D&dpr=1&ved=0CDEQyjc&ei=nJHWVIK-LsKINuzlgagO#imgdii=_)

Acceso irrestricto, Feb 2015