



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

CARRERA DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



MANEJO PRENATAL DEL MIELOMENINGOCELE. ENFOQUE ACTUAL.

AUTORA: CÓRDOBA ARIADNA

TUTOR: ALBONICO PABLO

SEPTIEMBRE 2021

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por darme la posibilidad de alcanzar este logro, y enseñarme que trabajando duro todo se puede lograr.

A mi tutor, Pablo Albónico, por guiarme con calidez no solo en la realización de este trabajo, sino en estos 5 años de formación.

A Pato, por ser mi sostén en este largo camino desde el día uno, siempre al pie del cañón.

Al resto de mi familia y amigos, que me acompañaron permanentemente.

A Caro, siempre juntas a la par.

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS	7
CAPÍTULO 1: MIELOMENINGOCELE	8
1.1 HISTORIA NATURAL ANTENATAL	8
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	10
1.3 FACTORES DE RIESGO	14
CAPÍTULO 2: DIAGNÓSTICO PRENATAL	17
2.1 SCREENING Y DIAGNÓSTICO PRENATAL	17
2.2 ¿ES POSIBLE EL DIAGNÓSTICO PRENATAL EN EL PRIMER TRIMESTRE?.....	23
2.3 ROL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL....	32
2.4 CARIOTIPO. ¿SE DEBE REALIZAR EN TODOS LOS CASOS?	35
CAPÍTULO 3: TRATAMIENTO PRENATAL	38
3.1 FUNDAMENTOS DE LA TERAPIA INTRAUTERINA	38
3.2. RESEÑA HISTÓRICA.	40
3.3 LA ERA MOMS.....	42
3.4 ACERCAMIENTO A LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.	52
3.5 DESAFÍOS EN LA ETAPA POST MOMS.	54
3.6 CIRUGÍA FETOSCÓPICA.	61
CAPÍTULO 4: ESTATUS EN ARGENTINA	66
4.1 DIAGNÓSTICO PRENATAL.....	66
4.2 TERAPIA FETAL.....	69
CAPÍTULO 5. DETECCIÓN PRENATAL DE MMC EN SANTA FE	74
CAPITULO 6. ESPINA BIFIDA. RESULTADOS NEONATALES DE UNA COHORTE DE PACIENTES ASISTIDOS EN EL HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO.	78
CONCLUSION	81
BIBLIOGRAFIA	83

ABREVIATURAS

MMC: Mielomeningocele.

DTN: Defectos del tubo neural.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

MOMS: Management of Myelomeningocele Study.

SNC: Sistema nervioso central.

DVP: Derivación ventrículo-peritoneal.

IT: Translucencia intracraneal.

CM: Cisterna magna.

RPM: Ruptura prematura de membranas.

RENAC: Registro Nacional de Anomalías Congénitas.

RESUMEN

El Mielomeningocele (MMC) es el defecto en el cierre del tubo neural (DTN) más frecuente. Está caracterizado por la protrusión de las meninges y médula espinal a través de este defecto, formando un saco que contiene líquido cefalorraquídeo (LCR). Se acepta que tiene una etiología multifactorial, aunque también se ha descrito una asociación con aneuploidías en diversos estudios. Dependiendo del nivel de la lesión, los individuos con MMC tienen grados variables de parálisis en extremidades inferiores, deformidades esqueléticas, incontinencia urinaria, herniación del rombencéfalo e hidrocefalia que en la mayoría de los casos requerirá un tratamiento postnatal y deficiencias neurocognitivas.

El diagnóstico prenatal en manos especializadas debería ser obligatorio para poder brindar a la mujer un adecuado asesoramiento en cuanto al pronóstico y gravedad de la afección. En el 2011, un estudio seminal titulado “Management of Myelomeningocele Study (MOMS)” demostró que la reparación prenatal del MMC antes de las 26 semanas de gestación mejora notablemente los resultados neurológicos: reduce la necesidad de una DVP, la herniación del rombencéfalo mejora la capacidad de deambulación y el estatus miccional a largo plazo.

El objetivo de este trabajo fue revisar la literatura disponible respecto a los aspectos fundamentales del manejo prenatal del mielomeningocele, el diagnóstico prenatal y la terapia intrauterina. Además, se realizó un estudio observacional para describir la tasa de detección prenatal en la provincia de Santa Fe y los resultados neonatales del Hospital Centenario de Rosario.

Se concluye que, la cirugía prenatal es el estándar de cuidado para el manejo del MMC fetal ya que demostró ser muy superior en cuanto a resultados neurológicos a corto y largo plazo respecto al cierre postnatal, mejorando la calidad de vida de los pacientes sometidos a esta intervención e, incluso, disminuyendo los gastos en el sistema de salud. El diagnóstico prenatal temprano es fundamental para poder ofrecerla, y es lo primero que debemos mejorar en nuestro medio para poder brindar a todas las pacientes lo que actualmente es considerado el mejor tratamiento disponible.

PALABRAS CLAVE: mielomeningocele, espina bífida, diagnóstico prenatal, MOMS, cirugía fetal, fetoscopia.

INTRODUCCIÓN

El Mielomeningocele (MMC) es el defecto en el cierre del tubo neural (DTN) más frecuente. Se origina entre los 25 y 28 días post ovulación y está caracterizado por la protrusión de las meninges y médula espinal a través de este defecto, formando un saco que contiene líquido cefalorraquídeo (LCR).

La prevalencia de los DTN es muy variable y depende de factores étnicos, geográficos y nutricionales. Usualmente se encuentra entre <1 a 7 por cada 1000 nacidos vivos. Las tasas más altas se encuentran en China, Irlanda, Gran Bretaña, India y Egipto.¹ En Argentina, el Registro Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC), estimó para el año 2019 una prevalencia de DTN de 9.71 por cada 10.000 nacimientos (x10.000). Para espina bífida puntualmente, esta fue de 5,61 (x10.000), siendo en el 85% su presentación aislada.²

Los defectos en el cierre del tubo neural generan una alteración en el desarrollo normal del sistema nervioso central, resultando en hidrocefalia, herniación del cerebro posterior y de elementos nerviosos que son dañados por la exposición a los efectos tóxicos del líquido amniótico, lo que genera un aumento en la morbilidad y mortalidad a largo plazo.

Más del 80% de los individuos afectados con MMC requieren una derivación ventrículo-peritoneal (DVP) para descomprimir la hidrocefalia asociada.³ El 75% de los pacientes tienen una evidencia radiográfica de la malformación de Chiari II que se manifiesta como apneas, dificultades en la deglución, paresias y dificultades en la coordinación.⁴ La incontinencia urinaria y fecal también está asociada con el MMC, requiriendo regímenes y cuidados especiales y llevando al paciente a sufrir diferentes complicaciones.⁵ El costo de los cuidados neonatales es enorme, y los niños con espina bífida son hospitalizados en promedio 2.4 veces más durante su primer año de vida, respecto a niños sanos.⁶

Debido a las discapacidades que estos individuos sufren a lo largo de su vida y a la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal confiable en manos especializadas, se introdujo el concepto de cirugía fetal, con el objetivo de disminuir el daño neurológico y así la necesidad de tratamiento postnatal.

OBJETIVOS

- Revisar los reportes en la literatura disponibles, respecto a los aspectos fundamentales en el manejo prenatal del mielomeningocele.
- Analizar la posibilidad e importancia de un diagnóstico prenatal temprano y confiable.
- Describir la racionalidad de la cirugía fetal para el MMC, basada en estudios preclínicos y posteriormente el estudio MOMS, resumiendo sus importantes resultados clínicos.
- Discutir la viabilidad, eficacia y seguridad de los hallazgos más recientes en cuanto a la cirugía fetal.
- Aportar datos sobre el estatus en Argentina y, a través de un estudio observacional, del estado del diagnóstico prenatal en la provincia de Santa Fe y los resultados neonatales en el Hospital Provincial del Centenario de Rosario.

CAPÍTULO 1: MIELOMENINGOCELE

1.1 HISTORIA NATURAL ANTENATAL

El sistema nervioso central (SNC) aparece inicialmente como una placa de ectodermo engrosado, llamada placa neural, al comienzo de la tercera semana de vida embrionaria. Los bordes laterales de la placa neural se elevan para formar los pliegues neurales y posteriormente, estos pliegues se elevan aún más, se acercan entre sí y se fusionan en la línea media para formar el tubo neural que queda comunicado con la cavidad amniótica mediante los neuroporos anterior y posterior. El neuroporo anterior o cefálico se cierra hacia el día 25 y el posterior o caudal, lo hace en el día 27. En la porción anterior del tubo se diferencian las vesículas cerebrales: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo, que constituirán el cerebro anterior, medio y posterior; mientras que la porción posterior formará la médula espinal (ver Figura 1). El mielomeningocele es causado por una falla en este proceso, llamado neurulación primaria.

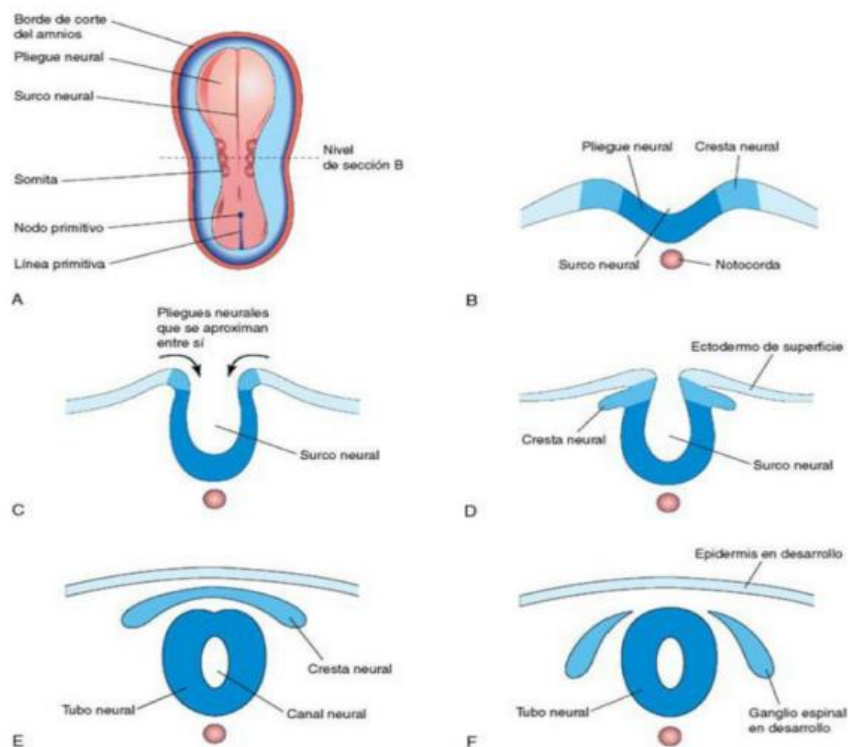


Figura 1. Desarrollo del tubo neural. Fuente: Moore et al. *Before we are born*. 2013.

Hasta hace un tiempo se pensaba que el cierre del tubo neural ocurría a partir de un único punto a modo de un cierre relámpago. En la actualidad, a través del estudio de roedores con DTN y de la observación de individuos con más de un punto con algún defecto, se supone que el cierre se da siguiendo un modelo de Cierre Multisitio.⁷

En aproximadamente el 80% de los casos, el defecto vertebral involucra la región lumbar y sacra. De todas formas, cualquier segmento de la columna vertebral puede estar afectado.

El DTN es el primer evento de la llamada “hipótesis de los dos golpes” (two-hits) la cual se desarrolló a la luz de las evidencias obtenidas de los estudios experimentales que se llevaron a cabo para comprender el progreso natural prenatal del MMC. En consecuencia, mientras que el primer evento es, como dijimos previamente, un defecto en la neurulación primaria, el segundo evento es la destrucción secundaria de la médula espinal por el contacto con el medio ambiente intrauterino, principalmente con el líquido amniótico.

La neuroinflamación se inicia pronto, pero los efectos nocivos del contacto con el líquido amniótico suceden al final de la gestación, durante el tercer trimestre cuando la concentración de meconio aumenta. La médula espinal expuesta inicia un proceso inflamatorio con pérdida neuronal progresiva, que promueve la activación de la microglía quiescente y se segregan citoquinas proinflamatorias que, a su vez, disparan la vía de la apoptosis extrínseca en las células neurales generando una lesión de forma progresiva conforme avanza la gestación (figura 2).⁸

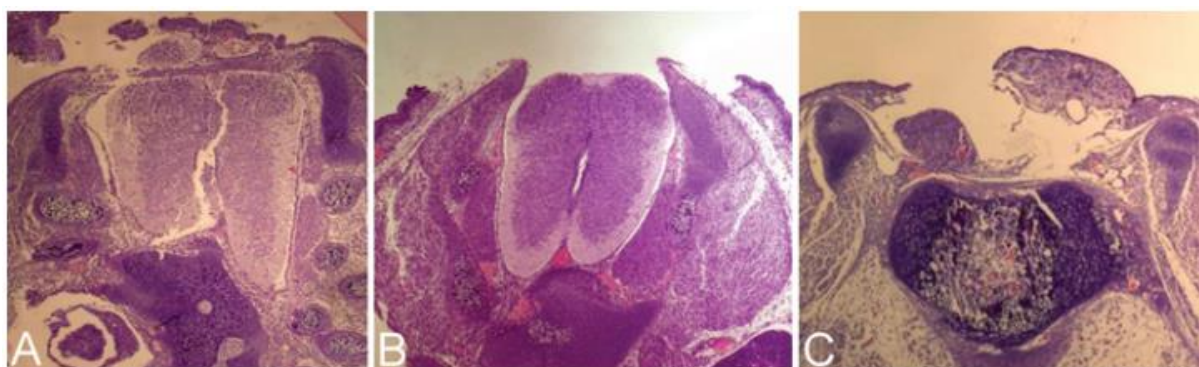


Figura 2. Severidad del daño de la médula espinal a diferentes edades gestacionales en un modelo animal. A: Día 15. Arquitectura normal y sin daño. B: Día 17. Imagen similar, con algunos vasos sanguíneos alrededor de la médula. C: Día 19. Pérdida de la arquitectura medular normal con gran destrucción del tejido. *Fuente: Al-Shanafey et al. Reduction in neural injury with earlier delivery in a mouse model of congenital myelomeningocele: laboratory investigation.*

A su vez, la fuga de líquido cefalorraquídeo por el defecto espinal junto con la médula anclada, inherente a la malformación, condicionan el colapso de la fosa posterior y la herniación del cerebelo al canal cervical, configurando la malformación de Chiari tipo II, que colapsa el cuarto ventrículo y obstruye el flujo normal de LCR, causando hidrocefalia.

Estas anomalías tienen importantes efectos en el desarrollo cerebral. Son la causa principal de déficit cognitivos y de atención, pobres habilidades de ejecución, estridor y apnea mostradas por muchos pacientes con MMC, y también son responsables de una morbimortalidad muy incrementada.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de los DTN es muy variable. En el 2016 se realizó una revisión sistemática que mostró una prevalencia media en Europa de 9.0 por 10,000 nacimientos, en América de 11.5, en África de 11.7 y en el Sudeste Asiático de 15.8.⁹ Estas diferencias pueden reflejar la variación en la predisposición genética, así como en factores ambientales o en la aplicación de ciertas intervenciones.

La suplementación preconcepcional o la fortificación de los alimentos con ácido fólico, la posibilidad de un screening prenatal y el acceso a la interrupción del embarazo (63% de los embarazos afectados con MMC son interrumpidos)¹⁰, ha llevado a una importante disminución en la prevalencia de los DTN al nacimiento.

En Argentina, a pesar de que la suplementación de las harinas con ácido fólico (Ley No 25.630 de julio de 2002) ha reducido significativamente su prevalencia,¹¹ el Registro Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC), estimó para el año 2019 una prevalencia de DTN de 9.71 por cada 10.000 nacimientos (x10.000). Para espina bífida puntualmente, esta fue de 5,61 (x10.000), siendo en el 85% su presentación aislada.² Según datos oficiales, en nuestro país esta patología se encuentra dentro de las 10 primeras causas de mortalidad neonatal como se puede apreciar en la Tabla 1.¹²

Tabla 1. Causas mortalidad neonatal	%
Trastornos respiratorios y cardiovasculares	29.5%
Trastornos relacionados con la prematuridad y bajo peso al nacer	21%
Otras causas	19%
Otras malformaciones congénitas y cromosomopatías	17%
Cardiopatías congénitas.	8%
Muerte súbita del lactante.	1%
Otros accidentes.	0.6%
ITS	0.4%
Hidrocefalia y Espina Bífida	0.4%
Otras	0.4%

Fuente: Dirección de Estadística e Información Estratégica. Ministerio Salud de Argentina.

Desafortunadamente, aquellos individuos que sobreviven sufren una alta morbimortalidad hacia y durante la vida adulta.

Oakeshott et al.¹³ reportó los resultados a 40 años para una cohorte original de 117 pacientes con MMC tratados al nacer en Reino Unido entre los años 1963 y 1971. Setenta y un pacientes (61%) murieron: 40 (34%) ocurrieron antes de cumplir 5 años y el resto (26%), durante los siguientes 35 años. Si se compara la mortalidad entre los 5 y 40 años, con una cohorte nacida también en Reino Unido en el año 1967, esta es 10 veces mayor en la cohorte afectada, como se aprecia en la Figura 3. Aquellos con un nivel sensorial por encima de T11 presentaron una mortalidad muy incrementada respecto a aquellos con un nivel por debajo de L3 (61% vs. 17%).

Bowman et al.¹⁴ también publicó los resultados a 25 años de una cohorte de 118 pacientes con MMC tratados al nacer en el Children Memorial Hospital de Chicago y reportó que, aunque el 75% de los individuos afectados llegan a la edad adulta, la mayoría de las muertes se produce en la infancia y los años preescolares, debido a disfunción del tronco encefálico secundaria a malformación de Chiari II. Y estos pacientes presentaban mayores tasas de cirugía de descompresión, con necesidad de traqueostomías y/o sondas de gastrostomía.

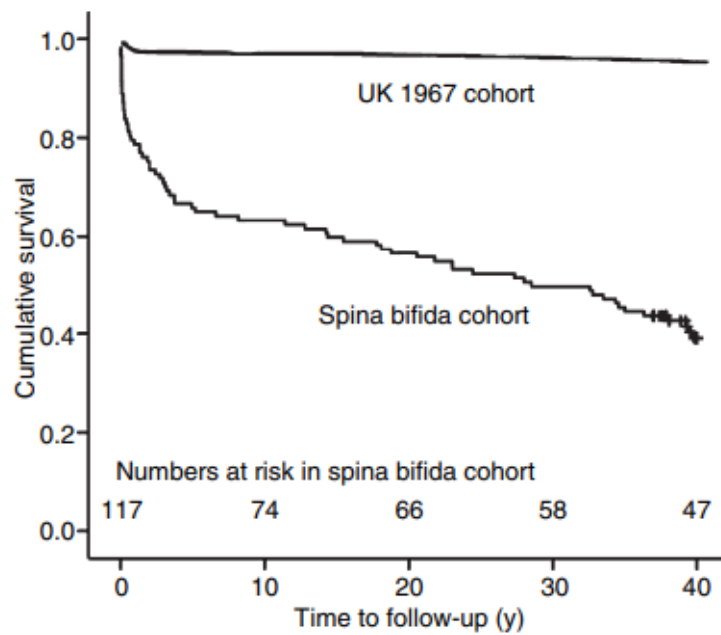


Figura 3. Supervivencia a 40 años de la cohorte de 117 pacientes con espina bífida comparado con la cohorte control de Reino Unido. Fuente: Oakeshott et al. Expectation of life and unexpected death in open spina bifida: a 40-year complete, non-selective, longitudinal cohort study. 2010.

La evidencia radiográfica de la malformación de Chiari II está presente en el 75% de los afectados. Y en un tercio es sintomática, causando apnea, dificultades en la deglución y estridor en el recién nacido.¹⁵

En cuanto a la hidrocefalia, el 80-85% de los sujetos la desarrollan, con requerimiento de una derivación ventrículo-peritoneal (DVP). Las tasas de necesidad de una DVP están en relación con el nivel de la lesión, siendo estas de un 100% si la lesión es a nivel torácico vs. un 70% a nivel sacro.¹⁶ El 95% de los pacientes se someterán al menos a 1 revisión de la DVP.

El déficit neurológico es evidente desde el nacimiento y es irreversible a pesar del tratamiento postnatal. Este depende del nivel de la lesión de la médula espinal, y típicamente afecta el tronco y piernas. Usualmente es severo, resultando en parálisis y ausencia de sensibilidad.

En otro estudio del grupo de Oakeshott¹⁷ donde evaluaron diferentes resultados a largo plazo de la misma cohorte, se encontró que la capacidad de deambulación se deteriora con la edad, ya que a los 9 años el 56% podía caminar mientras que a los 30 años solo el 30% eran definidos como “deambuladores comunitarios” es decir, ser capaz de caminar más de 50 metros con o sin ayuda.

Además, esta capacidad está condicionada con el nivel de la lesión ya que a la edad de 30 años no hay “deambuladores comunitarios” con un nivel sensorial por encima de L3, pero, de aquellos con un nivel de L5 y por debajo, el 88% podían caminar (tabla 2).

TABLA 2. INFLUENCIA DE LA EDAD Y DEL NIVEL DE LESION EN LA CAPACIDAD DE CAMINAR			
NIVEL SENSORIAL EN LA INFANCIA	TODOS LOS SUPERVIVIENTES: 57	CAMINANTES A LOS 9 AÑOS: (N:32, 56%)	CAMINANTES A LOS 30 AÑOS (N:17, 30%)
> T11	13	0	0
T11-L3	16	5	0
L4	8	8	1
L5-S2	6	6	5
SIN PERDIDA SENSORIAL	11	11	10
PERDIDA ASIMETRICA	3	2	1

Fuente: Oakeshott P, et al. Long-term outcome in open spina bifida. 2003.

La vejiga y el intestino están afectados en el 97% de los pacientes causando incontinencia urinaria y fecal. La cohorte de Bowman reportó que el 85% de los jóvenes adultos utilizaban cateterización intermitente de su vejiga. El 52% de las pacientes manifestaban continencia fecal.

Aproximadamente un tercio de los pacientes de este estudio tenían alergia al látex, que puede ser severa. El riesgo de volverse alérgico está en relación al número de procedimientos quirúrgicos. En este estudio en particular, los pacientes alérgicos presentaban el doble de revisiones de las DVP en relación a los no alérgicos.

Oakeshott también describió en su cohorte otros aspectos del estilo de vida de estos pacientes; el 41% vivían independientemente en la comunidad, un tercio de ellos usaban sillas de ruedas. El 22% eran generalmente independientes, pero contaban con supervisión o ayuda en aspectos que lo requerían. El 37% restante necesitaban ayuda diaria para vestirse, afeitarse, ir al baño o cuidados de enfermería.

A raíz de todo esto, el costo de los cuidados neonatales es mayor que en embarazos no complicados, y los niños con espina bífida son hospitalizados en promedio 2.4 veces más durante su primer año de vida.⁶ Estos gastos médicos más elevados continúan durante toda la infancia y la vida adulta. Según una publicación de 1992¹⁸ que evalúa el costo de vida por cada nuevo caso de malformación congénita en USA, el MMC ocupa el tercer lugar, teniendo solo por encima a la parálisis cerebral y las cardiopatías complejas.

1.3 FACTORES DE RIESGO

Deficiencia de folato: La mayoría de los DTN aislados parecen deberse a una deficiencia de folatos, probablemente en combinación con otros factores de riesgo genéticos o ambientales. Esta deficiencia aumenta el riesgo de tener un hijo afectado por un DTN de 2 a 8 veces ⁴ y puede deberse a una ingesta oral inadecuada, a una malabsorción intestinal, al uso de antagonistas del ácido fólico o a ciertos factores genéticos que causan un metabolismo anormal de los folatos. En el año 2002, se sancionó en Argentina la Ley Nacional N.º 25.630, que determinó la adición obligatoria de ácido fólico a la harina de trigo. La concentración indicada es de 2,2 mg por kilogramo de harina, similar a la utilizada en otros países. A partir de esta intervención se observó un descenso significativo de los DTN, particularmente para espina bífida esta reducción fue del 47%.¹¹ La mortalidad por espina bífida disminuyó un 67% entre la tasa combinada 2000-2004 (7,71 por 100.000) y la tasa 2005-2006 (2,48 por 100.000).¹⁹ (ver figura 4)

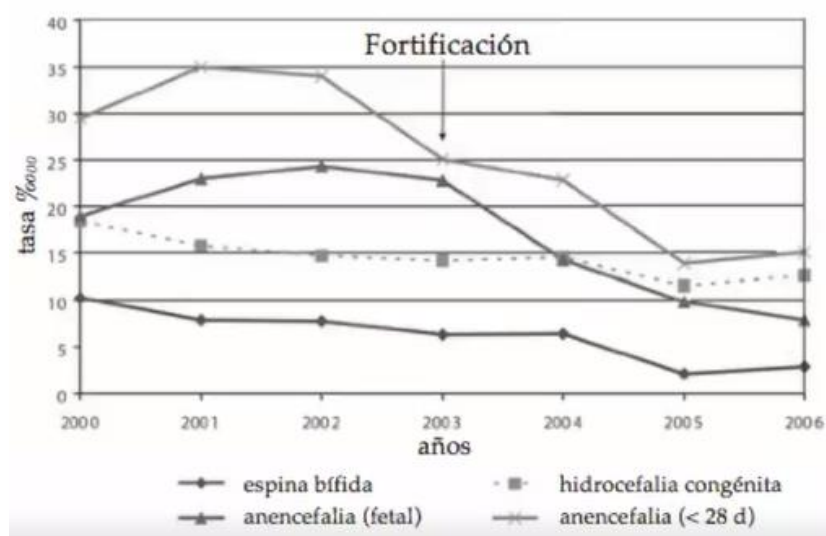


Figura 4. Mortalidad fetal e infantil por causas seleccionadas 2000-2006. Fuente: Calvo E, Biglieri A. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. 2008.

Factores genéticos: Aunque no se han identificado genes específicos, se sabe que hay ciertos factores genéticos implicados en la patogénesis de los DTN basado en ciertas observaciones como la alta concordancia en gemelos monocigotos, comparado con gemelos dicigotos, la recurrencia familiar (1/20 riesgo de recurrencia con un embarazo previamente afectado y 1/10 si hubo dos embarazos afectados), y que los DTN son más frecuentes en niñas que en niños.²⁰

Diabetes pregestacional: En las mujeres con diabetes pregestacional el riesgo de tener un niño con una malformación del SNC, es de 2 a 10 veces mayor que en la población general.⁴ El mecanismo del efecto teratogénico no está establecido, pero está claramente relacionado con el grado de control metabólico materno. Ya en 1989 se realizó en Boston un estudio que demostró la relación entre los niveles de HbA1c en el primer trimestre de embarazo y el riesgo de malformaciones congénitas. Para esto se evaluaron 303 pacientes diabéticas pregestacionales. La tabla 3 muestra que el riesgo de malformaciones fue de 3% cuando la HgA1c en el primer trimestre fue menor o igual a 9.3 y de 40% cuando fue de 14.4 o mayor.²¹

Tabla 3. Malformaciones congénitas mayores de acuerdo al nivel de HbA1c en el primer trimestre.

%HbA1c	Con Malformación	Sin Malformación	Porcentaje	RR (95% IC)
<9.3	3	96	3	1
9.4-11	4	73	5.2	1.7 (0.4-1.7)
11.1-12.7	2	44	4.3	1.4 (0.3-8.3)
12.8-14.4	7	11	38.9	12.8 (4.7-35)
>14.4	4	6	40	13.2 (4.3-40.4)

Fuente: Greene J. et al. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation.

Drogas: Existe un incremento del riesgo de espina bífida asociado a la exposición intra-útero de ácido valproico o carbamazepina. Este riesgo puede ser tan alto como el 1-2%. El mecanismo por el que aumenta el riesgo no ha sido bien establecido. Podría deberse a radicales libres formados durante el metabolismo de estas drogas que dañan el tejido embrionario o bien por un efecto en el metabolismo del folato. Otros antagonistas del ácido fólico con efectos teratogénicos conocidos son el metotrexato y posiblemente la trimetoprima.⁴

Fiebre/Hipertermia: la elevación de la temperatura materna debido a fiebre u otra fuente (bañera, sauna) en el primer trimestre puede estar asociado con un incremento en el riesgo de anomalías congénitas, especialmente DTN. En el 2014 se realizó una revisión sistemática 46 estudios para evaluar los efectos de la fiebre materna en la descendencia. La fiebre fue asociada con un incremento de casi 3 veces en el riesgo de desarrollar un DTN.²²

Obesidad: estas pacientes tienen casi el doble de riesgo de tener un hijo con DTN. Un metaanálisis publicado en 2016 en China evaluó la relación entre el IMC materno y el riesgo de tener un DTN en la descendencia. Se incluyeron 22 estudios con 1,758,832 de pacientes y se encontró que el grupo de obesidad presento casi el doble de riesgo comparado con el de peso normal (ver figura 5). A su vez, se encontró una asociación dosis-respuesta estadísticamente significativa.²³

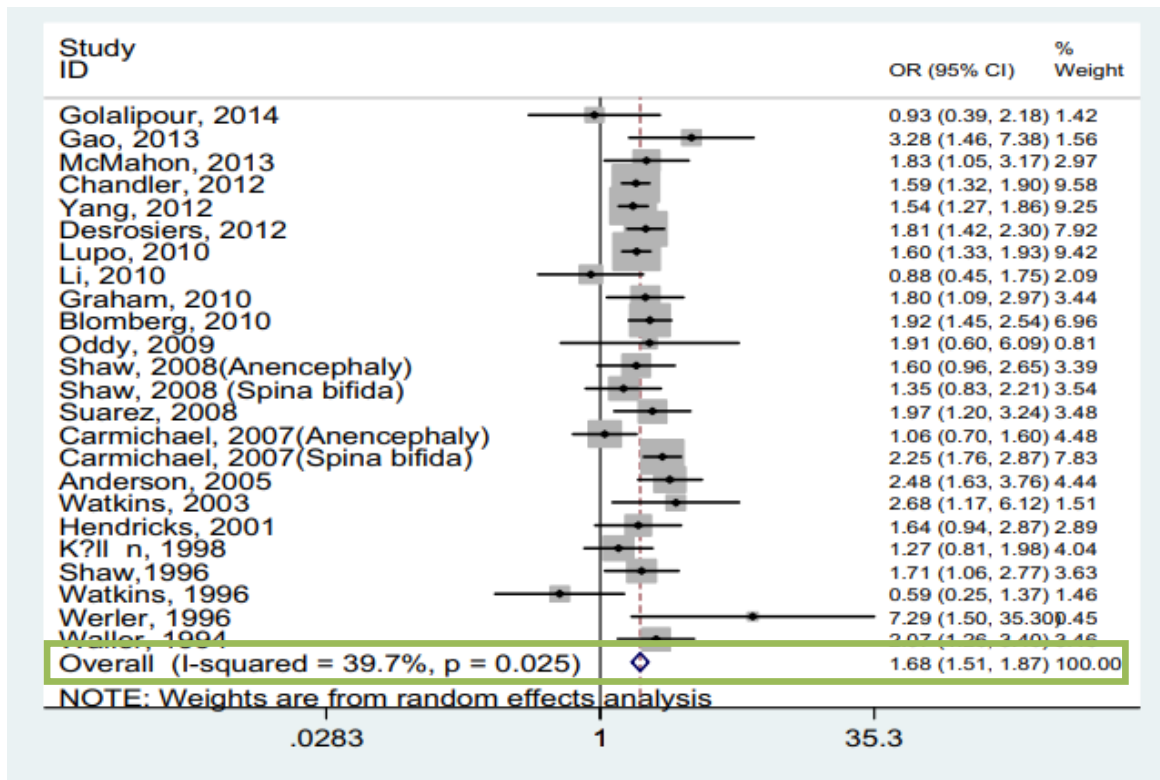


Figura 5. Obesidad materna y el riesgo de DTN en la descendencia. Grupo obesidad Vs Grupo peso normal.
Fuente: Huang H-Y, et al. Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: A meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* 2016.

CAPÍTULO 2: DIAGNÓSTICO PRENATAL

2.1 SCREENING Y DIAGNÓSTICO PRENATAL.

El screening y diagnóstico temprano de las anomalías congénitas da a las parejas la opción de terminar el embarazo o bien una oportunidad de preparar el nacimiento en cuanto a el momento óptimo, la vía y el lugar donde se realizará el parto. Además, brinda la posibilidad de acceder a la cirugía fetal para la corrección de DTN en centros donde esté disponible y en pacientes seleccionados.

Los dos métodos de screening disponibles son la medición de alfafetoproteína en suero materno (MSAFP) y el examen ecográfico.

Alfafetoproteína: es una globulina sintetizada en el saco vitelino y en el tracto gastrointestinal e hígado fetal. Su función es desconocida, pero puede estar relacionada con la inmunorregulación. Puede ser medida en suero materno, líquido amniótico y en plasma fetal. La concentración de MSAFP es mucho menor que en líquido amniótico o en plasma fetal. Esta aumenta en el embarazo temprano, alcanza su pico entre la semana 28 y 32, y luego cae.

El screening puede realizarse de la semana 15 a 20 de gestación, pero idealmente entre las semanas 16-18. Un valor ≥ 2.0 -2.5 múltiplos de la mediana (MoM) es considerado un resultado anormal. Este aumento en la concentración puede ser explicado por la filtración de AFP desde el líquido cefalorraquídeo hacia el líquido amniótico que resulta en un transporte incrementado hacia la circulación materna.²⁰

En el 2009 se realizó un meta-análisis que incluyó 22 estudios con más de 680.000 pacientes, para evaluar la efectividad del screening para DTN con MSAFP y reportó una sensibilidad del 75% y especificidad del 97% con una tasa de falsos positivos del 2% (figura 5).²⁴

En los años 70, la MSAFP fue el método de elección para screening de espina bífida pero la aparición de marcadores ecográficos a mitad de los 80 llevó al reemplazo de este método bioquímico por la ecografía, como modalidad de screening y de diagnóstico.

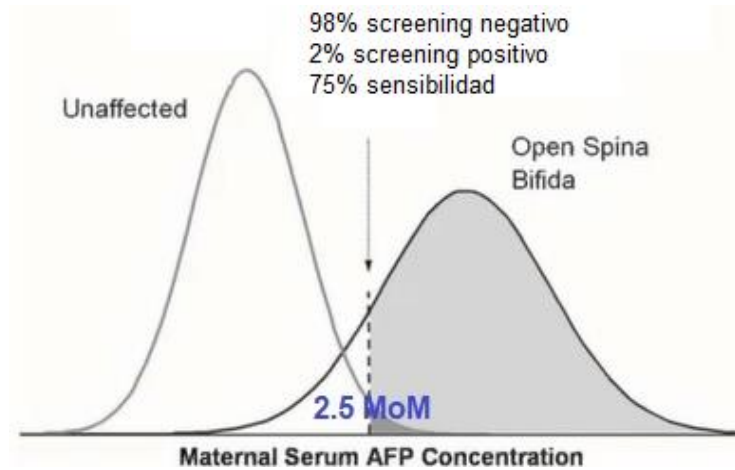


Figura 6. MSAFP como screening de espina bífida. *Fuente: Jordi et al. Medical genetics. 2010.*

Examen ecográfico: Los hallazgos en el SNC descriptos incluyen ventriculomegalia, microcefalia, anomalías en el hueso frontal y la obliteración de la cisterna magna con un cerebelo aparentemente ausente o con una concavidad anormal de sus hemisferios. Estas últimas referidas por Nicolaides como el signo del limón y la banana.

El signo del limón describe una deformidad cóncava en el contorno de los huesos frontales de la calota fetal. El signo de la banana se refiere a la convexidad posterior anormal del cerebelo (Figura 7).²⁵

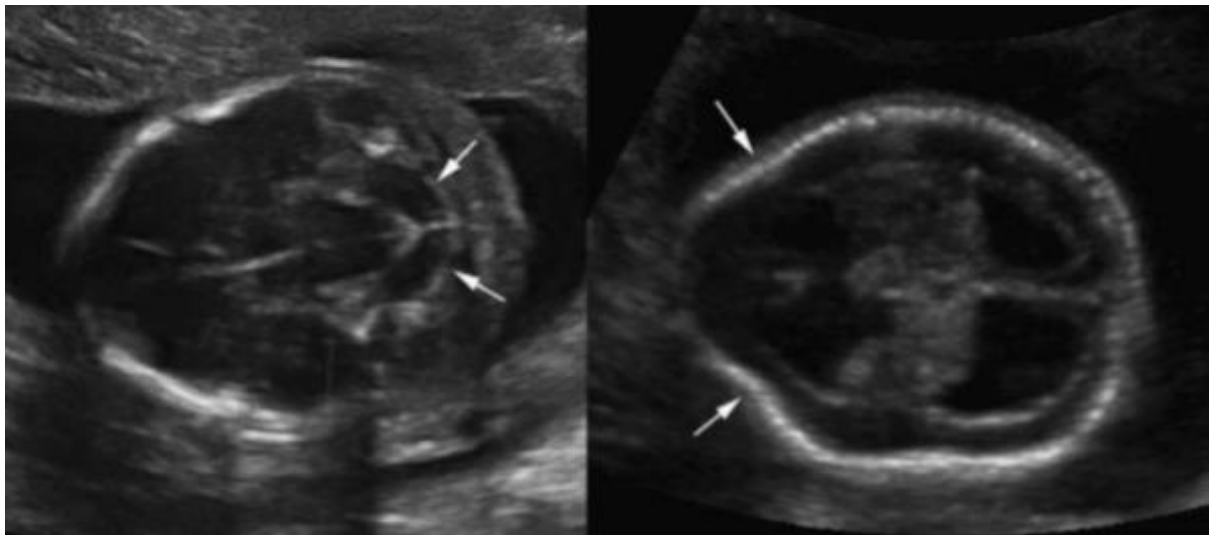


Figura 7. A la izquierda imagen ecográfica de un corte axial de la cabeza fetal que muestra el signo de la banana. A la derecha, el signo del limón. *Fuente: Bianchi D, Crombleholme TM, Myelomeningocele. Fetal 2nd Ed 2010.*

Estos signos ecográficos fueron descritos por primera vez en un análisis prospectivo publicado en 1987 por el grupo de Nicolaidis de Londres, en el mismo se estudiaron 436 fetos con alto riesgo de espina bífida e identificaron 26 con MMC. De los 26, el 100% tenían el signo del limón y el 96% presentaban alguna anomalía cerebelar. De estos, en el 64% (16) se visualizó el signo de la banana y el 36% (9) tenían ausencia de cerebelo.²⁶

Estos hallazgos fueron ratificados más tarde, en 1990, por el mismo grupo y, además, demostraron que los defectos del SNC vistos en fetos con MMC evolucionan con la gestación. Se estudiaron 130 fetos con espina bífida y encontraron que el signo del limón estaba presente en el 98% de los fetos menores de 24 semanas, pero solo en 13% más allá de esta edad gestacional. Las anomalías a nivel del cerebelo, el signo de la banana y la “ausencia” de cerebelo, estaban presentes en el 95% de los fetos a cualquier edad gestacional, aunque el signo de la banana fue más típicamente visualizado antes de las 24 semanas, como se muestra en la tabla 4.²⁷

Tabla 4. Hallazgos ecográficos en 130 fetos con MMC en relación a la EG.

Feature	Gestation		Statistics
	≤ 24 wk (n = 107)	> 24 wk (n = 23)	
Positive lemon sign	105	3	<i>p</i> < 0.001
Abnormal cerebellum	103	21	NS
Positive banana sign	74	4	<i>p</i> < 0.001
“Absent” cerebellum	29	17	
Anterior ventricle/hemisphere ratio			
> 50th Percentile	94	23	NS
> 97.5th Percentile	61	18	NS
Posterior ventricle/hemisphere ratio			
> 50th Percentile	101	23	NS
> 97.5th Percentile	79	19	NS
Head circumference			
< 50th Percentile	87	18	NS
< 2.5th Percentile	20	10	<i>p</i> < 0.05
Abdominal circumference			
< 50th Percentile	76	22	<i>p</i> < 0.05
< 2.5th Percentile	8	9	<i>p</i> < 0.001

Fuente: Van Den Hof MC, Nicolaidis KH, et al. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bífida. 1990.

Otro hallazgo ecográfico comúnmente acompañante al MMC es la ventriculomegalia, definida como un diámetro transverso de los ventrículos laterales > 10 mm. La ventriculomegalia está presente en un 70-80% de los fetos con espina bífida. Sin embargo, su

presencia varía significativamente con la edad gestacional, con una prevalencia de solo un 44% antes de las 24 semanas comparado con un 94% posteriormente.²⁸

Además, se debe prestar atención no solo al tamaño, sino también a la forma de los ventrículos. En 2008 se publicó en el American Journal un estudio de la Universidad de California.²⁹ donde se realizó un análisis retrospectivo de las ecografías de fetos con diagnóstico de espina bífida desde 1999 a 2007 y se observó que estos fetos presentaban una forma anormal del cuerno posterior de los ventrículos laterales, que terminaban en un contorno “en punta”, en vez de redondeado (figura 8). De los 89 fetos en estudio, 62 (70%) presentaban esta forma. Remarcablemente, esto era más común en fetos menores de 24 semanas que en fetos mayores (75% vs. 50%) y este hallazgo también se encontraba aún con ventrículos de tamaño normal.

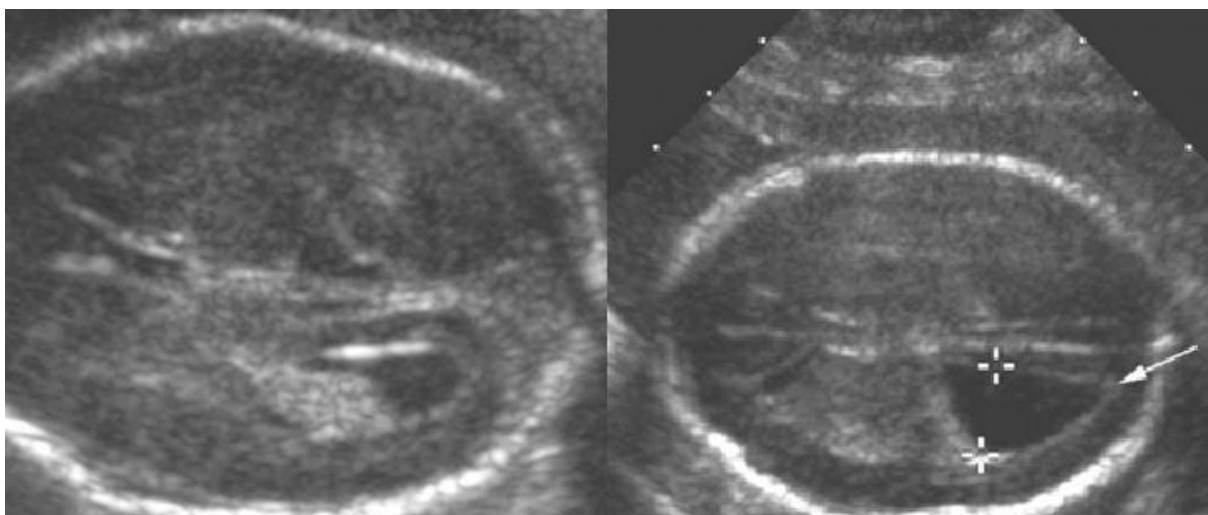


Figura 8. Izquierda: Plano axial de la ecografía de un feto sano, con el cuerno occipital con la forma típicamente redondeada. Derecha: Feto con Chiari II con un ventrículo de tamaño normal, pero con la forma “en punta”.
Fuente: Callen, A. et al. Supratentorial Abnormalities in the Chiari II Malformation. 2008.

En cuanto a los hallazgos a nivel vertebral, en el plano coronal, el ensanchamiento de los centros de osificación interrumpe la configuración normalmente paralela de los arcos vertebrales. En el plano transverso, los núcleos de osificación divergen y toman una forma de “U” (figura 9).²⁸ En un principio, el diagnóstico ecográfico de la espina bífida se basaba en el examen meticuloso de las vértebras fetales, y si bien esta evaluación puede tener una sensibilidad y especificidad mayor al 95% pocos centros cuentan con el personal entrenado para realizarla correctamente y muchos de estos defectos son pasados por alto. Es por eso que

la descripción de marcadores ecográficos fácilmente reconocibles ha mejorado el diagnóstico prenatal.²⁵

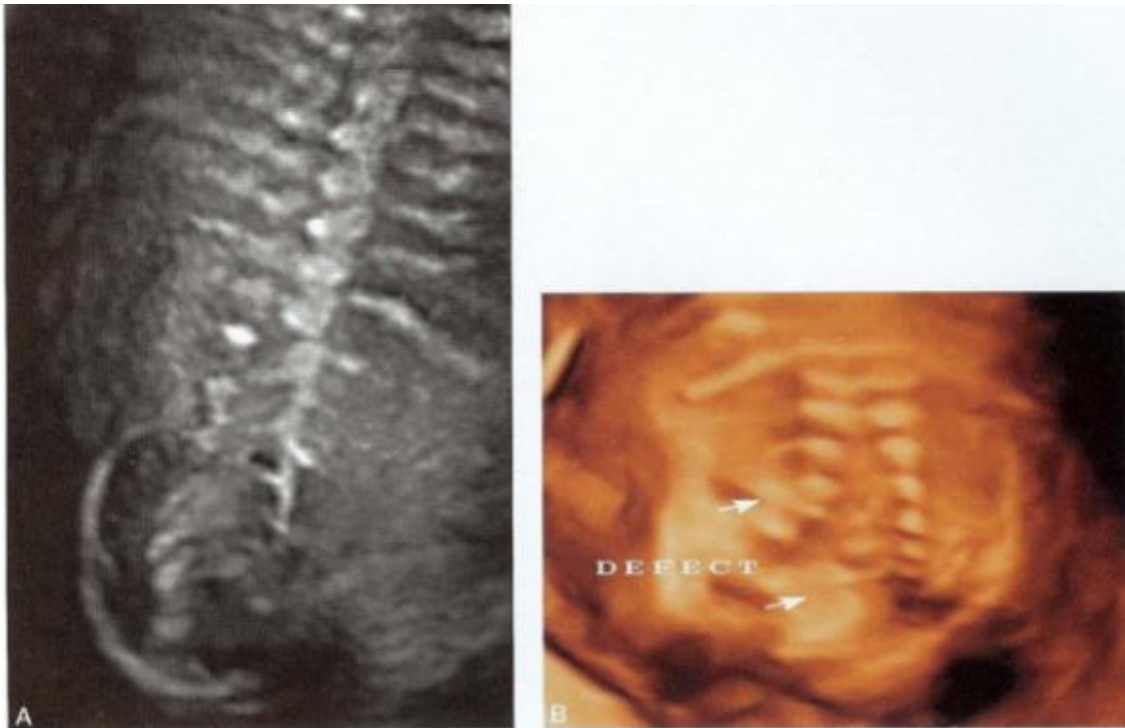


Figura 9. A. Imagen ecográfica en el plano coronal mostrando el ensanchamiento de los centros de osificación. B. Reconstrucción en 3D. Fuente: Bianchi D, Crombleholme TM, Myelomeningocele. Fetol 2nd Ed 2010.

Otro aspecto fundamental en la evaluación prenatal es poder determinar el nivel segmentario de la lesión neurológica, ya que es el mejor predictor de la capacidad del paciente para caminar y del tipo de órtesis que pueda necesitar. Habitualmente, este se establece inmediatamente después del nacimiento con la observación de los movimientos voluntarios y reflejos de las extremidades inferiores.

En 2016, Carreras y su equipo³⁰ del Hospital Vall d'Hebron en España, publicaron un estudio observacional en el que se reportó su experiencia preliminar en el uso de la ecografía para evaluar los movimientos de las extremidades inferiores en fetos con MMC, con el objetivo de determinar la precisión de este método para establecer el nivel segmentario de la lesión neurológica. El estudio incluyó fetos con MMC, evaluados en la Unidad de Medicina Fetal entre marzo de 2011 y mayo de 2015. Todas las pacientes candidatas a cirugía fetal fueron examinadas por ultrasonido para determinar el nivel de daño neurológico 1 a 2 semanas antes de la intervención por primera vez y cada 6 semanas a partir de entonces hasta el nacimiento.

La evaluación posnatal del nivel segmentario de la lesión neurológica que afecta a las extremidades inferiores se define por el músculo activo más distal encontrado en la exploración neurológica y sigue la secuencia:

- L1, músculo psoas, flexión de cadera;
- L2, músculos aductores, aducción de la cadera;
- L3, músculo cuádriceps, extensión de rodilla;
- L4, isquiotibiales y glúteos, flexión de la rodilla;
- L5, tibial anterior, flexión dorsal del tobillo;
- S1, gastrocnemio, sóleo y glúteo, flexión plantar del tobillo, extensión de cadera y rotación hacia afuera.

Esta técnica de evaluación se consideró el gold standard y sus componentes se extrapolaron para la evaluación ecográfica prenatal. La concordancia observada entre las evaluaciones prenatal y posnatal fue del 91,7% para el lado derecho y 88,9% para el lado izquierdo (Tabla 5). Estos resultados sugieren que el nivel neurológico de la lesión puede evaluarse prenatalmente mediante ecografía y que se correlaciona con precisión con el nivel posnatal.

Tabla 5. Nivel segmentario de la lesión neurológica en fetos con MMC operados intraútero.

Case	Type of surgery	Prenatal anatomical level	GA at surgery (weeks)	Post-surgical prenatal evaluation		Postnatal examination (both sides)
				Right limb	Left limb	
1	Open	L1	23+5	S1	S1	L5
2	Open	L2	22+2	L4	L4	L4
3	Open	L5	24+3	S1	S1	S1
4	Open	L3	22+6	S1	S1	S1
5	Open	L3	25+6	L4	L4	L4
6	Open	L4	25+2	L5	S1	L5
7	Fetoscopic	L2	23+3	L4	L4	L4
8	Fetoscopic	L5	24+3	S1	S1	S1
9	Fetoscopic	L3	24+5	S1	S1	S1
10	Fetoscopic	L5	26+3	S1	S1	S1
11	Fetoscopic	L4	21+2	L5	L5	L5
12	Fetoscopic	L4	25+5	L5	L5	L5
13	Fetoscopic	L3	22+4	S1	S1	L5
14	Fetoscopic	L2	23+0	S1	S1	S1
15	Fetoscopic	L3	23+5	L5	L5	L5
16	Fetoscopic	L1	23+3	L5	L5	L5
17	Fetoscopic	L3	26+6	L4	L4	L5
18	Fetoscopic	T9	26+2	S1	S1	S1

Fuente: Carreras E. Prenatal ultrasound evaluation of segmental level of neurological lesion in fetuses with myelomeningocele: development of a new technique. 2016.

2.2 ¿ES POSIBLE EL DIAGNÓSTICO PRENATAL EN EL PRIMER TRIMESTRE?

Está claro que la gran mayoría de las anomalías fetales pueden ser diagnosticadas prenatalmente por ecografía, y muchas de ellas en el primer trimestre de embarazo. También está claro que para un diagnóstico efectivo se necesita de marcadores fácilmente reconocibles que atraigan la atención del especialista a la anomalía específica. Buenos ejemplos de esto son los signos del “limón” y la “banana”, observados en el segundo trimestre en la mayoría de fetos con MMC.

En las últimas décadas, se ha generalizado el uso de la exploración ecográfica de rutina en el primer trimestre del embarazo. Esta ecografía, realizada entre las 11-13 semanas, es útil para determinar la edad gestacional, para el screening de aneuploidías, principalmente a través de la medición de la translucencia nucal (TN), y el diagnóstico de otras anomalías mayores.

En el 2010, en Reino Unido se realizó un estudio prospectivo en screening de aneuploidías del 1er trimestre incluyendo anatomía básica en 45.191 embarazos. Luego se compararon con los hallazgos de la ecografía morfológica de las 20–23 semanas y examen postnatal. En cuanto a la detección de los DTN se detectaron todos los casos de acrania, pero solo el 14% de los casos de espina bífida.³¹

En el 2011, Sepulveda et al., en Chile, evaluó en un estudio retrospectivo a 21 fetos con una malformación espinal a los que se les realizó una ecografía del primer trimestre en contexto de screening de aneuploidías. Respecto a los casos de espina bífida, solo 4 de los 9 casos (44%) pudieron ser diagnosticados en este examen ecográfico, teniendo en cuenta, además, que dos de ellos estaban asociados a otras múltiples malformaciones.³²

Podemos ver que el diagnóstico del MMC en el primer trimestre es un desafío, pero podría resolverse con la introducción de algún marcador fácilmente detectable que nos haga sospechar la anomalía, y es a esto a lo que se han enfocado muchos de los estudios en los últimos años. Entre los posibles marcadores estudiados se encuentran:

Translucencia Intracraneal (IT): En la ecografía de las 11-13 semanas, el tronco encefálico, el cuarto ventrículo y la cisterna magna son visibles en el mismo plano medio sagital de la cabeza fetal obtenido para medir la translucencia nucal (TN). El cuarto ventrículo, también llamado translucencia intracraneal, es un área delimitada por dos bordes ecogénicos: la parte

dorsal del tronco encefálico hacia anterior y el plexo coroideo del cuarto ventrículo hacia posterior como se puede ver en la figura 10.

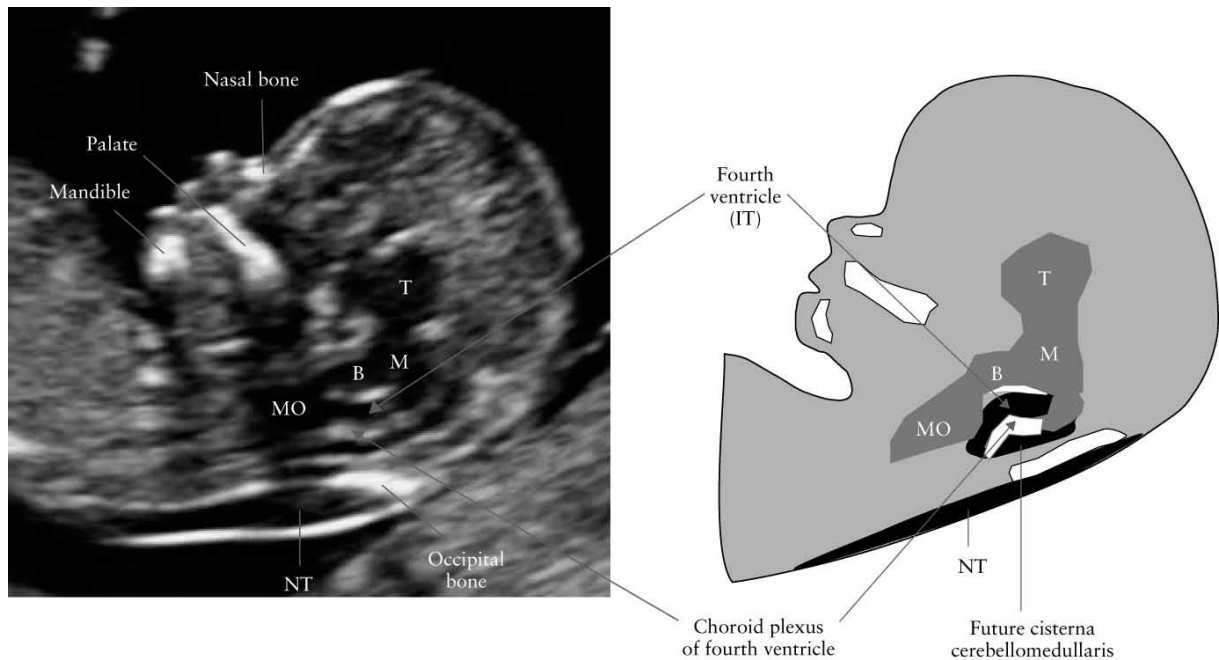


Figura 10. Plano medio sagital de la cabeza fetal que muestra los tálamos (T), el tronco encefálico (B), la translucencia nuchal (NT). El cuarto ventrículo presente como la translucencia intracraneal (IT) Fuente: Chaoui R, Nicolaidis KH. Et al. *Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan.* 2009.

En 2009, se realizó en Alemania y en colaboración con el Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine de Londres³³ un estudio cuyo objetivo fue determinar si en fetos con espina bífida, el desplazamiento caudal del cerebelo que resulta en una compresión del cuarto ventrículo, era evidente desde el primer trimestre. Se reportó que, según el análisis retrospectivo de las imágenes ecográficas, la IT fue vista en 200 fetos normales, pero en ninguno de los 4 fetos diagnosticados con MMC (ver Figura 11). Este estudio también intento dar un rango de referencia para el diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo de acuerdo a la longitud cráneo-rabadilla (CRL), mostrando que a las 11 semanas (CRL 45 mm), la mediana fue de 1.5 mm y a las 13.6 semanas (CRL 84 mm) la mediana fue de 2.5 mm. Según esta primera descripción, la IT resultaba fácilmente reconocible en la vista medio sagital estándar utilizada de rutina en el screening de cromosomopatías y que había un perfecto acuerdo interobservador.

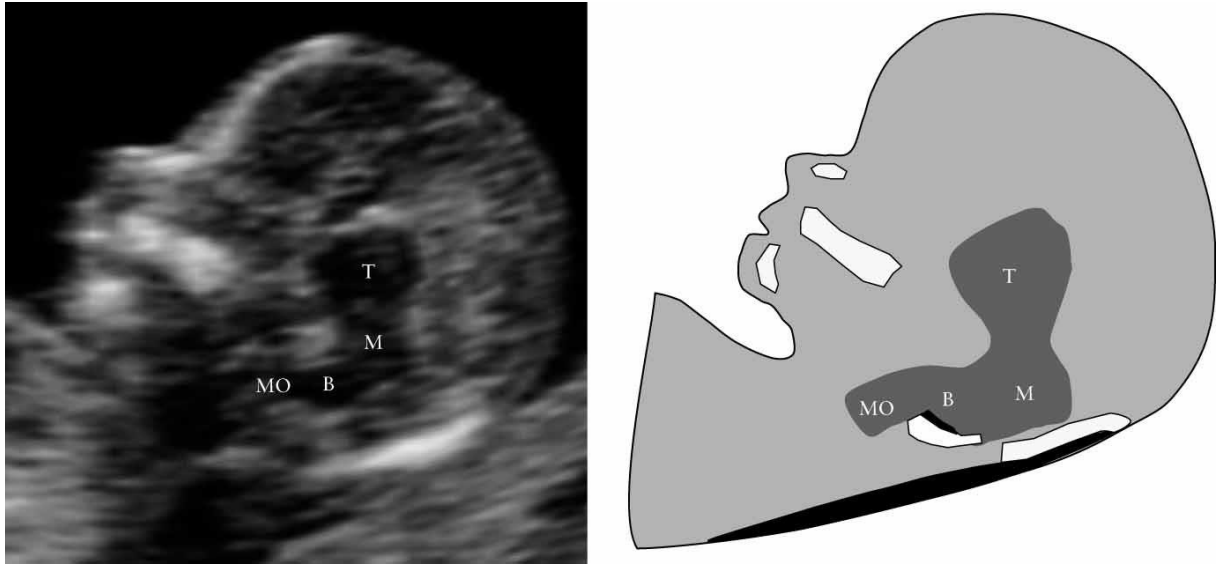


Figura 11. Imagen ecográfica del plano medio sagital de la cabeza fetal en un caso de espina bífida, demostrando la compresión del cuarto ventrículo, sin una IT visible. Fuente: *Fuente: Chaoui R, Nicolaidis KH. Et al. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. 2009.*

Por el contrario, en el 2011 se publicó un estudio retrospectivo de ecografías con TN, realizadas por ecografistas certificados por la Fetal Medicine Foundation (FMF) y reportó que la IT podría no ser vista en alrededor del 21% de fetos normales, y que la concordancia interobservador era moderada (del 79%). También demostró que cuando la IT era visualizada todos los fetos eran normales y la espina bífida podría ser descartada.³⁴

Más recientemente, en 2015, se realizó en un estudio alemán prospectivo y multicéntrico³⁵ con el objetivo de evaluar el potencial de la IT y otros parámetros del cerebro posterior para la detección temprana de espina bífida en la ecografía de las 11-14 semanas. Para esto se examinaron más de 15.500 mujeres y se reportó una tasa de detección del 18% para la ausencia de la IT y del 45% si se establece un valor de corte de 1 mm.

Según una revisión sistemática³⁶ que buscó evaluar la efectividad de los diferentes marcadores del primer trimestre propuestos para el screening de MMC, la tasa de detección para la IT parece ser altamente variable según el grupo evaluador, como se puede ver en la tabla 6.

Tabla 6. Resumen de la revisión de la literatura.

	Study	Affected\total fetuses	IT (n.v.)	CM obliterated
	Chaoui et al. [6]	4\204	4\4	n.e.
	Chaoui et al. [11]	6\6	2\6	n.e.
	Lachmann et al. [7]	30\1030	n.e.	1\2
	Fong et al. [20]	8\199	4\8	n.e.
	Scheier et al. [15]	3\13	0\13	3\3
	Solt et al. [21]	5\250	n.e.	n.e.
	Iliescu et al. [18]	2\1824	2\2	n.e.
	Adiego et al. [14]	1\990	1\1	n.e.
	Kavalakis et al. [22]	3\1330	0\3	2\3
	Mangione et al. [19]	52\260	DR 29–48%	DR 50–73%
	Garcia-Posada et al. [9]	5\91	2\5	5\5
	Orlandi et al. (2015)*	3	1\3	2\3

Fuente: Orlandi E, et al. *Prospective sonographic detection of spina bifida at 11-14 weeks and systematic literature review*. 2016.

Cisterna Magna: El diámetro anteroposterior de la cisterna magna (CM) puede ser medida en el corte medio sagital y en el plano axial, pero, por razones prácticas, la primera opción es preferible dado que este es el corte que se utiliza de rutina para la medición de la TN.

En 2013, Mangione et al.³⁷ publicó un estudio retrospectivo realizado en Francia donde se buscó evaluar la contribución del examen de características anatómicas específicas del cerebro posterior en una ecografía del primer trimestre para la detección temprana de MMC. Cuatro revisores independientes analizaron las imágenes ecográficas de 52 fetos con espina bífida y 208 controles. La mayor tasa de detección fue alcanzada por la no visualización de la cisterna magna, con una sensibilidad del 50 al 73% dependiendo del revisor (ver tabla 7).

En cuanto al estudio prospectivo alemán mencionado previamente³⁵, demostró una tasa de detección del 64% para una CM ausente y del 73% para un valor de corte definido como menor al percentil 1 para la edad gestacional.

Tabla 7. Sensibilidad y Tasa de Falsos Positivos para MMC según cada revisor.

Anatomical criterion	Reviewer 1	Reviewer 2	Reviewer 3	Reviewer 4
Non-visualization of IT				
Sensitivity	36.5 (23.6–51.0)	28.8 (17.1–43.1)	30.8 (18.7–45.1)	48.1 (34.0–62.4)
FPR	11.5 (7.5–16.7)	8.7 (5.2–13.3)	11.5 (7.5–16.7)	10.1 (6.4–15.0)
Non-visualization of CM				
Sensitivity	73.1 (59.0–84.4)	50.0 (35.8–64.2)	73.1 (59.0–84.4)	57.7 (43.2–71.3)
FPR	15.4 (10.8–21.0)	11.1 (7.1–16.1)	15.9 (11.2–21.6)	11.1 (7.1–16.1)
Caudal displacement of BS				
Sensitivity	82.7 (69.7–91.8)	34.6 (22.0–49.1)	36.5 (23.6–51.0)	46.2 (32.2–60.5)
FPR	13.9 (9.5–19.4)	4.8 (2.3–8.7)	1.9 (0.5–4.9)	6.2 (3.4–10.5)
At least one of the three criteria				
Sensitivity	90.4 (79.0–96.8)	50.0 (35.8–64.2)	80.8 (67.5–90.4)	73.1 (59.0–84.4)
FPR	23.1 (17.5–29.4)	11.5 (7.5–16.7)	18.3 (13.3–24.2)	16.3 (11.6–22.1)

Fuente: Mangione R, et al. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan. 2013.

El diámetro del tronco encefálico y la distancia entre tronco encefálico y el occipital: En el corte medio sagital de la cabeza fetal a las 11-13 semanas, la parte inferior del cerebro entre el hueso esfenoides anteriormente y el hueso occipital posteriormente puede ser dividido entre el tronco encefálico (BS) por delante, y una combinación del cuarto ventrículo y la cisterna magna por detrás, constituyendo la distancia entre el tronco encefálico y el occipital (BSOB) (ver Figura 12).

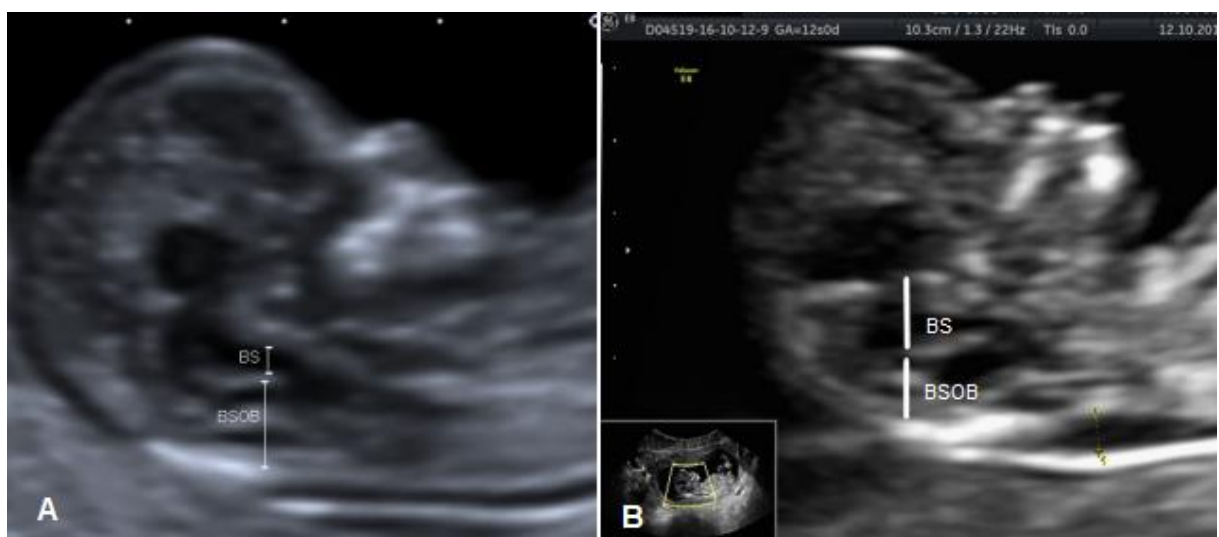


Figura 12. A Región del cerebro posterior en una vista medio sagital en un feto normal que muestra las mediciones del tronco encefálico (BS) y el diámetro del tronco encefálico-occipital (BSOB). B Caso de espina bífida con desplazamiento del BS que parece más ancho y reducción de la distancia BSOB. Fuente: Sirico A. First trimester detection of fetal open spina bifida using BS/BSOB ratio. 2019.

Un estudio publicado en 2011 por el grupo de Nicolaides³⁸ analizó las imágenes ecográficas de 30 fetos con MMC y 1000 fetos normales examinados entre los años 2006-2010 y con esto estableció rangos de normalidad para el BS y la distancia BSOB, mostrando que en fetos

normales estas medidas se incrementan, y su cociente (BS/BSOB) disminuye con el CRL. En cambio, en fetos con espina bífida encontró que el BS estaba *significativamente incrementado* (por encima del percentil 95) en el 96.7% de los casos, la distancia BSOB *estaba disminuida* (por debajo del percentil 5) en el 86.7% de los casos y, por lo tanto, el cociente BS/BSOB estaba *significativamente incrementado* (por encima del percentil 95) en todos los casos (figura 13). Estos hallazgos probablemente sean consecuencia del desplazamiento caudal del tronco encefálico y la compresión del cuarto ventrículo y la cisterna magna en un espacio confinado entre el los huesos esfenoides y occipital.

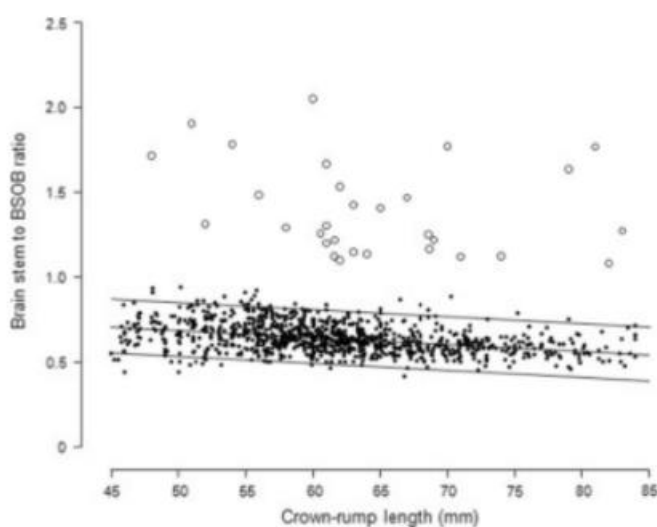


Figura 13. Medidas individuales de la relación BS/BSOB en fetos con espina bífida (círculos blancos) y fetos normales (círculos negros) trazadas en el rango de referencia para el CRL (mediana, percentiles 5 y 95).
Fuente: Lachmann R, Nicolaidis KH. *Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks.* 2011.

En 2019 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la performance del cociente BS/BSOB en la detección de fetos con MMC en el primer trimestre. Se incluyeron 4 estudios que evaluaron 17.500 fetos y 23 casos de espina bífida. Se demostró una sensibilidad combinada 0.70 (95% CI 0.47–0.87) y una especificidad combinada de 1.00 (95% CI 0.99–1.0), con una alta heterogeneidad entre los estudios analizados.³⁹

Ángulo facial fronto-maxilar: Este ángulo facial formado entre la parte superior del paladar y el hueso frontal fue primeramente descrito como parte del screening para trisomía 21 en las semanas 11-14. Aunque actualmente no se utiliza, en el 2010 se describió su rol en fetos con espina bífida. Se realizó en el Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine de

Londres un estudio retrospectivo⁴⁰ donde se midió este ángulo en las ecografías de 20 fetos con espina bífida y 100 fetos normales y se encontró que la forma anormal del cráneo en los fetos afectados, está reflejada en un ángulo facial más agudo encontrándose este por debajo del percentil 5 del rango de referencia en el 90% de los casos (ver figura 14).

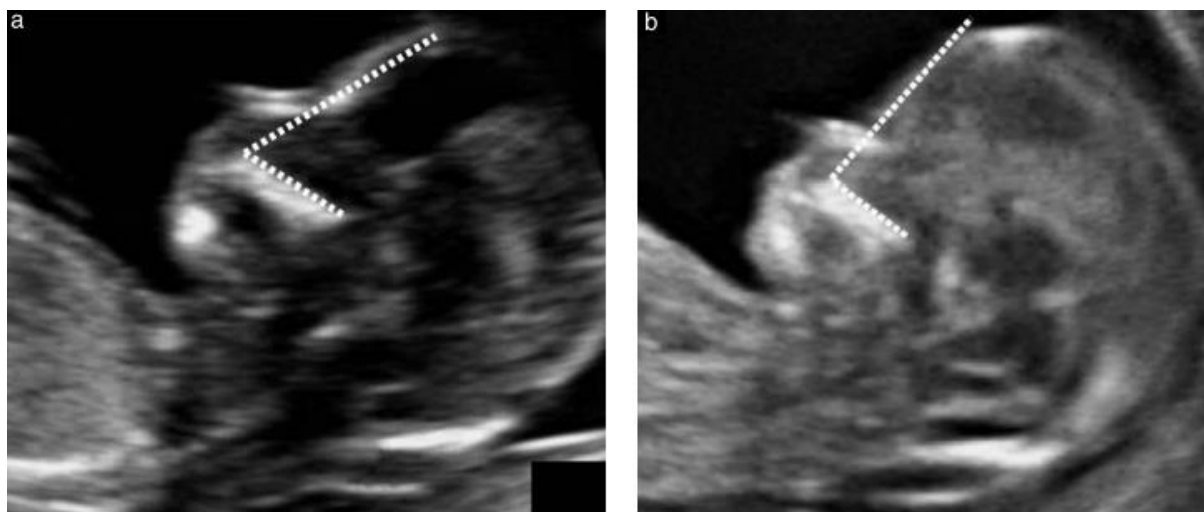


Figura 14. Ángulo facial frontomaxilar en un feto con espina bífida (A) y en un control normal (B) a las 13 semanas de gestación. Fuente: Lachmann R. et al. Frontomaxillary facial angle in fetuses with spina bifida at 11–13 weeks' gestation. (2010)

Esta alteración es causada presumiblemente por el desplazamiento caudal del cerebro fetal debido a la malformación de Arnold-Chiari asociada, resultando en un impedimento en el desarrollo de los huesos frontales.

Relación plexos coroideos/cabeza fetal: los plexos coroideos (PC) son dos prominentes estructuras hiperecogénicas que ocupan casi por completo los ventrículos laterales durante las semanas 11-13. Un grupo alemán observó que en fetos con MMC los PC llenan casi completamente los ventrículos laterales, dándole una apariencia de “cerebro seco” como se aprecia en la figura 15. Para cuantificar esta apreciación se propuso la relación entre el área de los plexos coroideos y de la cabeza fetal (PC/CF). Este grupo publicó en 2019 un estudio retrospectivo de imágenes obtenidas en ecografías entre las 11-13 semanas de 34 fetos con espina bífida y 160 fetos normales y demostró que, en los fetos afectados, tanto el área de los PC, como la relación PC/CF estaba significativamente aumentada en comparación con fetos normales.⁴¹ La explicación más probable para la relación alterada es la reducción transitoria

de LCR en el sistema ventricular debido a la fuga a través del defecto espinal, que resulta en un tamaño de la cabeza fetal relativamente pequeño.

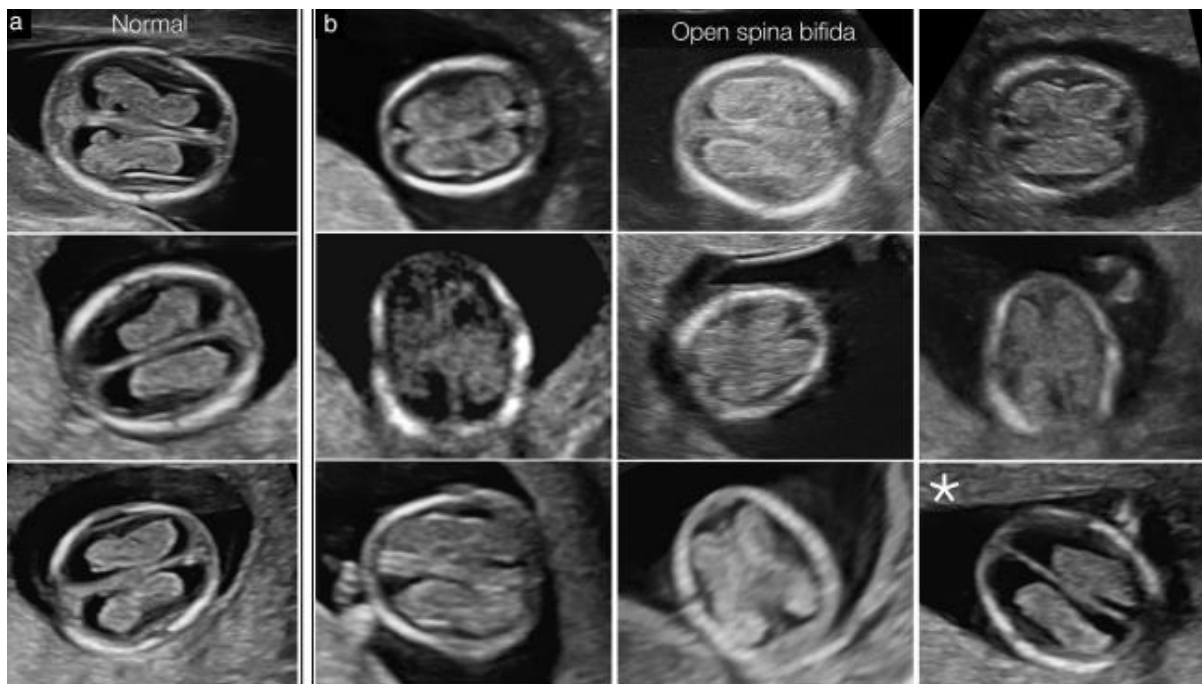


Figura 15. A. Vista axial de la cabeza de 3 fetos normales. B. Vista correspondiente en 9 fetos con espina bífida. Salvo una excepción (*), casi no hay fluido alrededor. Fuente: Chaoui R, et al. Ratio of fetal choroid plexus to head size: simple sonographic marker of open spina bifida at 11–13 weeks' gestation. 2019.

Este marcador ecográfico es, sin embargo, transitorio, y desaparece cuando la fosa posterior se oblitera por el desarrollo del cerebelo en torno a las 13 semanas de gestación.

Diámetro Biparietal pequeño: El diámetro biparietal (BPD) es usualmente medido en durante la ecografía del primer trimestre. Tomando como punto de corte un valor menor al percentil 5 se pueden detectar el 45-55% de los fetos con MMC. Sin embargo, Simon et al.⁴² demostraron que la relación entre el BPD y el diámetro transversal abdominal (TAD) <1 es más práctica ya que la medición del CRL puede ser difícil a veces y el percentil ser estimado de forma errónea. Además, el TAD no se modifica con la posición del feto. La tasa de detección de este cociente es alrededor del 70%.

Signo del choque: Recientemente descrito, es el desplazamiento posterior del mesencéfalo y deformación contra el hueso occipital en la vista axial (ver figura 16). En un feto normalmente desarrollado, el mesencéfalo se visualiza como una estructura semicircular en la

parte posterior del cerebro y aparece como una continuación del tálamo. Contiene una estructura ecolúcida redondeada en el centro, que representa el acueducto de Silvio. En situación normal, el encéfalo se encuentra rodeado por el espacio aracnoideo donde circula el LCR, que lo separa del hueso occipital. En fetos con espina bífida, debido a la fuga de LCR a través del defecto vertebral, el mesencéfalo se asienta directamente contra el hueso occipital. También puede producirse un estrechamiento del acueducto de Silvio y, en algunos casos, puede que ya no sea visible. El signo del choque se puede reconocer fácilmente en las vistas ecográficas axiales mediante un abordaje transabdominal o transvaginal.

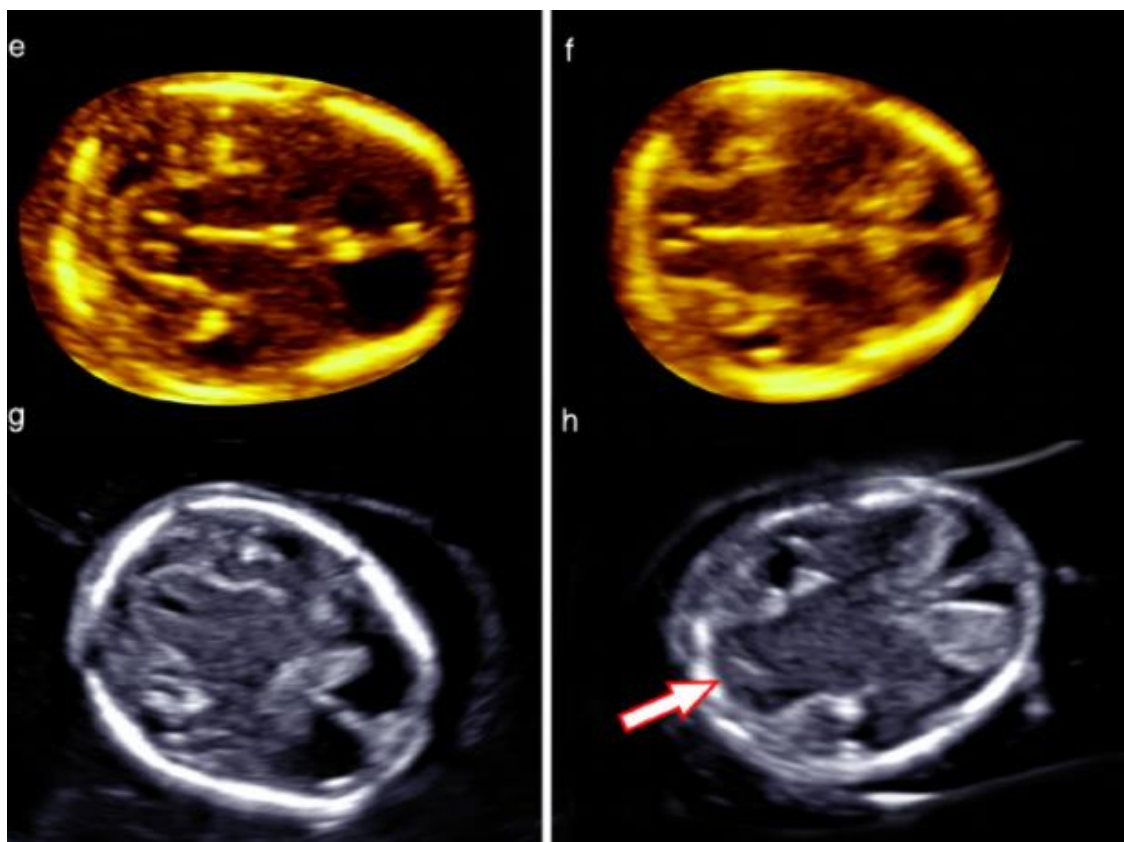


Figura 16. Imágenes ecográficas en vista axial a las 12-13 semanas de gestación que muestran el mesencéfalo en fetos normales (izquierda) y el “signo del choque” en fetos con espina bífida (derecha). Fuente: Ushakov F, et al. *Crash sign: new first-trimester sonographic marker of spina bífida.* 2019.

En 2019, se publicó un estudio retrospectivo⁴³ en base a 53 pacientes con sospecha de espina bífida en el primer trimestre, referenciados a 3 centros de medicina fetal de Londres, Rusia y Rumania entre los años 2012 y 2015. Este diagnóstico fue confirmado postnatalmente en todos los casos. Se revisaron las imágenes ecográficas de las semanas 11-14 en busca de la presencia del “signo del choque”. También se emparejaron imágenes de un grupo de 10 casos

y 40 controles para buscar la presencia de este signo por dos operadores que desconocían el diagnóstico. Se encontró que en los 53 casos de MMC, 48 pacientes (90.6%) presentaban este signo, y en el grupo de casos y controles no se reportó la presencia de este en ninguno de los fetos sanos, es decir, no hubo falsos positivos.

Podemos concluir que el corte medio sagital de la cabeza fetal es la vista estándar en la ecografía del primer trimestre y podría usarse para visualizar el cerebro posterior como screening para el MMC. En casos sospechosos, hay otras técnicas como la vista axial del cerebro (transabdominal y transvaginal) que pueden ser útiles. Varios marcadores para la detección temprana de la espina bífida han sido propuestos por diferentes grupos, con resultados alentadores. Un análisis prospectivo de todos estos marcadores usados independientemente o en combinación como screening es ciertamente necesario. Esta evaluación permitiría definir los criterios más pertinentes para la detección de espina bífida en el primer trimestre.

2.3 ROL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL.

Si bien la ecografía está constantemente evolucionando, permitiendo la evaluación de estructuras finas y siendo la principal herramienta en el diagnóstico del MMC, tiene algunas limitaciones, especialmente en el caso de mujeres obesas donde el grado de penetración de la ecografía es bajo o en caso de oligoamnios donde la visualización puede ser dificultosa.

Otra limitante en el examen ecográfico es en casos de herniación del cerebelo o tronco encefálico donde no se puede establecer la severidad de esta anomalía. La resonancia magnética (RM) permite un diagnóstico prenatal más preciso debido a una descripción detallada del cerebelo y la fosa posterior y nos puede dar una evaluación completa de la lesión espinal y otras complicaciones en la malformación de Chiari II.

En 1999, el grupo del Children's Hospital of Philadelphia (CHOP)⁴⁴ publicó un estudio donde se demostró la mejoría de la herniación del cerebro posterior en 10 pacientes que se sometieron a una cirugía fetal de MMC. Para esto, realizaron resonancias magnéticas seriadas,

una previa a la intervención y luego cada 3 semanas. Con el fin de evaluar objetivamente las anomalías en la fosa posterior se asignaron los siguientes grados:

- Grado 0: Normal.
- Grado 1: Cuarto ventrículo (4V) y cisterna magna visibles, sin desplazamiento del cerebelo. El tentorio puede estar orientado verticalmente.
- Grado 2: Cisterna magna visible, sin desplazamiento del cerebelo. Cuarto ventrículo no visible.
- Grado 3: Desplazamiento del cerebelo debajo del foramen magno y obliteración de todos los espacios de la fosa posterior.

Los resultados mostraron que la herniación fue catalogada como grado 3 en todos los casos de RM pre operatorias pero el estudio realizado a las 3 semanas posteriores a la cirugía mostró una mejoría en todos los casos y en la RM de la semana 6 postquirúrgica, todos los fetos fueron re estadificados como un grado 1. Se puede ver un ejemplo en la figura 17.

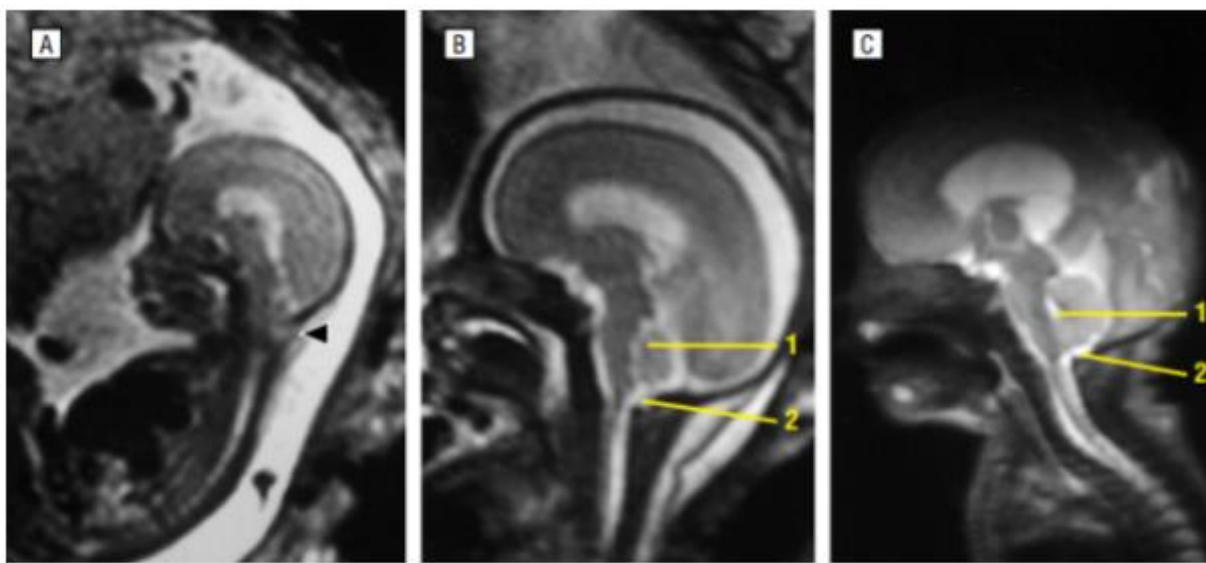


Figura 17. A. RM de un feto a las 20 semanas, se muestra la herniación del vermis sin 4to ventrículo ni CM. B. RM del mismo paciente 3 semanas post cirugía. Se muestra que el LCR ya es visible en el 4V (flecha 1) y en la CM (flecha 2). C. RM postnatal. Las estructuras de la fosa posterior se encuentran aún más expandidas. *Fuente: Sutton L. Improvement in Hindbrain Herniation Demonstrated by Serial Fetal Magnetic Resonance Imaging Following Fetal Surgery for Myelomeningocele. 1999.*

Más recientemente, el grupo del Hospital de Niños de Cincinnati realizó un análisis retrospectivo⁴⁵ de los estudios por RM realizados en fetos con una disrafia espinal entre enero

de 2004 y julio de 2015. El objetivo fue examinar los hallazgos de la neuroimagen, focalizándose en la herniación rombencefálica y el tamaño ventricular en fetos con MMC y compararlos con las características de las imágenes posnatales en los grupos que se sometieron a la reparación prenatal versus postnatal.

El grado de la malformación de Chiari II se determinó mediante una escala de clasificación en que fue ligeramente modificada de la previamente establecida y se unificó el grado 0 (normal) con el grado 1 ya que la diferencia descrita fue muy difícil de objetivar (ver figura 18).

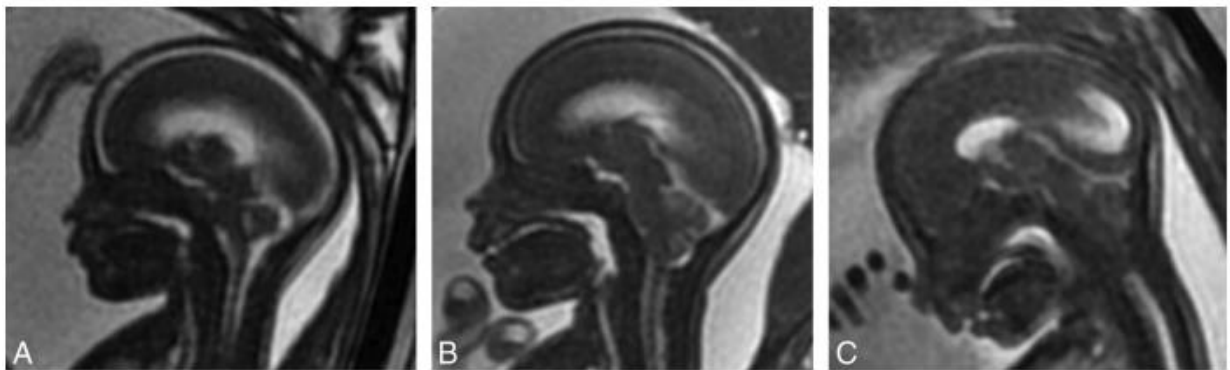


Figura 18. Grados de ectopia cerebelar en RM. A. Grado 1. Sin ectopia cerebelar, con una CM y 4V patentes. B. Grado 2. Ectopia cerebelar con borramiento del 4V, pero CM visible. C. Grado 3. Desplazamiento cerebelar con borramiento del 4V y CM. Fuente: Nagaraj UD, et al. *Hindbrain Herniation in Chiari II Malformation on Fetal and Postnatal MRI*. 2017.

Treinta y dos de 102 fetos (31.3%) se sometieron a la cirugía intraútero y el resto al cierre postnatal. El 92.2% de los fetos tenían algún grado de herniación rombencefálica. De aquellos a los que se les realizó la cirugía fetal, el 81.3% la habían resuelto al momento de la evaluación postnatal. Por el contrario, en el grupo de cirugía postnatal el 65.5% permaneció como un grado 3 y el 34.5% mejoró a un grado 2. En cuanto al grado de ventriculomegalia al nacimiento, esta no fue significativamente diferente en ambos grupos.

Además, la RM podría ser superior respecto al ultrasonido en demostrar otras anomalías cerebrales que influirían en el pronóstico o asesoramiento, como comisuropatías o heterotopías periventriculares.

Por lo tanto, aunque la ecografía es el método gold estándar para la detección del MMC, la RM representa una herramienta adicional de alta resolución que provee información más

específica y juega un rol importante en el diagnóstico de otras anomalías del SNC. La ecografía y la RM son métodos complementarios que ayudan a proveer un adecuado asesoramiento a la familia, elegir la mejor estrategia terapéutica y predecir los resultados fetales.

2.4 CARIOTIPO. ¿SE DEBE REALIZAR EN TODOS LOS CASOS?

Como se expuso previamente, la mayoría de los DTN se presentan de forma aislada y son de etiología multifactorial. Sin embargo, distintos reportes han sugerido que entre el 2-16% de estos DTN aislados tienen una anomalía citogenética.

En 1995, Harmon et al,⁴⁶ estudió en el Centro Universitario de Diagnóstico Prenatal de Indiana los registros de 77 mujeres con un diagnóstico prenatal de DTN aislado (excluyendo anencefalia), con el objetivo de determinar el valor del estudio citogenético en estos casos. En 43 de estos 77 casos (60%) se realizó una amniocentesis para análisis del cariotipo. Utilizando tablas de riesgos de anomalías cromosómicas publicadas previamente según la edad materna, se calculó el riesgo teórico de anomalías cariotípicas fetales que resultó ser de 0,3%. En el grupo estudiado hubo 7 fetos con aberraciones cromosómicas (16.3%), demostrando una diferencia significativa con el riesgo teórico.

Por otra parte, en 1996 se publicó en el American Journal of Medical Genetics⁴⁷ un estudio para explorar la asociación de aneuploidías en fetos con DTN, e identificar los antecedentes que confieren un mayor riesgo. El estudio de cohortes fue basado en los casos prenatales del Centro para Diagnóstico y Terapia Fetal de Detroit entre 1989 y 1994. Se identificaron 106 casos de DTN y se realizó la amniocentesis para estudio citogenético en 100 de estos casos. Se detectó una aneuploidía en 6 (6%) de las cuales 5 de ellas eran una trisomía 18. Estos hallazgos aclaran el mayor riesgo de cromosopatía en el feto con un DTN, que no puede ser completamente explicado por la edad materna, historia previa o la evaluación del riesgo a priori.

En cuanto al análisis de los diferentes casos arrojó que en los fetos con espina bífida aislada el riesgo de aneuploidía es de aproximadamente 2%, mientras que los DTN asociados con múltiples anomalías tienen un mayor riesgo siendo aproximadamente del 24% (ver tabla 8).

Tabla 8. Resumen de los hallazgos categorizados por tipo de DTN, edad materna, tipo y tasa de aneuploidías.

Anomaly	Mean age (yr)	AMA ^a (>34)		MSAFP ^d abnl		Aneuploidy	Rate (%)
		n	(%)	n	(%)		
Anencephaly	27 (15–40)	5/44	(11)	21/44	(48)	1/44, +marker	2
Isolated NTD ^b	28 (15–40)	5/45	(11)	19/45	(42)	1/45, 47+18	2
NTD + MCA ^c	30 (19–40)	3/17	(18)	6/17	(35)	4/17, 47+18	24
Total n = 106	mean age = 29	13/106	(12)	46/106	(43)	6/106 (5.7%)	5–6

Fuente: Hume et al. *Aneuploidy among prenatally detected neural tube defects.*

En un estudio publicado en el 2000 por Babcock et al.⁴⁸ para determinar la prevalencia de aneuploidías y anomalías anatómicas adicionales en fetos con espina bífida, se estudiaron todos los casos ocurridos en el estado de Utah entre 1995 y 1997. Durante estos 3 años de estudio se encontraron 51 casos de MMC, aunque la información de los cromosomas estuvo disponible en 45 de estos. Seis (13%) presentaron un cariotipo anormal: 4 con trisomía 18 y 2 con trisomía 13. De los 6, 4 tenían anomalías mayores adicionales a la espina bífida. De los 39 fetos euploides, 12 (31%) presentaban alguna anomalía anatómica asociada.

Estos hallazgos sugieren que la probabilidad de una anomalía anatómica, independientemente del cariotipo, es del 40%. Si la espina bífida ecográficamente impresiona ser aislada, existe todavía un 4% de probabilidad de aneuploidía; esto es más alto que el riesgo teórico del 0,3% asociado con la edad materna avanzada.

Más recientemente, en 2012, se publicó un estudio retrospectivo que también buscaba evaluar la necesidad de un análisis cromosómico en fetos con diagnóstico prenatal de un DTN y determinar la significancia de la ecografía para la identificación de anomalías cromosómicas.⁴⁹ Se realizó un análisis cromosómico a 90 fetos diagnosticados con DTN. En ninguno de ellos se diagnosticó una alteración cromosómica, ni siquiera en los 19 (21.1%) diagnosticados con una anomalía ecográfica asociada.

Otro punto importante a tener en cuenta es el significado del término “aislado”. En 2007, se realizó en Francia un estudio retrospectivo de 83 casos de DTN aparentemente aislados⁵⁰. Se excluyeron cromosomopatías. El estudio necrópsico se realizó finalmente en 51 casos y se concluyó que sólo 22 (43%) fueron estrictamente aislados. Respecto a los casos de MMC el

porcentaje fue menor, 9 de 24 (37%) no poseían anomalías asociadas. Se pueden observar las principales anomalías asociadas en la tabla 9.

Tabla 9. Principales anomalías asociadas a los DTN.

	Cephalic forms		Spina bífida (24)	Total (51)
	An/exencephalies (22)	Meningo-encephalocelos (5)		
Limb defects	1	2	5	8
Facial dysmorphism	0	3	4	7
Renal anomalies	0	1 (unilateral dysplasia)	6	7
Adrenal gland anomalies	5	0	2	7
Rib anomalies	1	2	2	5
Oral cleft	2	0	1	3
Lateralization anomalies	1 (common mesentery + intestinal malrotation)	1 (pulmonary isomerization)	1 situs inversus	3
Unique umbilical artery	1	0	2	3
Other spine anomalies	1 (scoliosis)	1 (supernumerary vertebrae)	0	2
Membranous ventricular septal defect	1	0	0	1
Diaphragmatic hernia	1	0	0	1
Omphalocele	0	0	1	1
Anal imperforation	0	0	1	1

Fuente: Cabaret; et al. *Embryology of neural tube defects: information provided by associated malformations.*

Como podemos ver, si bien la asociación entre DTN y aneuploidías ha sido expuesta en diversos estudios, aún no se ha determinado si el análisis cromosómico debe realizarse de forma rutinaria. Este abordaje ha sido propuesto por algunos investigadores debido a la alta prevalencia de cromosopatías incluso en defectos aparentemente aislados, aunque, en muchos centros esta práctica no es llevada a cabo, ya que la etiología multifactorial de los DTN prima sobre las causas cromosómicas.

Sin embargo, el conocimiento de los cromosomas fetales puede tener otras implicancias, como afectar la decisión de continuar o no un embarazo, aún en regiones donde la sola presencia de una espina bífida es suficiente para su finalización. También limitará la posibilidad de acceso a una terapia prenatal. Además, el estudio de estas condiciones puede conducir a la identificación de genes candidatos para la comprensión de los mecanismos implicados en los defectos del cierre del tubo neural. Más aún, la identificación de una anomalía cromosómica lleva a un asesoramiento genético más preciso para los miembros de la familia ya que confiere, no solo una causa probable, sino también un pronóstico diferente, así como una estimación de riesgo de recurrencia en futuros embarazos.

CAPÍTULO 3: TRATAMIENTO PRENATAL

3.1 FUNDAMENTOS DE LA TERAPIA INTRAUTERINA

El devastador déficit neurológico asociado con el MMC previamente se asumía como una consecuencia directa e inevitable de la malformación primaria: el defecto en el cierre del tubo neural.

Pero en 1990, Heffez⁵¹ realizó un estudio experimental en un modelo fetal de ratas en el que se creó quirúrgicamente un disrafismo y observó que los cachorros en el grupo experimental, que fueron intencionalmente expuestos al líquido amniótico, nacieron con una deformidad severa y debilidad de las extremidades traseras y la cola. Las ratas del grupo control, sometidas al mismo procedimiento sin exponer directamente la médula espinal al ambiente intrauterino, eran normales al nacer. A partir de estos hallazgos, propuso la hipótesis de los “dos golpes” (two hits), en el cual el fallo del cierre del tubo neural es el primer golpe, seguido por degeneración de la médula espinal intraútero, resultando en el típico déficit neurológico del MMC.

Posteriormente se realizaron múltiples estudios en los que la producción quirúrgica de lesiones similares a la espina bífida en monos, ovejas y conejos también demostró la pérdida progresiva de tejido en la médula espinal con el correr de la gestación.

Stiefel et al.⁵² en Londres estudiaron el desarrollo de las conexiones neuronales y su función durante el estadio fetal en un modelo genético de ratón con espina bífida lumbosacra. Observaron que, durante la gestación temprana, los ratones afectados exhibieron características anatómicas y funcionales esencialmente normales de desarrollo. Una significativa proporción de fetos con espina bífida exhibió una función sensoriomotora idéntica a la de los controles no afectados emparejados por edad. Sin embargo, con el avance de la gestación, se detectó una neurodegeneración en aumento dentro de la lesión, en paralelo a una pérdida progresiva de la función neurológica como muestra la tabla 10.

Tabla 10. Resultados del testeo neurológico in vivo de fetos normales y con espina bífida a diferentes edades gestacionales.

Pain stimulus	Gestational Age	Control fetuses: Number (%) with normal pain reaction	SB fetuses: Number (%) with normal pain reaction
A) Forelimb pinching	E16.5	20 (100)	20 (100)
	E17.5	20 (100)	20 (100)
	E18.5	20 (100)	20 (100)
	P1	20 (100)	20 (100)
B) Hindlimb pinching	E16.5	20 (100)	9 (55)
	E17.5	20 (100)	10 (50)
	E18.5	20 (100)	11 (45)
	P1	20 (100)	17 (85)
C) Tail pinching	E16.5	20 (100)	5 (20)
	E17.5	20 (100)	1 (5)
	E18.5	20 (100)	0 (0)
	P1	20 (100)	0 (0)

Fuente: Stiefel D, et al. Fetal spina bifida: Loss of neural function in útero.

Incluso el estudio de fetos humanos con MMC de 19 a 23 semanas, encontró tejido de la médula espinal normalmente diferenciado en el sitio de la lesión⁵³. Más aún, la exploración ecográfica de fetos con MMC a las 16-17 semanas ha detectado movimientos de las piernas prácticamente sin diferencias con fetos sanos.⁵⁴

Es a la luz de esta evidencia que el concepto de cirugía fetal se introduce décadas atrás con el objetivo de corregir la lesión durante el desarrollo fetal y así prevenir o detener el daño neurológico y mejorar los resultados clínicos postnatales.

3.2. RESEÑA HISTÓRICA.

Inicialmente, se utilizaron varios modelos animales para explorar la viabilidad del cierre intraútero del MMC. En 1995, el grupo de Scott Adzick y Michael Harrison⁵⁵ en San Francisco, creó una lesión similar al MMC en fetos de ovejas, todas sometidas a una laminectomía que exponía la médula espinal a los 75 días de gestación. A los 100 días de edad gestacional, un grupo se sometió a una nueva cirugía de reparación con un colgajo dorsal ancho invertido y en el otro se mantuvo una conducta expectante. Después del nacimiento, las ovejas sometidas a la reparación intrauterina mostraron una función motora casi normal, continencia normal y sensibilidad intacta. El grupo control mostró paraplejia e incontinencia. Estos estudios experimentales sirvieron de base y alentaron la cirugía fetal humana para la corrección del mielomeningocele.

Dos años después, se publicó en el American Journal of Obstetrics and Gynecology el primer reporte de reparación intrauterina⁵⁶, donde 4 fetos con MMC se sometieron a un cierre endoscópico de la lesión espinal entre las 22 semanas y las 24 semanas de gestación. La cirugía implicó colocar un injerto de piel materna sobre el defecto de la columna vertebral. Un feto nació una semana después de la operación y murió por prematuridad extrema. Otro feto murió intraoperatoriamente por un desprendimiento de la placenta. En los otros dos pacientes, fue necesario el cierre definitivo neonatal de la lesión espinal, ya que los injertos de piel no eran adecuados y en ambos casos hubo que colocar una DVP. Estos resultados poco alentadores motivaron que se abandonara el abordaje fetoscópico y se ahondara en las técnicas a cielo abierto.

La primera cirugía fetal para MMC exitosa fue realizada por Adzick en 1997.⁵⁷ Posteriormente, los grupos de Vanderbilt y el Hospital de Niños de Philadelphia (CHOP) presentaron sus series iniciales para la cirugía a cielo abierto. Ambos grupos reportaron la reversión de la herniación del rombencéfalo y un descenso significativo en la necesidad de una derivación ventrículo-peritoneal. El grupo del CHOP también informó una mejoría en el nivel motor de al menos 2 niveles en la mayoría de los pacientes (ver tablas 11 y 12).^{44,58-59}

Tabla 11. Resultados neurológicos en infantes en el grupo de Vanderbilt.

Outcome Measure	Study Patients (n = 29)	Control Patients (n = 23)	P Value
VP shunt placement	17 (59)	21 (91)	.01
Upper level of lesion, median (range)	L4 (S1-T12)	L3 (S1-T12)	.74
Median age at VP shunt placement, d (range)	50 (0-285)	5 (3-40)	.006
Hindbrain herniation	11 (38)	21/22 (95)	<.001
Hindbrain herniation, moderate/severe	2 (7)	10/22 (45)	.002
Talipes	8 (28)	16 (70)	.005

*VP indicates ventriculoperitoneal. All data are presented as number (percentage) unless otherwise indicated.

Fuente: Bruner JP, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus

Tabla 12. Datos de los pacientes del CHOP

Patient No.	Presurgical Evaluation				Prenatal, Postoperative Evaluation		
	Gestational Age at First MRI, wk	Spinal Level at First MRI	Ventricle Size at First MRI, mm (Left, Right)	Chiari Grade at First MRI	Gestational Age at Surgery, wk	Chiari Grade, Postsurgical MRI	
						3 Weeks	6 Weeks
1	22	T11	10; 10	3	23	2	1
2	19	T12	15; 15	3	23	Died	Died
3	20	S1	10; 12	3	23	2	1
4†	24	T8	10; 10	3	24	2	1
5	23	S1	15; 14	3	22	1	1
6	20	L4	10; 7	3	24	2	1
7	21	L5	15; 17	3	23	1	1
8	20	L1	10; 10	3	22	1	1
9	23	T12	12; 11	3	23	1	1
10	24	L3	12; 8	3	25	1	1

*MRI indicates magnetic resonance imaging.

†A ventriculoperitoneal shunt was placed in this patient.

Fuente: Sutton, Leslie N. et al. Improvement in Hindbrain Herniation Demonstrated by Serial Fetal Magnetic Resonance Imaging Following Fetal Surgery for Myelomeningocele

Estas primeras series de cirugía fetal del MMC (MMCf) a cielo abierto proporcionaron resultados prometedores con respecto no solo a la viabilidad técnica del procedimiento, sino también sobre los potenciales beneficios como una menor necesidad de DVP, reversión de la herniación del rombencéfalo y mejoría en el nivel funcional. A pesar de todo, estos estudios eran limitados ya que se compararon con controles históricos, además de presentar un posible sesgo de selección de pacientes. Por lo tanto, para determinar el verdadero beneficio del cierre intraútero del MMC, era necesario un ensayo prospectivo aleatorizado que comparara la cirugía fetal con la cirugía neonatal, y así es como se desarrolló el estudio MOMS.

3.3 LA ERA MOMS

Como se expuso previamente, a pesar de ser prometedores, los estudios sobre cirugía fetal tenían muchas limitaciones. Aun así, el enfoque de la cirugía fetal se estaba generalizando cada vez más, es por esto que, en 2003, se inició un ensayo clínico para confirmar la seguridad y determinar la eficacia del cierre intraútero del MMC, el estudio MOMS (Management Of Myelomeningocele Study).⁶⁰

Este fue un ensayo clínico, prospectivo y aleatorizado que comparó el cierre del MMC prenatal versus el postnatal, en tres centros pioneros de EE. UU., geográficamente dispares: el centro médico universitario de Vanderbilt, la universidad de California y el Hospital de Niños de Philadelphia (CHOP), mientras que la Universidad George Washington servía como centro de coordinación independiente. Cabe destacar que todos los demás centros de intervencionismo fetal acordaron no realizar cirugía prenatal para MMC mientras se estuviera llevando a cabo el estudio.

Tras el diagnóstico prenatal de MMC, las madres eran derivadas a uno de estos tres centros donde se aplicaban estrictos criterios de inclusión y exclusión (ver tabla 13).

TABLA 13. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION DEL ESTUDIO MOMS.	
CRITERIOS INCLUSION	CRITERIOS EXCLUSION
EMBARAZO UNICO	ANOMALIA ASOCIADA
EG 19-25.6 SEMANAS	EMBARAZO GEMELAR
EDAD MATERNA > 18 AÑOS	CIFOSIS > 30°
NIVEL DE LA LESION T1-S1	RIESGO DE PARTO PRETÉRMINO
EVIDENCIA DE HERNIACIÓN ROMBENCEFALICA	PLACENTACIÓN ANORMAL (PLACENTA PREVIA, ACRETA, DPNI)
CARIOTIPO NORMAL	IMC>35
RESIDENTE DE EE. UU.	ANOMALIA UTERINA (MALFORMACION, MIOMAS, CICATRIZ CORPORAL)
	CONDICIONES MATERNAS DE ALTO RIESGO (HIV, VHB, VHC)
	IMPOSIBILIDAD DE SEGUIMIENTO
	LIMITACIONES PSICOSOCIALES

Fuente: Adzick NS, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele.2011.

Las mujeres asignadas al grupo de cirugía prenatal se sometieron a la intervención con una técnica estandarizada antes de las 26 semanas de gestación y permanecían cerca del centro hasta la semana 37, cuando se realizaba una cesárea programada. Las del grupo de cirugía postnatal volvían a su hogar, donde realizaron los controles prenatales de rutina y regresaron al centro de cirugía fetal a la semana 37 para una cesárea programada. El mismo equipo de neurocirugía realizaba la reparación postnatal del MMC dentro de las 48 Hs. del nacimiento. El seguimiento fue realizado a los 12 y 30 meses de edad en base a exámenes físicos y neurológicos y pruebas de desarrollo. A los 12 meses se incluían radiografías de la columna y una RMI del cráneo y columna para determinar el nivel anatómico de la lesión. Las pruebas las realizaron pediatras y médicos entrenados quienes no estaban enterados del grupo asignado y reportaban directamente al centro de coordinación.

El estudio tenía dos objetivos primarios: el primero, fue una combinación de muerte fetal/neonatal o la necesidad de una derivación ventrículo-peritoneal a los 12 meses (los criterios fueron definidos por un comité de neurocirujanos independientes). El segundo, evaluado a los 30 meses, fue una combinación del Score de desarrollo mental de las Escalas Bayley del Desarrollo Infantil II y la función motora del niño, con ajuste por nivel de lesión. Los resultados maternos, fetales y neonatales, incluyendo complicaciones quirúrgicas, fueron reportados como resultados secundarios.

Desarrollado para un tamaño muestral de 200 pacientes (100 en cada rama), el ensayo MOMS se detuvo antes de tiempo debido a la demostración de la eficacia en el grupo de cirugía prenatal al momento en que 183 mujeres elegibles fueron aleatorizadas. Para su publicación en 2011, los resultados a 12 meses fueron reportados en 158 infantes y los resultados a 30 meses en 134. Ambos resultados primarios fueron mejores en el grupo de cirugía prenatal: las tasas de colocación de DVP fueron del 40% en el grupo de cirugía prenatal y 82% en el grupo de cirugía postparto, siendo esta una diferencia estadísticamente significativa. A los 12 meses de edad, la proporción de los bebés que no tenían evidencia de hernia del rombencéfalo fue mayor en el grupo de cirugía prenatal (36%) que en el grupo postnatal (4%). Asimismo, el grupo de cirugía fetal tuvo una tasa más baja de herniación del cerebro posterior moderada o grave (25%) que el grupo de cirugía neonatal (67%).

En cuanto al segundo resultado primario evaluado, una combinación del Score de desarrollo mental de las Escalas Bayley del Desarrollo Infantil II y la función motora del niño a los 30

meses, fue significativamente mejor en el grupo de cirugía prenatal que en el postnatal. Se evidenció una mejoría en el nivel funcional motor de 2 o más niveles en el 32% y de uno o más niveles en el 11% del grupo de cirugía prenatal, comparado con el 12% y 9% en el grupo de reparación postnatal. Cuarenta y dos por ciento de los pacientes en el grupo de corrección fetal caminaban independientemente a los 30 meses de edad, comparados con el 21% del otro grupo. Ambos resultados se encuentran resumidos en las tablas 14 y 15.

Tabla 14. Resultados primarios en infantes a los 12 meses.

Outcome	Prenatal Surgery (N=78)	Postnatal Surgery (N=80)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary outcome — no. (%)	53 (68)	78 (98)	0.70 (0.58–0.84)†	<0.001
Components of the primary outcome — no. (%)				<0.001
Death before placement of shunt	2 (3)	0		
Shunt criteria met	51 (65)	74 (92)		
Shunt placed without meeting criteria	0	4 (5)		
Placement of shunt — no. (%)	31 (40)	66 (82)	0.48 (0.36–0.64)	<0.001
Any hindbrain herniation — no./total no. (%)	45/70 (64)	66/69 (96)	0.67 (0.56–0.81)	<0.001
Degree of hindbrain herniation — no./total no. (%)				<0.001‡
None	25/70 (36)	3/69 (4)		
Mild	28/70 (40)	20/69 (29)		
Moderate	13/70 (19)	31/69 (45)		
Severe	4/70 (6)	15/69 (22)		
Any brainstem kinking — no./total no. (%)	14/70 (20)	33/69 (48)	0.42 (0.25–0.71)	<0.001
Degree of brainstem kinking — no./total no. (%)				0.001‡
None	56/70 (80)	36/69 (52)		
Mild	4/70 (6)	8/69 (12)		
Moderate	7/70 (10)	17/69 (25)		
Severe	3/70 (4)	8/69 (12)		
Abnormal location of fourth ventricle — no./total no. (%)	32/70 (46)	49/68 (72)	0.63 (0.47–0.85)	0.002
Location of fourth ventricle — no./total no. (%)				<0.001‡
Normal	38/70 (54)	19/68 (28)		
Low	28/70 (40)	29/68 (43)		
At foramen magnum	1/70 (1)	8/68 (12)		
Below foramen magnum	3/70 (4)	12/68 (18)		

Fuente: Adzick NS, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. 2011.

Tabla 15. Resultados en niños a los 30 meses.

Outcome	Prenatal Surgery (N=64)	Postnatal Surgery (N=70)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary outcome score	148.6±57.5	122.6±57.2		0.007
Primary outcome components				
Bayley Mental Development Index†	89.7±14.0	87.3±18.4		0.53
Difference between motor function and anatomical levels‡	0.58±1.94	-0.69±1.99		0.001
Bayley Mental Development Index — no./total no. (%)†				
≥50	60/62 (97)	59/67 (88)	1.10 (1.00–1.21)	0.10
≥85	46/62 (74)	45/67 (67)	1.10 (0.88–1.38)	0.38
Difference between motor function and anatomical levels — no./total no. (%)‡				
≥Two levels better	20/62 (32)	8/67 (12)		0.002§
One level better	7/62 (11)	6/67 (9)		
No difference	14/62 (23)	17/67 (25)		
One level worse	13/62 (21)	17/67 (25)		
≥Two levels worse	8/62 (13)	19/67 (28)		
Bayley Psychomotor Development Index†				
Mean	64.0±17.4	58.3±14.8		0.03
≥50 — no./total no. (%)	29/62 (47)	23/67 (34)	1.36 (0.89–2.08)	0.15
≥85 — no./total no. (%)	10/62 (16)	4/67 (6)	2.70 (0.89–8.17)	0.06
Peabody Developmental Motor Scales¶				
Stationary score	7.4±1.1	7.0±1.2		0.04
Locomotion score	3.0±1.8	2.1±1.5		0.002
Object manipulation score	5.1±2.6	3.7±2.1		<0.001
Walking independently on examination — no./total no. (%)	26/62 (42)	14/67 (21)	2.01 (1.16–3.48)	0.01
Walking status — no./total no. (%)				
None	18/62 (29)	29/67 (43)		0.03
Walking with orthotics or devices	18/62 (29)	24/67 (36)		
Walking without orthotics	26/62 (42)	14/67 (21)		

Fuente: Adzick NS, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. 2011.

En 2015 se publicó el análisis subsecuente de la cohorte completa del MOMS que validó los resultados iniciales.⁶¹ Las tasas de colocación de derivación fueron muy similares en comparación a la publicación original, siendo de 44% en el grupo prenatal y 84% en el postnatal. Un hallazgo importante en el análisis de subgrupos fue que el tamaño de los ventrículos al momento de la evaluación prenatal era un factor de riesgo para la colocación de un shunt. En el grupo de cierre prenatal, los pacientes con un tamaño ventricular < 10mm lo requirieron en un 20%, si los ventrículos median de 10-15 mm necesitaron una derivación en un 45.2% y con un tamaño > 15 mm en un 79%, comparado con tasas del 79.4%, 86% y 87.5% respectivamente en el grupo postnatal. El nivel de lesión, grado de herniación del rombencéfalo o la edad gestacional al momento de la reparación no impactaron en la necesidad de colocación de un shunt (ver tabla 16).

Tabla 16. Asociación de factores de riesgo prenatales con la colocación de DVP.

Variable	Shunt Placement		Revised Composite Outcome*	
	Adjusted OR (95% CI)	p Value	Adjusted OR (95% CI)	p Value
Lesion level	1.24 (0.89–1.74)	0.21	1.27 (0.89–1.81)	0.19
Gestational age at randomization	1.25 (0.83–1.88)	0.28	1.35 (0.89–2.06)	0.16
Ventricle size	1.46 (1.20–1.79)	0.0002	1.57 (1.26–1.97)	<0.0001
Severe hindbrain herniation	1.13 (0.62–2.04)	0.70	1.64 (0.87–3.08)	0.13
Fetal sex female	1.46 (0.51–4.21)	0.48	1.68 (0.55–5.09)	0.36

Fuente: Tulipan N. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement.

El grupo de Adzick.⁶² analizó en 2018 los resultados a 30 meses de la cohorte completa y también ratificó los resultados preliminares. Además, mostró que para los pacientes que se someten a la cirugía fetal, la presencia de movimientos en tobillo, rodilla y cadera, y un nivel anatómico superior por debajo de L3 estaban asociados con la posibilidad de caminar independientemente. Pero la función motora no se correlacionó con el tamaño prenatal de los ventrículos como se muestra en la tabla 17. Es por esto que estos autores advirtieron que el asesoramiento sobre los resultados de la cirugía de MMCf relacionados con la ventriculomegalia y la necesidad de una DVP deben ser separados de los relacionados con la función motora distal.

Tabla 17. Capacidad de caminar según factor de riesgo en el grupo prenatal.

Factors	Walking independently	Not walking independently	RR (95% CI)	Pvalue
Ultrasound parameters				
Ankle movement	31/58 (53%)	27/58 (47%)	1.99 (1.01–3.91)	.02
No ankle movement	7/26 (27%)	19/26 (73%)		
Knee movement	38/74 (51%)	36/74 (49%)	6.16 (0.93–40.77)	.006
No knee movement	1/12(8%)	11/12(92%)		
Hip movement	39/77 (51%)	38/77 (49%)	N/A	.003
No hip movement	0/9 (0%)	9/9(100%)		
Any clubfoot	8/23 (35%)	15/23 (65%)	0.72 (0.39–1.33)	.26
No clubfoot	31/64 (48%)	33/64 (52%)		
Third ventricle dilation	15/23 (65%)	8/23 (35%)	1.74 (1.11–2.73)	.02
No third ventricle dilation	21/56 (37.5%)	35/56 (62.5%)		
L3-S1 lesion level	34/61 (56%)	27/61 (44%)	2.90 (1.28–6.57)	.002
Lesion level >L3	5/26 (19%)	21/26 (81%)		
Ventricle measurement, mm	11.2 ±3.77	12.2 ±4.20		.19

Fuente: Farmer DL, et al. The MOMS: full cohort 30-month pediatric outcomes.

En 2020 se publicó un estudio llevado a cabo por Houtrow et al.⁶³ donde se comparó el comportamiento adaptativo y otros resultados en la edad escolar (5.0-10.3 años) entre los grupos de cirugía prenatal versus postnatal. Para esto se realizó el seguimiento de 161 niños que participaron en MOMS. El comportamiento adaptativo representa la realización habitual de las actividades necesarias para la comunicación, sociabilización y la vida diaria. Esto se evaluó con la escala de Vineland.

Como resultados se encontró que el Score de Vineland no fue diferente entre ambos grupos, pero los niños en el grupo prenatal caminó sin aparatos ortopédicos o dispositivos de asistencia con mayor frecuencia (29% frente a 11%), tenían puntuaciones medias más altas en la evaluación de rehabilitación funcional de resultados neurosensoriales, tasas más bajas de herniación del rombencéfalo (60% vs. 87%), se colocaron menos DVP (49% vs 85%) y, entre aquellos con derivaciones, tuvieron menos revisiones (47% vs 70%) que aquellos en el grupo postnatal (ver tablas 18 y 19).

Tabla 18. Resultados neuropsicológicos.

	Prenatal Surgery		Postnatal Surgery		P
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	
Vineland Adaptive Behavior Scales II ^a	78	89.0 ± 9.6	81	87.5 ± 12.0	.35
Communication ^a	78	94.3 ± 12.2	81	92.4 ± 15.0	—
Daily living ^a	78	87.6 ± 10.8	81	84.3 ± 12.4	—
Socialization ^a	78	96.2 ± 10.9	81	96.2 ± 12.4	—
KBIT-2					
Composite score ^a	78	99.0 ± 16.2	80	91.6 ± 22.5	.05
Verbal learning ^a	78	101.3 ± 15.1	80	95.9 ± 22.2	—
Nonverbal reasoning ^a	78	96.3 ± 17.4	80	88.0 ± 21.5	—
California Verbal Learning Test—Children's Version (trials 1–5) ^b	76	41.5 ± 10.6	75	39.4 ± 11.2	.35
WJ-III					
Reading composite ^{a,c}	77	100.5 ± 17.2	79	93.8 ± 19.8	.01
Math calculations ^a	77	91.9 ± 21.2	77	88.7 ± 22.3	.42
CMS					
Dot learning ^d	78	8.2 ± 3.0	77	7.0 ± 3.2	.04
Faces immediate ^d	72	7.7 ± 2.7	71	7.4 ± 4.1	.34
Beery Visual-Motor Integration ^a	78	85.9 ± 10.8	79	82.5 ± 14.6	.26
Purdue Pegboard ^e	78	-2.1 ± 1.2	78	-2.9 ± 1.6	<.001
Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition, word generation ^d	77	8.1 ± 2.7	80	7.3 ± 3.3	.17

Fuente: Houtrow et al. *Prenatal Repair of Myelomeningocele and School-age Functional Outcomes*. 2020.

Tabla 19. Resultados clínicos y radiológicos.

	Prenatal Surgery		Postnatal Surgery		RR (95% CI)	P
	n	Mean ± SD or Frequency (%)	n	Mean ± SD or Frequency (%)		
Height or length, cm	76	120.6 ± 10.9	77	116.8 ± 9.7	—	.04
Functional assessments						
FRESNO % of maximum total score ^a	76	92 ± 9	78	85 ± 18	—	<.001
Walking status	73		74		—	<.001 ^b
Walking without orthotics	—	21 (29)	—	8 (11)	—	—
Walking with orthotics only	—	31 (42)	—	25 (34)	—	—
Walking with assistive device	—	16 (22)	—	26 (35)	—	—
Unable to walk	—	5 (7)	—	15 (20)	—	—
Neurosurgeries (since birth)						
Shunt placed	78	38 (49)	82	70 (85)	0.6 (0.4–0.7)	<.001
Shunt revision	78	18 (23)	82	49 (60)	0.4 (0.2–0.6)	<.001
Tethered cord release	79	23 (27)	82	12 (15)	2.0 (1.1–3.7)	.03
Chiari decompression	79	3 (4)	82	9 (11)	0.3 (0.1–1.2)	.13
MRI findings						
Hindbrain herniation	66	40 (61)	62	54 (87)	0.7 (0.6–0.9)	<.001
Syringomyelia	63	37 (59)	59	48 (81)	0.7 (0.6–0.9)	.007
Epidermoid cyst	63	7 (11)	58	2 (3)	3.2 (0.7–14.9)	.17

Fuente: Houtrow et al. *Prenatal Repair of Myelomeningocele and School-age Functional Outcomes*. 2020.

Estos resultados nulos en el score compuesto son probablemente debido a la especificidad de la cirugía prenatal respecto a los efectos beneficiosos sobre las habilidades motoras ya observadas en la evaluación a los 30 meses, que persisten en este seguimiento a largo plazo.

En cuanto a los aspectos urológicos, un estudio reciente que realizó un seguimiento a largo plazo (una media de 7.4 años) de 156 de estos niños, sugirió una reducción de casi el 30% de la necesidad de cateterización intermitente en el grupo de cirugía MMCf (62% vs. 87%) y una mejoría del estatus miccional ya que una cantidad significativamente mayor de pacientes en el grupo de cierre prenatal podían orinar de forma voluntaria (24% vs 4%).⁶⁴

A pesar de estos resultados alentadores hay que tener en cuenta que los niños del grupo de cirugía prenatal nacieron más frecuentemente pretérminos (79% vs 15%) y el 13% nació antes de las 30 semanas de gestación. La edad gestacional media al nacimiento en el grupo MMCf fue a las 34 semanas versus 37 semanas en el grupo postnatal.⁶⁰

Las tasas de resultados neonatales adversos fueron generalmente similares en ambos grupos. Sin embargo, el 20% de los neonatos del grupo MMCf tuvieron un síndrome de distrés respiratorio, probablemente causado por la prematuridad. No hubo diferencias en cuanto a otras complicaciones. Dos muertes perinatales ocurrieron en cada grupo. En el grupo de cierre prenatal, se diagnosticó una muerte fetal intrauterina a las 26 semanas y una muerte neonatal

debido a prematuridad extrema a las 23 semanas. Ambas ocurrieron en el 5to día postoperatorio. En el grupo de corrección postnatal, murieron dos neonatos, ambos con síntomas severos de la malformación de Chiari II que se habían sometido a una DVP (ver tabla 20).⁶⁰

Tabla 20. Resultados fetales o neonatales de MOMS.

Fetal or neonatal outcome	Prenatal Surgery N 78	Postnatal Surgery N 80	RR (95% CI)	P value
Bradycardia during fetal or neonatal repair — no. (%)	8 (10)	0	NA	0.003
Perinatal death — no. (%)	2 (3)	2 (2)	1.03 (0.14–7.10)	1.00
Gestational age at birth — wk	34.1±3.1	37.3±1.1		<0.001
Gestational age at birth — no. (%)				<0.001‡
<30 wk	10 (13)	0		
30–34 wk	26 (33)	4 (5)		
35–36 wk	26 (33)	8 (10)		
≥37 wk	16 (21)	68 (85)		
Birth weight				
Mean — g	2383±688	3039±469		<0.001
Less than 3rd percentile — no. (%)	0	2 (2)	NA	0.50
Less than 10th percentile — no. (%)	3 (4)	7 (9)	0.45 (0.12–1.66)	0.33
Dehiscence at repair site — no./total no. (%)	10/77 (13)	5/80 (6)	2.05 (0.73–5.73)	0.16
Apnea — no./total no. (%)	28/77 (36)	18/80 (22)	1.62 (0.98–2.67)	0.06
Pneumothorax — no./total no. (%)	1/77 (1)	1/80 (1)	1.05 (0.07–16.53)	1.00
Respiratory distress syndrome — no./total no. (%)§	16/77 (21)	5/80 (6)	3.32 (1.28–8.63)	0.008
Patent ductus arteriosus — no./total no. (%)¶	3/77 (4)	0	NA	0.12
Sepsis — no./total no. (%)	4/77 (5)	1/80 (1)	4.16 (0.48–36.36)	0.20
Necrotizing enterocolitis — no./total no. (%)**	1/77 (1)	0	NA	0.49
Periventricular leukomalacia — no./total no. (%)	4/77 (5)	2/80 (2)	2.08 (0.39–11.02)	0.44
Foot deformity — no./total no. (%)	39/78 (50)	36/80 (45)	1.11 (0.80–1.54)	0.53

Fuente: Adzick NS, et al. *A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele.* 2011.

No se reportó ninguna muerte materna. Pero las complicaciones obstétricas fueron significativamente más frecuentes en el grupo de cirugía prenatal e incluyeron: separación de membranas corioamnióticas, ruptura prematura de membranas (RPM), oligoamnios, y desprendimiento de placenta normoinserta. Además, se reportaron en un 35% de las pacientes anomalías en el sitio de cierre de la histerotomía, con una dehiscencia parcial o total en el 10% de los casos como se observa en la tabla 21.⁶⁰

Tabla 21. Resultados maternos de MOMS.

Outcome	Prenatal Surgery (N=78)	Postnatal Surgery (N=80)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Maternal outcome				
Chorioamniotic membrane separation — no. (%)	20 (26)	0	NA	<0.001
Pulmonary edema — no. (%)	5 (6)	0	NA	0.03
Modified biophysical profile <8 — no. (%)†	13 (17)	6 (8)	2.22 (0.89–5.55)	0.08
Oligohydramnios — no. (%)	16 (21)	3 (4)	5.47 (1.66–18.04)	0.001
Placental abruption — no. (%)	5 (6)	0	NA	0.03
Gestational diabetes — no. (%)	4 (5)	5 (6)	0.82 (0.23–2.94)	1.00
Chorioamnionitis — no. (%)	2 (3)	0	NA	0.24
Preeclampsia or gestational hypertension — no. (%)	3 (4)	0	NA	0.12
Spontaneous membrane rupture — no. (%)	36 (46)	6 (8)	6.15 (2.75–13.78)	<0.001
Spontaneous labor — no. (%)	30 (38)	11 (14)	2.80 (1.51–5.18)	<0.001
Blood transfusion at delivery — no. (%)	7 (9)	1 (1)	7.18 (0.90–57.01)	0.03
Status of hysterotomy site at delivery — no./total no. (%)				
Intact, well-healed	49/76 (64)			
Very thin	19/76 (25)			
Area of dehiscence	7/76 (9)			
Complete dehiscence	1/76 (1)			

Fuente: Adzick NS, et al. *A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele*.2011.

En 2016 los investigadores del grupo MOMS⁶⁵ analizaron los factores de riesgo para resultados obstétricos adversos entre las mujeres que se sometieron al cierre intraútero y encontró que, para la RPM, los factores de riesgo significativos fueron la separación de membranas corioamnióticas, confirmando casi 3 veces más de riesgo, y la edad gestacional temprana al momento de la cirugía. De hecho, una edad gestacional más tardía se asoció a una disminución de la probabilidad de RPM de un 5% por cada día posterior al que la cirugía fue realizada.

Para parto pretérmino, el oligoamnios resultó un factor de riesgo significativo, aumentando las probabilidades casi 9 veces en comparación con aquellas pacientes con líquido amniótico normal. Por último, respecto al análisis de los factores de riesgo para una histerotomía no intacta, las mujeres nulíparas tuvieron un aumento en las probabilidades de casi 4 veces, en comparación con las mujeres multíparas.

Dada la significancia emocional, física y financiera que tiene esta enfermedad en estos pacientes, también se evaluó el impacto de la cirugía de MMCf en las familias y el stress psicológico.⁶⁶ La intervención fetal estuvo asociada con una disminución del impacto negativo social y familiar respecto al grupo de reparación postnatal. Además, se vio una

mejora en los índices de Stress Parental con la habilidad de caminar independientemente y mejores recursos familiares en el seguimiento.

Otro punto importante por determinar fue si el abordaje prenatal era una estrategia costo-efectiva. Para esto, en 2012 diferentes universidades de EE. UU.⁶⁷ utilizaron un modelo de análisis para calcular los costos acumulados, los efectos y la relación costo-efectividad de la reparación del MMCf en comparación con la reparación postnatal en gestaciones únicas con un cariotipo normal y una lesión entre T1 y S1. El modelo consideró los costos y los años de vida ajustados por calidad (QALYs) en tres poblaciones: (1) pacientes con mielomeningocele; (2) madres de niños con mielomeningocele; y (3) posibles futuros hermanos de estos pacientes. Se determinó que la reparación del mielomeningocele prenatal ahorra uSD 2.066.778 por cada 100 casos reparados. Además, la cirugía prenatal da como resultado 98 QALYs ganados por cada 100 reparaciones, con 42 neonatos menos que requieren shunts y 21 menos neonatos que requieren atención médica a largo plazo por cada 100 reparaciones (tabla 22).

Tabla 22. Comparación entre los grupos de reparación pre y post natal: resumen de resultados por cada 100 casos.

<i>Variable</i>	<i>Prenatal repair</i>	<i>Postnatal repair</i>	<i>Marginal difference between prenatal and postnatal repair</i>
Shunts placed	40	82	-42
Shunt infections	3	6	-3
Long-term care cases	58	79	-21
Future complicated pregnancies	44	5	39
Future severely disabled offspring	1.7	2.4	-0.7
Maternal cost (US \$)	3 168 883	774 027	2 394 856
Future pregnancy cost (US \$)	816 764	722 800	93 964
Total cost (US \$)	8 307 704	10 374 482	-2 066 778
Maternal QALYs	2643	2666	-23
Future offspring QALYs	2972	2981	-9
Total QALYs	6879	6781	98
Marginal cost/QALY gained (US \$)			-21 263

Fuente: Werner EF, et al. Evaluating the cost-effectiveness of prenatal surgery for myelomeningocele: a decision analysis.

Con la evidencia disponible, el Congreso de Neurocirujanos publicó en 2019 sus nuevas guías de actuación en MMC⁶⁸ donde se recomienda que siempre que sea posible, en fetos con espina bífida y que cumplan con los criterios de inclusión propuestos en el estudio MOMS, el cierre prenatal debe ser realizado.

3.4 ACERCAMIENTO A LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.

La técnica quirúrgica para la cirugía fetal abierta se encuentra estandarizada a partir del estudio MOMS por lo que es similar en todos los centros que la realizan.⁶⁹⁻⁷¹

Luego de realizar una anestesia mixta (general y epidural), se realiza una incisión tipo Pfannenstiel ampliada con disección de los planos hasta exponer el útero (Figura 19-A). Una vez expuesto, se realiza mapeo ecográfico de la placenta con la intención de decidir el sitio exacto de la histerotomía (Figura 19-B). Se diseña el sitio de incisión uterina siempre en sentido paralelo a la inserción de la placenta, y de acuerdo con tres parámetros: un margen de cuatro centímetros del borde placentario, posición fetal y estructuras uterinas (cuernos, miomas, etc.). De acuerdo con el tipo y extensión de la lesión fetal se establece la longitud de la apertura a realizar. Se colocan dos puntos de anclaje de membranas y se procede a la apertura hemostática puntual del útero con electrobisturí convencional y se amplía utilizando un asa bipolar con corte incorporado que facilita la hemostasia y sella la unión de la membrana a la pared uterina (Figura 19-C, D). Se inyecta un cocktail anestésico (compuesto por vecuronio, fentanilo y atropina) en uno de los glúteos del feto con posterior control de la frecuencia cardíaca (Figura 19-E).

Se expone a continuación la disrafia fetal a través de la histerotomía para comenzar el cierre de esta a cargo del neurocirujano. Primero se libera la piel de la placoda, cortando la aracnoides que la rodea y liberando la conexión al saco circunferencialmente (Figura 20-A). Después de liberar la placoda neural esta cae libre en el canal medular (Figura 20-B), y a continuación se procede a movilizar y aproximar la duramadre en la línea media. En algunos casos, cuando esto no es posible, se coloca un parche sintético no suturable (Figura 20-C). Por último, se realiza cierre de la piel fetal (Figura 20-D). En los casos en los que la piel no puede cerrarse en la línea media de primera intención, se realizan unas pequeñas incisiones laterales de descarga con el fin de lograr un cierre libre de tensión.

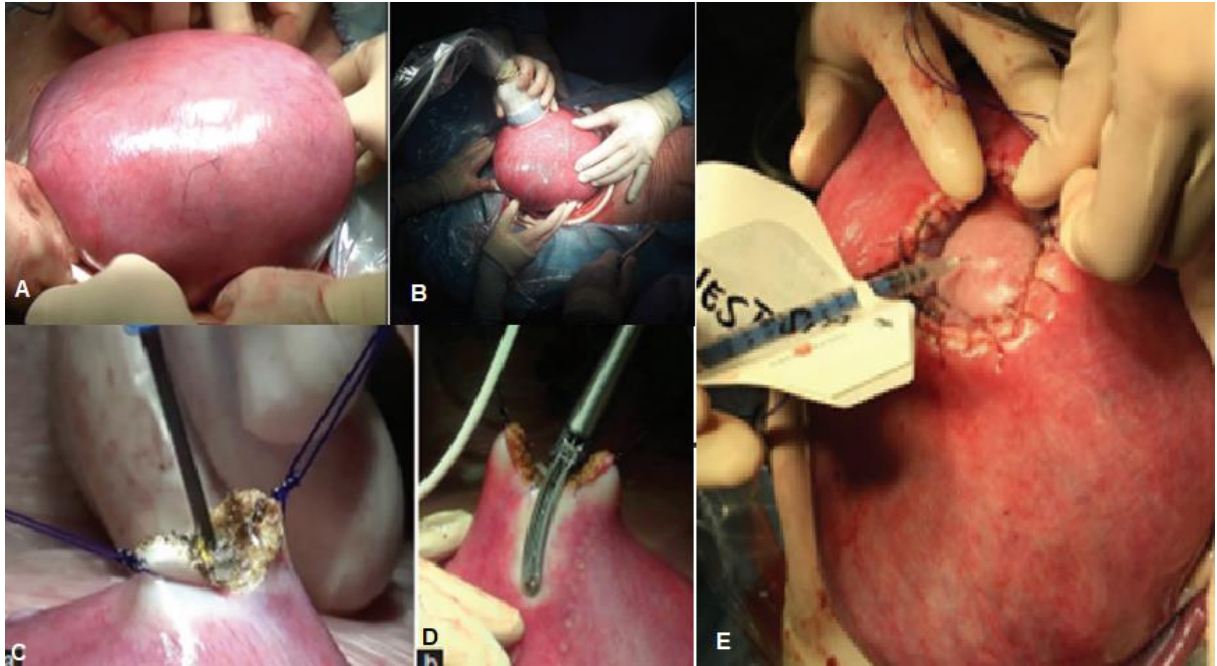


Figura 19. A. Exposición del útero. B Mapeo ecográfico. C y D. Histerotomía. E. Anestesia fetal. *Fuente: Etchegaray A, et al. Cirugía fetal de mielomeningocele.*

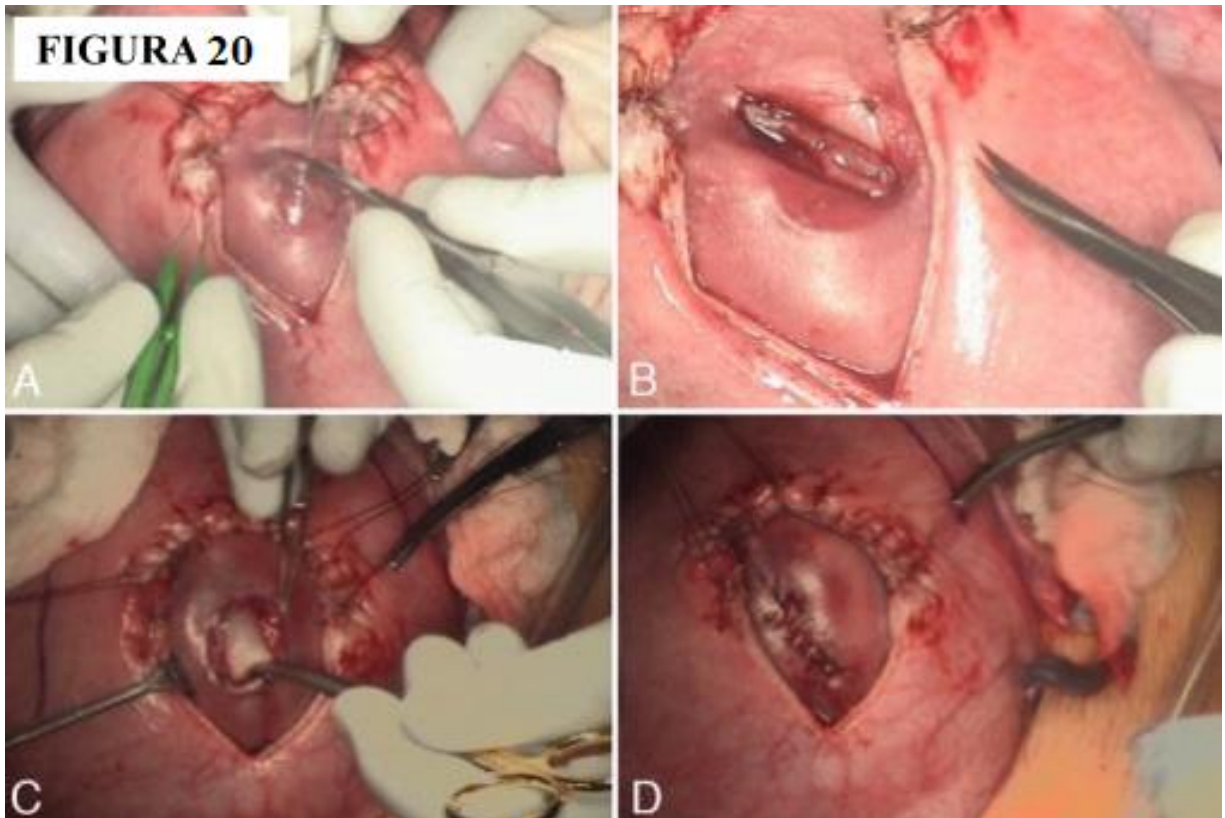


FIGURA 20. A. Disección de la aracnoides. B. Liberación de la placoda. C. Cierre de la duramadre con un parche sintético. D. Cierre de la piel. *Fuente: Dewan MC. Fetal surgery for spina bifida.*

Una vez terminada la cirugía del defecto, se constata vitalidad fetal y se procede a la amnioinfusión ecoguiada para completar el volumen de líquido amniótico que se desea (habitualmente un bolsillo máximo vertical de 6 cm) con solución fisiológica tibia y antibiótico. Se realiza por último la histerorrafia en tres planos y cierre de pared abdominal materna prestando especial atención a la hemostasia. Después de la cirugía y la recuperación anestésica, la paciente pasa a una terapia intermedia obstétrica y se programa una cesárea a las 37 semanas de gestación.

3.5 DESAFÍOS EN LA ETAPA POST MOMS.

Desde la publicación del estudio MOMS, la corrección fetal del MMC se ha convertido en la opción estándar para los casos diagnosticados prenatalmente. Debido a esto, la demanda se ha incrementado y así también el número de centros que realizan el procedimiento. Por esta razón, se publicó una declaración que creo directrices para los centros que comienzan a realizar el cierre fetal de MMC, estableciendo así los componentes de un equipo y clínica multidisciplinarios necesarios para hacerse cargo de esta intervención (ver tabla 23).⁷² Además, la Red de Terapia Fetal de América del Norte (NAFTNet) ha patrocinado el desarrollo del Consorcio de MMCf y un registro de resultados. Esto proporcionará un mecanismo para realizar un seguimiento de los resultados y también se podrá utilizar para orientar los esfuerzos de investigación.

Tabla 23. Componentes de un equipo de medicina fetal experimentado
Equipo experimentado en el cuidado fetal con un líder designado
Coordinador
Ecocardiografía fetal con personal experimentado
Cirujano fetal con experiencia en realizar histerotomías.
Asesoramiento genético
RMI, equipo y expertos en interpretar las imágenes fetales
Especialista en medicina materno fetal
Neonatología
Anestesia obstétrica
Anestesia pediátrica
Neurocirujano pediátrico
Trabajo Social
Ecografía, equipo y especialista en realizar e interpretar casos fetales

Fuente: Cohen AR, et al. The MMC Maternal-Fetal Management Task Force. Position statement on fetal myelomeningocele repair.

En 2018 se publicó un estudio sobre la disponibilidad global para la cirugía fetal.⁷³ Los centros de terapia fetal fueron encuestados con respecto a disponibilidad de reparación quirúrgica de MMCf, criterios de inclusión de pacientes, técnicas de reparación, número de casos y notificación de resultados.

Respondieron 41 de 59 centros registrados, de los cuales 7 centros (15,9%) se encontraban esperando un primer caso luego de que se estableciera el servicio de cirugía fetal. La mayoría de los centros que la ofrecen están ubicados en América del Norte (19/41, 46,3%) y Europa (9/41, 30,0%).

Los criterios de inclusión de las pacientes fueron similares y basados en el estudio MOMS. Cinco establecimientos (14,7%) realizaron la cirugía más allá de las 26 semanas de gestación. Cuatro de estos centros estaban en América Central o del Sur. Puede haber varias razones para esta extensión en el límite superior de la edad gestacional, como las variaciones en la atención prenatal y las dificultades para establecer un diagnóstico antes de las 24 semanas de gestación o, en algunos centros, la cirugía se puede ofrecer hasta una edad gestacional más avanzada ya que no existe la opción de interrupción del embarazo. Por último, también puede ser que estas instituciones consideren que la cirugía en etapas posteriores de la gestación puede resultar beneficiosa.

La cirugía fetal abierta se realizaba en 23 centros (67,6%), la cirugía fetoscópica en cinco (14,7%) y seis centros ofrecieron ambos tipos (17,6%) (Gráfico 1).

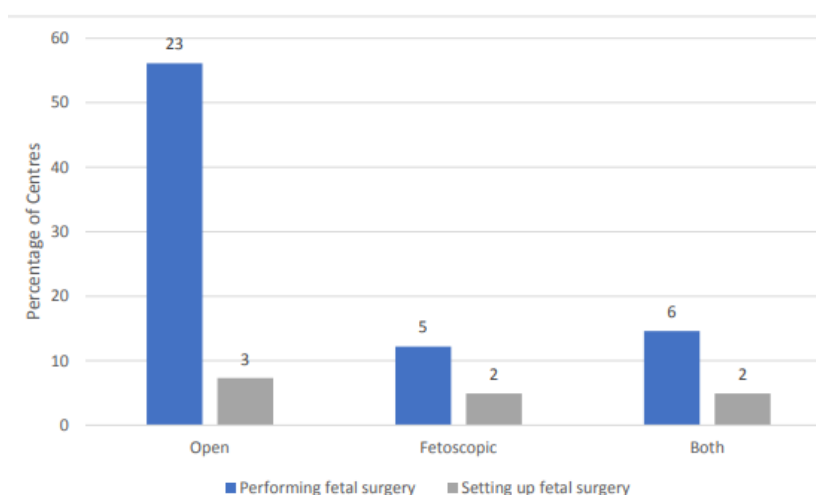


Figura 19. Tipo de cirugía ofrecida por los distintos centros. Fuente: Cohen AR, et al., for the MMC Maternal-Fetal Management Task Force. Position statement on fetal myelomeningocele repair.

El cierre neuroquirúrgico fue similar para la cirugía abierta pero muy variable en la cirugía fetoscópica. La mediana de casos por centro fue de 21 (rango 1-253).

En cuanto a la publicación de resultados, la mayoría de los centros de terapia fetal estaban contribuyendo a una base de datos, publicándolos o planificando hacerlo. Sin embargo, con excepción de NAFTNet, no existe una recopilación de datos entre centros que pueda ser utilizado para poner en común los resultados y así ampliar los conocimientos.

En adición a la expansión de los centros de terapia fetal, el protocolo original del estudio MOMS también se ha transformado en un protocolo extendido o alterado. Uno de los primeros cambios consistió en que las pacientes retornaban a su centro de referencia para el control posterior y nacimiento. Esto presentó un desafío por la incapacidad de estandarizar el control materno y neonatal, lo cual podría llevar a cambios en los resultados perinatales.

Otro cambio significativo fue que en el estudio MOMS se excluyeron pacientes con un IMC > 35 debido a la posibilidad de un mayor número de complicaciones maternas y es por esto que potenciales candidatos fetales eran inelegibles en base a la obesidad materna. Recientemente, este IMC elegido arbitrariamente ha sido cuestionado como demasiado limitante por dos razones principales: primero, en los últimos 4 años la tasa de obesidad pregestacional en USA se ha incrementado de un 8% a casi 26% de todos los embarazos y esta tendencia parece repetirse globalmente. Más aún, sabemos que el riesgo de MMC es el doble en pacientes con un IMC>30. Un estudio retrospectivo preliminar reciente realizado en Colorado, EEUU⁷⁴, evaluó los resultados maternos y fetales de 47 pacientes sometidas a cirugía prenatal de las cuales 11 (23%), tenían un IMC>35. Se reportó que la cirugía de MMCf en este grupo no está asociada con un incremento de los riesgos maternos y que estos pacientes tienen una necesidad similar de colocación de derivación ventrículo-peritoneal que en el estudio MOMS. Sin embargo, este estudio también sugirió un incremento del riesgo de un parto más temprano (ver tabla 24).

Tabla 24. Resultados maternos y fetales según IMC.

Maternal outcome	CFCC MOMS+ (n = 11)	MOMS (n = 78)
Preterm premature rupture of membranes, n (%)	3 (27)	27 (30.7)
Pulmonary edema, n (%)	0 (0)	5 (6)
Status of hysterotomy site at delivery, n (%)		
Intact, well-healed	10 (100)	49 (64)
Very thin	0 (0)	19 (25)
Area of dehiscence	0 (0)	7 (9)
Complete dehiscence	0 (0)	1 (1)
Fetal outcome	CFCC MOMS+ (n = 11)	MOMS (n = 78)
Perinatal death, n (%)	1 (9)	2 (3)
Gestational age at birth, weeks	32.0±3.6	34.1±3.1
Gestational age at birth, n (%)		
<30 weeks	3 (27)	10 (13)
30–34 weeks	5 (45)	26 (33)
35–36 weeks	3 (27)	26 (33)
≥37 weeks	0 (0)	16 (21)
Placement of shunt, n (%)	5 (45)	31 (40)

Fuente: Hilton SA, et al. MOMS Plus: single-institution review of outcomes for extended bmi criteria for open fetal repair of myelomeningocele.

También con relación a la ampliación sobre los criterios de inclusión, se plantean interrogantes respecto a la ventana de edad gestacional quirúrgica que plantea MOMS. Como se expuso previamente en el estudio del grupo MOMS de 2016⁶⁵, una edad gestacional más temprana al momento de la cirugía fetal resultó ser un factor de riesgo para RPM. En 2016, Soni et al. también publicó en el American Journal of Obstetrics and Gynecology una revisión de casos de 88 pacientes y encontró que cuando la cirugía fetal fue realizada a una edad gestacional menor de 23 semanas, la tasa de separación de membranas corioamnióticas y de RPM fue significativamente mayor comparada con la corrección fetal a las 23 semanas o más. Debido a esta evidencia, hoy en día no es recomendable realizar la cirugía fetal antes de esta edad gestacional (ver figura 20)⁷⁵.

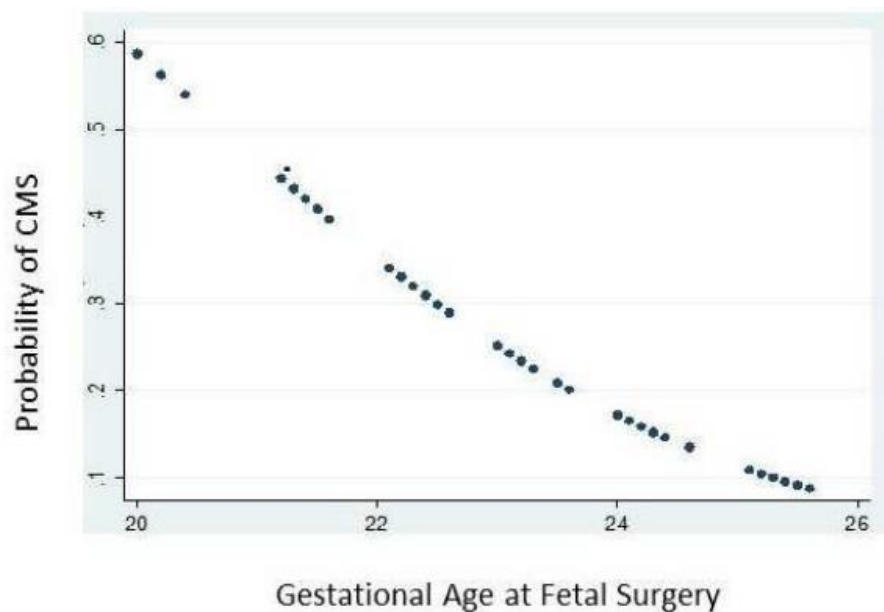


Figura 20. Riesgo de separación de membranas corioamnióticas según EG al momento de la cirugía. *Fuente: Soni S. Chorioamniotic Membrane Separation and Preterm Premature Rupture of Membranes Complicating In Utero Myelomeningocele Repair. 2016*

La otra posibilidad para ampliar la ventana de oportunidad quirúrgica sería extender el límite de 25.6 semanas que propone MOMS. Anteriormente se mencionó que ya existen centros, la mayoría en América Latina, que realizan la cirugía fetal en una edad gestacional más avanzada, lo que hace suponer que la han encontrado beneficiosa aun en etapas posteriores del embarazo. Por ejemplo, el grupo de Pedreira en Brasil⁷⁶ publicó en 2016, los resultados de 8 casos de cirugía fetal endoscópica realizada entre las 25 y 28 semanas y demostró resultados neurológicos comparables con el brazo fetal de MOMS. También el grupo del Hospital Universitario Austral de Buenos Aires presentó en el congreso de la FMF en 2018⁷⁷ el análisis de un subgrupo de 23 fetos sometidos a la cirugía fetal, 13 antes de la semana 26 y 10 entre las 26 y 28. No se encontraron diferencias significativas en los resultados quirúrgicos, neonatales, ni en las complicaciones maternas (tabla 25). Estos datos sugieren que la cirugía de MMCf realizada luego de las 26 semanas parece ser segura tanto como para la madre y el feto y no se encuentra relacionada con un peor resultado perinatal.

Tabla 25. Complicaciones maternas y resultados neonatales.

	G1 (<26w = 13)	G2 (26.0-27.6w = 10)	p
PPROM (%)	56 %	44 %	0,528
GA at PPROM (weeks) (m,IQR)	30,1 +/-2,4	31,5 +/-5,2	0,446
Spontaneous Preterm Labour (%)	42 %	33 %	0,697
Abruption (%)	0 %	0 %	-
Pulmonary Edema (%)	8,3 %	11,1 %	0,830
Chorioamnionitis (%)	8,3 %	0 %	0,375
Blood Transfusion (%)	0 %	0 %	-
Uterine scar dehiscence (%)	0 %	0 %	-
	G1 (<26s = 13)	G2 (26.0-27.6s = 10)	p
Perinatal Survival (%)	92 %	100 %	0,375
GA at birth (weeks) (m,IQR)	34.0s +/-1.4	34.6s +/-2.2	0,600
Birthweight (g) (m, IQR)	2354+/-376	2188+/-458	0,536
RDS	8 %	13 %	0,761
NEC	0 %	0 %	-
Sepsis	0 %	0 %	-
NICU LOS (days)	21,5d +/-10,3	24,4+/-20,7	0,761

Fuente: Etchegaray A, et al. Open fetal surgery for spina bifida at >26 weeks: preliminary results from a center in Argentina. 2018.

La preocupación respecto al futuro reproductivo en esta población única es otro elemento importante al momento de asesorar a las familias que consideran someterse a una cirugía de MMCf. Como parte del Consorcio de Mielomeningocele Fetal patrocinado por la Red de Terapia Fetal de Norteamérica, Goodnight et al.⁷⁸ evaluaron los resultados en embarazos posteriores al caso índice a partir de un registro internacional y multicéntrico.

De 693 casos de cirugía abierta fetal de MMC ingresados en el registro, se identificaron 77 embarazos posteriores en 60 mujeres. De estos 77, se pudieron analizar los datos de 62.

En 10 pacientes (13%) ocurrió un aborto espontáneo, con una edad gestacional media de 10 semanas, no se reportaron casos de interrupción voluntaria del embarazo. La tasa de nacidos vivos entre los embarazos que progresaron más allá de las 20 semanas fue de 96.2% (50/52), representando el 80.6% (50/62) de la cohorte completa. La edad gestacional media al nacimiento fue de 37 semanas. La ruptura uterina ocurrió en 5 (9.6%) de los embarazos a una edad gestacional media de 28 semanas (26-32), este riesgo, si bien es significativo, es similar al reportado para embarazos posteriores a una cesárea. En dos de los casos el resultado fue la muerte fetal. En 4 casos (7.7%) se requirió transfusión al momento del nacimiento. No se reportaron otras complicaciones maternas (ver Figura 21).

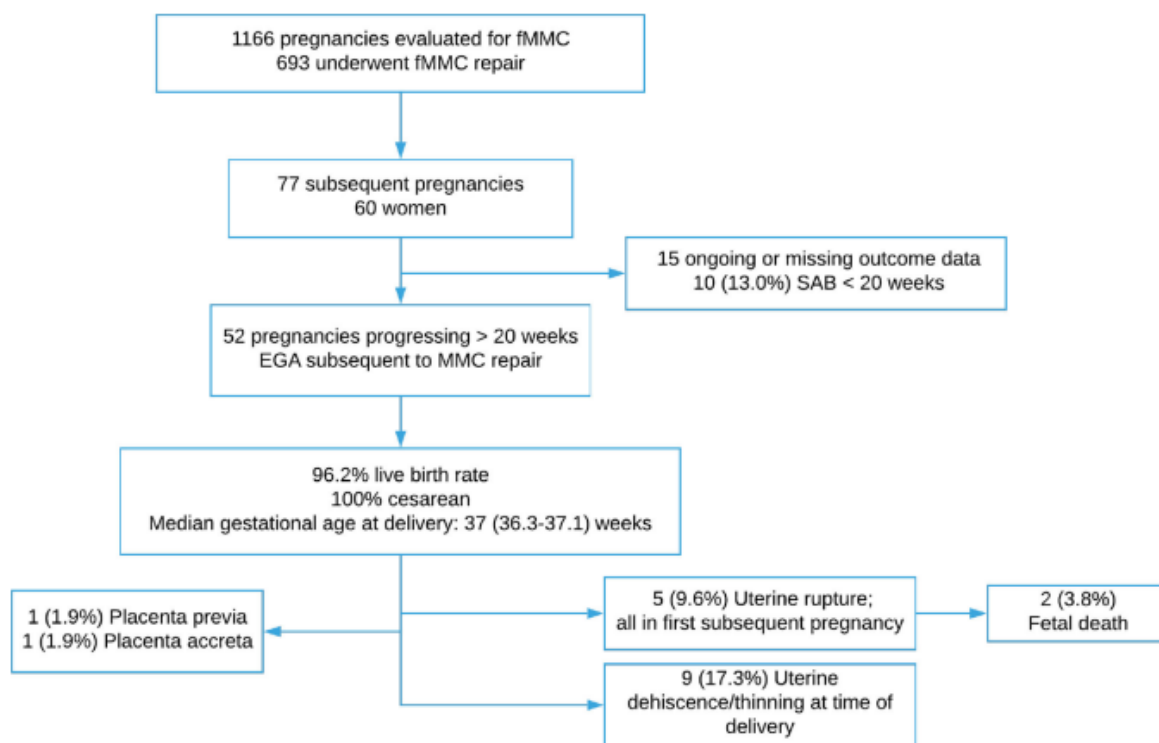


Figura 21. Embarazos subsecuentes a una cirugía abierta para MMCf. Fuente: Goodnight WH, et al. *Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele.* 2019.

Debido al riesgo inherente de la cirugía fetal abierta mediante una histerotomía, se han intentado técnicas menos invasivas como la fetoscopia. Idealmente, este abordaje debería reducir los riesgos maternos (dehiscencia de la cicatriz uterina y, si es posible, la incisión de la pared abdominal) y los obstétricos (RPM, corioamnionitis, parto pretérmino) sin comprometer los efectos neuroprotectores demostrados en el abordaje abierto estándar.

3.6 CIRUGÍA FETOSCÓPICA.

Como ya comentamos, el primer intento de cerrar un MMC fetal humano se reportó en 1997 utilizando una técnica endoscópica para colocar un injerto de piel materna sobre el defecto, pero, dos de los cuatro fetos murieron y no se demostró ningún beneficio para los restantes. Estos resultados decepcionantes motivaron que no se realizaran más investigaciones sobre los enfoques fetoscópicos durante un tiempo.

Sin embargo, en el 2009, en Alemania, Kohl y colaboradores describieron un procedimiento percutáneo, primero en ovejas y luego en humanos, donde se colocaba un parche sobre el defecto espinal para proteger el tejido neural del ambiente intrauterino, pero este enfoque requería un cierre neuroquirúrgico definitivo en el periodo postnatal. Posteriormente este grupo mejoró su técnica incluyendo la sutura de un parche reabsorbible sobre el defecto, seguido por la aproximación de la piel con la suplementación de un injerto sintético.⁷⁹ Otra serie, del grupo de Pedreira et al. informó de los resultados obtenidos mediante la reparación fetoscópica en Brasil, con una técnica percutánea modificada que consiste en colocar un parche de biocelulosa sobre la médula espinal y el cierre de la piel fetal sobre el parche. En EE. UU. existen diversos grupos que desarrollan el abordaje fetoscópico, con la diferencia de acceder al útero a través de una laparotomía materna.⁷¹ Entre estos, Belfort et al.⁸⁰ en el Hospital de niños de Texas describió un abordaje que impresionaría mitigar las complicaciones de ambas vías, la fetoscópica y la abierta. En esta técnica, se accede al útero mediante una laparotomía y se completa la operación usando 2 puertos de 4 mm luego de asegurar las membranas sobre la pared uterina y luego se cierran los puntos de ingreso uterinos mediante suturas absorbibles como muestra la figura 22.



Figura 22. Imagen del útero de una paciente y los dos sitios de entrada (flechas) luego de completar la cirugía fetal endoscópica. Fuente: Belfort M, et al. *Fetoscopic Open Neural Tube Defect Repair Development and Refinement of a Two-Port, Carbon Dioxide Insufflation Technique.* 2017.

En 2017, este grupo publicó un estudio retrospectivo de cohorte en la que se realizó cirugía fetoscópica durante los años 2014 al 2016. Se analizaron 22 casos de los cuales 12 se realizaron con una técnica “iterativa” (variaron las entradas a 2 o 3 puertos y los materiales de sutura) y los últimos 10 casos se realizaron con el abordaje final ya estandarizado. Independientemente de esto, los resultados mostraron un 100% de supervivencia fetal y neonatal y solo un 36% de nacimientos antes de las 37 semanas de gestación. Además, fue el primer reporte que demostró la posibilidad de un parto vaginal (50%) luego de la reparación fetal del MMC (ver tabla 26).

Tabla 26. Resultados de los distintos abordajes fetoscópicos.

Outcome	Fetoscopic (n=22)	Iterative (n=12)	Standardized (n=10)
GA at PROM (wk)	34 [30.1–35.9]	33.6 [30.1–35.9]	34 (n=1)
PROM* (weeks of gestation)	5/22 (23)	4/12 (33)	1/10 (10)
Less than 30	0/22 (0)	0/12 (0)	0/10 (0)
30–34 6/7	3/22 (14)	2/12 (17)	1/10 (10)
35	2/22 (9)	2/12 (17)	0/10 (0)
GA at delivery (wk)	38.1 [26–40]	35.9 [26–39]	39 [35.9–40]
Delivery (weeks of gestation)			
Less than 30	1/22 (5)	1/12 (8)	0/10 (0)
30–34 6/7	4/22 (18)	4/12 (33)	0/10 (0)
35–36 6/7	3/22 (14)	2/12 (17)	1/10 (10)
37	14/22 (64)	5/12 (42)	9/10 (90)
Vaginal delivery	11/22 (50)	5/12 (42)	6/10 (60)
Scheduled cesarean delivery	2/22 (9)	2/12 (17)	0/10 (0)
Repair-to-delivery interval (wk)	12.9 [0.4–15.1]	11.4 [0.4–14.1]	14.4 [10.3–15.1]
PROM to delivery (d) (no. of patients)	4±5 (5)	2±2 (4)	13±0 (1)
Placental abruption	2/22 (11)	1/12 (8)	1/10 (10)
Chorioamniotic membrane separation	7/22 (32)	5/12 (45)	2/10 (20)
Oligohydramnios	3/22 (14)	2/12 (17)	1/10 (10)
Pulmonary edema	2/22 (9)	2/12 (17)	0/10 (0)
Chorioamnionitis	0/22 (0)	0/12 (0)	0/10 (0)
Well-healed port sites	11/11 (100)*	7/7 (100)*	4/4 (100)*
Port site adhesions	3/11 (27)*	2/7 (29)*	1/4 (25)
Omental adhesions	3/11 (27)	2/7 (29)	1/4 (25)
Blood transfusion after fetal surgery	0/22 (0)	0/12 (0)	0/10 (0)
Maternal hospital length of stay (d)	5 [3–8]	5 [5–8]	6.5 [2–8]

Fuente: Belfort M, et al. *Fetoscopic Open Neural Tube Defect Repair.* 2017.

Recientemente, el grupo de Diana Farmer de EEUU⁸¹ ha realizado una revisión sistemática para comparar las técnicas fetoscópicas y las de cirugía fetal abierta publicadas hasta el momento. Entre los 11 estudios seleccionados para el metaanálisis, 5 realizaron reparación fetal endoscópica y 6 reparación abierta de MMC. Este metaanálisis concluyó que ambos abordajes presentaban tasas comparables de mortalidad, de colocación de DVP, reversión de la herniación rombencefálica, separación de membranas corioamnióticas y de DPNI. Las tasas de colocación de DVP o ventriculostomía también fueron comparables con el estudio MOMS en todos los abordajes: 42% luego de la cirugía fetoscópica y 40% para la cirugía abierta.

La intervención fetoscópica se asoció con tasas más altas de y parto pretérmino, comparado con la cirugía abierta, pero la fetoscopia vía laparotomía materna descrita por Belfort reduce este último. La tasa de dehiscencia y fuga del sitio de reparación de MMC fue mayor después de ambos tipos de cirugía fetoscópica (30 vs.7%), mientras que la tasa de dehiscencia uterina fue mayor después de la reparación abierta (11 vs.0%), estos resultados se resumen en la tabla 27.

Tabla 27. Comparación de resultados: fetoscopia vs. cirugía abierta.

Outcome	Fetoscopic		Open mean ES, % (95% CI)	p value (Z test)	
	mean ES w/o Belfort, % (95% CI)	mean ES w/ Belfort, % (95% CI)		w/o Belfort	w/ Belfort
Mortality	9 (5, 14)	7 (2, 15)	6 (3, 9)	0.20	0.65
Shunt	43 (33, 53)	42 (33, 52)	40 (32, 49)	0.71	0.73
Completion via intended access	92 (74, 100)	90 (72, 99)	99.8 (99, 100)	0.08	0.02
Reversal of HH	86 (53, 100)	69 (39, 93)	54 (21, 86)	0.18	0.52
Functional vs. anatomic level	70 (49, 89)	72 (57, 84)	56 (46, 67)	0.24	0.09
Postnatal treatment of repair site	28 (19, 38)	30 (21, 39)	7 (2, 13)	<0.01	<0.01
Delivery <30 weeks' GA	22 (8, 39)	17 (7, 32)	13 (3, 28)	0.39	0.61
Preterm birth (<37 weeks' GA)	96 (88, 100)	90 (69, 100)	81 (66, 92)	0.04	0.43
PROM	91 (74, 99)	79 (40, 99)	36 (24, 49)	<0.01	0.04
CA membrane separation	17 (0, 61)	21 (2, 52)	9 (0, 32)	0.70	0.46
Placental abruption	2 (0, 18)	3 (0, 17)	3 (1, 5)	0.83	0.85
Uterine dehiscence	0 (0, 2)	0 (0, 1)	11 (5, 20)	<0.01	<0.01

Fuente: Kabagambe S. *Fetal Surgery for Myelomeningocele: A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes in Fetoscopic versus Open Repair*. 2018.

Un aspecto preocupante del enfoque fetoscópico es la duración total de la operación, que se ha reportado de 98-480 min para el abordaje percutáneo y 145-450 min para la reparación fetoscópica a través de laparotomía materna, en comparación con los 54-130 min necesarios para la reparación de MMC fetal abierta.⁷¹ Esto está en relación con que el tiempo operatorio prolongado ha sido reportado como un factor potencial que contribuye a la RPM⁶⁵, lo que podría explicar la alta tasa de esta complicación en la cirugía fetoscópica del MMC.

También se plantean interrogantes en cuanto a la insuflación parcial con dióxido de carbono (PACI) en la cavidad amniótica y los potenciales efectos adversos fetales, como la acidosis hipercápnica y su probable efecto deletéreo en las membranas amnióticas que predisponen a la RPM. En un reciente estudio experimental ⁸² se estudiaron los efectos fisiológicos de la PACI en fetos de ovejas. Cinco se sometieron a insuflación con CO₂ calentado y humidificado y cinco con el gas frío y seco. Aunque todos los fetos progresivamente desarrollaron hipercapnia, esta fue menos pronunciada en aquellos en los que se usó el gas calentado y humidificado (a los 120 min: 82.7 vs 170.5), también se encontraron menores niveles de lactato (1.4 vs 8.5 mmol/L, P < 0.01) y un mayor PH (7.10 vs 6.75, P < 0.01), el bicarbonato sérico fue similar y se mantuvo estable en ambos grupos (ver figura 23). Adicionalmente, la mediana de leucocitos en el corion fue significativamente menor en el grupo de CO₂ calentado y humidificado comparado con el que recibió el CO₂ frío y seco.

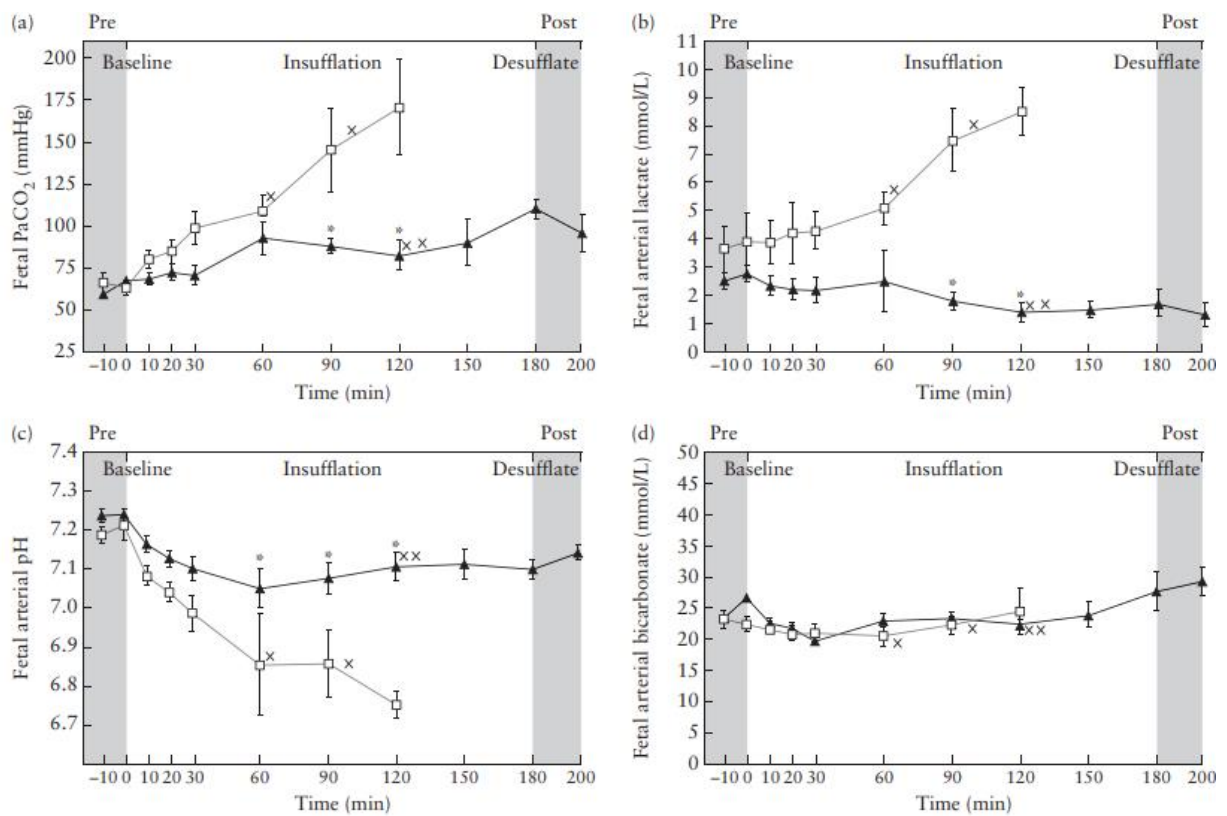


Figura 23. Gasometría y parámetros hemodinámicos fetales durante PACI con CO₂ caliente y humidificado (▲) o frío y seco (◻). A. CO₂. B. Lactato arterial. C. PH arterial. D. Bicarbonato. Fuente: Amberg BJ, et al. *Physiological effects of partial amniotic carbon dioxide insufflation with cold, dry vs heated, humidified gas in a sheep model.* 2019.

Esto es por lo que se apoya el uso de gas CO₂ calentado y humidificado para la insuflación uterina durante la reparación fetoscópica de MMC ya que es probable que este enfoque

mitigue los efectos metabólicos perjudiciales para el feto y origine una inflamación menor en las membranas amnióticas.

Otra cuestión de relevancia es la curva de aprendizaje que representa el abordaje fetoscópico. Una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2020 ⁸³, demostró que fueron necesarios 35 casos consecutivos para alcanzar la competencia en cirugía abierta, mientras que para el abordaje fetoscópico tanto percutáneo como a través de laparotomía materna se necesitaron 56-57 casos.

Podemos concluir que el abordaje fetoscópico es seguro y menos invasivo para la madre ya que no compromete el útero y permite a las pacientes un parto vaginal. Los datos disponibles respecto a la intervención percutánea demuestran un riesgo incrementado de RPM y parto pretérmino vs el abordaje abierto estándar. Aunque la fetoscopia con el útero exteriorizado parece ser más promisorio ya que presenta similares tasas de RPM, pero una edad gestacional al nacimiento más tardía aún permanece asociada con altas tasas de dehiscencia o fuga de LCR que requiere tratamiento postnatal. Todavía no se pueden realizar conclusiones definitivas respecto a la eficacia de cualquier técnica fetoscópica debido a la falta de resultados a largo plazo.

CAPÍTULO 4: ESTATUS EN ARGENTINA

4.1 DIAGNÓSTICO PRENATAL.

Como se mencionó anteriormente, en Argentina, el RENAC estimó para el año 2019 una prevalencia de DTN de 9.71 por cada 10.000 nacimientos (x10.000). Para espina bífida puntualmente, esta fue de 5,61 (x10.000), siendo en el 85% su presentación aislada. En la figura 24 podemos ver además que impresionaría tener una variación estacional, aumentando sobre el último cuatrimestre del año.²

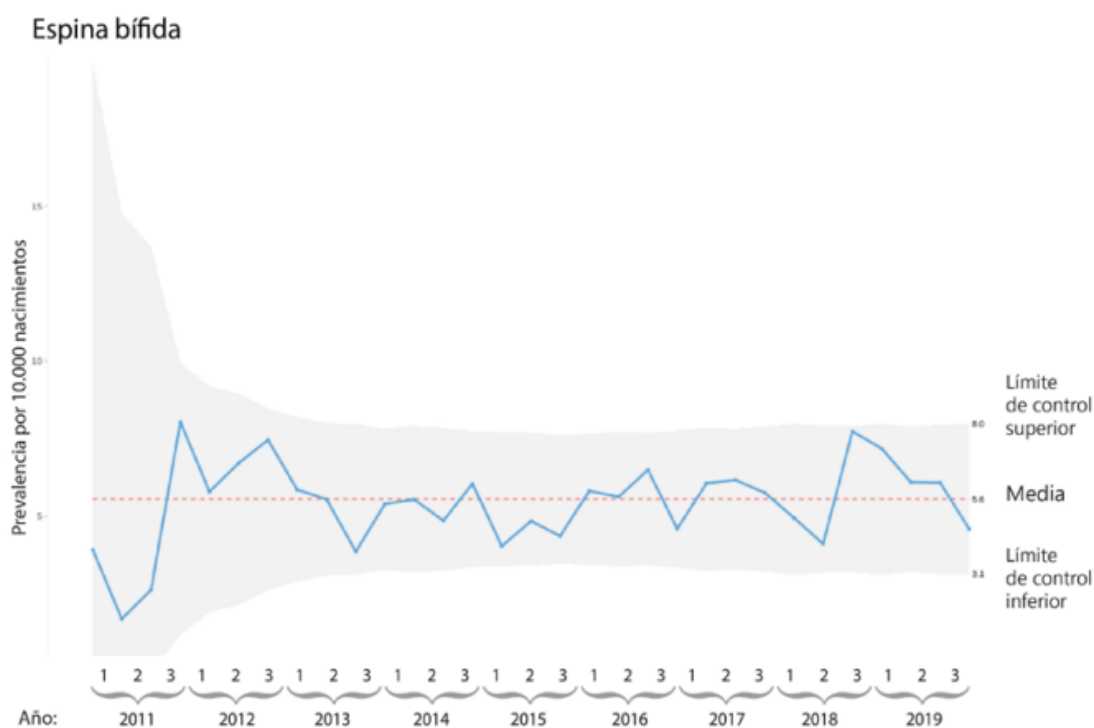


Figura 24. Evolución de la prevalencia de anomalías congénitas seleccionadas, por cuatrimestre. Fuente: RENAC, años 2011 a 2019.

Para la provincia de Santa Fe en particular, la prevalencia reportada de DTN fue de 11,72 (x10.000), ocupando el sexto lugar en el país. En cuanto a espina bífida se informó una prevalencia de 9.06 (x10.000). En nuestra provincia esta anomalía resultó ser la cuarta más frecuente, incluso estando por encima de las cardiopatías complejas (ver figura 25).

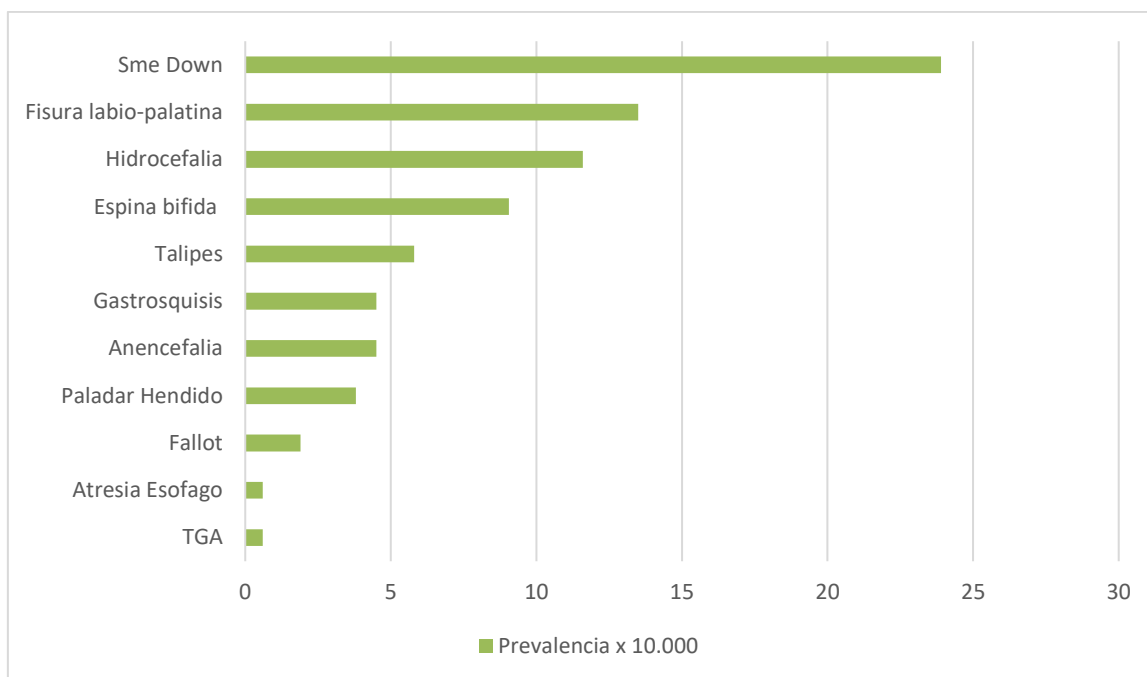


Figura 25. Prevalencia de anomalías congénitas específicas seleccionadas, Santa Fe. *Fuente: RENAC, año 2019.*

En cuanto al diagnóstico prenatal, en 2010 el grupo del ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas)⁸⁴ realizó un estudio para evaluar la precisión del diagnóstico ecográfico prenatal de defectos congénitos y la edad gestacional en el momento de la detección en 18 hospitales sudamericanos (13 de Argentina) sobre la base de registros ecográficos prenatales. El estudio se realizó entre julio del 2000 y diciembre del 2003.

Un total de 450 fetos con malformaciones detectadas prenatalmente se siguieron hasta el momento del nacimiento. De 812 anomalías detectadas al nacimiento, 457 (56.3%) habían sido detectadas prenatalmente. La tasa de detección de espina bífida fue del 93.9%. Sólo el 23.7% de todos los fetos fueron diagnosticados antes de las 24 semanas. La anencefalia fue la anomalía más frecuentemente diagnosticada antes de esta edad gestacional pero únicamente un 13% de las disrafias espinales (tabla 28). Los fetos con espina bífida fueron diagnosticados antes en mujeres del subsector privado respecto a los hospitales públicos (ver figura 26).

Tabla 28. Detección ecográfica de anomalías congénitas por EG al diagnóstico.

Anomaly	Gestational Age, wk ≤ 24				P	Total Cases	
	N	DR, %	Exp	O/E (95% CI)		N	NS
Anencephaly	24	55.8	10.2	2.35 (1.51–3.50)	a	43	3
OSA of brain	16	32.0	11.9	1.34 (0.77–2.18)		50	1
Abdominal wall defect	9	37.5	7.8	1.15 (0.53–2.19)		24	1
Clubfoot	4	25.0	3.8	1.05 (0.29–2.70)		16	1
Skeletal	8	25.0	7.6	1.05 (0.45–2.07)		32	1
Renourinary system	23	23.0	23.7	0.97 (0.62–1.46)		100	6
Heart and great vessels	9	20.9	10.2	0.88 (0.40–1.67)		43	3
CL/P	3	18.7	3.8	0.79 (0.16–2.31)		16	3
Hydrocephaly	10	15.7	15.2	0.66 (0.32–1.21)		64	4
Limbs	4	13.8	6.9	0.58 (0.16–1.48)		29	1
Spina bifida	9	13.0	17.0	0.53 (0.24–0.99)	b	69	2
Other (<12 cases)	12	25.5	11.1	1.08 (0.56–1.89)		47	3
Total	101	23.7		1.0		426	24

Fuente: Campaña H, et al. Prenatal Sonographic Detection of Birth Defects in 18 Hospitals From South America. 2010.

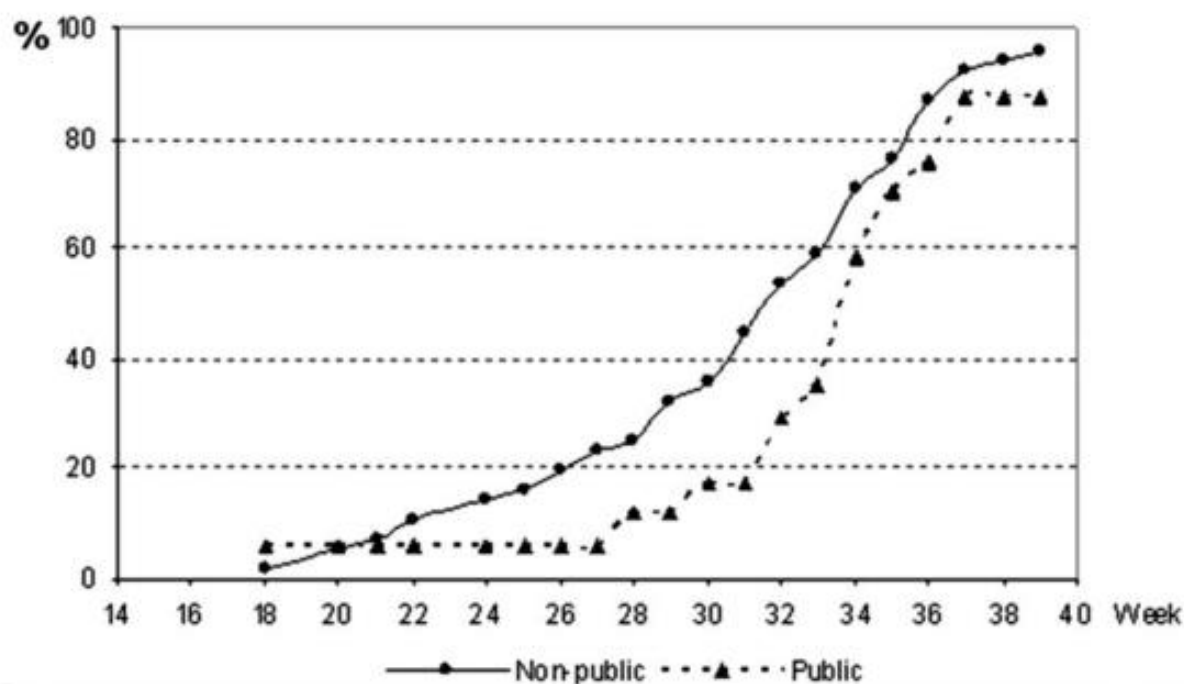


Figura 26. EG (semanas) al momento del diagnóstico de espina bífida en hospitales públicos y privados. Fuente: Campaña H, et al. Prenatal Sonographic Detection of Birth Defects in 18 Hospitals From South America. 2010.

Más recientemente, en 2020, el RENAC publicó un estudio realizado en Argentina⁸⁵, entre los años 2013-2016, con el objetivo de determinar la tasa de detección prenatal (TDP) de diversas anomalías congénitas (AC) y poder analizar los predictores de dicha tasa.

En el período 2013-2016, se notificaron 19.070 casos de anomalías congénitas en 1.261.534 nacimientos. En total, 9.976 casos tuvieron al menos una AC definida como detectable

prenatalmente. La detección prenatal se logró en 5021 casos con una TDP del 50,3%. Particularmente para MMC la tasa de detección fue de 64.3%. En términos de AC generales y los predictores para la TDP, la región Centro tuvo la más alta con un 56%, con un 20% más de probabilidades de detección respecto a las demás regiones. También la presentación clínica múltiple incrementó 1.6 veces la probabilidad de realizar el diagnóstico prenatal. Además, el subsector público se asoció con una TDP un 20% menor respecto al privado (ver tabla 29). Para espina bífida, la posibilidad de diagnóstico prenatal se incrementó más de 2 veces en el sector privado.

Tabla 29. Predictores de detección prenatal de AC.

Covariables		Adj. OR (95%CI)
Geographical region	Northeast	0.5 (0.4-0.7)*
	Cuyo	0.7 (0.6-0.9)*
	Northwest	0.7 (0.6-0.9)*
	Center	1.2 (0.9-1.4)
	Patagonia (reference)	1
Healthcare subsector	Public	0.8 (0.7-0.9)*
	Nonpublic (reference)	1
Clinical presentation	Isolated	1.2 (0.9-1.3)
	Multiple	1.6 (1.4-1.9)*
	Syndrome (reference)	1
Maternal age	Continuous variable	1.0 (0.9-1.1)
Sex	Male	1.0 (0.9-1.1)
	Female (reference)	1
Twinning	Twins	1.1 (0.9-1.4)
	Singleton pregnancy (reference)	1

Fuente: Bidondo MP, Groisman B, et al. Prenatal detection of congenital anomalies and related factors in Argentina. *Journal of Community Genetics*. 2020.

Podemos ver que el sector de la salud puede considerarse una representación del estado socioeconómico de la población; así, las mujeres de un nivel socioeconómico más alto suelen ser tratadas en instituciones privadas, que tienen más recursos humanos y físicos. Esto podría explicar el acceso a más visitas prenatales, más tempranas y así, mayores tasas de detección.

4.2 TERAPIA FETAL

Como se expuso previamente, a partir del 2011 con la publicación del estudio MOMS, la cirugía fetal se impuso como el estándar en el manejo del MMC fetal.

En nuestro país, luego de realizar un entrenamiento intensivo en modelos animales en centros de Europa y Estados Unidos entre los años 2010 y 2014, el Programa de Cirugía Fetal del

Hospital Universitario Austral (HUA), comenzó a ofrecer esta intervención a un grupo seleccionado de pacientes con disrafias espinales abiertas desde marzo de 2015. Hasta su última publicación en abril de 2021, en el congreso de la Sociedad Argentina de Diagnóstico Prenatal y Tratamiento (SADIPT), este grupo había realizado 62 cirugías abiertas de MMCf y 4 fetoscópicas. También el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) ofrece la posibilidad de realizar la intervención intrauterina. Desde 2018 y hasta julio del 2020 el grupo del Dr. Otaño realizó 11 cirugías fetales, 8 abiertas y 3 vía fetoscopia.

Ambos utilizan los criterios de inclusión de MOMS, excepto la edad gestacional extendida hasta las 27.6 semanas y un IMC < 40. Esto implica que la disponibilidad de la cirugía fetal se encuentra únicamente disponible en el subsector privado y más del 85% de la experiencia en un solo centro.

Respecto a sus resultados obstétricos y perinatales, el HIBA a través de la Sociedad Internacional de Diagnóstico Prenatal (ISPD)⁸⁶ reportó en el 2020:

- Sobrevida del 100%
- Edad gestacional media al nacimiento de 35 semanas para la cirugía abierta y 37 semanas para la fetoscópica.
- Sin casos de dehiscencia de la cicatriz uterina ni RPM.
- Reversión de la herniación rombencefálica: 100% en la cirugía abierta y 50% para la fetoscopia.
- Necesidad de DVP en primer año: 28% en la abierta y 50% fetoscopia.

El grupo del HUA por su parte publicó un análisis retrospectivo de su cohorte de 62 pacientes en los que se realizó cirugía abierta en el último congreso de SADIPT.⁸⁷

En cuanto a las variables perioperatorias y obstétricas analizadas no se reportaron casos de muerte materna. La EG media al nacimiento fue de 34.6 semanas con un 8% de nacimientos <30 semanas. Como se observa en la tabla 30, no se encontraron diferencias significativas en RPM, corioamnionitis ni DPNI respecto con lo informado en el brazo fetal de MOMS, aunque sí se evidenciaron mejores resultados en cuanto a transfusión (9% vs 0%) y dehiscencia de la cicatriz uterina (11% vs 0%). Además, se reportaron los resultados de 4 casos de embarazos posteriores al caso índice y encontraron que la EG media al nacimiento fue de 37.7 semanas,

el peso al nacer de 3.397 kg. No se encontraron casos de dehiscencia uterina ni de trastornos de la adhesión placentaria.

Tabla 30. Complicaciones maternas.

	MOMS Brazo Postnatal (80)	MOMS Brazo Fetal (78)	HUA Fetal (62)	p (B vs C)
Mortalidad materna	0 %	0 %	0 %	N/A
EG al nacer	37.3 +/-1.1	34.1+/-3.1	34.6+/- 0,3	0,381
Nacimiento <30 sem	0	13% (10/78)	8,1% (5/62)	0,420
RPM	8% (6/80)	46% (36/78)	41,9% (26/62)	0,618
Corioamnionitis	0% (0/80)	3.8% (2/78)	1,6% (1/62)	0,434
DPPNI	0% (0/80)	6,4%(5/78)	4,8% (3/62)	0,498
Transfusión	1% (1/80)	9% (7/78)	0% (0/62)	0,015*
EAP	0% (0/80)	6,4% (5/78)	4,8% (3/62)	0,693
Dehiscencia	0% (0/80)	11% (8/76)	0% (0/62)	0,003*
TEP	NR	NR	3,2% (2/62)	N/A

Fuente: Etchegaray A et al. Cirugía fetal abierta de espina bífida: actualización de una cohorte de 62 casos. 2021.

También se analizaron los resultados perinatales y neurológicos a corto y mediano plazo. Las variables perinatales reportadas fueron: sobrevivida perinatal que fue del 96.8% (60/62), cirugía de neurorrafia, síndrome de distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal y leucomalacia periventricular, solo se encontró una diferencia significativa respecto a MOMS en la menor necesidad de colocación una DVP (39.7% vs 18.3%) como se evidencia en la tabla 31.

Tabla 31. Resultados perinatales.

	MOMS Brazo Postnatal (80)	MOMS Brazo Fetal (78)	HUA Fetal (60)	p (B vs C)
Sobrevida perinatal	97,5% (78/80)	97,4% (76/78)	96,8 % (60/62)	0,873
Cirugía de neurorrafia	5.6% (5/80)	13.0% (10/ 77)	1,7% (1/60)	0,051
DVP	82.5% (66/80)	39.7% (31/78)	18,3% (11/60)	0,009*
SDR	6.3% (5/80)	20.8% (16/77)	11,7% (6/60)	0,183
NEC	0% (0/80)	1.3% (1/77)	0% (0/60)	0,419
Sepsis	1.3% (1/80)	5.2% (4/77)	0% (0/60)	0,101
LPV	2.5% (2/80)	5.2% (4/77)	1,7% (1/60)	0,355

Fuente: Etchegaray A et al. Cirugía fetal abierta de espina bífida: actualización de una cohorte de 62 casos. 2021.

Respecto al análisis de resultados neurológicos se tomaron en cuenta las variables de cirugía de quiste epidermoide, cirugía de descompresión de Chiari y de médula anclada a los 12 meses. Esta última con una proporción significativamente menor que en el brazo fetal de MOMS. A los 30 meses se analizó la capacidad de deambulación que fue del 75%, en concordancia con lo reportado en MOMS (ver tabla 32).

Este estudio confirmó que la cirugía fetal de MMC reduce significativamente la necesidad de tratamiento postnatal de hidrocefalia y mejora los resultados motores a corto plazo, pero también se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro y RPM. Por otra parte, ratifica el hecho que los beneficios secundarios a la cirugía prenatal son reproducibles por fuera de las condiciones ideales de un ensayo clínico ya que este grupo, entre otros, han reportado resultados comparables, si no mejores, que los informados en MOMS.

Tabla 32. Resultados neurológicos a corto y mediano plazo.

	MOMS Brazo Postnatal (66-80)	MOMS Brazo Fetal (62-77)	HUA Fetal (22-47)	p (B vs C)
12 meses				
Qx Quiste Epidermoide	1,5% (1/66)	3,0% (2/67)	0,0 % (0/47)	0,170
Qx Medula Anclada	1,3% (1/80)	7,8% (6/ 77)	0% (0/47)¹	< 0,001*
Qx Descompresión Chiari	6,3% (5/80)	1,3% (1/77)	0,0 % (0/47)	0,368
30 meses				
Deambulaci3n	56,7% (38/67)	71,0% (44/62)	75,9% (22/29)	0,457

Fuente: Etchegaray A et al. Cirugía fetal abierta de espina bífida: actualización de una cohorte de 62 casos. 2021.

CAPÍTULO 5. DETECCIÓN PRENATAL DE MMC EN SANTA FE

Actualmente, la ecografía obstétrica en conjunto con el cariotipo fetal permite el diagnóstico prenatal de un amplio subconjunto de anomalías congénitas (AC) mayores. El diagnóstico temprano facilita la derivación oportuna de las mujeres a un efector con el nivel adecuado de complejidad. Adicionalmente, permite la planificación de intervenciones médicas o quirúrgicas, reduciendo así el riesgo de muerte neonatal temprana. En el caso del MMC esta intervención puede ser incluso intrauterina mejorando el pronóstico del paciente a largo plazo.

OBJETIVOS: Estimar la tasa de detección prenatal (TDP) en recién nacidos con MMC en la provincia de Santa Fe durante los años 2013-2019 y analizar los factores relacionados con esta tasa de detección.

MATERIALES Y METODOS: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en base a los datos aportados por el RENAC de los recién nacidos con MMC durante el periodo 2013-2019. Se incluyeron 72 casos tanto del subsector público (9 hospitales) como del privado (1 hospital).

En cuanto a la definición de caso de MMC, en el RENAC se incluyen recién nacidos con esta anomalía congénita estructural mayor, identificadas desde el nacimiento hasta el alta y detectadas al examen físico o por estudios complementarios, intervenciones o autopsia en caso de fallecimiento. Se incluyen todos los recién nacidos vivos y los fetos muertos que pesan 500 gramos o más.

La presentación clínica también fue analizada en las siguientes categorías: aislados; presentan una anomalía congénita mayor única, o dos o más anomalías congénitas mayores sólo si corresponden a una secuencia o se encuentran en la misma estructura corporal (ejemplo: espina bífida con hidrocefalia) y múltiple; presentan dos o más anomalías congénitas mayores que afectan estructuras corporales diferentes, no relacionadas, de etiología desconocida, que pueden corresponder a un patrón conocido o no.²

La TDP se calculó como el cociente entre el número de casos que fueron detectados prenatalmente (numerador) y el total número de casos (denominador) x 100.

RESULTADOS: Durante el periodo 2013-2019 se reportaron 72 casos de espina bífida. El promedio de edad materna fue de 25 años. El 61% (44) de los casos reportados eran pertenecientes de la zona del Gran Rosario. Y la mayoría (92%), correspondientes al subsector de salud pública (gráfico 1).

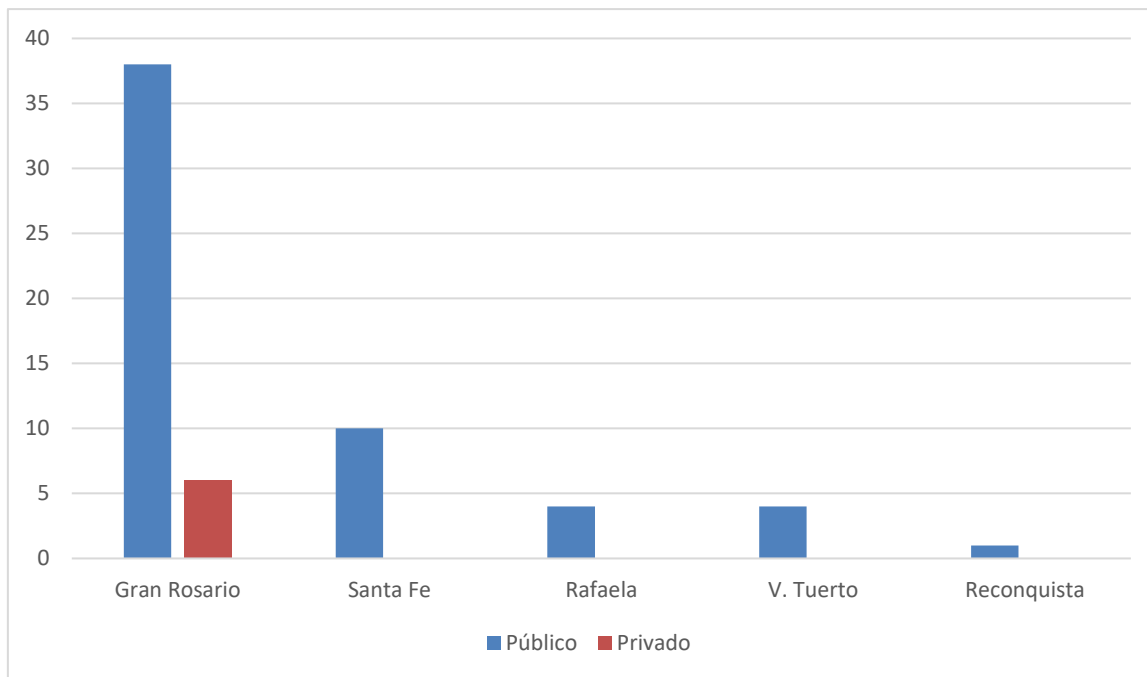


Gráfico 1. Distribución de pacientes según localidad y subsector de salud.

En cuanto a los resultados perinatales (tabla 33), la sobrevivida al nacer fue del 97% (70/72), el promedio de EG al nacer de 37 semanas y un peso de 2900 gr. El 79% de los casos fueron de presentación aislada. Dentro las anomalías más frecuentemente asociadas se encontraron: el ano imperforado, agenesia renal, cardiopatías y gastrosquisis, que hace pensar en la prevalencia de trisomía 18 en pacientes con MMC, aunque no contamos con este dato confirmatorio.

Respecto al diagnóstico prenatal, en 4 casos no se pudo analizar esta variable al no estar especificada. La detección prenatal se realizó en 46 casos, resultando en un 68% (gráfico 2).

TABLA 33. RESULTADOS PERINATALES			
Variables		N	%
Sobrevida al nacer		70	97
EG al nacer (semanas)	<32	4	5
	32-36	16	22
	37-40	51	71
	>40	1	2
Peso al nacer (Gr.)	<1500	4	5
	1500-2499	9	13
	2500-3999	57	79
	4000	2	3
Presentación clínica	Aislada	57	79
	Múltiple	15	21
Anomalías asociadas	Gastrosquisis	3	
	Ano imperforado	5	
	Agenesia renal	4	
	Cardiopatías	4	
	Genitales ambiguos	1	
	Fisura labio/palatina	1	

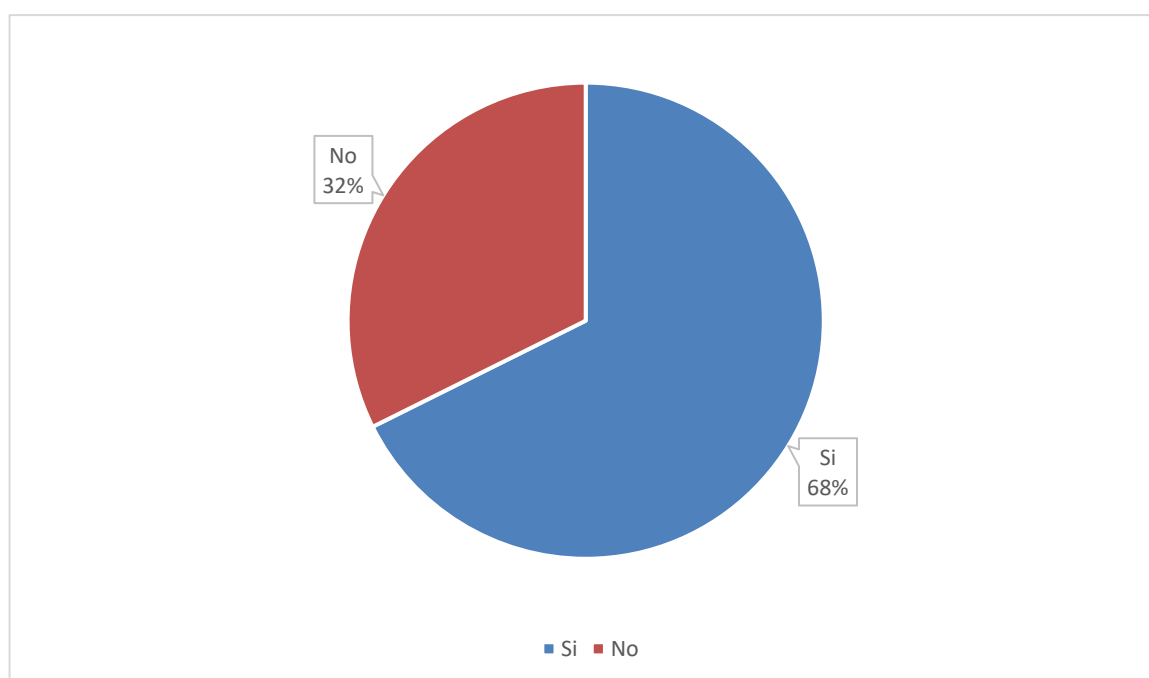


Gráfico 2. Diagnóstico prenatal. La TDP resultó en un 68%.

Entre los factores posiblemente vinculados con la TDP, podemos ver en la tabla 34 que esta fue mayor en las localidades del Gran Rosario y Santa Fe, en el subsector privado y si la presentación era múltiple si bien en estas últimas variables las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

TABLA 34. TDP SEGÚN DIFERENTES VARIABLES				
Variables		N Total	TDP %	P.
Localidad	Gran Rosario	44	70	0.049°
	Santa Fe	19	78	
	Interior	9	33	
Subsector Salud	Publico	62	64	0.086*
	Privado	6	100	
Presentación clínica	Aislada	53	66	0.421*
	Múltiple	15	73	
Edad Materna	<20	15	73	0.730°
	20-34	45	64	
	>35	8	75	
Sexo	Femenino	37	67	0.454°
	Masculino	28	64	
	Indeterminado	3	100	

*Fisher's exact test; °Chi-square test

CONCLUSIONES: En este estudio la tasa de detección prenatal en la provincia de Santa Fe fue del 68%, en concordancia con lo expuesto previamente respecto al diagnóstico prenatal en Argentina y América Latina (*Bidondo: 64%; Campaña: 93%*). En cuanto a la mayor TDP en la zona de Santa Fe y Rosario se debe tener en cuenta que aquí se concentran los efectores de mayor complejidad y donde también se reciben las derivaciones regionales por lo que, probablemente, no solo cuentan con un mayor número de pacientes sino también mayor experiencia en el diagnóstico y manejo de la patología.

El control en una institución del ámbito privado, en este caso no fue determinante para una mayor TDP, aunque como debilidad en este estudio contamos con muy pocos casos de este ámbito. En la revisión de la literatura, por el contrario, si se evidenció una mayor detección en el subsector privado ya que habitualmente estos centros y grupo de pacientes cuentan con más recursos, lo que lleva a un mayor número de visitas y más tempranas. En cuanto al recurso humano, podría ser más accesible el contar con personal especializado que es fundamental para poder lograr un diagnóstico prenatal oportuno. En este último punto se debe tener en cuenta que, al menos en nuestra ciudad, muchos de los profesionales se desarrollan en ambos sectores, lo que podría haber influenciado los resultados de este estudio.

También se muestra que, si bien la presencia de diversas anomalías lleva a buscar con más profundidad en el examen ecográfico malformaciones acompañantes, en este caso no se encontraron diferencias significativas entre la TDP en una presentación clínica aislada (66%) respecto a la múltiple (73%).

CAPITULO 6. ESPINA BIFIDA. RESULTADOS NEONATALES DE UNA COHORTE DE PACIENTES ASISTIDOS EN EL HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO.

Aunque el MMC no es una patología necesariamente letal, se encuentra dentro de las 10 causas de mortalidad neonatal más frecuentes en nuestro país. Aquellos que sobreviven, muy frecuentemente experimentan discapacidades importantes de por vida resultado del déficit neurológico. El primer año de vida de un niño con espina bífida está dominado por intervenciones neuroquirúrgicas, en particular, la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal para controlar los efectos de la hidrocefalia, consecuencia de la herniación del rombencéfalo. Posteriormente, las consideraciones ortopédicas y urológicas son las que tienden a preocupar a estos pacientes.

OBJETIVOS: Reportar la supervivencia y principales complicaciones de neonatos con espina bífida.

MATERIALES Y METODOS: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en base a los datos de historias clínicas de los recién nacidos con MMC durante el periodo 2012-2017 asistidos en el Hospital Provincial del Centenario. Se incluyeron 10 casos, tanto nacidos en la institución como derivados para su tratamiento.

Los datos recolectados fueron: mortalidad, colocación de DVP, cirugía de descompresión cervical, estatus miccional y complicaciones asociadas.

RESULTADOS: En cuanto a características de los pacientes incluidos (tabla 35) fueron todos neonatos de término, con una EG al nacimiento media de 38 semanas. El peso promedio fue de 3220,5 gr.

La TDP fue solo de un 30%, aunque en el 70% se había encontrado ventriculomegalia. El signo del limón fue descrito en 1 caso a la semana 19. La EG promedio al diagnóstico fue de 31 semanas (26-36). La forma de presentación clínica fue aislada en 80% de los casos.

La reparación quirúrgica del defecto se realizó en 9 casos entre las primeras 24-48 Hs. de vida. Solo en un caso demoró hasta los 15 días de vida del neonato por negativa previa de la familia.

TABLA 35. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO		
VARIABLES	N	%
EG al nacimiento (promedio)	38 semanas	
Peso al nacer (promedio)	3220, 5 gr	
Diagnóstico prenatal	3	30
EG al diagnóstico (promedio)	31 semanas	
Presentación clínica		
	Aislada	8
	Múltiple	2

El seguimiento medio que se realizó de estos pacientes fue solo de 3.3 meses, esto se debe a que, luego del alta posterior a la reparación quirúrgica, en general estos infantes son derivados al Hospital de Niños para realizar un seguimiento multidisciplinario especializado y sólo cursan en nuestra institución eventuales internaciones. En este tiempo de seguimiento se reportó solo una muerte (10%) a los 4 meses de vida consecuencia de una complicación infecciosa derivada de un recambio valvular (gráfico 3).

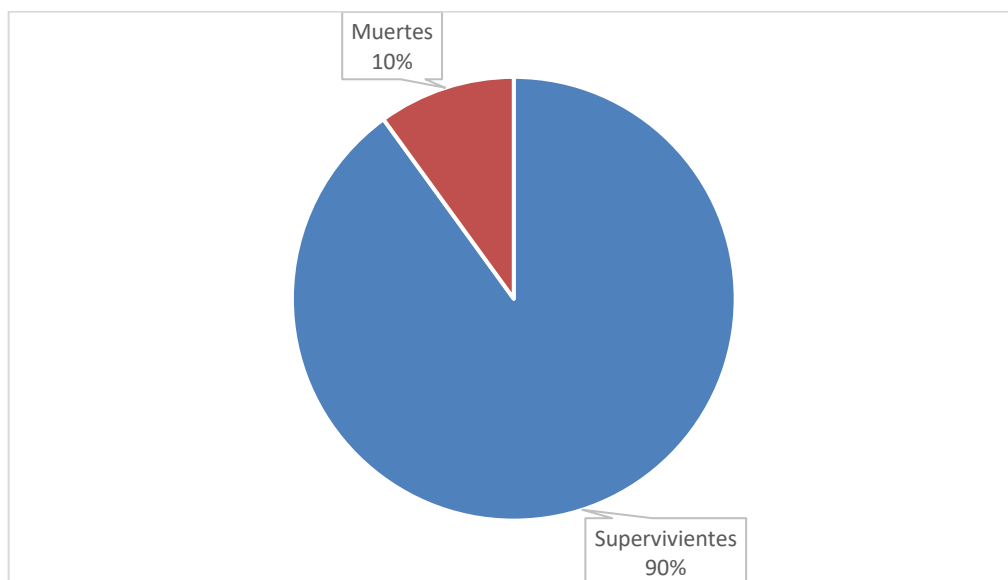


Gráfico 3. Mortalidad infantil: 10%. 1 caso a los 4 meses de vida.

Respecto a la tasa de colocación de DVP, en concordancia con la literatura fue del 70% (7/10). Se debe tener en cuenta que la necesidad de una DVP implica otras posibles complicaciones como la infección, disfunción o desplazamiento. Dos de estos niños

requirieron una cirugía de descompresión cervical a los 3 meses. En cuanto al estatus miccional, todos los pacientes necesitaron de un sondaje intermitente (ver gráfico 4). Otras complicaciones reportadas fueron: convulsiones en 2 casos (20%) y trastornos deglutorios y parálisis de las cuerdas vocales que requirió gastrostomía y traqueostomía en 1 caso (10%).

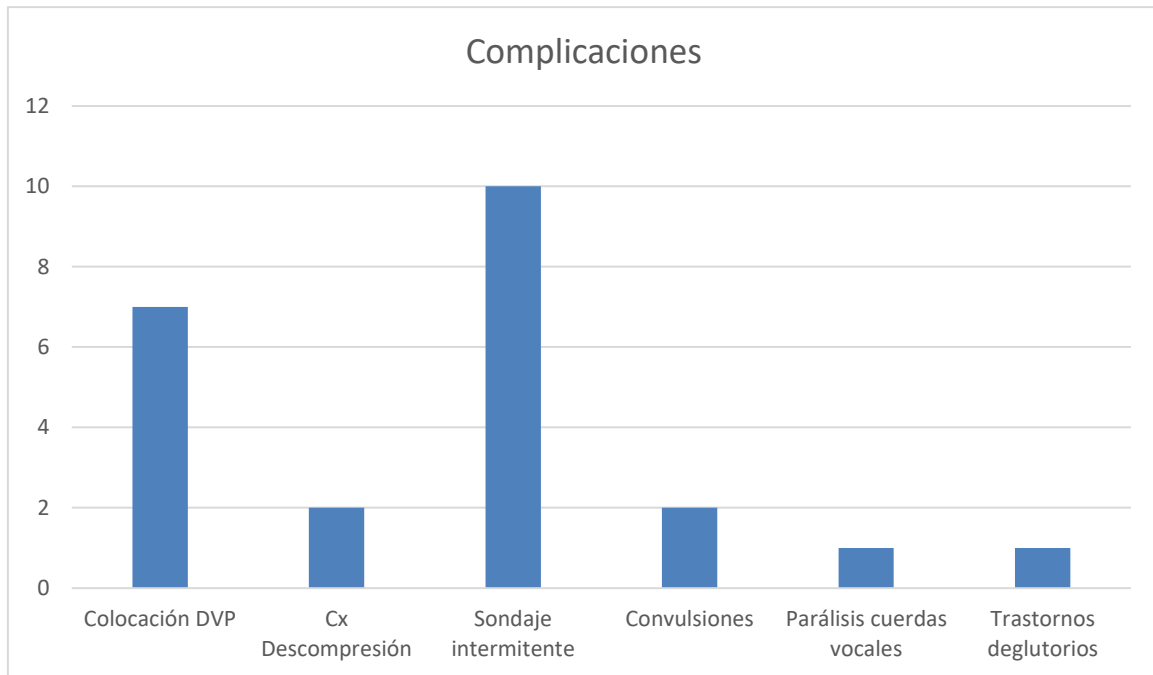


Gráfico 4. Principales complicaciones de nuestra cohorte de niños con espina bífida.

CONCLUSIONES: Es sabido que la mayor mortalidad en los pacientes con espina bífida se da en los primeros años de vida, pero las mejoras en el manejo de la patología han permitido que aproximadamente el 75% de estos niños alcancen una edad adulta, aunque no exentos de complicaciones. Debido a esto, el cuidado y seguimiento de estos pacientes es complejo y debe ser realizado por un equipo multidisciplinario con experiencia en la atención de niños con múltiples discapacidades. Idealmente el equipo debe trabajar con los jóvenes pacientes, su familia y el médico de atención primaria y así lograr desarrollar un plan de manejo a largo plazo.

CONCLUSION

El MMC es una anomalía congénita compleja que afecta el sistema nervioso central y periférico generando consecuencias devastadoras a nivel físico, neurológico y psicológico.

Hace años que los esfuerzos en el diagnóstico de esta anomalía congénita están orientados a realizarlo cada vez más tempranamente, y se han descrito diversos marcadores ecográficos con el objetivo de poder efectuar un screening en el primer trimestre con resultados alentadores pero aún faltan estudios prospectivos que puedan determinar la eficacia para la detección de espina bífida de estos marcadores, tanto independientemente como en combinación, y así poder estandarizar el manejo más apropiado.

Debido a las discapacidades de por vida asociadas con el MMC y la capacidad de diagnosticar y caracterizar mejor y de manera confiable la historia natural de los fetos afectados es que se introduce el concepto de cirugía fetal. Desde la publicación de MOMS en 2011, la cirugía fetal abierta para el cierre de MMC fetal se ha convertido en el estándar de tratamiento para el abordaje de esta patología, ya que demostró que el procedimiento se asocia con un menor riesgo de colocación de DVP, a la reversión de la herniación rombencefálica y a una mejora de los resultados neurológicos a largo plazo.

Numerosos centros de terapia fetal a nivel internacional han adoptado la técnica y los criterios de inclusión para implementar la cirugía fetal abierta con resultados similares a los presentados en el trial. Pero queda claro que esta intervención fetal debe limitarse a centros con un equipo multidisciplinario de expertos comprometidos y con alto volumen de procedimientos para la mayor seguridad del paciente y resultados óptimos. A pesar de los buenos resultados obtenidos, la prematuridad sigue siendo el talón de Aquiles de este abordaje, por lo que se buscan técnicas mínimamente invasivas que puedan disminuir este problema. Sin embargo, el cierre fetoscópico no ha demostrado aún una reducción sistemática de los riesgos de parto prematuro y mejor resultado neurológico. Además, la técnica varía ampliamente según cada centro y todavía está sujeta a cambios, y por lo tanto sigue siendo motivo de investigación.

Por otra parte, en países en vías de desarrollo como el nuestro, es necesario primero poder mejorar la tasa de detección prenatal de esta anomalía, haciendo hincapié en la formación de recurso humano especializado en el diagnóstico fetal. Esto permitiría, al identificar este defecto antes de las 24 semanas (actualmente se logra solo en aproximadamente un 13%), que más mujeres con fetos afectados puedan ser elegibles para realizar la intervención intrauterina y así poder demandar una voluntad política que permita el acceso de todas las pacientes a la terapia fetal, disminuyendo la inequidad que hoy existe entre los subsectores de salud público y privado.

BIBLIOGRAFIA

1. Frey L, Hauser WA. *Epidemiology of neural tube defects*. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl
2. Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC). *Reporte Anual 2020*. Ministerio de Salud de la Nación.
3. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, et al. *A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting and the implications for fetal intervention*. *Pediatrics* 2002; 109:409e13.
4. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, et al. *Spina bifida*. *Lancet* 2004;364(9448):1885e95.
5. Cass AS, Luxenberg M, Johnson CF, et al. *Incidence of urinary tract complications with myelomeningocele*. *Urology* 1985; 25:374e8.
6. Radcliff E, Cassell CH, Tanner JP, et al. *Hospital use, associated costs, and payer status for infants born with spina bifida*. *Birth Defects. Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94:1044e53
7. Dias M.S, Partington M. *Embryology of myelomeningocele and anencephaly*. *Neurosurg Focus* 2004; Article 1
8. Al-Shanafey SN, Fontecha CG, Canyadell MA, et al. *Reduction in neural injury with earlier delivery in a mouse model of congenital myelomeningocele: laboratory investigation*. *J Neurosurg Pediatr*. 2013; 12: 390-4.
9. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, et al. *Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review*. *PLoS One* 2016; 11:e0151586.

10. Johnson CY, Honein MA, Dana Flanders W, et al. *Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: a systematic review of the literature*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012; 94:857.
11. Bidondo, María P, Liascovich R, Barbero P, et al. *Prevalence of neural tube defects and estimation of cases averted in the post-fortification period in Argentina*. Archivos argentinos de pediatría 2015; 113:498-501
12. Vital Statistics. Basic Information, Argentina. Year 2018. Ministry of Health. Available from: <http://www.deis.msal.gov.ar>
13. Oakeshott P, Reid F, Poulton A, et al. *Expectation of life and unexpected death in open spina bifida: a 40-year complete, non-selective, longitudinal cohort study*. Developmental Medicine & Child Neurology 2010, 52: 749–753
14. Bowman, R. M., McLone, D. G., Grant, J. A., et al. *Spina Bifida Outcome: A 25-Year Prospective*. Pediatric Neurosurgery 2001; 34(3), 114–120.
15. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, et al. *Spina bifida*. Lancet 2004; 364(9448):1885e95
16. Rintoul, N. E., Sutton, L. N., Hubbard, A. M., et al. *A New Look at Myelomeningoceles: Functional Level, Vertebral Level, Shunting, and the Implications for Fetal Intervention*. Pediatrics 2002; 109(3), 409–413
17. Oakeshott P, Hunt G. *Long-term outcome in open spina bifida*. British Journal of General Practice, 2003.

18. Waitzman NJ, Romano PS, Scheffler RM. *Estimates of the economic costs of birth defects*. Inquiry 1994; 31:188-205
19. Calvo E, Biglieri A. *Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural*. Archivo Argentinos de Pediatría 2008; 106: 492-8
20. Dukhovny S, Wilkins L. *Open neural tube defects. Risk factors, prenatal screening and diagnosis, and pregnancy management*. Uptodate. 2019
21. Michael F. Greene; John W. Hare; John P. Cloherty; et al. *First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy*. 1989. 39(3), 225–231
22. Dreier JW, Andersen AM, Berg-Beckhoff G. *Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring*. Pediatrics 2014; 133:e674.
23. Huang H-Y, et al. *Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: A meta-analysis*. Obes Res Clin Pract 2016.
24. Wang ZP, Li H, Hao LZ, et al. *The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women: a meta-analysis*. Prenat Diagn 2009; 29:960
25. Nicolaidis KH, Campbell S, Gabbe SG, et al. *Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs*. Lancet 1989; 2(8498):72–74

26. Campbell I, Gilbert WM, Nicolaides KH, et al. *Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs in a high-risk population*. *Obstet Gynecol*. 1987; 70:247-250
27. Van Den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, et al. *Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida*. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162:322-327.
28. Bianchi D, Crombleholme TM, D'Alton ME, et al. *Chapter 19: Myelomeningocele*. *Fetol* 2nd Ed 2010.
29. Callen A. *Supratentorial Abnormalities in the Chiari II Malformation*. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2008.
30. Carreras E. *Prenatal ultrasound evaluation of segmental level of neurological lesion in fetuses with myelomeningocele: development of a new technique*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 162–167.
31. Argyro Syngelaki. *Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks*. *Prenat Diagn*. 2011 Jan;31(1):90-102.
32. Waldo Sepulveda, Amy E Wong. *Fetal spinal anomalies in a first-trimester sonographic screening program for aneuploidy*. *Prenat Diagn* 2011 Jan;31(1):107-14.
33. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, et al. *Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(3):249–252

34. Fong KW, Toi A, Okun N, et al. *Retrospective review of diagnostic performance of intracranial translucency in detection of open spina bifida at the 11-13-week scan.* Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38(6):630–634
35. Chen FC, Gerhardt J, Entezami M, et al. *Detection of spina bifida by first trimester screening-results of the prospective multicenter Berlin IT-study.* Ultraschall Med 2015.
36. Orlandi E, Rossi C, Perino A, et al. *Prospective sonographic detection of spina bifida at 11-14 weeks and systematic literature review.* J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29(14):2363–2367
37. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, et al. *Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain.* Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42(4):416–420
38. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, et al. *Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks.* Prenat Diagn 2011; 31(1):103–106
39. 38. Sirico A, Rafone A, Lanzone A. *First trimester detection of fetal open spina bifida using BS/BSOB ratio.* Archives of Gynecology and Obstetrics 2019.
40. Lachmann R, Picciarelli G, Moratalla J et al. *Frontomaxillary facial angle in fetuses with spina bifida at 11–13 weeks' gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36(3):268–271.
41. Chaoui R, Benoit B, Entezami M. *Ratio of fetal choroid plexus to head size: simple sonographic marker of open spina bifida at 11–13 weeks' gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol 2020; 55: 81–86

42. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, et al. *Biparietal/transverse abdominal diameter ratio ≤ 1 : potential marker for open spina bifida at 11–13-week scan*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(3):267–272.
43. Ushakov F, et al. *Crash sign: new first-trimester sonographic marker of spina bifida*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 740–745
44. Sutton, Leslie N. *Improvement in Hindbrain Herniation Demonstrated by Serial Fetal Magnetic Resonance Imaging Following Fetal Surgery for Myelomeningocele*. *JAMA* 1999, 282(19), 1826.
45. Nagaraj UD, Bierbrauer KS, Zhang B, et al. *Hindbrain Herniation in Chiari II Malformation on Fetal and Postnatal MRI*. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38:1031-103
46. Harmon JP, Hiett AK, Palmer CG. *Prenatal ultrasound detection of isolated neural tube defects : is cytogenetic evaluation warranted?* *Obstet Gynecol* 1995; 86:595–599
47. Hume RF, Drugan A, Reichler A. *Aneuploidy among prenatally detected neural tube defects*. *Am J Med Genet* 1996; 61:171–173
48. Babcook CJ, Ball RH, Feldkamp ML. *Prevalence of aneuploidy and additional anatomic abnormalities in fetuses with open spina bifida : population based study in Utah*. *J Ultrasound Med* 2000; 19:619–623
49. Lutfiye Eren, Ensari Yazici, Erdal Malatyalioglu. *Chromosomal anomalies and additional sonographic findings in fetuses with open neural tube defects*. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:1393–1398

50. A. S. Cabaret; P. Loget; L. Loeuillet; et al. *Embryology of neural tube defects: information provided by associated malformations*. Prenat Diagn 2007; 27(8), 738–742.
51. Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, et al. *The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury*. Neurosurgery. 1990; 26:987–992.
52. Stiefel D, Copp AJ, Meuli, M. *Fetal spina bifida: Loss of neural function in utero*. J Neurosurg. 2007; 106: 213-21.
53. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al. *The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: Implications for fetal surgery*. J Pediatr Surg. 1997; 32:448–452.
54. Korenromp MJ, Van Gool JD, Bruinese HW. *Early fetal leg movements in myelomeningocele*. Lancet. 1986; 1:917–918.
55. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al. *In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida*. Nat Med. 1995; 1: 342-7.
56. Bruner JP, Tulipan NE, Richards WO. *Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero*. Am J Obstet Gynecol. 1997; 176: 256-7.
57. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, et al. *Successful fetal surgery for spina bifida*. Lancet 1998; 352:1675e6

58. Tulipan N, Hernanz-Schulman M, Bruner JP. *Reduced hindbrain herniation after intrauterine myelomeningocele repair: a report of four cases.* *Pediatr Neurosurg* 1998; 29:274e8.
59. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, et al. *Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus.* *JAMA* 1999;282: 1819e25
60. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. *A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele.* *N Engl J Med* 2011; 364: 993–1004
61. Tulipan N, Wellons JC 3rd, Thom EA, et al. *Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement.* *J Neurosurg Pediatr* 2015; 16: 613–20.
62. Farmer DL, Thom EA, Brock JW 3rd, et al. *The Management of Myelomeningocele Study: full cohort 30-month pediatric outcomes.* *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 256.
63. Houtrow AJ, Thom EA, Fletcher JM, et al. *Prenatal Repair of Myelomeningocele and School-age Functional Outcomes.* *Pediatrics.* 2020;145(2):e20191544
64. Brock JW 3rd, Thomas JC, Baskin LS, et al. *Effect of prenatal repair of myelomeningocele on urological outcomes at school age.* *J Urol* 2019; 202: 812–8.
65. Johnson MP et al. *MOMS: Obstetrical Outcomes and Risk Factors for Obstetrical Complications Following Prenatal Surgery.* *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(6): 778.e1–778.e9

66. Antiel RM, Adzick NS, Thom EA, et al. *Impact on family and parental stress of prenatal vs postnatal repair of myelomeningocele*. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 522
67. Werner EF, Han CS, et al. *Evaluating the cost-effectiveness of prenatal surgery for myelomeningocele: a decision analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol 2012; 40: 158–164.
68. Mazzola C, et al. *Guidelines For Pediatric Myelomeningocele*. Congress of Neurological Surgeons (CNS) 2019
69. Dewan MC, Wellons JC. *Fetal surgery for spina bifida*. J Neurosurg Pediatr 24:105–114, 2019
70. Etchegaray A, Palma F, De Rosa R, et al. *Cirugía fetal de mielomeningocele: Evolución obstétrica y resultados perinatales a corto plazo de una cohorte de 21 casos*. Surg Neurol Int 2018; 9:S73-84
71. Peiró Ibáñez JL. *Cirugía prenatal de la espina bífida*. Cir Pediatr. 2019; 32: 53-62
72. Cohen AR, Couto J, Cummings JJ, et al., *For the MMC Maternal-Fetal Management Task Force. Position statement on fetal myelomeningocele repair*. Am J Obstet Gynecol 2014; 210:107e11.
73. Sacco, Adalina; Simpson, Lynn; Deprest, Jan; et al. *A Study to Assess Global Availability of Fetal Surgery for Myelomeningocele*. Prenatal Diagnosis 2018.

74. Hilton SA, Hodges MM, Dewberry LC, et al. *MOMS Plus: single-institution review of outcomes for extended bmi criteria for open fetal repair of myelomeningocele*. Fetal Diagn Ther 2019.
75. Soni S, Moldenhauer JS, Spinner SS, et al. *Chorioamniotic Membrane Separation and Preterm Premature Rupture of Membranes Complicating In Utero Myelomeningocele Repair*, American Journal of Obstetrics and Gynecology 2016.
76. Pedreira DAL, Zanon N, Nishikuni K, et al. *Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial*. Am J Obstet Gynecol 2016; 214:111.e1-11.
77. Etchegaray A, et al. *Open fetal surgery for spina bifida at >26 weeks: preliminary results from a center in Argentina*. FMF Congress 2018.
78. Goodnight WH, Bahtiyar O, Bennett KA, et al. *Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele*. Am J Obstet Gynecol 2019; 220: 494.
79. Thomas Kohl; Kristina Tchatcheva. *Percutaneous fetoscopic patch closure of human spina bifida aperta: advances in fetal surgical techniques may obviate the need for early postnatal neurosurgical intervention*. Surg Endosc 2009; 23:890–895
80. Belfort M, et al. *Fetoscopic Open Neural Tube Defect Repair Development and Refinement of a Two-Port, Carbon Dioxide Insufflation Technique*. ACOG 2017; vol. 129, no. 4.

81. Kabagambe S. *Fetal Surgery for Myelomeningocele: A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes in Fetoscopic versus Open Repair*. *Fetal Diagn Ther* 2018;43:161– 174
82. Amberg BJ, Hodges RJ, Kashyap AJ, et al. *Physiological effects of partial amniotic carbon dioxide insufflation with cold, dry vs heated, humidified gas in a sheep model*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 53: 340-7
83. Joyeux L, De Bie F, Danzer E, et al. *Learning curves of open and endoscopic fetal spina bifida closure: a systematic review and meta-analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019.
84. Campaña H, et al. *Prenatal Sonographic Detection of Birth Defects in 18 Hospitals From South America*. *J Ultrasound Med* 2010; 29:203–212
85. Bidondo MP, Groisman B, et al. *Prenatal detection of congenital anomalies and related factors in Argentina*. *Journal of Community Genetics* 2020; 11:313–320
86. ISPD. *Current provision of fetal surgery for spina bifida: Interactive Map*. (https://ispdhome.org/ISPD/SIGs/Fetal_Therapy_Map.aspx)
87. Etchegaray A et al. *Cirugía fetal abierta de espina bífida: actualización de una cohorte de 62 casos*. SADIPT 2021.