

Méd. Gral. NORMA DANAE HURTADO  
RANGEL

“COMPARACIÓN EN EL DESARROLLO DE MALFORMACIÓN DE CHIARI E HIDROCEFALIA  
EN EL PRIMER AÑO DE VIDA EN PACIENTES CON MIELOMENINGOCELE TRATADOS CON  
CIRUGÍA INTRAUTERINA VERSUS CIRUGÍA EXTRAUTERINA.”

2022



# Universidad Autónoma de Querétaro

## Facultad de Medicina

**“COMPARACIÓN EN EL DESARROLLO DE MALFORMACIÓN DE CHIARI E  
HIDROCEFALIA EN EL PRIMER AÑO DE VIDA EN PACIENTES CON  
MIELOMENINGOCELE TRATADOS CON CIRUGÍA INTRAUTERINA VERSUS  
CIRUGÍA EXTRAUTERINA.”**

### Tesis

Que como parte de los requisitos  
para obtener el Diploma de la

### ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Presenta:

Méd. Gral. Norma Danae Hurtado Rangel

Dirigido por:

MNH Ariadna Patricia Ávila Nájera

Co-Director:

Med. Esp. Felipe Chavelas Ochoa

Querétaro, Qro. a 02 de Abril del 2022



**Universidad Autónoma de Querétaro**  
**Facultad de Medicina**  
**Especialidad en Pediatría Médica**

**“COMPARACIÓN EN EL DESARROLLO DE MALFORMACIÓN DE CHIARI E  
HIDROCEFALIA EN EL PRIMER AÑO DE VIDA EN PACIENTES CON  
MIELOMENINGOCELE TRATADOS CON CIRUGÍA INTRAUTERINA VERSUS CIRUGÍA  
EXTRAUTERINA.”**

**TESIS**

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma

Especialidad en Pediatría Médica

**Presenta:**

Norma Danae Hurtado Rangel

**Dirigido por:**

**Ariadna Patricia Ávila Nájera**

Med. Esp.

**Co-dirigido por:**

Felipe Chavelas Ochoa

Med. Esp.

**SINODALES**

Med. Esp. Ariadna Patricia Ávila Nájera

Presidente

Med. Esp. Felipe Chavelas Ochoa

Secretario

Dr. en C.S. Nicolás Camacho Calderón

Vocal

Med. Esp. José Luis Rivera Coronel

Suplente

Med. Esp. Ma. De Lourdes Ramírez Balderas.

Suplente

Centro Universitario Querétaro, Qro. México

## Resumen

**Introducción.** El mielomeningocele (MMC), es la forma más grave y frecuente de los defectos del tubo neural abiertos. Las consecuencias clínicas son muy serias, la afección fundamental es a nivel de sistema nervioso central (SNC), principalmente: hidrocefalia y malformación de Chiari II. Estudios recientes reportan que la cirugía fetal disminuye la necesidad de derivación ventriculoperitoneal de LCR a los 6 meses de vida y revierte la herniación del tronco cerebral respecto al tratamiento estándar en el periodo posnatal.

**Objetivo.** Comparar los beneficios de la cirugía intrauterina versus cirugía extrauterina para la corrección de mielomeningocele en el Hospital del Niño y la Mujer de Querétaro (HENM).

**Material y métodos.** Se realizó un estudio de cohorte ambispectivo mediante el seguimiento de pacientes sometidos a cirugía extrauterina e intrauterina para corrección de mielomeningocele durante sus primeros 12 meses de vida en periodo Diciembre 2016 – Diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer. Se comparó el desarrollo de hidrocefalia a los 6 meses de vida y la regresión amigdalina a los 12 meses de vida en ambos grupos, con análisis estadístico en base electrónica en Excel Windows/MAC con programa SPSS v.25. Aspectos éticos mediante aceptación del Comité de Investigación y de la Facultad de Medicina, UAQ.

**Resultados.** El desarrollo de hidrocefalia en los pacientes operados de manera intrauterina es menor, ya que se presentó en 16 pacientes de 56 (28%) versus en 99 pacientes de 196 (50%) en pacientes intervenidos de manera extrauterina (RR 1.3-2, IC 95%,  $P < 0.005$ ). La persistencia de herniación amigdalina en pacientes operados de manera intrauterina es menor, ya que se presentó en 12 pacientes de 56 (21%) versus 98 pacientes de 196 (50%) en pacientes intervenidos de manera extrauterina. (RR 1.5-2, IC 95%,  $P < 0.000$ ).

**Conclusiones.** La cirugía fetal para reparación del mielomeningocele disminuye la incidencia de hidrocefalia y de persistencia de herniación amigdalina a los 12 meses de vida, mejorando las condiciones estructurales de la fosa posterior, lo cual se traduce en disminución de la necesidad de colocación de derivaciones ventrículo peritoneales.

**Palabras clave:** Mielomeningocele, hidrocefalia, malformación de Chiari II.

## Summary

**Introduction.** Myelomeningocele (MMC) is the most severe and frequent form of open neural tube defects. The clinical consequences are very serious, the fundamental condition is at the level of the central nervous system (CNS), mainly: hydrocephalus and Chiari type II malformation. Recent studies report that fetal surgery decreases the need for cerebrospinal fluid ventriculoperitoneal shunt at 6 months of age and reverses brainstem herniation compared to standard treatment in the postnatal period.

**Objective.** To compare the benefits of intrauterine surgery versus extrauterine surgery for correction of myelomeningocele at the Hospital del Niño y la Mujer Querétaro (HENM).

**Material and methods.** An ambispective cohort study was carried out through the follow-up of patients undergoing extrauterine and intrauterine surgery to correct myelomeningocele during their first 12 months of life in the period December 2016 - December 2019 at the Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, Querétaro. The development of hydrocephalus at 6 months of life and tonsillar regression at 12 months of life were compared in both groups, with electronically based statistical analysis in Excel Windows/MAC with SPSS v.25 program. Ethical aspects through acceptance of the Research Committee and the Faculty of Medicine, UAQ.

**Results.** The development of hydrocephalus in patients operated intrauterinely is lower, since it occurred in 16 patients out of 56 (28%) versus 99 patients out of 196 (50%) in patients operated on extrauterine surgery (RR 1.3-2, CI 95%,  $P < 0.005$ ). The persistence of tonsillar herniation in patients operated intrauterinely is lower, as it occurred in 12 patients out of 56 (21%) versus 98 patients out of 196 (50%) in patients operated on extrauterine surgery. (RR 1.5-2, CI 95%,  $P < 0.000$ ).

**Conclusions.** Fetal surgery to repair myelomeningocele decreases the incidence of hydrocephalus at 6 months of life and persistence of tonsillar herniation at 12 months of life, improving the structural conditions of the posterior brain fossa, which translates into a decrease in the need for placement of ventriculoperitoneal shunts.

**Keywords:** Myelomeningocele, hydrocephalus, Chiari II malformation.

## **Agradecimientos**

A mi familia, por sus bases y su apoyo incondicional.

A Lalo, por acompañarme en todo momento, por el apoyo y entrega para cumplir esta meta juntos.

A mis compañeras de generación, Isa, Lau, Cyn y Moni, porque la vida es más fácil cuando trabajas en equipo.

A todos los maestros de mi residencia, por todos sus consejos y enseñanzas en este camino.

A la Dra Ari y al Dr Felipe, por su guía para concluir este trabajo.

Especialmente a los niños, mi gran inspiración, por impulsarme a ser mejor cada día.

## INDICE

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	3
<b>Summary</b>	4
<b>Agradecimientos</b>	5
<b>Índice</b>	6
<b>Índice de cuadros</b>	7
<b>I. Introducción</b>	8
<b>II. Antecedentes</b>	9
<b>III. Fundamentación teórica</b>	10
III.I Antecedentes	10
III.II Clasificación	10
III.III Embriología del tubo neural	10
III.IV Etiología	11
III.V Epidemiología	12
III.VI Clínica	13
III.VII Diagnóstico prenatal	14
III.VIII Cirugía fetal	14
III.IX Criterios de selección para realizar cirugía fetal	14
<b>IV. Hipótesis</b>	15
<b>V. Objetivos</b>	16
<b>VI. Material y métodos</b>	17
<b>VII. Resultados</b>	21
<b>VIII. Discusión</b>	23
<b>IX. Conclusiones</b>	26
<b>X. Bibliografía</b>	27

## INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Incidencia de defectos del tubo neural y defectos craneofaciales en México 2008-2020.	12
<b>Tablas</b>	<b>Página</b>
1.-Presencia de hidrocefalia en pacientes con intervención intrauterina versus extrauterina	21
2.-Persistencia de herniación amigalina en pacientes con intervención intrauterina versus extrauterina.	22

## I. Introducción

Los defectos del tubo neural (DTN) son malformaciones graves y comunes que se originan durante el desarrollo embrionario. El mielomeningocele, es la forma más grave y frecuente de los DTN abiertos.

En México se reporta una prevalencia de 4.9 por 10,000 casos de defectos del tubo neural, de los cuales, el 75% corresponde a mielomeningocele. Las consecuencias clínicas son muy serias, y una gran parte de los pacientes presenta una gran morbilidad durante el transcurso de la vida.

La afección fundamental es a nivel de sistema nervioso central (SNC), dentro de ésta se presenta principalmente: hidrocefalia y alteraciones cognitivas, malformación de Chiari II, vejiga e intestino neurogeno con incontinencia de esfínteres; y a nivel del sistema locomotor paraplejia sensitivo-motora de mayor o menor grado, en función del nivel neurológico de la lesión y malformaciones ortopédicas u otras asociadas a defectos de línea media.

Desde hace 2 décadas se trabaja en su reparación intrauterina para disminuir la incidencia de hidrocefalia y la malformación de Chiari II y preservar la funcionalidad de las raíces nerviosas desprotegidas.

En 2011, se publicó el estudio Management of Mielomeningocele Study (MOMS), estudio aleatorizado comparando los fetos operados prenatalmente con los operados postnatalmente. Los resultados mostraron la reducción de la hidrocefalia, y con ello la disminución de derivaciones ventriculoperitoneales y una mejoría de la función motora con la intervención prenatal así como la regresión de las amígdalas cerebelosas a su posición normal.



## II. Antecedentes

En 1997, se realizó por primera vez una reparación de mielomeningocele intraútero en la Universidad de Vanderbilt y en el Hospital de Niños de Filadelfia (CHOP) en Estados Unidos. La experiencia inicial de estas instituciones sugirió que, los pacientes operados intraútero tenían una menor incidencia de hidrocefalia y malformación de Chiari al nacimiento, y que este ascenso de las estructuras de la fosa posterior se podía demostrar dentro de las tres semanas postquirúrgicas por resonancia magnética fetal, sin embargo, el grado de morbilidad materna y la persistencia de algunas secuelas hizo que la cirugía prenatal fuera cuestionada.

Por este motivo, el Instituto de Salud de Estados Unidos, patrocinó la realización de un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado publicado en el New England Journal of Medicine en marzo 2011, comparando la cirugía prenatal con el tratamiento neonatal patrón, denominado MOMS (Management of Myelomeningocele Study). La idea inicial fue realizar un seguimiento hasta los 5 años de vida, sin embargo, un análisis preliminar a los 30 meses de vida fue tan favorable a la corrección quirúrgica prenatal, que obligó la finalización del estudio antes de lo previsto.

En este estudio quedó establecida la superioridad de la corrección intrauterina en comparación con el tratamiento quirúrgico posnatal, la cirugía fetal es capaz de reducir en un 50% la hidrocefalia postnatal (40% vs 82%,  $P = 0.01$ ) y de duplicar la probabilidad de deambulación independiente sin órtesis a los 30 meses de vida postnatal (42% vs 21%,  $P = 0.01$ ). Sin embargo, estos beneficios se asociaron a un mayor riesgo de nacimiento prematuro (edad gestacional media al nacer 34.1 vs 37.3 semanas) y mayor morbilidad materna (ruptura prematura de membranas, dehiscencia de la cicatriz uterina, necesidad de transfusiones postcesárea, etc.).

En conclusión, la publicación MOMS demostró que la cirugía fetal del MMC disminuía la hidrocefalia a los 6 meses de vida, revertía la herniación del tronco cerebral y mejoraba la calidad de la marcha a los 30 meses de vida, a pesar de un mayor número de partos prematuros y complicaciones maternas.

### **III. Fundamentación teórica**

#### **III.I Antecedentes**

Los defectos del tubo neural (DTN) son malformaciones graves y relativamente comunes que se originan durante el desarrollo embrionario. Se producen como consecuencia de alteraciones en el cierre del mismo alrededor de las 4-6 semanas de gestación, y pueden tener lugar a dos niveles: cerebro y columna vertebral<sup>12</sup>.

#### **III.II Clasificación**

Los defectos del tubo neural pueden ser abiertos ó cerrados.

1.-DTN abiertos: el defecto está cubierto por una membrana; comprenden el 80% de los casos. Los ejemplos más comunes son mielomeningocele (MMC), meningocele, mielocelo, encefalocele y anencefalia.

2.-DTN cerrados: el defecto está cubierto por piel. Los ejemplos más comunes son lipomielomeningocele y lipomeningocele.<sup>13</sup>

#### **Mielomeningocele**

El mielomeningocele (MMC), es la forma más grave y frecuente de los DTN abiertos (95-99% de los casos)<sup>11</sup>. En él, la médula espinal está expuesta al exterior a través del defecto de piel y hueso.

#### **III.III Embriología del tubo neural**

Neurulación primaria. 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<sup>17</sup>. Los bordes laterales de la placa neural se elevan para formar los pliegues neurales<sup>18</sup>. Estos pliegues posteriormente se elevan aún más, se acercan entre sí y se fusionan para formar el tubo neural<sup>19</sup>. La fusión comienza en la región cervical y avanza tanto en dirección cefálica como caudal.

El neuroporo craneal se cierra el día 25 después de la concepción. La fusión se retrasa en el extremo caudal del embrión de modo que el neuroporo

caudal forma una comunicación abierta entre la luz del tubo neural (neurocele) y la cavidad amniótica. El cierre del neuroporo caudal ocurre aproximadamente 2 días después. Este proceso se denomina neurulación primaria y forma todo el SNC funcional, que se extiende hasta los niveles sacros del embrión<sup>20</sup>.

El mielomeningocele es causado por una falla de la neurulación primaria, es decir, falla del cierre normal del tubo neural espinal 28 días después de la concepción.

Después del cierre del neuroporo anterior y antes del cierre del neuroporo caudal, el neurocele (canal central embrionario de la médula espinal) se cierra en toda su longitud. Este proceso, denominado oclusión, aísla las vesículas craneales, evita el drenaje de líquido en las vesículas y las mantiene en un estado distendido<sup>21</sup>.

Aproximadamente 48 horas después de que el neuroporo caudal se ha cerrado, el neurocele se reabre sin pérdida de líquido de las vesículas craneales.

El mantenimiento de las vesículas cerebrales distendidas es fundamental para el desarrollo normal de todo el cerebro y cráneo. La falla del cierre del tubo neural antes de la reapertura del neurocele permite el colapso de las vesículas craneales, y este es el mecanismo para el desarrollo de la malformación de Chiari II<sup>23</sup>.

La reducción marcada de volumen intracraneal da como resultado una fosa posterior muy pequeña. El cerebelo fetal y el tronco encefálico luego se desarrollan en esta pequeña fosa. Esto ocasiona que el cerebelo fetal y el tronco encefálico se extruyan hacia abajo en el canal espinal y hacia arriba en la fosa cerebral media. El cierre quirúrgico del tubo neural abierto durante la vida fetal puede disminuir la gravedad de la malformación de Chiari II, incluso revertirla<sup>13</sup>.

### **III.IV Etiología**

Este defecto presenta un origen multifactorial, de forma que influyen factores genéticos y ambientales. El componente genético es complejo y no bien conocido. En cuanto a los factores ambientales, según múltiples investigaciones epidemiológicas, constituyen una de las causas más importantes de los DTN, es el déficit de folatos la causa más frecuentemente relacionada<sup>2</sup>.

### III.V Epidemiología

Los defectos del tubo neural son una de las anomalías congénitas más comunes, y son la causa de discapacidad crónica de 70,000-100,000 personas en Estados Unidos. El mielomeningocele (espina bífida), es el DTN más común<sup>13</sup>.

En México se tiene una prevalencia de 4.9 por 10,000 casos de defectos del tubo neural, de estos, el 75% corresponde a mielomeningocele<sup>3</sup>.

En el año de 1999 se instrumentó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos del Tubo Neural y Craneofaciales en México. Desde el 2008 a la fecha, se han registrado un total de 24672 casos de defectos, observando un incremento de 2015-2017, posteriormente una reducción en el año 2018, e incremento en 2019 reportando una incidencia de 136.53 casos por cada 100 mil nacimientos.



**Figura1.** Incidencia de defectos de tubo neural y defectos craneofaciales en México 2008-2020.

**Fuente.** Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos del Tubo Neural y Craneofaciales. SINAVE/DGE/Salud/, 2020.

El defecto de tubo neural que se reportó con mayor frecuencia durante 2019 fue mielomeningocele con un total de 331 casos (2 casos por cada 10 mil recién nacidos vivos)<sup>7</sup>.

### III.VI Clínica

Al nacimiento, se observa una lesión macroscópica que consiste en un saco membranoso que sobresale a través de un defecto en la piel y la columna vertebral que contiene meninges, líquido cefalorraquídeo y raíces nerviosas que se encuentran debajo de la médula espinal displásica. El tejido neural expuesto puede ser plano ó elevado. En 80% de los casos el defecto vertebral afecta la región lumbar y sacra, que es la última porción del tubo neural en cerrarse<sup>13</sup>.

La afección fundamental es a nivel de sistema nervioso central (SNC), dentro de ésta se presenta principalmente: hidrocefalia y alteraciones cognitivas, malformación de Chiari II, vejiga e intestino neurógeno con incontinencia de esfínteres; y a nivel del sistema locomotor paraplejia sensitivo-motora de mayor o menor grado, en función del nivel neurológico de la lesión<sup>5,8</sup>.

Malformación de Chiari II: Se caracteriza por el desplazamiento hacia abajo de las amígdalas cerebelosas y la médula, en asociación con mielomeningocele. La malformación obstruye la salida de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de la fosa posterior, provocando hidrocefalia. Casi todos los pacientes con mielomeningocele tienen la malformación de Chiari II y la mayoría tiene hidrocefalia asociada<sup>16</sup>.

Estas anomalías tienen efectos importantes sobre el cerebro en desarrollo, son la principal causa de los déficits cognitivos, los déficits de atención, las habilidades ejecutivas deficientes, el estridor y la apnea que presentan muchos pacientes con mielomeningocele, y también son responsables de la mayor parte del aumento de la mortalidad.

Hidrocefalia: El 90% de los recién nacidos con espina bífida tienen ventrículos agrandados. El riesgo de desarrollar hidrocefalia que requiera derivación es menor entre lactantes con lesiones sacras, en comparación con los que tienen un mayor nivel de afectación vertebral<sup>14</sup>.

La hidrocefalia a menudo conduce a múltiples hospitalizaciones por revisiones de la derivación y las complicaciones de este procedimiento, y es la principal causa de mortalidad <sup>15,16</sup>.

Estos niños presentan limitación en el ámbito educativo, económico y en integración social dando como resultado una calidad de vida y una capacidad funcional limitada<sup>4</sup>.

### **III.VII Diagnóstico prenatal**

El diagnóstico prenatal se realiza con ecografía. <sup>1</sup>. En el caso de espina bífida, la época óptima para la visualización de la columna vertebral y su diagnóstico, se sitúa entre las 16-20 semanas de gestación<sup>6</sup>.

### **III.VIII Cirugía fetal**

La cirugía fetal, realizada dentro del vientre materno, ha experimentado grandes avances durante los últimos años e involucra una apertura del abdomen y útero materno y la tubulización de la placoda previa liberación de la piel y cierre del defecto del tubo neural por planos<sup>9</sup>.

### **III.IX Criterios de selección para realizar cirugía fetal**

Criterios de inclusión:

Embarazo único

Mielomeningocele con el límite superior ubicado entre T1 y S1

Evidencia de herniación de las amígdalas cerebelosas

Edad gestacional de 19.0 a 25.9 semanas en el momento de la aleatorización.

Cariotipo normal

Edad materna mayor de 18 años.

Criterios de exclusión:

Anomalía fetal no relacionada con mielomeningocele

Cifosis grave

Riesgo de parto prematuro (cuello uterino corto y parto prematuro previo)

Desprendimiento de placenta

Índice de masa corporal igual ó mayor de 35

Contraindicación a la cirugía, incluida histerotomía previa en el segmento uterino activo.

#### **IV.Hipótesis**

**Hi.** Los pacientes operados de manera intrauterina, tendrán un riesgo menor de presentar hidrocefalia dentro de los primeros 6 meses de vida, comparativamente, con los pacientes tratados de manera extrauterina.

**Ho.** Los pacientes operados de manera intrauterina, no tendrán un riesgo menor de presentar hidrocefalia dentro de los primeros 6 meses de vida, comparativamente, con los pacientes tratados de manera extrauterina.

**Hi.** Los pacientes operados de manera intrauterina, presentarán regresión de la malformación de Chiari en los primeros 12 meses de vida, comparativamente, con los pacientes tratados de manera extrauterina.

**Ho.** Los pacientes operados de manera intrauterina, no presentarán regresión de la malformación de Chiari en los primeros 12 meses de vida, comparativamente, con los pacientes tratados de manera extrauterina.

## **V. Objetivos**

### **V.1 Objetivo general**

La realización de este estudio delimitará la presencia de hidrocefalia y regresión de las amígdalas cerebelosas en pacientes intervenidos de manera intrauterina versus extrauterina, lo cual permitirá verificar la efectividad de la cirugía intrauterina versus cirugía post natal para el mielomeningocele.

### **V.2 Objetivos específicos**

1.Determinar la incidencia de hidrocefalia en los primeros 6 meses de vida, en pacientes operados por mielomeningocele de manera intrauterina y extrauterina.

2.Determinar la incidencia de regresión de amígdalas cerebelosas en los primeros 12 meses de vida, en pacientes operados por mielomeningocele de manera intrauterina y extrauterina.

3.Calcular el riesgo relativo del desarrollo de hidrocefalia en pacientes operados por mielomeningocele de manera intrauterina y extrauterina

4.Calcular el riesgo relativo del desarrollo de regresión de amígdalas cerebelosas en pacientes operados por mielomeningocele de manera intrauterina y extrauterina.



## **VI. Material y métodos**

**VI.1 Tipo de investigación:** Estudio observacional con diseño de cohorte ambispectiva.

**VI.2 Población o unidad de análisis:** Pacientes sometidos a cirugía extrauterina e intrauterina para corrección de mielomeningocele durante el periodo Diciembre 2016 – Diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer con edad mínima cumplida de 12 meses.

**VI.3 Muestra y tipo de muestra:** Muestreo no probabilístico, por conveniencia.

### **VI.3.1 Criterios de selección**

**Criterios de inclusión:** Pacientes sometidos a cirugía extrauterina e intrauterina para corrección de mielomeningocele durante el periodo Diciembre 2016 – Diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer que acudieron a seguimiento post quirúrgico los primeros 12 meses de vida.

**Criterios de exclusión:** Pacientes sometidos a cirugía extrauterina e intrauterina para corrección de mielomeningocele durante el periodo Diciembre 2016 – Diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer que no acudieron a seguimiento post quirúrgico los primeros 12 meses de vida.

**Criterios de eliminación:** Sin criterios de eliminación.

### VI.3.2 Variables estudiadas

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	de Medida	
<b>Hidrocefalia</b>	Acumulación de cantidad excesiva de líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro de los ventrículos cerebrales y/o espacios subaracnoideos con dilatación ventricular secundaria y aumento de la presión intracraneal (PIC).	Documentación mediante exploración neurológica mensual: medición de perímetro cefálico, diastasis de suturas, abombamiento de fontanela, movimientos oculares, datos clínicos de hipertensión intracraneal. En caso de ser positivo, se realizó TAC de cráneo simple.	Nominal	Presente Ausente	/
<b>Malformación de Chiari II</b>	Malformación del sistema nervioso central caracterizada por el desplazamiento caudal de las amígdalas cerebelosas a través del foramen magnum hacia el canal espinal.	Se documentó mediante RMN de cráneo a los 12 meses de vida	Nominal	Presente Ausente	/
<b>Corrección intrauterina de mielomeningocele</b>	Apertura del abdomen y útero materno y tubulización de la placoda previa liberación de la piel y cierre del defecto del tubo neural.	Paciente intervenido quirúrgicamente de la semana 25-27 de gestación.	Nominal	Presente Ausente	/
<b>Corrección extrauterina de mielomeningocele</b>	Plastia de mielomeningocele posterior a nacimiento.	Paciente intervenido quirúrgicamente posterior a nacimiento	Nominal	Presente Ausente	/

## **VI.4 Técnicas e instrumentos**

Base de datos electrónica en Excel para Windows/Mac con documentación de documentando casos de hidrocefalia y regresión de amígdalas cerebelosas en pacientes sometidos a cirugía intrauterina y extrauterina. Análisis estadístico con programa SPSS v.25 para MAC.

## **VI.5 Procedimientos**

### **VI.5.1 Análisis estadístico**

Se realizó un análisis estadístico dentro de la base de datos del servicio de neurocirugía de los pacientes intervenidos quirúrgicamente mediante cirugía intrauterina y extrauterina y se compararon ambos grupos mediante el análisis de las variables hidrocefalia a los 6 meses y herniación amigdalina a los 12 meses de vida. Se utilizó un análisis estadístico mediante  $\chi^2$  y T student.

### **VI.5.2 Consideraciones éticas**

Para llevar el presente estudio se solicitó autorización del Comité de Investigación del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer así como del Consejo de Investigación y Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Se tomó en consideración lo establecido en la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y en base al artículo cuarto, párrafo tercero de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en lo referente al desarrollo de la investigación para la salud se atendieron los aspectos éticos que garantizan la dignidad y el bienestar de los pacientes sujetos a esta investigación.

Con base en el artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud este estudio se considera sin riesgo.

De igual forma, se tomaron en consideración los principios éticos de la Asamblea Médica Mundial establecidos en la Declaración Helsinki, Finlandia en 1964, y las modificaciones hechas por la misma asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se incluyó la investigación médica; así como la última enmienda hecha por la última Asamblea General en Octubre 2013, y la Declaración de Taipéi sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

## VII. Resultados

En este trabajo se estudiaron un total de 252 pacientes, de los cuales 196 (69.5%) fueron intervenidos de manera extrauterina, y 56 de manera intrauterina (19.9%) durante el periodo Diciembre 2016-2019.

	N PACIENTES	HIDROCEFALIA	HERNIACIÓN AMIGDALINA
CIRUGÍA EXTRAUTERINA	196	99 (50.5%)	98 (49.5%)
CIRUGÍA INTRAUTERINA	56	16 (28.5%)	12 (21%)

La presencia de hidrocefalia se documentó en 16 pacientes (28.5%) del total de 56 pacientes intervenidos de manera intrauterina. (IC95%.RR= 0.97-1.08).

La presencia de hidrocefalia se documentó en 99 pacientes (50.5%) del total de 196 pacientes intervenidos de manera extrauterina (IC95%.RR= 1.3-2).

El desarrollo de hidrocefalia en los pacientes operados de manera intrauterina es menor, ya que se presentó en 16 pacientes de 56 (28%) versus en 99 pacientes de 196 (50%) en pacientes intervenidos de manera extrauterina. Obteniendo un riesgo relativo de 1.3 a 2 veces más de desarrollar hidrocefalia cuando los pacientes son operados de manera extrauterina, existiendo una diferencia estadísticamente significativa con una  $p < 0.005$ .

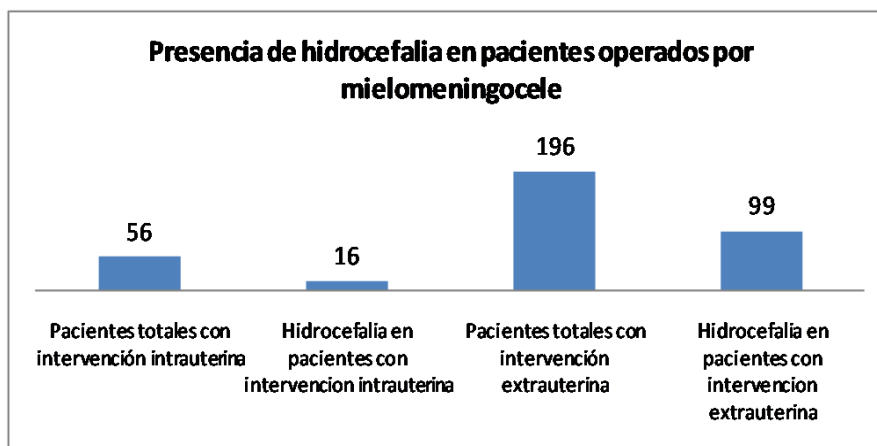


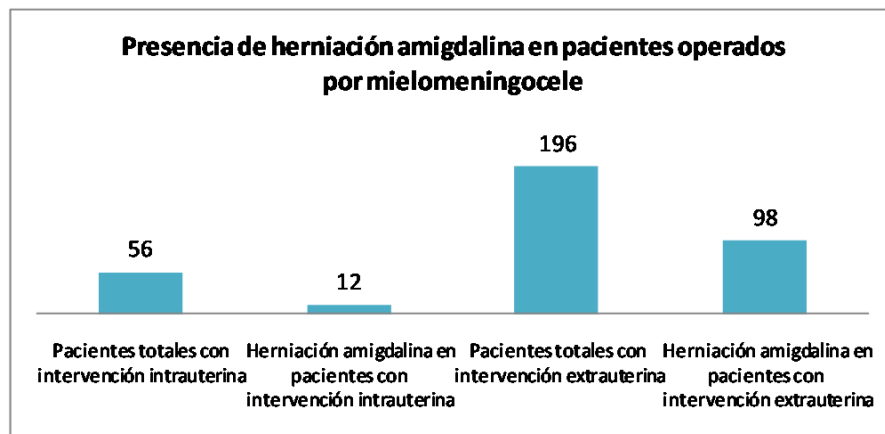
Tabla 1.- Presencia de hidrocefalia en pacientes con intervención intrauterina versus extrauterina.

La presencia de herniación amigdalina se documentó en 12 pacientes (21%) intervenidos de manera intrauterina. (IC95%.RR= 1-1.5) p 0.000

La presencia de herniación amigdalina se documentó en 98 pacientes (50%) intervenidos de manera extrauterina. (IC95%.RR= 1.53-2).

La persistencia de herniación amigdalina en pacientes operados de manera intrauterina es menor, ya que se presentó en 12 pacientes de 56 (21%) versus 98 pacientes de 196 (50%) en pacientes intervenidos de manera extrauterina.

Se calculó un riesgo relativo de persistencia de herniación amigdalina de 1.5 a 2 veces más cuando los pacientes son operados de manera extrauterina.



**Tabla 2.-Persistencia de herniación amigdalina en pacientes con intervención intrauterina versus extrauterina.**

## VIII. Discusión

Los defectos del tubo neural (DTN) son malformaciones graves y comunes que se originan durante el desarrollo embrionario. El mielomeningocele (MMC), es la forma más grave y frecuente de los DTN abiertos.

Las consecuencias clínicas son muy serias, la afección fundamental es a nivel de sistema nervioso central (SNC), principalmente: hidrocefalia y malformación de Chiari II.

Desde hace 2 décadas se trabaja en su reparación intrauterina, para prevenir la hidrocefalia y la malformación de Chiari II. La literatura mundial reporta que la cirugía fetal disminuye la incidencia de hidrocefalia, y con ello la necesidad de derivación ventriculoperitoneal a los 6 meses de vida y revierte la herniación del tronco cerebral, respecto al tratamiento estándar en el periodo posnatal.

El equipo multidisciplinario del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer inicia la experiencia de cirugía fetal en Mielomeningocele en Diciembre 2016; volviéndose un centro de referencia que concentró 252 pacientes en 3 años, de los cuales 196 fueron intervenidos de manera extrauterina, y 56 de manera intrauterina.

El desarrollo de hidrocefalia en los pacientes operados de manera intrauterina fue del 28%, menor a lo reportado en los pacientes operados de manera postnatal, ya que se presentó en el 50% de los casos. Obteniendo un riesgo relativo de 1.3 a 2 veces más de desarrollar hidrocefalia cuando los pacientes son operados de manera extrauterina, existiendo una diferencia estadísticamente significativa con una  $p < 0.005$ . Muy similar a lo reportado por N. Scott Adzick y Elizabeth A. Thom en el estudio MOMS, el cual menciona que la hidrocefalia en pacientes operados de manera postnatal ocurre en el 82% mientras que los operados de manera prenatal se presentan en el 40%, esto

debido probablemente a que ambas series coinciden con criterios de inclusión, técnica quirúrgica y seguimiento de casos a 6 meses del procedimiento.

La necesidad de colocación de sistemas derivativos, fue menor, por lo tanto, en los pacientes operados de manera intrauterina; tal como lo refiere la publicación de Erin N. Kiehna del departamento de Neurocirugía Pediátrica de la Universidad de Alabama, en donde la cirugía intrauterina tiene una reducción muy importante del desarrollo de hidrocefalia y de la necesidad de colocar sistemas derivativos.

De esta manera, el no desarrollar hidrocefalia, se vuelve un factor importante para el futuro de estos pacientes en cuanto a pronóstico más favorable.

En la revisión por el Congress of Neurological Surgeons realizada por Mazzola, C. A (2019), se reporta que hay pruebas contundentes de que la reparación prenatal de mielomeningocele es eficaz para la reducción de la hidrocefalia en comparación con los pacientes que son operados de manera postnatal; los datos provenientes de un único ensayo controlado aleatorizado respaldan la dirección y la magnitud de los efectos observados; de la misma manera en base a la revisión sistemática de la literatura se proporciona una recomendación Nivel 1 de que la reparación prenatal del mielomeningocele tiene efectos favorables sobre la hidrocefalia siempre y cuando se cumplan con criterios de selección para la plastía intrauterina.

Finalmente, la evidencia de clase I de un estudio y la evidencia de clase III de 2 estudios, sugieren que la cirugía prenatal reduce el riesgo de desarrollo de hidrocefalia de manera significativa comparativamente con la cirugía posnatal.

En cuanto a la persistencia de la herniación de las amígdalas, se reporta que en el grupo de pacientes operados de manera intrauterina, hubo regresión en 44 de 56, persistiendo solamente en 12 pacientes (21%) versus la persistencia en 98 pacientes de 196 (50%) en los pacientes operados de manera extrauterina.



Obteniendo un riesgo relativo de la persistencia de a herniación amigdalina de 1.5 a 2 veces más en los pacientes operados de manera extrauterina.

Nuevamente, similar a lo reportado por N. Scott Adzick y Elizabeth A. Thom en el estudio MOMS, en el cual la persistencia de herniación de las amígdalas se reportó en el 64% de pacientes operados de manera intrauterina, versus 95% de pacientes operados de manera intrauterina.

Acorde a nuestros resultados, se encontraron las siguientes series de casos; Felipe Otayza reporta en su serie de 78 casos operados de manera intrauterina en la clínica las Condes en Chile, que el 36% de los casos presentó regresión amigdalina.

En la serie de Cruz y Chavelas, de 60 casos, el 61% presentó regresión de las amígdalas. En la serie de Botelho, de 39 casos, la regresión amigdalina se dió en el 76%. Moron, reporta una regresión del 71.3%, por lo tanto, la cirugía intrauterina para la reparación del mielomeningocele tiene una significancia estadística importante para la regresión amigdalina y la conformación normal de la fosa posterior.

Con respecto a los criterios de inclusión para realizar la cirugía fetal establecidos en el estudio MOMS, se encuentra la edad gestacional; establecida entre las 19.0 a 25.9 semanas en el momento de la aleatorización. Actualmente, se ha reportado que los pacientes pueden ser operados hasta la semana 27 de gestación. En el artículo de Etchegaray y Cruz Martínez, 83 pacientes fueron operados entre la semana 26 y 27 de gestación, siendo factible, poder realizar la cirugía intrauterina y asociándose con resultados similares en cuanto a la evolución de los pacientes. Esto nos proporciona una ventana para aquellos pacientes que son diagnosticados de manera tardía.

Respecto al criterio de exclusión establecido en el estudio MOMS referente a la presencia de histerotomía previa, no se valoró como impedimento para la realización del procedimiento quirúrgico en la experiencia del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer.

## **IX. Conclusiones**

La espina bífida abierta es un defecto del tubo neural, que es posible diagnosticar durante el periodo prenatal de forma indirecta mediante la evaluación de la morfología del cráneo y cerebelo y directamente a través de exploración sistémica de la columna vertebral por ecografía en segunda dimensión.

La cirugía fetal para reparación del mielomeningocele es un avance potencialmente importante en la neurocirugía pediátrica, requiere de un equipo multidisciplinario con criterios de selección bien establecidos para que el feto sea sometido a una reparación intrauterina representando un mejor pronóstico para disminuir el riesgo de progresión de hidrocefalia y mejorar las condiciones estructurales de la fosa posterior.

En los resultados se responde a nuestra hipótesis, en donde se menciona que cuando los pacientes son operados de manera intrauterina tienen una menor incidencia de hidrocefalia a los 6 meses de vida y de persistencia de herniación amigdalina a los 12 meses de vida, lo cual se traduce en disminución de la necesidad de colocación de derivaciones ventrículo peritoneales a los 12 meses de vida.

La cirugía intrauterina para la corrección de espina bífida disminuye no solo la morbilidad, sino también reduce el gasto del sector público en la atención de estos pacientes. A medida que las técnicas quirúrgicas para reparación de mielomeningocele maduran, deben de aumentarse el número de centros capacitados para ofrecer esta intervención, de la misma manera favorecer otros criterios para que las pacientes puedan ser intervenidas y no solo los criterios de MOMS los cuales implican una rigidez mayor.

## IX. Bibliografía

- 1.- Adzick, N. S., Thom, E. A., Spong, C. Y., Brock, J. W., 3rd, Burrows, P. K., Johnson, M. P., Howell, L. J., Farrell, J. A., Dabrowiak, M. E., Sutton, L. N., Gupta, N., Tulipan, N. B., D'Alton, M. E., Farmer, D. L., & MOMS Investigators (2011). A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *The New England journal of medicine*, 364(11), 993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014379>
- 2.- Butterworth, C. E., Jr, & Bendich, A. (1996). Folic acid and the prevention of birth defects. *Annual review of nutrition*, 16, 73–97. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.16.070196.000445>
- 3.-Prevención, diagnóstico y tratamiento de la espina bifida en niños. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2013. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS\\_269\\_13\\_Espina\\_bifida/269GER.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_269_13_Espina_bifida/269GER.pdf)
- 4.-Medina, S. A.,Coutiño, L.B., Alvarado, J.G., & Ramírez, R.J. (2001). Epidemiología del mielomeningocele en niños menores de un año de edad en el Instituto Nacional de Pediatría. *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación*. 13:50-54. <https://www.medigraphic.com/pdfs/fisica/mf-2001/mf012d.pdf>
- 5.- Adzick, N. S. (2010). Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 15(1), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.05.002>
- 6.- Carreras, E., Maroto, A., Arévalo, S., Rodó, C., Galo, C., García, Fontecha., Ruiz, C., Manrique, S., Cuxart, A., José, L. P. (2012). Tratamiento prenatal de

mielomeningocele.Diagnóstico prenatal. Elsevier. 23:148-153.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2173412712000650>

7.-Zaldívar, S. A.(2019).Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos del Tubo Neural y Craneofaciales. Informe Epidemiológico de Cierre 2019. Secretaria de Salud. <https://www.gob.mx/salud/documentos/dtn-defectos-del-tubo-neural-y-craneofaciales>.

8.- Martínez, L.J., Pérez, E. (2011). Malformaciones del SNC. En: Del Pozo, M.J, et al.Ergón. *Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Vol 1, 2ª edición* (P. 727-735). Madrid,España, Ed. Ergón.

9.-Miguélez, C., Gallo, M. (2015). *Tratado de Espina Bífida de la A a la Z. 1ª edición* (P1-42). Ed. Amolca.

10.-Norem, C. T., Schoen, E. J., Walton, D. L., Krieger, R. C., O'Keefe, J., To, T. T., & Ray, G. T. (2005). Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstetrics and gynecology, 106*(4), 747–752.  
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000178780.63956.3b>

11.- Talamonti, G., D'Aliberti, G., & Collice, M. (2007). Myelomeningocele: long-term neurosurgical treatment and follow-up in 202 patients. *Journal of neurosurgery, 107*(5 Suppl), 368–386. <https://doi.org/10.3171/PED-07/11/368>

12.- Van Allen, M. I., Kalousek, D. K., Chernoff, G. F., Juriloff, D., Harris, M., McGillivray, B. C., Yong, S. L., Langlois, S., MacLeod, P. M., & Chitayat, D. (1993). Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *American journal of medical genetics, 47*(5), 723–743. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470528>

13.- Robin, M., Bowman, MD. (2020).Myelomeningocele (spina bifida): Anatomy, clinical manifestations, and complications. In MC Patterson (Ed.), LE Weisman

(Ed.), *UpToDate*. Recuperado el 08 de Octubre de 2020, <https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/myelomeningocele-spina-bifida-anatomy-clinical-manifestations-and-complications>.

14.- Rintoul, N. E., Sutton, L. N., Hubbard, A. M., Cohen, B., Melchionni, J., Pasquariello, P. S., & Adzick, N. S. (2002). A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics*, *109*(3), 409–413. <https://doi.org/10.1542/peds.109.3.409>

15.- Dias, M. S., & McLone, D. G. (1993). Hydrocephalus in the child with dysraphism. *Neurosurgery clinics of North America*, *4*(4), 715–726.

16.- Rekate H. L. (1991). Shunt revision: complications and their prevention. *Pediatric neurosurgery*, *17*(3), 155–162. <https://doi.org/10.1159/000120587>

17.- Müller, F., & O'Rahilly, R. (2004). The primitive streak, the caudal eminence and related structures in staged human embryos. *Cells, tissues, organs*, *177*(1), 2–20. <https://doi.org/10.1159/000078423>

18.- Ybot-Gonzalez, P., & Copp, A. J. (1999). Bending of the neural plate during mouse spinal neurulation is independent of actin microfilaments. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, *215*(3), 273–283. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(199907\)215:3<273::AID-AJA9>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199907)215:3<273::AID-AJA9>3.0.CO;2-H)

19.- Alvarez, I. S., & Schoenwolf, G. C. (1992). Expansion of surface epithelium provides the major extrinsic force for bending of the neural plate. *The Journal of experimental zoology*, *261*(3), 340–348. <https://doi.org/10.1002/jez.1402610313>

20.- Müller, F., & O'Rahilly, R. (1987). The development of the human brain, the closure of the caudal neuropore, and the beginning of secondary neurulation at

stage 12. *Anatomy and embryology*, 176(4), 413–430.  
<https://doi.org/10.1007/BF00310083>

21.- Desmond, M. E., & Jacobson, A. G. (1977). Embryonic brain enlargement requires cerebrospinal fluid pressure. *Developmental biology*, 57(1), 188–198.  
[https://doi.org/10.1016/0012-1606\(77\)90364-5](https://doi.org/10.1016/0012-1606(77)90364-5)

22.- Carreras, E., Maroto, A., Arévalo, S., et al. (2012). Tratamiento prenatal del mielomeningocele. *Diagnóstico prenatal*, 23(4):148-153.  
<https://www.elsevier.es/es-revista-diagnostico-prenatal-327-pdf-S2173412712000650>

23.- McLone, D. G., & Dias, M. S. (2003). The Chiari II malformation: cause and impact. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 19(7-8), 540–550. <https://doi.org/10.1007/s00381-003-0792-3>

24.- Kiehna, E. N., Blount, J. P., McClung Smith, C., Ocal, E., & Chatterjee, S. (2019). Introduction. Advancing the care of children with spina bifida, prenatally and postnatally. *Neurosurgical focus*, 47(4), E1.  
<https://doi.org/10.3171/2019.8.FOCUS19666>

25.- Felipe Otayza M.. (2015). Cirugía fetal del mielomeningocele. *Revista Médica Clínica las Condes*, 26, 442-451.

26.-Mazzola, C. A., Assassi, N., Baird, L. C., Bauer, D. F., Beier, A. D., Blount, J. P., Durham, S. R., Flannery, A. M., Klimo, P., McClung-Smith, C., Nikas, D. C., Rehring, P., Tamber, M. S., & Tyagi, R. (2019). Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for Pediatric Myelomeningocele: Executive Summary. *Neurosurgery*, 85(3), 299–301.  
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyz261>

27.- Lara-Ávila L, Martínez-Rodríguez M, Villalobos-Gómez R, et al. Espina bífida abierta. Diagnóstico, pronóstico y opciones de corrección intrauterina por cirugía fetal abierta y fetoscópica. Ginecol Obstet Mex. 2022;90(01):73-83.