



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“DESARROLLO DE HIDROCEFALIA POSTERIOR AL
CIERRE QUIRÚRGICO DEL MIELOMENINGOCELE EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS MANEJADOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUROCIROGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. MARCO ENRIQUE MUÑOZ LÓPEZ

TUTOR:

DR. MARCIAL ANAYA JARA



MÉXICO, D.F. 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

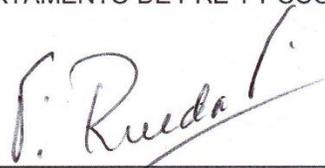
**DESARROLLO DE HIDROCEFALIA POSTERIOR AL CIERRE
QUIRÚRGICO DEL MIELOMENINGOCELE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
MANEJADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



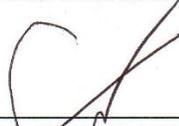
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. FERNANDO RUEDA FRANCO
PROFESOR TITULAR DE NEUROCIRUGÍA PEDIÁTRICA



DR. MARICIAL ANAYA JARA
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, por permitirme completar esta meta.

Agradezco a mi esposa Maritza por toda la paciencia que me ha tenido durante mis guardias, por el sacrificio que ha hecho, al acompañarme en esta gran aventura, renunciando a su vida en Tijuana por estar a mi lado. Por su apoyo durante mi residencia, al acompañarme durante mis guardias y dedicarle tiempo a mis pacientes ayudándolos como dama voluntaria. Y por último, por compartir todos mis éxitos y mis fracasos, siendo mi fortaleza en esta gran aventura.

A mi hijo Mateo, por darme el mayor regalo que he recibido, el de ser padre, y ayudarme a entender porque estoy aquí, y ser junto con mi esposa mi motor para seguir adelante.

A mis padres, Luz Elena y Enrique, por todo su apoyo, sacrificio y enseñanzas, durante estos 33 años que me llevó convertirme en neurocirujano pediatra.

A mis hermanos, por apoyarme y compartir conmigo, este gran viaje, al que llamo vida.

A mis suegros, Rosa María y José, por su apoyo durante esta etapa de mi residencia.

A mis maestros, Dr. Fernando Rueda, Dr. Alfonso Marhx, Dr. Marcial Anaya, Dr. José Luis Pérez, Dr. Javier Terrazo y Dr. Roberto García, por su paciencia y enseñanzas durante mi formación como neurocirujano pediatra.

A mis compañeros residentes de neurocirugía pediátrica por compartir sus conocimientos y experiencias para fortalecer las mías.

A todos mis pacientes, los cuales me dieron la oportunidad de aprender en ellos y recordarme porque decidí convertirme en neurocirujano pediatra.

ÍNDICE

	Página.
Índice.....	4
Resumen estructurado.....	5
I. Marco teórico.....	6
II. Planteamiento del problema.....	25
III. Justificación.....	26
IV. Pregunta de investigación	27
IV.1 Hipótesis.....	27
IV.2 Objetivos.....	27
V. Material y métodos.....	28
V.1 Población de estudio	28
V.2 Criterios de selección.....	28
V.2.1 Criterios de inclusión.....	28
V.2.2 Criterios de exclusión.....	28
V.3 Tamaño de la muestra	29
V.4 Descripción del estudio	29
V.5 Variables (definiciones operacionales y conceptuales).....	30
V.6 Procedimientos.....	32
V.7 Análisis estadístico.....	32
V.8 Consideraciones éticas.....	32
VI. Resultados	33
VII. Discusión	37
VIII. Conclusiones.....	39
IX. Bibliografía.....	40
X. Cronograma.....	46

RESUMEN

Antecedentes. Los defectos del tubo neural son malformaciones congénitas severas que afectan 0.5 a 2 de cada 1000 embarazos en el mundo ⁽¹⁸⁾ y en México 13.6 a 16.6 por cada 10,000 nacidos vivos ⁽⁷⁴⁾. El mielomeningocele es una de las malformaciones del sistema nervioso central más comunes, siendo la malformación del sistema nervioso central más severa compatible con la vida. Representa una falla en la neurulación primaria, que da como resultado un segmento expuesto de la médula espinal. Muchos de estos pacientes desarrollan también hidrocefalia 80 al 90%, de los cuales del 70 al 90% van a requerir de un sistema de derivación ⁽²⁷⁾. Solo el 10% de los pacientes con mielomeningocele presentan hidrocefalia al nacimiento, mientras que cerca del 80% la desarrollaran posterior al cierre.

La dependencia de una derivación está en relación con el nivel del mielomeningocele, 97% para los torácicos, 87% para los lumbares y 68% para los lumbosacros ⁽¹⁷⁾. Muchos autores han sugerido que el cierre del mielomeningocele dentro de las primeras 24 a 48 horas disminuye el riesgo de infección, mientras que el cierre posterior a las 72 horas del nacimiento incrementa significativamente la tasa de morbilidad y mortalidad ⁽⁸¹⁾. Se ha reportado una mayor tasa de complicaciones relacionadas con la derivación en pacientes con mielomeningocele. Algunos autores sugieren que son las complicaciones infecciosas de la derivación, más que la hidrocefalia *per se*, las que tienen un efecto negativo a largo plazo en estos pacientes ⁽¹⁴⁾.

Existen teorías que proponen que el mecanismo de daño neural en pacientes con mielomeningocele se debe a la obstrucción del líquido cefalorraquídeo en la fosa posterior, por lo que la meta de la cirugía fetal es la mejora de la malformación de Chiari II y de los espacios por donde fluye el líquido cefalorraquídeo ⁽⁸³⁾. Por lo tanto, existe la posibilidad de que el tiempo en el que se realiza el cierre del mielomeningocele pueda ser un factor que incrementa el riesgo de desarrollar hidrocefalia posterior al cierre.

Objetivo. Determinar si el tiempo que transcurre entre el nacimiento y el cierre del mielomeningocele es un factor predictor para desarrollo de hidrocefalia.

Material y Métodos. Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo. Se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico de mielomeningocele operados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 01 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2015.

Resultados. Se estudiaron a 46 pacientes operados en el instituto nacional de pediatría con diagnóstico de mielomeningocele de los cuales 33 (71.7%) desarrollaron hidrocefalia, 15 (32.6%) se operaron después de las primeras 72 horas de vida extrauterina y 13 (28.2%) presentaron neuroinfección.

Conclusiones. Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de cierre del mielomeningocele dentro de las primeras 24 horas de vida extrauterina tienen un mejor pronóstico funcional vesical, aunque desconocemos su efecto en otras condiciones asociadas al mielomeningocele. Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de cierre del mielomeningocele dentro de las primeras 24 horas, no presentaron neuroinfección y presentaron menor incidencia de hidrocefalia.

I. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas engloban a todas las patologías órganos o estructuras corporales desarrolladas en útero. Estas pueden ser aisladas, localizadas en un órgano o múltiples, que afectan dos o más órganos. Su prevalencia es de 14% de todos los fetos humanos, de las cuales 3% sin mayores y 11% son menores. Entre las principales malformaciones congénitas se encuentran las cardíacas 25%, sistema nervioso central 10%⁽⁶⁰⁾. Las malformaciones congénitas son una importante causa de morbilidad y mortalidad infantil, afectando cerca de 40% de los embarazos en Europa. De estos el 20% mueren en útero, el resto sobreviven más allá de la primera semana de vida. Estos infantes tienen un riesgo 15 veces mayor de muerte durante el primer año de vida, de los cuales 9-10% mueren durante este periodo⁽¹⁸⁾.

La mayoría de los defectos del tubo neural son el resultado de la perturbación del proceso de neurulación. La neurulación corresponde a la serie de eventos coordinados que dan origen a la placa neural, pliegue neural y el tubo neural, el cual eventualmente se diferenciará en cerebro y médula espinal⁽²⁵⁾. Los defectos del tubo neural afectan 0.5 a 2 de cada 1000 embarazos establecidos mundialmente⁽¹⁸⁾, y 1 de cada 2000 nacidos vivos⁽¹⁾. Los defectos del tubo neural por la alteración en el cierre de los neuroporos anterior y posterior. Estos de pueden ser abiertos o cerrados, dependiendo si el tejido neural se encuentra expuesto o no. Los defectos del tubo neural abiertos son el resultado de una alteración en la neurulación primaria y pueden involucrar a cualquier área del sistema nervioso central. Los defectos del tubo neural cerrados son el resultado de una alteración en la neurulación secundaria y por lo general están confinados a la columna⁽²⁵⁾.

La espina bífida abierta o mielomeningocele, es una malformación congénita del sistema nervioso central, para la cual, no existe cura. Se caracteriza por la protrusión de las meninges y la médula espinal a través de los arcos vertebrales malformados⁽¹⁾. Es la malformación del sistema nervioso central más severa, que es compatible con la vida⁽²⁷⁾. Tradicionalmente se utiliza el término de espina bífida para designar los defectos congénitos más o menos generalizados, simples o complejos del cierre del tubo neural medular, así como sus cubiertas meníngeas y óseas, cuyo denominador común es la falta de cierre o fusión del arco posterior de una o más vértebras⁽⁷⁾.

Los defectos del tubo neural son defectos genéticos complejos, multifactoriales, que involucran tanto a factores genéticos, como ambientales. La situación geográfica, etnicidad, nutricional, enfermedades maternas, edad materna, paridad, abortos previos, embarazos múltiples, obesidad, estado socioeconómico, ocupación de los padres son importantes factores epidemiológicos determinantes para el desarrollo de defectos del tubo neural. La deficiencia de folatos es considerada como una causa mayor para el desarrollo de defectos del tubo neural, después de los teratógenos. Toxinas y medicamentos antiepilépticos como el valproato o la carbamazepina también inducen defectos del tubo neural. Estos defectos también se asocian a otros síndromes genéticos⁽²⁵⁾. Se estima que el 23% de los embarazos con mielomeningocele, el feto es abortado.

A pesar de las intervenciones actuales, cerca de 14% de los neonatos con espina bífida no sobreviven más de 5 años, con una mortalidad de hasta 35% en aquellos con síntomas de disfunción de tallo cerebral secundaria a la malformación de Chiari II. Mientras que el 70% tienen un coeficiente intelectual >80, solo la mitad pueden tener una vida independiente como adultos ⁽⁸⁾. Agregado al déficit motor y sensitivo que presentan los pacientes con mielomeningocele secundario a la lesión medular, presentan complicaciones significativas por el desarrollo de hidrocefalia, la malformación de Chiari II y el anclaje medular a nivel del sitio quirúrgico ⁽¹⁾.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La espina bífida (espina bífida abierta) se conoce desde las civilizaciones ancestrales. Peter Van Forrest, cirujano holandés, fue el primero en reportar un infante con espina bífida en 1587, y en 1610 realizó la primera resección quirúrgica reportada del saco del mielomeningocele, sin éxito. La primera ilustración anatómica fue realizada por Nicholaas Tulp en 1641, introduciendo el término de espina bífida en 1685, época en el que el tratamiento consistía en punción del saco y aspiración del quiste, cuyo resultado era la muerte, Tulp, propuso la disección del saco y ligar el pedículo, teniendo un resultado mortal ⁽⁴⁴⁾. En 1761, Morgani fue el primero en asociar los cambios clínicos observados en los pacientes con espina bífida con mielomeningocele ⁽³³⁾.

Benjamín Bell, un cirujano británico, propuso en 1787, ligar la base del tumor y cubrirla con tejido, como reparar una hernia, sin éxito. En 1811, otro cirujano londinense, Sir Astley Cooper recomendó la punción del quiste y compresión externa, experimentando meningitis, teniendo el primer caso exitoso de espina bífida. En 1829, el anatomista francés Jean Cruveilhier estableció que los niños permanecían sanos mientras que el mielomeningocele permaneciera cerrado, una vez abierto, sucedía la muerte. En 1877, James Morton propuso el tratamiento con la inyección de una solución basada en lodo y glicerol, que condiciona la esclerosis del saco y su contenido ⁽⁴⁴⁾. Lebedeff en 1881, describió la primera teoría para explicar la espina bífida. Lebedeff atribuyó la formación del mielomeningocele a una falla en el cierre del tubo neural. En 1886 von Recklinghausen describió los tipos de espina bífida y revisó los tratamientos quirúrgicos. En el año de 1894 Henry O. Marcy describió la importancia de la asepsia quirúrgica, atribuyendo a la infección como la principal causa de fallo de las cirugías. En 1896, Roswell Park publicó en su libro *A Treatise on Surgery by American Authors*, un artículo de E. H. Bradford, describiendo una nueva técnica aplicando asepsia quirúrgica, en la que describe que el método más simple de operar la espina bífida, consiste en realizar una disección lateral al colgajo de piel, abrir el saco y regresar todo el contenido al canal espinal, junto con todas las estructuras nerviosas que se encuentren, con cierre posterior del saco y de los colgajos cutáneos hasta cubrir el defecto cutáneo. En el caso de los defectos donde no se pudiera cerrar el saco, recomienda solo el cierre cutáneo. Así mismo, describe dos métodos: uno de ellos el método osteoplástico que consiste en dividir los arcos de las vértebras y forzarlos a que se unan en la línea media, asegurándolos con suturas. El segundo, promueve el crecimiento óseo utilizando periostio transplantado y espículas óseas asépticas ⁽⁴⁴⁾. Fraser reportó la primera serie de pacientes con espina bífida tratados quirúrgicamente, de los cuales dos tercios de los pacientes operados entre 1898 y 1923 sobrevivieron hasta el alta hospitalaria. Seis años después, el 23% de los pacientes seguían con vida ⁽³³⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del mielomeningocele es de 0.7 a 0.8 por cada 1000 nacidos vivos, con variaciones regionales a nivel mundial ⁽²⁷⁾. En México la incidencia es de 1.2 por cada 1,000 recién nacidos vivos. De acuerdo a lo publicado por el sistema de vigilancia epidemiológica de defectos del tubo neural, los estados de la república mexicana donde se presentan con mayor frecuencia los defectos del tubo neural son: Estado de México, Puebla, Veracruz, Guanajuato y Jalisco ⁽⁴⁵⁾. Antes de 1980, en Estados Unidos, la prevalencia de mielomeningocele era de 1 a 2 por cada 1000 nacidos vivos ⁽³³⁾.

En la actualidad, la incidencia de mielomeningocele es de 0.3 a 1.43 por cada 1000 nacidos vivos siendo menor entre los afroamericanos y caucásicos ⁽²⁷⁾, encontrando con un mayor grado de afección en pacientes hispanos a nivel mundial ⁽¹⁶⁾. En Chile, su prevalencia es de 0.5-0.8% por cada 1000 nacidos vivos ⁽⁵¹⁾. En Australia la incidencia de mielomeningocele es de 4.5 por cada 0.45 por cada 1000 nacidos vivos, mientras que en Japón y China es de 0.54 y 2.5 por cada 1000 nacidos vivos respectivamente ⁽³⁸⁾. En el Reino Unido, particularmente en Irlanda, tienen una mayor incidencia de mielomeningocele, comparado con la Europa continental, siendo de 10 a 15 por cada 1000 nacidos vivos ⁽⁴²⁾. En las últimas 3 décadas, la incidencia ha disminuido hasta 0.44 por cada 1000 nacidos vivos, el 30% de este descenso se debe a la terminación del embarazo posterior al diagnóstico prenatal, y por mejor nutrición materna, con ingesta de folatos. Las variaciones raciales y étnicas con respecto a la prevalencia de espina bífida, persisten después de emigración.

En Estados Unidos la prevalencia es mayor entre los hispanos, seguido de caucásicos, afroamericanos y asiáticos ⁽³³⁾. El riesgo de recurrencia en padres con antecedente de un hijo con defecto del tubo neural es de 1 a 2% y de 10% para aquellos que han tenido dos o más hijos con defectos del tubo neural. Una mujer que padece de mielomeningocele tiene un riesgo del 3% de tener un hijo con mielomeningocele ⁽¹²⁾. A pesar de que estas malformaciones por lo general son aisladas, existen transmisiones autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X ⁽²⁷⁾.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

La prueba de detección sérica materna, es el primer método bioquímico no invasivo para obtener información sobre el feto. Se realiza una medición sérica materna de la combinación de 3 marcadores diferentes: α -fetoproteína, hormona gonadotrofina coriónica humana y estradiol no conjugado. La determinación sérica de α -fetoproteína materna se realiza durante la 16ª a la 18ª semana de gestación y tiene una sensibilidad del 75% para detectar defectos del tubo neural abiertos (anencefalia y mielomeningocele). Una edad gestacional subestimada, embarazos múltiples u otras patologías fetales como onfalocelos, pueden dar resultados falsos positivos. Se reconoció por primera vez el valor entre la α -fetoproteína y las anomalías fetales en 1972 por Brock y Sutcliffe, al medir los niveles de α -fetoproteína en líquido amniótico en 31 embarazos con anencefalia y 6 con espina bífida. La base de esta medición radica en que el defecto abierto (no cubierto por piel) permite que la α -fetoproteína pase al líquido amniótico, siendo transferida a la placenta y de allí a la circulación materna, donde es detectada ⁽⁵⁸⁾.

El ultrasonido fetal confirma el diagnóstico con una sensibilidad cercana al 100%, mediante una visualización directa de la placoda, o signos craneales indirectos como el del “limón” con una sensibilidad del 80%, o la “banana” con una sensibilidad del 93%, con una tasa de falsos positivos del 0.88% ⁽²⁷⁾. Con el uso del ultrasonido prenatal, se ha reportado que entre más alta sea la lesión espinal, y la presencia de ventriculomegalia, se asocian con una pobre función motora y retraso en el desarrollo. Por otro lado, se ha reportado que las lesiones espinales altas y un perímetro cefálico mayor del percentil 90, medido por ultrasonido, son factores predictivos de muerte posnatal ⁽¹⁵⁾. Mediante una amniocentesis, es posible obtener la α -fetoproteína amniótica y la acetilcolinesterasa, así como, un análisis cromosómico. La trisomía 13 y 18 se asocian a mielomeningocele, pero los fetos rara vez sobreviven a término ⁽³³⁾. El 97% de los pacientes con defectos del tubo neural presentan elevación de la α -fetoproteína amniótica, mientras que la acetilcolinesterasa es 14% más sensible que la α -fetoproteína amniótica ⁽²⁷⁾. La resonancia magnética fetal ha mostrado utilidad para caracterizar otras lesiones del sistema nervioso central. Se ha observado que los pacientes con ausencia de una membrana que cubra el mielomeningocele por resonancia magnética, se asocia a un alto riesgo de desarrollar disfunción urinaria y escoliosis posnatal. También existe una correlación entre más alto sea el nivel del mielomeningocele mayor el riesgo del desarrollo de disfagia posparto ⁽¹⁵⁾.

CONSIDERACIONES EMBRIOLÓGICAS

El sistema nervioso central se origina a expensas de 3 esbozos: placa neural, cresta neural y placodas. El primer paso para la formación del sistema nervioso es la inducción, que es el proceso en el cual las células ectodérmicas adoptan una identidad neural ⁽²³⁾. La placa neural son un conjunto de células aplanadas, constituida por una capa única de células, de origen ectodérmico, que rápidamente se estratifican. Localizada a lo largo de la región medio dorsal del embrión y pueden identificarse hacia el 16º día posterior a la fecundación ⁽⁵⁰⁾. Durante los días 17º a 19º, al final de la gastrulación por inducción del mesénquima somático, (inducción neural), donde intervienen varias estructuras como el nodo de Hensen, como organizador, factor de crecimiento del fibroblasto, proteínas morfogénicas óseas y la notocorda ⁽⁸⁰⁾. Las cuales condicionan que esta placa se invagine y pliegue, mediante los movimientos morfogénicos de forma y desdoblamiento. En los movimientos que dan la forma suceden 3 eventos: engrosamiento apicobasal, estrechamiento transverso y elongación longitudinal ⁽²¹⁾.

El engrosamiento apicobasal se debe a cambio de la forma de las células aumentando su altura. Durante el estrechamiento transverso, estos movimientos morfogénicos condicionan que las células migren medialmente intercalándose con las células que ya se encontraban medialmente, conocidos como movimientos de convergencia-extensión, siendo la principal fuerza que dirige la gastrulación y la neurulación ⁽⁷⁾. Iniciando el cierre a nivel de la sexta somita cervical, en forma de cremallera, cerca del día 23 de gestación para terminar de fusionar el neuroporo cefálico en el día 25 de gestación y el neuroporo caudal en el día 29 de gestación concluyendo la neurulación primaria ⁽⁴⁵⁾. Se han encontrado otros sitios de cierre primario del neuroporo en diferentes especies: el primero, entre el límite del rombencéfalo y la médula cervical, el segundo entre el prosencéfalo y el mesencéfalo y el tercero, en el extremo rostral de la placa neural.

El fallo en el cierre del primer sitio da como resultado una craneoraquisquisis, el fallo en el segundo sitio da como resultado exencefalia y el fallo en el tercer sitio da como resultado anencefalia. Cuando falla el cierre del extremo caudal del primer sitio da como resultado una espina bífida o mielomeningocele. Se ha propuesto que en los embriones humanos existen 5 sitios de cierre primario del tubo neural. El primer sitio de cierre se encuentra en la región cervical y se extiende de manera bidireccional. El segundo sitio se localiza en la unión entre el prosencéfalo y el mesencéfalo y también se extiende de manera bidireccional. El tercer sitio de cierre inicia en la punta rostral del surco neural y procede caudalmente hasta encontrarse con el segundo sitio. El cuarto sitio de cierre cubre al rombencéfalo y completa el cierre del tubo neural craneal. El quinto sitio inicia en el extremo caudal del surco neural y se extiende cranealmente, mientras otros autores se han encontrado 2 o 3 sitios muy similares a los de otras especies, por lo tanto, el cierre del tubo neural podría ser un fenómeno con múltiples sitios de cierre, diferentes a los de otras especies ⁽²³⁾.

Una vez formado el tubo neural, continúa la neurulación (periodo de la embriogénesis que consiste en la formación de la placa neural en tubo neural) sucediendo la proliferación, organización y migración celular, pudiéndose observar en este estadio las subdivisiones cráneo-caudales correspondientes al prosencéfalo, mesencéfalo y romboencéfalo y la médula espinal, así como el neurófilo en las sinapsis o la formación de mielina entre otras formaciones ⁽²¹⁾.

Tras haber sido inducido el tubo neural por la notocorda, pasea a ser él mismo el inductor de la formación de las cubiertas meníngeas y óseas. La cresta neural es un conjunto de células situadas fuera de la placa neural en forma de satélites con respecto al tubo neural, durante la fase de neurulación, que dan lugar a diferentes estructuras, entre ellas a los ganglios raquídeos. Las placodas son engrosamientos ectodérmicos que darán origen a los órganos de los sentidos ⁽⁷⁾. Conforme la línea primitiva se encoge y con la elongación del tubo neural primario, un conglomerado de células madre pluripotenciales, (masa de células caudales), que aparecen cerca del día 27-28 posovulatorio, empiezan a formar entre los tejidos embrionarios caudales, el cordón medular, el cual se conecta con el tubo neural primario sufriendo una vacuolización central para formar el canal medular secundario. Culminando con un proceso de degeneración de extensa apoptosis de los segmentos coccígeos del cordón medular dando como resultado el *filum terminalis* terminando el proceso de neurulación secundaria ⁽⁴⁷⁾.

ETIOLOGÍA

Los defectos del tubo neural exhiben un patrón de herencia multifactorial, que implica tanto a factores ambientales como genéticos. La recurrencia de esta patología en padres con uno o más hijos afectados se debe a un patrón multifactorial oligogénico o poligénico, más que a un modo de herencia de un gen dominante o recesivo. Los síndromes que se asocian a defectos del tubo neural como: Waardenburg, secuencia de banda amniótica, Currarino, Joubert, entre otros, son responsables de <10% de los casos de defectos del tubo neural.

Entre las anomalías cromosómicas que se asocian a defectos del tubo neural esta la trisomía 13, 18, triploidia, aneuploidia parcial, así como otros loci en los cromosomas 2, 7 y 10 ⁽⁶¹⁾. El suplemento de ácido fólico materno periconcepcional puede reducir el riesgo de presentar defectos del tubo neural. En Estados Unidos, el suplemento de folatos ha disminuido 20% la anencefalia y 34% la espina bífida, se estima que es posible prevenir de 150,000-210,000 casos de defectos del tubo neural por año ⁽⁶⁶⁾. Los genes que codifican la 5,10-metiltetrahidrofolato reductasa, cistationina β-sintasa y genes receptores de folato, juegan un rol crítico en la formación del tubo neural ⁽⁶¹⁾.

Los folatos son esenciales para la síntesis del timidilato y las purinas, los precursores requeridos para la síntesis del ácido desoxirribonucleico *de novo*. También están implicadas en el metabolismo de los aminoácidos (homocisteína) y la metilación (S-adenosilmetionina) ⁽⁶⁶⁾. Para poder ser almacenada intracelularmente, se requiere que sea metabolizada a tetrahidrofolato, por la metionina sintasa, una enzima dependiente de vitamina B12 (cobalamina). Durante el embarazo, los requerimientos de folato aumentan, mientras la mayor cantidad de folato es transportada al feto a través del cordón umbilical, el nivel de folato sérico materno disminuye por varias razones: aumento de la demanda, hemodilución, aumento del catabolismo y eliminación de folatos, disminución de la absorción e ingesta inadecuada, y por deficiencia paterna de folatos preconcepcional y concepcional ⁽⁶⁰⁾.

La enzima 5,10 metiltetrahidrofolato reductasa funciona en la vía que convierte el folato en metabolitos que pueden ser utilizados en procesos como la metilación de promotores génicos y proteínas, en la síntesis de ácido ribonucleico, desoxirribonucleico, aminoácidos y fosfolípidos. Las variantes genéticas que se asocian a mielomeningocele son la C677T (rs1801133) y A1298C (rs1801131). La presencia de cualquiera de estas variantes en un estado homocigótico, incrementa la posibilidad de presentar espina bífida de 1.5 a 2.4 veces con respecto a la población general ⁽⁷⁰⁾. Otras deficiencias asociadas a defectos del tubo neural son la deficiencia de iodo, zinc y mercurio. La deficiencia de iodo, podría estar vinculada con los defectos del tubo neural, ya que si existe una deficiencia de hormona tiroidea, durante el primer trimestre, el iodo es esencial para la síntesis de esta hormona, ya que regula el patrón metabólico de la mayoría de las células, así como en el crecimiento y desarrollo de la mayoría de los órganos como el cerebro y la mielinización de los nervios ⁽⁶⁴⁾.

La relativa inmadurez de los mecanismos de defensa antioxidantes durante el desarrollo embrionario, contribuyen a la afección del oxígeno reactivo en el desarrollo embrionario. Las enzimas superóxido dismutasas, que producen peróxido de hidrógeno a partir de radicales superóxido, se encuentran entre los mecanismos clave para proteger al cuerpo de las especies de reactivas de oxígeno. Una alteración en la función de las enzimas superóxido dismutasas mediante un incremento en el estrés oxidativo, contribuye a un riesgo de anomalías congénitas, incluyendo defectos del tubo neural ⁽³⁷⁾. Otros factores asociados a defectos del tubo neural son la obesidad materna, diabetes materna y un índice glicémico diario elevado ⁽⁶⁶⁾. Las dietas ricas en carbohidratos pueden poner en riesgo al feto en desarrollo para presentar un defecto del tubo neural ⁽²⁰⁾.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Varios genes han sido postulados como candidatos a ser responsables de la etiología de los defectos del tubo neural, los cuales están principalmente relacionados con las vías metabólicas tales como la del transporte y metabolismo de la vitamina B12, folatos y procesos de metilación. Considerando que los niveles altos de homocisteína se asocian con un riesgo mayor de desarrollar defectos del tubo neural, uno de los factores de riesgo más ampliamente estudiados para estas malformaciones es el gen que codifica para la 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la cual convierte el folato de la dieta en su forma activa, permitiendo la transformación de la homocisteína a metionina a través de su remetilación. Las variantes no sinónimas del gen MTHFR: p.Ala222Val (c.C677T) y p.glu429Ala (c.A1298C), que se asocian a la disminución de la actividad de la enzima, han sido las más estudiadas como posibles factores etiológicos de los defectos del tubo neural. Se ha descrito además que el uso de ácido fólico induciría una selección genética en favor de los alelos asociados a una menor actividad de MTHFR (677T y 1298C) ⁽⁵¹⁾. Se ha demostrado que los niveles altos de glucosa afectan la expresión de genes que regulan el desarrollo embrionario y la progresión del ciclo celular, cuyo resultado es la muerte prematura celular dentro de los órganos en desarrollo, afectando la organogénesis la glicoproteína transmembranosa GLUT1 es la glicoproteína encargada de transportar la glucosa a través de las barreras sangre-tejidos. El gen que codifica a este transportador GLUT1 (SLC2A1), se localiza en el cromosoma 1 (1p53-31.3). Se han identificado 2 variantes de este gen que se asocian a mielomeningocele (c.972+17t>a) y (c.1016T>C; p.Ile339Thr), esta última en pacientes mexicanas ⁽²⁰⁾.

La expresión de GLUT1 se ha localizado en el las células del tubo neural durante el desarrollo. La falta de expresión de GLUT1 se asocia a un aumento en la apoptosis celular y defectos del tubo neural, por lo que es posible que una deficiencia en la expresión del transportador GLUT1 durante el cierre del tubo neural sea una de las causas del desarrollo de mielomeningocele. Uno de los mayores avances en el entendimiento de las bases genéticas de la neurulación es que el inicio del cierre del tubo neural a nivel de la unión del rombencéfalo y la médula cervical (cierre 1) que es una vía de señalización no canónica Wnt llamada polaridad celular planar ⁽⁶⁶⁾. La vía de señalización de la polaridad celular planar es esencial para la orientación y movimientos coordinados de las células durante la morfogénesis embrionaria. Es un mecanismo que da una orientación polarizada coordinada necesaria para numerosos procesos, incluyendo movimientos direccionados durante la gastrulación y neurulación, entre otros se han identificado variantes genéticas codificadas en la vía de señalización de la polaridad celular planar putativas implicadas en el desarrollo de mielomeningocele CELSR1, FUZ, FZD6, PRICKLE1, VANGL1 y VANGL2 ⁽³⁵⁾. Se han asociado otros genes que son necesarios para la señalización por polaridad celular planar en todos los tejidos. Estos genes incluyen Frizzled (Fz), Dishevelled (Dsh), Strabismus/Van Gogh (Stbm/Vang), Flamingo (Fmi), Prickle (Pk) y Diego (Dgo). Muchas de estas proteínas regulan la adhesión celular o la organización del citoesqueleto en células no polarizadas para regular la morfogénesis. Los reguladores de la polarización celular planar son indispensables para controlar la extensión convergente. La importancia de la extensión convergente en el cierre del tubo neural radica en que la falla de esta en la línea media ocasiona que los pliegues neurales se formen ampliamente separados, previniendo que estos se fusionen ⁽⁹⁾.

PATOGÉNESIS

Toda malformación es el resultado de un defecto en el desarrollo del embrión, ya sea porque genéticamente sea anormal, o porque su desarrollo suceda en un ambiente desfavorable, o ambas causas a la vez. El cierre del neuroporo posterior ocurre durante la 12ª etapa embriónica humana, cerca del día 26 de gestación. Este cierre se origina en varios niveles: en la unión del rombencéfalo con la médula cervical y a nivel rostral del prosencéfalo, que son los dos sitios demostrados en embriones humanos ⁽¹⁹⁾. A pesar de que la etiología de algunos tipos de defectos del tubo neural se presentan durante la gastrulación, la teoría con mayor soporte sobre la formación de espina bífida propone que el neuroporo posterior falla en cerrarse completamente durante la neurulación dando como resultado a un mielomeningocele, así como a una malformación de Chiari II e hidrocefalia.

Durante el desarrollo normal, en la fase de crecimiento cerebral rápido que ocurre posterior al cierre del neuroporo posterior, el neurocele (canal central primitivo) se ocluye transitoriamente. Si el neuroporo caudal falla en cerrarse, causando un mielomeningocele, el neurocele falla en ocluirse. Sin una adecuada oclusión del neurocele, el líquido cefalorraquídeo fluye a través del defecto por el neuroporo posterior abierto. Con la falta de distensión del cerebro y cerebelo por el líquido cefalorraquídeo, presentándose una alteración en la formación del cráneo y sus componentes, condicionando una fosa posterior pequeña, con herniación cerebelosa craneal y caudal, llevando a la malformación de Chiari II ⁽³³⁾. La mayoría de los defectos del tubo neural abiertos contienen una placoda neural terminal, sin un tubo neural caudal reconocible. Parece ser, que la falta de fusión de la placa neural dorsal, inhibe la neurulación secundaria por lo que no se forma el cono, condicionando que la placoda termine abruptamente. En algunos casos, se puede observar un remanente del cono medular secundario en forma de banda adherida al margen inferior de la placoda neural. La superficie dorsal de la placoda terminal corresponde a lo que habría sido el revestimiento endodermico de la médula, si la neurulación se hubiera llevado a cabo, mientras que la superficie ventral corresponde a la superficie externa del tubo neural. Las raíces sensitivas y motoras en la placoda neural se proyectan solamente por la superficie ventral quedando las raíces sensitivas provenientes de las placas alares lateralmente, y las raíces motoras de las placas basales medialmente.

El ectodermo cutáneo a ambos lados del embrión que normalmente está destinado a fusionarse en la línea media, es mantenido ampliamente separado por la placoda no neurulada, dejando de tal forma a la superficie dorsal de la placoda descubierta en el 93% de los pacientes ⁽³⁶⁾ o con una membrana epitelial formada por la piamadre y aracnoides circundante. La placoda también previene la migración del mesénquima dorsomedial, ocasionando que no se forme el arco posterior neural, la musculatura paraespinal dorsal y la fascia lumbodorsal. Debido a que las meninges se desarrollan adyacentes a la superficie basal del neuroepitelio, solo la parte ventral (basal) de la placoda recibe revestimiento meníngeo. El líquido cefalorraquídeo se acumula entre las leptomeninges y la placoda neural, siendo ésta sometida a fuerza con dirección dorsal, que termina empujando la placoda hacia el domo de la cavidad quística en formación, por falta de soporte de estructuras musculares y óseas. De tal forma, que el resto de la pared dorsal del saco está formado por las leptomeninges que también fueron infladas por líquido cefalorraquídeo que fueron estiradas entre la placoda neural y la piel anormal.

La duramadre intacta, se encuentra en la porción ventral del saco, que no pudo fusionarse en la línea media, de tal forma que termina fusionándose con el margen de la piel, fascia muscular y periostio, que se encuentra a ambos lados del saco del mielomeningocele ⁽⁴⁷⁾. La espina bífida abierta está asociada a hidrocefalia, malformación de Chiari II, heterotopias y anomalías corticales. En estos pacientes con espina bífida abierta, la ventriculomegalia de las astas posteriores (colpocefalia) está presente desde la vida fetal, representado un fenómeno *ex vacuo* por la comunicación entre las astas frontales y occipitales presentándose hasta en el 60% de los pacientes ⁽⁷⁸⁾. Los pacientes con mielomeningocele presentan una denudación neuroepitelial y endimaria a nivel del acueducto, que puede preceder al desarrollo de hidrocefalia y la malformación de Chiari II ⁽²⁴⁾. Existen varios factores durante el desarrollo en el líquido cefalorraquídeo embrionario tales como factores de crecimiento de fibroblasto, factores de crecimiento tipo-insulina, Sonic hedgehog, ácido retinoico, proteínas morfogénicas óseas, Wnts, y otros, que se ha demostrado que estimulan la proliferación de células progenitoras en el cerebro, con cada factor ejerciendo su efecto en objetivos celulares distintos ⁽⁸⁵⁾.

Las células endimarias fetales liberan moléculas por vía de sus largos procesos basales endimarios, que se extienden hacia la matriz germinal y sustancia blanca. Estos procesos tienen una función trófica que proveen una guía axonal. Una vez secretadas en el líquido cefalorraquídeo, estas moléculas alcanzan las zonas subendimarias distales, a través del espacio subaracnoideo en la superficie externa de la corteza cerebral en desarrollo ⁽²⁴⁾. Existen varias malformaciones del desarrollo cortical asociadas generalmente consideradas como parte del espectro de malformaciones por la pérdida de líquido cefalorraquídeo en pacientes con mielomeningocele. La formación de la corteza cerebral inicia en la sexta semana embrionaria con la formación de la zona ventricular de la matriz germinal dorsal y ventral. Las neuronas glutamatérgicas se producen en la matriz germinal dorsal y migran radialmente hacia la corteza en desarrollo.

Una vez en la corteza, las neuronas migrantes reciben señales de las células en la zona molecular, se desenganchan de las fibras gliales radiales y establecen contacto con otros objetivos corticales y subcorticales en un proceso llamado organización cortical. Debido a que un rol de las células endimarias es el de mantener a las células gliales radiales que guían a los neuroblastos, una disrupción tardía puede producir un trastorno en la migración ⁽²⁹⁾. Las anomalías en la migración neuronal usualmente causan convulsiones y un grado variable de retraso en el desarrollo. Se ha reportado heterotopias cerebrales hasta en un 92% de los pacientes con mielomeningocele ⁽⁴⁾. La corteza cerebral se encuentra organizada de manera atípica en pacientes con mielomeningocele, que involucra aberraciones en el grosor cortical y la formación de giros, que puede estar en relación con la presencia de hidrocefalia ⁽⁷⁵⁾.

En 1989, McLone y Knepper propusieron una teoría unificada que se basa en la pérdida de líquido cefalorraquídeo del sistema ventricular en desarrollo y explica las anomalías anatómicas del rombencéfalo asociadas al mielomeningocele. Esta teoría postula que en el feto en desarrollo, el líquido cefalorraquídeo ventricular es mantenido a presión. Esto mantiene distensión sobre el sistema ventricular en desarrollo, lo cual es importante para el desarrollo de la vesícula rombencefálica y el rombencéfalo. Es la distensión del cuarto ventrículo la que determina el volumen final de la fosa posterior al proveer de un andamiaje en el cual el cerebelo crece.

En los pacientes con mielomeningocele, la falla en el cierre del neuroporo posterior crea un conducto permanente entre las vesículas intracraneales en desarrollo y la cavidad amniótica. Esto ocasiona que no se mantenga al líquido cefalorraquídeo a presión, lo que se traduce en un colapso del cuarto ventrículo permitiendo que el cerebelo crezca en un sentido rostro-caudal ocasionando una ectopia cerebelosa. La pérdida del crecimiento dorsal y hacia afuera del cerebelo, elimina el estímulo sobre el mesénquima óseo en formación que da como resultado un volumen pequeño de la fosa posterior.

La presencia del vermis cerebeloso en el canal cervical superior, crea un foramen magno alargado. En las lesiones altas del mielomeningocele, la reducción de la presión de distensión en el cuarto ventrículo lleva a su colapso y con ello, un mayor crecimiento caudal del cerebelo hacia el canal cervical, con menor estímulo sobre el mesénquima óseo de la fosa posterior, con un volumen menor. Se ha demostrado que entre menor será el volumen intracraneal cerebeloso mayor será el grado de descenso del vermis cerebeloso hacia el canal medular cervical, lo que explica la relación lineal negativa entre el descenso cerebeloso y el nivel espinal de la lesión. Por lo que un nivel alto del mielomeningocele se asocia a un menor volumen en la fosa posterior, un menor volumen intracraneal cerebeloso que se traduce en una mayor afección neuropsicológica largo plazo en el paciente ⁽⁷²⁾.

HIDROCEFALIA Y MALFORMACIÓN DE CHIARI II

La hidrocefalia es la disrupción patológica de la producción, absorción y/o flujo del líquido cefalorraquídeo, cuyo resultado es el alargamiento de los ventrículos cerebrales a expensas de tejido cerebral. Involucra fuerzas mecánicas que dañan el tejido cerebral por expansión de los ventrículos, así como cambios secundarios reactivos, que causan una destrucción gradual de la sustancia blanca periventricular. El mielomeningocele es la principal causa de hidrocefalia congénita, siendo responsable por cerca del 70% de la hidrocefalia en niños ⁽⁷⁶⁾. Por lo general aparece en pacientes con mielomeningocele dentro de los primeros 2-3 días posterior al nacimiento ⁽⁴⁾. Una serie de factores están implicados en la patogénesis de la hidrocefalia en pacientes con mielomeningocele como la estenosis acueductal en el 82% de los pacientes ⁽⁸¹⁾ y la malformación de Chiari II.

La hidrocefalia usualmente se desarrolla secundaria a la impactación de las estructuras de la fosa posterior en el foramen magno condicionando un bloqueo en el flujo del líquido cefalorraquídeo fuera del cuarto ventrículo, o a nivel del foramen de Magendie y Luschka con ventriculomegalia progresiva. También la translocación vertical del tallo cerebral incrementa la resistencia al flujo del líquido cefalorraquídeo a nivel del hiato tentorial. El volumen pequeño de la fosa posterior en conjunto con una inclinación anormal del tentorio y el prolapso cerebeloso, causan un aumento en la tensión dentro de la fosa posterior con un incremento en la resistencia del flujo venoso a través del seno sigmoideo e hipertensión venosa condicionando un factor para el desarrollo de hidrocefalia comunicante ⁽²⁸⁾. Se ha descrito la presencia de denudación y/o daño de células neuroepiteliales y endimarias en la hidrocefalia comunicante como consecuencia de la distensión ventricular. La presencia de denudación neuroepitelial y/o endimaria implica una pérdida de células progenitoras cuya consecuencia es la afección de la proliferación neuronal, migración y corticogénesis ⁽²⁴⁾.

En los pacientes con mielomeningocele la denudación neuroepitelial y/o ependimaria inicia durante el primer trimestre, antes del desarrollo de hidrocefalia. Este proceso se asocia a la formación de estructuras tipo rosetas y la migración de neuroblastos al acueducto de Silvio, continuando hasta después del parto ⁽⁶⁸⁾. La colocación de sistemas de derivación para el manejo de la hidrocefalia en pacientes con mielomeningocele sigue siendo un problema significativo. El tiempo ideal para la colocación de la derivación aún es controversial ⁽⁴⁹⁾.

La malformación de Chiari II, es una condición única, asociada al mielomeningocele que afecta la morfología del cerebelo, presentando una hipogénesis regional y/o hipoplasia del cuerpo calloso ⁽⁷⁵⁾. Esta anomalía congénita del rombencéfalo se caracteriza por malformación tanto de estructuras neuroectodérmicas como mesodérmicas. Las malformaciones neuroectodérmicas del rombencéfalo consisten en displasia cerebelosa, descenso del vermis cerebeloso dentro del canal medular, desplazamiento u obliteración del cuarto ventrículo y desplazamiento rostral del vermis superior del cerebelo. Las malformaciones mesodérmicas incluyen un volumen pequeño de la fosa posterior, un foramen magno alargado y tórula de implantación baja ⁽⁷²⁾. Se ha reportado hasta en un 90% de los pacientes con mielomeningocele y es sintomática en un 20-30% de los pacientes. Los pacientes afectados experimentan múltiples síntomas de afección del tallo cerebral como disfagia, disartria y disnea ⁽⁴⁸⁾. La malformación de Chiari II también se asocia a otras malformaciones supratentoriales como disgenesia del cuerpo calloso y espinales ⁽⁶²⁾.

ALTERACIONES SENSITIVAS Y MOTORAS

El nivel espinal se determina a la exploración de las funciones sensitivas y motoras, y por lo general se clasifica en torácico, lumbar alto (L1-L2), lumbar medio (L3), lumbar bajo (L4-L5) o sacro. La asimetría en la pérdida sensorial es común. Los pacientes con mielomeningocele lumbar bajo o sacro tienen anestesia alrededor del ano, periné y pies, aunque algunos pacientes con lesiones sacras bajas pueden no tener pérdida sensitiva detectable en ningún nivel. Los pacientes con lesiones lumbares altas pueden tener flexión de las caderas y aducción, sin fuerza en el cuádriceps. Los pacientes con lesión medio lumbar pueden tener flexión de la rodilla con parálisis del tobillo y pies. El evaluar la lesión motora es importante para predecir la movilidad y también sirve como base para determinar la presencia de deterioro neurológico en caso de anclaje medular. Los pacientes con lesiones sacras por lo general caminan entre los 2 y 3 años. Además de la afección de los nervios motores y sensitivos, el mielomeningocele afecta a los nervios sacros parasimpáticos que inervan las paredes musculares de la vejiga, uretra y recto, sumamente importantes en la función sexual. Los nervios simpáticos que controlan la salida de la vejiga también se encuentran afectados. La afección de las funciones vesicales e intestinales se encuentra presentes en casi todos los pacientes con mielomeningocele ⁽⁶²⁾.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS ASOCIADOS

Aproximadamente del 15 al 20% de los niños con mielomeningocele presentan convulsiones en la infancia.

Las convulsiones se presentan con mayor frecuencia en pacientes con derivaciones y especialmente en aquellos con derivación e infección, en algunos casos la convulsión puede ser el síntoma que indica disfunción del sistema de derivación, con buena respuesta a medicamentos anticonvulsivos generalmente. Pueden presentar también trastornos oculomotores como el seguir objetos, relacionados a efectos de la malformación de Chiari II o hidrocefalia por afección de los centros mesencefálicos de la mirada. El 20% de los pacientes presentan estrabismo, que en ocasiones requiere manejo quirúrgico. Pueden presentar cervicalgia, espasticidad progresiva o ataxia secundaria a siringomielia. Otra causa importante de deterioro neurológico es el anclaje medular. Durante el crecimiento normal, la médula espinal asciende dentro del canal medular, de tal forma que el cono medular asciende de L4 a L2 entre el parto y la pubertad. En los pacientes con espina bífida, la médula espinal puede estar anclada al tejido fibroso de la cicatriz o a las deformidades óseas, que condiciona una lesión isquémica.

Pueden asociarse otras anomalías en la médula espinal como la hidromielia y los lipomas medulares, que también causan deterioro neurológico. Invariablemente, existe formación de tejido de cicatrización entre la placoda neural y la duramadre suprayacente que fija al extremo de la médula espinal con el sitio quirúrgico, lo que se conoce como anclaje medular ⁽⁷¹⁾. Los síntomas más comunes de la médula anclada son deterioro en la deambulación, lumbalgia, dolor en miembros pélvicos, espasticidad, aumento de la escoliosis, deformidad de los pies progresiva, deterioro en la función vesical e intestinal, así como debilidad progresiva detectada por el examen motor ⁽⁶²⁾.

TRASTORNOS ORTOPÉDICOS ASOCIADOS

La debilidad muscular lleva a una posición anormal dentro del útero. Lo que da como resultado que el 50% de los pacientes con mielomeningocele tengan una deformidad significativa de los pies al nacimiento, que incluye calcáneo valgo, pie equino varo y astrágalo vertical. Durante la infancia temprana, puede ocurrir mayor deformidad secundaria a desequilibrio muscular, los efectos posturales de la gravedad y el crecimiento. Un pie plantigrado en una posición neutral es esencial para una deambulación óptima, protegiendo además de una úlcera cutánea. La luxación o subluxación de cadera ocurre en un 25 a 50% de los recién nacidos con mielomeningocele y otro 25% se vuelven inestables durante la infancia. La asimetría de las caderas se asocia a oblicuidad pélvica que causa escoliosis, problemas para la sedestación y úlceras por presión ⁽⁶²⁾. La escoliosis ocurre frecuentemente en pacientes con mielomeningocele, con una incidencia de 40 a 85%. La causa es multifactorial incluyendo displasia vertebral o malformaciones vertebrales, debilidad de la musculatura paravertebral, espasticidad muscular, debilidad de los miembros pélvicos, oblicuidad pélvica, dislocación de cadera, entre otras. Las causas neuroquirúrgicas de escoliosis potenciales son secundaria a anclaje medular, hidrosiringomielia y malformación de Chiari II. Desafortunadamente cada una de estas tres entidades puede estar anatómicamente presentes, pero no necesariamente sintomáticas en niños con mielomeningocele. La malformación de Chiari II y el anclaje medular están virtualmente presentes en todos los casos, la siringomielia se encuentra del 20 al 90% de los casos. Mientras que el anclaje medular se encuentra sintomático solo del 20 al 30% de los pacientes, la malformación de Chiari II 15 al 35% de los pacientes y la siringomielia sintomática del 0.5 al 8% de los pacientes con mielomeningocele ⁽²⁶⁾.

TRASTORNOS VESICALES E INTESTINALES

El mielomeningocele casi siempre está asociado a vejiga neurogénica dependiendo del nivel del mielomeningocele es el grado de afección urinaria ⁽⁷⁴⁾. A pesar de tener las vías urinarias normales en el 90% de los pacientes por ultrasonido, 1 de cada 3 recién nacidos con mielomeningocele tienen una “vejiga hostil” con el riesgo de desarrollar hidronefrosis y cicatrices renales. La cateterización limpia intermitente, los anticolinérgicos y la vesicostomía pueden ser necesarias en el periodo neonatal para evitar complicaciones renales. Es recomendable realizar ultrasonidos renales cada 6 a 12 meses para detectar pelvicaliectasis o hidronefrosis, así como cultivo de vías urinarias para detectar bacteriuria o cistouretrograma para detectar reflujo vesicoureteral ⁽⁶²⁾. El cierre neuroquirúrgico primario del mielomeningocele dentro de las primeras 72 horas posterior al parto tiene un mejor pronóstico de la vejiga neurogénica, comparado con aquellos pacientes en los que se realizó el cierre posteriormente. El cierre neuroquirúrgico del mielomeningocele dentro de las primeras 24 horas provee una mejor oportunidad para una mejor función del tracto urinario bajo ⁽⁷⁴⁾. El intestino neurogénico se presenta frecuentemente en los pacientes con espina bífida abierta, desarrollando estreñimiento, por la disminución del peristaltismo intestinal, por lo que iniciar con un programa educativo intestinal a la edad de 3 a 5 años con evacuaciones regulares asistidas es una meta de rehabilitación importante ⁽⁶²⁾.

OTROS TRASTORNOS PEDIÁTRICOS

Los pacientes con mielomeningocele, tienen un gasto calórico disminuido, con obesidad en un 20% de los niños en edad escolar, lo que dificulta aún más su movilidad, agregando morbilidad. La estatura baja es común en estos pacientes, afectando al 80% de los pacientes con lesiones superiores a L3 ⁽⁶²⁾. Se ha reportado diferencias en la frecuencia y amplitud de la secreción de hormona de crecimiento, así como otras anomalías neurosecretoras que condicionan pubertad precoz en estos pacientes siendo mayor en mujeres 50% y el 30% en hombres. Se ha encontrado que un aumento en la presión intracraneal perinatal y la disfunción del tallo cerebral son predictores de pubertad precoz tanto en hombres como en mujeres ⁽⁵⁵⁾.

Se estima que del 18 a 40% de los pacientes con mielomeningocele presentan alergia al látex. Esta alergia es más común en aquellos pacientes con historia conocida de alergias o con asma que en pacientes con varias operaciones ⁽⁶²⁾. Los pacientes con mielomeningocele tienen un alto grado de exposición a productos de látex por los varios procedimientos quirúrgicos a los que son sometidos o catéteres urinarios. Esto ha llevado a una incidencia mayor de reacciones alérgicas mediadas por IgE en este grupo de pacientes, pudiendo llegar a presentarse hasta en el 64% de los pacientes ⁽⁵⁷⁾.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Virtualmente todos los niños con mielomeningocele tienen un complejo conjunto de anomalías del rombencéfalo, la malformación de Chiari II, caracterizada por la herniación ascendente/descendente del cerebelo y el desplazamiento del puente y el bulbo. Muchos de los niños con mielomeningocele tienen anomalías en el cuerpo caloso, y disgenesia de una o más estructuras.

Por lo que, los pacientes con mielomeningocele tienen anomalías congénitas primarias que involucran al cerebelo/rombencéfalo, cuerpo caloso, así como efectos secundarios sobre el desarrollo cerebral, involucrando la mecánica de la hidrocefalia ⁽³⁴⁾. Además de la malformación de Chiari II, los pacientes con defecto del tubo neural abierto, la médula espinal rostral al defecto puede presentar varias malformaciones como: hidromielia, siringomielia cervical, diastematomielia parcial o completa en un 20% a 50% de los pacientes ⁽⁵⁾. Los estudios de resonancia magnética en pacientes con mielomeningocele muestran una disminución en el grosor cortical de las regiones occipitales y temporales, con un aumento en el grosor cortical en las regiones frontales, encontrando además polimicrogiria y paquigiria ⁽²⁹⁾. El hallazgo más común en resonancia magnética en pacientes con mielomeningocele es la agenesia total o parcial del cuerpo caloso hasta en un 56%, seguido de polimicrogiria en un 33% ⁽⁴⁾.

Las alteraciones neurocognitivas y del comportamiento son frecuentes en pacientes con diagnóstico de mielomeningocele. El pronóstico varía dependiendo de varios factores como el nivel de la lesión, los volúmenes regional/global del cerebro, anomalías cerebelosas, del cuerpo caloso o del mesencéfalo. Los estudios experimentales en modelos animales e in vitro del perfil de los metabolitos del líquido cefalorraquídeo sugieren una vulnerabilidad neuronal y axonal de los niños con mielomeningocele e hidrocefalia, que puede deberse en parte a la deformación mecánica del cerebro asociada a la hidrocefalia. La tractografía de tensor de difusión permite visualizar y cuantificar la mayoría de las vías del cerebro y permite cuantificar las características microestructurales de cada vía individual y provee de información sobre la organización y el desarrollo de la red de fibras cerebrales. Los pacientes con mielomeningocele presentan una alteración en la mielinización de las fibras, como anomalías intrínsecas axonales, así como en los espacios extra axonales y extracelulares en las vías de asociación que sugieren un desarrollo anormal de la sustancia blanca y una degeneración persistente que aumenta con la edad en estos pacientes ⁽³⁴⁾.

Existe la posibilidad de utilizar un filtro de partículas en la segmentación de imagen ya sea de resonancia magnética o tomografía, permitiendo calcular los volúmenes cerebral y de líquido como medidas diagnósticas. Este filtro podría combinarse con un atlas probabilístico del cerebro entero o para una estructura cerebral específica ⁽³⁹⁾. La hidrocefalia se acompaña de cambios morfológicos cerebrales como adelgazamiento cortical, aumento en el volumen de líquido cefalorraquídeo, pérdida de la mielina periventricular. Rastrear el volumen cerebral podría ser una medida crítica para el manejo de la hidrocefalia, ya que la principal meta del tratamiento es permitir el desarrollo cerebral normal. Es posible que en pacientes pediátricos con hidrocefalia, el volumen cerebral sea más importante para determinar el rendimiento neurocognitivo, que el volumen de líquido solamente ⁽⁴⁰⁾.

El diagnóstico de hidrocefalia se basa en características clínicas, radiológicas y ocasionalmente invasivas intracraneales. Los estudios de imagen son comúnmente utilizados durante la evaluación primaria del paciente con sospecha de hidrocefalia, que incluyen ultrasonido, tomografía y resonancia magnética. La resonancia provee de una resolución superior a las otras modalidades y es de gran utilidad para estudiar la causa de la etiología de la hidrocefalia. El ultrasonido transfontanelar es muy práctico para pacientes prematuros graves o en pacientes con mielomeningocele ⁽⁷⁸⁾.

TRATAMIENTO DEL MIELOMENINGOCELE

Existen varias opciones quirúrgicas desde el cierre quirúrgico intrauterino hasta el cierre quirúrgico posnatal con una mortalidad del 1.3% y un costo que va desde los 60,000 hasta medio millón de dólares por paciente. Solo el 35% de los pacientes requieren colocación de sistema de derivación en la misma hospitalización ⁽⁶⁷⁾. La introducción de las derivaciones de líquido cefalorraquídeo a finales de los 50's altero la historia natural del mielomeningocele, antes de ese tiempo, la sobrevida era una excepción ⁽⁵⁴⁾. Posterior al cierre quirúrgico muchos pacientes requieren de la colocación de un sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo para prevenir un mayor daño cerebral, que se encuentra asociado a un mayor número de complicaciones como disfunción e infección ⁽⁴²⁾. El cierre del mielomeningocele en el recién nacido está basado en el entendimiento de la anatomía de la neurulación y que fue lo que salió mal. Preservar la función neurológica, detectar otras anomalías y la prevención de complicaciones posoperatorias son metas primordiales de este procedimiento.

A menos que el recién nacido este gravemente enfermo, es primordial realizar el cierre del defecto a la brevedad, ya que la demora de este procedimiento aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad. Se ha observado en pacientes cuyo cierre quirúrgico es demorado presentan una mayor tasa de ventriculitis 37% en relación a aquellos con cierre oportuno 7%, así como mayor déficit motor. Los pacientes que no son manejados quirúrgicamente de inicio y no reciben antibióticos presentan una supervivencia del 40 al 60%, mientras que si reciben antibiótico, aún sin cierre quirúrgico, la supervivencia es cercana a aquellos que fueron intervenidos quirúrgicamente dentro de las primeras 24 horas. Es importante realizar el cierre dentro de las primeras 24 horas de vida extrauterina, y en los pacientes graves puede realizarse dentro de las primeras 72 horas sin aumentar el riesgo de complicaciones ⁽⁴³⁾. El 90% de los pacientes con mielomeningocele sobreviven el primer año de vida y el 75% logran llegar a la adultez.

En ocasiones por cuestiones culturales, por falta de personal médico capacitado para manejar un mielomeningocele o por incapacidad para pagar el transporte para recibir atención médica, entre otros factores, los pacientes con mielomeningocele, al momento de que reciben atención médica se encuentran febriles y con el defecto infectado. Ya sea que la infección de la placoda neural se extiende por el líquido cefalorraquídeo en sentido craneal dentro del sistema ventricular puede alterar el tratamiento en términos de administración de antibióticos o tiempo del cierre del mielomeningocele. De tal forma que al analizar el líquido cefalorraquídeo del saco del mielomeningocele es probable encontrar leucocitos elevados, en aquellos pacientes con más de una semana de nacidos sin cierre quirúrgico del mielomeningocele, por lo que se recomienda iniciar de manera empírica con antibióticos, ya que es muy probable que se encuentren infectados ⁽³⁾.

Se ha descrito previamente el hecho que solo uno de cada seis recién nacidos con mielomeningocele presenta signos de aumento en la presión intracraneana al nacimiento y solo uno de cada ocho tiene un perímetro cefálico por arriba del percentil 98. También se observó que la hidrocefalia se vuelve clínicamente evidente posterior al cierre quirúrgico del mielomeningocele en el 65% de los pacientes con un pico entre la segunda y tercera semana posnatal.

La mayoría de los pacientes con mielomeningocele que desarrollan hidrocefalia tienen un perímetro cefálico por debajo del percentil 50, por lo que no tiene ningún valor predictivo para el desarrollo de hidrocefalia. Es posible que una combinación de varios factores obstructivos o una disminución de la absorción del líquido cefalorraquídeo sean responsables de las diferentes características y severidad de la hidrocefalia asociada a mielomeningocele ⁽⁷³⁾. La colocación de sistemas de derivación se asocia a complicaciones significativas con tasas de infección de 3 a 25%, reportándose una mayor tasa de infección cuando se coloca la derivación de 1 a 4 días posterior al cierre ⁽⁴¹⁾.

La colocación de sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo extratecal es una técnica que cada vez utilizada con menor frecuencia probablemente por el cambio de actitud de los neurocirujanos que son reacios a colocar este tipo de sistemas por su mayor índice de complicaciones. Una razón de esto es que al colocar una derivación extratecal a temprana edad, puede llevar a una mayor constricción y aglomeración de las estructuras de la fosa posterior, debido a un sobre crecimiento óseo craneal, que condiciona una mayor estenosis acueductal, cambiando la forma de hidrocefalia comunicante a hidrocefalia obstructiva ⁽⁷³⁾. En la actualidad cerca de 40% de los pacientes sometidos a derivación experimentan algún tipo de complicación dentro del primer año de vida.

Aproximadamente el 80% de los pacientes con mielomeningocele desarrollan hidrocefalia y requieren la colocación de un sistema de derivación, en relación al nivel del mielomeningocele el 97% de los pacientes con el defecto torácico desarrollarán hidrocefalia, el 87% cuando es lumbar y el 68% cuando es sacro. Algunos presentan hidrocefalia desde el nacimiento requiriendo una derivación inmediatamente, pero usualmente desarrollan hidrocefalia debido a una reabsorción de líquido cefalorraquídeo inadecuada días después del cierre del mielomeningocele. Muchos de estos niños tienen dificultad para el aprendizaje y déficit de atención. La patología subyacente puede estar en relación a las malformaciones cerebrales, aunque también puede ser el resultado de infecciones severas relacionadas al sistema de derivación ⁽¹⁷⁾.

La gran mayoría de las complicaciones infecciosas o de disfunción se presentan dentro de los primeros 6 meses. Se estima que el riesgo de presentar una infección del sistema es de 15% por cada revisión infección ⁽¹⁷⁾. Las infecciones relacionadas a la colocación de una derivación, son complicaciones comunes en pacientes con hidrocefalia y mielomeningocele ⁽⁷³⁾. Se ha propuesto que son estas infecciones relacionadas al sistema de derivación, más que la hidrocefalia *per se*, las que condicionan un mayor impacto en la inteligencia de esta población. La necesidad de colocación de múltiples derivaciones también tiene un efecto negativo a largo plazo ⁽¹⁰⁾. Existe evidencia que el coeficiente intelectual de los pacientes con mielomeningocele que no requirieron colocación de derivación de líquido cefalorraquídeo es mayor que sus contrapartes derivados, por lo que existe la conducta de evitar la colocación de sistemas de derivación en esta población cuando es posible ⁽¹⁴⁾. Las derivaciones del líquido cefalorraquídeo tienen numerosas complicaciones, siendo las más notables la falla del sistema de derivación y la infección del sistema. Solo el 10% de los pacientes con mielomeningocele presentan hidrocefalia al nacimiento. En el resto de los pacientes la toma de decisión sobre la colocación de una derivación está basada en el nivel del mielomeningocele, signos clínicos de hipertensión intracraneana como una fontanela tensa o abombada, bradicardia, signo de los ojos en sol poniente, aumento del perímetro cefálico o aumento del tamaño ventricular.

De todos los signos presentes en los pacientes con diagnóstico de hidrocefalia, solo han mostrado ser estadísticamente significativos la proporción del asta fronto-occipital y la fontanela. Por lo que el paciente óptimo para colocación de un sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo es aquel con una fontanela a plena a tensa, aumento en el perímetro cefálico más de 3mm al día y una imagen radiológica de un aumento en el índice ventricular ⁽⁵³⁾. Se han propuesto otros criterios para disminuir la colocación de sistemas de derivación basados en no colocar sistemas de derivación en pacientes con una ventriculomegalia leve a moderada por estudios de imagen, sin datos de hipertensión endocraneana, en pacientes con pseudomeningocele, fístula de líquido cefalorraquídeo o con infección de la placoda neural ⁽⁶³⁾. Se ha postulado que al colocar la derivación ventrículo-peritoneal permite que el líquido cefalorraquídeo de la región lumbar llegue a los ventrículos, facilitando la infección. Por tal motivo, algunos autores recomiendan colocar los sistemas de derivación 3-7 días después del cierre del mielomeningocele. Otros factores que pueden incrementar el riesgo de complicaciones de los sistemas de derivación son el pobre desarrollo del sistema inmune del paciente, pobres condiciones cutáneas, densidad bacteriana alta en la piel y presencia de fístula de líquido cefalorraquídeo ⁽⁵⁶⁾. Muchos investigadores sugieren que el cierre del mielomeningocele dentro de las primeras 24-48 horas reduce el riesgo de infección. De tal forma que se recomienda el cierre del mielomeningocele dentro de las primeras 48 horas y posponer la colocación del sistema de derivación para un segundo tiempo quirúrgico ⁽⁶⁾.

La anatomía ventricular endoscópica en niños con hidrocefalia y mielomeningocele presenta diferentes variantes anatómicas, muchas de ellas podrían ser potencialmente relevantes para la realización y éxito de la tercer ventriculostomía endoscópica. Se ha reportado imposibilidad de reconocer los cuerpos mamilares, presencia de septos, presencia de venas atípicas en el piso del tercer ventrículo, adherencias aracnoideas, una masa intermedia prominente y una cisterna prepontina estrecha por la aglomeración de las estructuras en la fosa posterior. La primera serie grande de pacientes con hidrocefalia tratados tercer ventriculostomía endoscópica reportó una tasa de éxito del 72%. Con una tasa de éxito del 12.5% cuando el procedimiento era efectuado en menores de 6 meses y del 80% cuando eran mayores de 6 meses. Reportó una tasa de éxito del 29% cuando se realizó como procedimiento primario y del 84% cuando lo realizaron posterior a la disfunción del sistema valvular ⁽⁷³⁾.

CIRUGÍA FETAL DEL MIELOMENINGOCELE

La cirugía fetal apareció como un esfuerzo para mejorar el resultado de los pacientes con anomalías del desarrollo específicas tales como, hernia diafragmática congénita, teratoma sacrococcígeo, que por lo general eran fatales, dentro del útero o posterior al nacimiento ⁽³⁰⁾. Un defecto del tubo neural abierto es compatible con un embarazo a término, y un producto con dicho defecto en esta época se espera una esperanza de vida prolongada. Los déficits neurológicos asociados al mielomeningocele pueden separarse en dos grupos: primario y secundario. El déficit neurológico primario es aquel que es consecuencia de la alteración en el desarrollo del tubo neural, con una alteración anatómica a nivel de la placoda. Es muy poco lo que se puede hacer en el periodo postnatal para revertir la anomalía primaria del desarrollo. Se desconoce si el tubo neural que no cerró mantiene la capacidad para desarrollo posterior.

Los pacientes desarrollan un déficit neurológico secundario tal como pérdida de la función motora, parestesias, empeoramiento en el control vesical y anal. La presencia del cono medular a nivel del sitio quirúrgico de la reparación significa que virtualmente todos los pacientes presentan un anclaje medular, al menos en imagen. No está claro la razón de porque algunos pacientes con mielomeningocele y anclaje medular permanecen sin síntomas ⁽³¹⁾. A demás de la lesión motora y sensitiva debajo del nivel de la lesión los niños que nacen con mielomeningocele invariablemente presentan malformación de Chiari II. La destrucción secundaria de los elementos neurales por la exposición al líquido amniótico, trauma directo, presión hidrodinámica o una combinación de estos pueden ocurrir durante la gestación. Donde pueden utilizarse estrategias de ingeniería tisular para cubrir el defecto cutáneo mediante tecnología fetoscópica ⁽⁸²⁾.

Es este daño secundario el que se puede aminorar con la cubierta del defecto durante la vida fetal. Aunque existe la controversia de que tanto afecta esta teoría de doble golpe en el déficit neurológico observado desde un punto de vista práctico y en qué etapa del desarrollo fetal ocurre este daño ⁽⁸³⁾. Al analizar embriones humanos durante el primer trimestre con mielomeningocele se ha observado una médula espinal abierta sin daños, con una citoarquitectura casi normal. Otros estudios en embriones humanos a media gestación presentan diferentes grados de pérdida de tejido neuronal casi de manera exclusiva de la porción dorsal protruida. Con respecto a la lesión traumática, la evidencia sugiere que la exposición prolongada de la médula espinal fetal vulnerable a líquido amniótico, o a sus componentes químicos como el meconio, puede ser en parte responsable de la lesión secundaria observada en pacientes con mielomeningocele. Donde la terapia con células madres tiene potencial terapéutico ⁽²⁵⁾. La presión del líquido cefalorraquídeo dentro del espacio subaracnoideo, se piensa que es el tercer componente del daño adquirido de la médula espinal expuesta.

La acumulación del líquido cefalorraquídeo en la porción ventral del espacio subaracnoideo limitada dorsalmente por la adherencia de las meninges a la piel desplaza los elementos neurales dorsalmente a través del defecto vertebral resultando en el desgarro de las raíces nerviosas así como un ensanchamiento excesivo de la médula espinal. Por otro lado, la denudación endimaria encontrada en los embriones humanos con mielomeningocele desde la 16 semana de gestación precede o incluso activar el desarrollo de la lesión neurológica secundaria ⁽⁸⁵⁾. Cuando hay pérdida de las células endimarias, como en el caso de la denudación endimaria, se pierden células progenitoras y una restauración funcional se vuelve imposible. La denudación endimaria es seguida por invasión de macrófagos, con un aumento en la respuesta inflamatoria, gliosis y fibrosis que empeoran el proceso de neurodesarrollo. Conforme el feto crece dentro del útero, principalmente en el tercer trimestre el líquido amniótico disminuye dejando la pared uterina en proximidad con la médula espinal expuesta, condicionando una abrasión de la medula por la fricción del contacto repetido. Se ha observado en los pacientes con mielocistocele o lipomielomeningocele, en los cuales el tejido neural se encuentra cubierto y protegido por piel, presentan función casi normal de los miembros pélvicos y continencia vesical y anal a pesar de la anomalía en la neurulación, que es casi idéntica a los pacientes con mielomeningocele. En las etapas iniciales del desarrollo embrionario en pacientes con mielomeningocele, los elementos neurales son de características casi normales salvo el hecho de no haber completado la neurulación. Por lo que la exposición intrauterina prolongada de la médula espinal lleva al deterioro progresivo ⁽²²⁾.

La primera cirugía para reparar el mielomeningocele intrauterino se realizó en 1997 por Noel Tulipan, en un feto en etapa tardía de la gestación. La primera cirugía para la reparación del mielomeningocele intrauterino en una etapa temprana del embarazo la realizó N. Scott Adzick. Esta cirugía puede mejorar de manera sustancial la herniación del rombencéfalo y posiblemente mejorar la movilidad posnatal. Existen varias complicaciones de este procedimiento quirúrgico, como parto pretérmino, dehiscencia uterina y riesgo de muerte fetal ⁽⁶⁵⁾. En el 2011, el estudio sobre el manejo del mielomeningocele (MOMS) por sus siglas en inglés, confirmó que la cirugía fetal disminuye la necesidad de colocar derivación de líquido cefalorraquídeo posnatal en aproximadamente un tercio de los pacientes con mielomeningocele ⁽⁸⁴⁾. La proporción de infantes sin evidencia de herniación del rombencéfalo fue significativamente mayor en el grupo de cirugía prenatal la función neurológica se evaluó con escalas mentales y motoras en el desarrollo a los 30 meses mostrando una mejoría significativa en el grupo con cirugía fetal ⁽⁴⁸⁾. El porcentaje de pacientes que lograron deambular a los 30 meses mejoró de 21 a 42%, apoyando la teoría de que la función motora distal mejora con el cierre intrauterino ⁽⁵⁹⁾.

Las pacientes sometidas a cirugía fetal pueden presentar oligohidramnios, separación corioamniótica, desprendimiento de placenta y ruptura prematura de membranas. Los fetos tratados con cirugía fetal nacen de manera prematura con promedio 34.1 semanas a diferencia de los manejados de manera posnatal a las 37.3 semanas. Los manejados con cirugía tienden a presentar síndrome de dificultad respiratoria. Los pacientes manejados con cirugía prenatal realizada antes de las 26 semanas de gestación en comparación con los manejados con cirugía posnatal mostraron un menor riesgo de muerte y menor necesidad de colocación de sistemas de derivación a los 12 meses, así como mejoría en funciones mentales y motoras ⁽²⁾. Además se ha observado que con la cirugía fetal disminuye la herniación rombencefálica encontrando que el 34% de los pacientes manejados con cirugía fetal no mostraron herniación, a diferencia del 4% de los pacientes manejados con cirugía posnatal ⁽¹¹⁾.

A pesar de los resultados encontrados en el MOMS que generaron evidencia a favor de la cirugía fetal, son pocos los centros en el mundo que ofrecen este procedimiento quirúrgico. Solo existen 7 centros en Estados Unidos de América que ofrecen cirugía fetal. En Sudamérica hay un centro en Sao Paulo, Brasil. En Europa Katowice, Polonia y Zúrich, Suiza. Existen tres reservas relevantes con respecto a la cirugía fetal: la cirugía materno-fetal no es una cura, no está libre de riesgos para la madre y el feto, y no existe evidencia de un beneficio duradero a largo plazo aún. Sin embargo, la reparación prenatal se debe de ofrecer a aquellas mujeres que son elegibles para ofrecer a su hijo no nato, la mejor oportunidad que existe en la actualidad ⁽⁴⁶⁾. La reparación fetal del mielomeningocele revierte la herniación de las amígdalas cerebelosas y aumenta el tamaño de la fosa posterior ⁽³²⁾. La cirugía fetal para el cierre del mielomeningocele se puede realizar de dos maneras: abierta y endoscópica. Como en la cirugía fetal abierta, se observaron complicaciones iatrogénicas posteriores al manejo endoscópico fetal, tales como ruptura prematura de membranas, infección amniótica, oligohidramnios, parto pretérmino, hipoplasia pulmonar y muerte fetal. La endoscopia también ha mostrado mejoría en cuanto a la severidad de la malformación de Chiari II y redujo la dependencia de un sistema de derivación, así como preservó la función segmentaria de los miembros pélvicos al proveer de neuroprotección espinal ⁽⁷⁹⁾.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La espina bífida abierta o mielomeningocele es un defecto congénito del sistema nervioso central devastador, para el cual no existe cura. La gran mayoría de los pacientes con mielomeningocele desarrollan hidrocefalia (10% al nacimiento y 80% después del cierre). A pesar de numerosos estudios cuyo objetivo ha sido el de entender la fisiopatología de la ventriculomegalia que acompaña al MMC, este tipo peculiar de hidrocefalia aún permanece en relativa obscuridad. Muchas de las interpretaciones de esta patología están en relación a las anomalías anatómicas que alteran la dinámica del flujo del líquido cefalorraquídeo como la malformación de Chiari II. Estudios recientes sobre la reparación quirúrgica *in utero* del defecto, puede mejorar la función neurológica y reducir la morbilidad de la hidrocefalia y la malformación de Chiari II por la reversión de la herniación de las estructuras de la fosa posterior. Se sabe que si un paciente es intervenido quirúrgicamente posterior a las primeras 72 horas de vida extrauterina, el riesgo de neuroinfección se incrementa.

La presencia de neuroinfección se asocia a un deterioro cognitivo. Así mismo existen estudios que comparan la presencia de complicaciones en los sistemas de derivación ventrículo peritoneal con respecto al tiempo en que estos son colocados, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa. No existen estudios que comparen el tiempo que transcurre entre el nacimiento y el cierre del defecto, con el desarrollo de hidrocefalia. Se ha demostrado por estudios previos que entre mayor sea el tiempo transcurrido entre el nacimiento y el cierre, mayor es el grado de afección en la vejiga neurogénica. Existe la hipótesis de que el cierre temprano (en útero) del mielomeningocele podría potencialmente reducir la severidad de la disfunción neurológica, reducir la incidencia de la malformación de Chiari II y disminuir el riesgo de hidrocefalia.

III. JUSTIFICACIÓN

En el Instituto Nacional de Pediatría, al igual que el resto de las instituciones de salud a nivel mundial, la complicación más común que se presenta en los pacientes con diagnóstico de mielomeningocele es la hidrocefalia, hasta en un 80% de los pacientes posoperados del cierre del defecto. No se conoce cuántos de estos pacientes fueron manejados posterior a las 72 horas de vida extrauterina, tampoco cuántos de ellos presentaron hidrocefalia posterior al cierre quirúrgico del mielomeningocele o ya presentaban hidrocefalia prenatal. Se desconoce si la presencia de neuroinfección fue un factor en el desarrollo de hidrocefalia posterior al cierre, ya que una de las teorías supone una alteración en la absorción del líquido cefalorraquídeo y la infección puede alterar esta absorción. Por tal motivo, este estudio busca definir si el tiempo entre el nacimiento y el cierre quirúrgico del defecto es un factor predictor para el desarrollo de hidrocefalia posterior al cierre, así como si la presencia de neuroinfección previa a la colocación de una derivación es un factor que condiciona o precipita la aparición de hidrocefalia en pacientes con mielomeningocele, ya que muchos de los pacientes manejados en este instituto son referidos de otros estados y llegan en muchos casos posterior a 72 horas de nacidos y en su gran mayoría con datos de neuroinfección, lo que no solamente incrementa el riesgo de complicaciones, sino también, condiciona un menor coeficiente intelectual así como otras secuelas a largo plazo.

Por otro lado, algunos de los pacientes con diagnóstico de mielomeningocele son referidos de otros hospitales de tercer nivel donde se lleva un control prenatal regular. Estos pacientes podrían beneficiarse de un cierre quirúrgico en útero, ya que los pacientes manejados mediante cirugía fetal presentan menor afección de la malformación de Chiari II y menor posibilidad de desarrollar hidrocefalia, mejorando su calidad de vida a largo plazo y disminuyendo el índice de complicaciones y los gastos que conllevan estas. Como sabemos la infección del sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo es una complicación muy frecuente en nuestra institución, y sabemos que esta infección va a condicionar un menor coeficiente intelectual en los pacientes, por lo que esta información es un incentivo para reducir el número de colocación de derivaciones y buscar otras opciones terapéuticas como la tercer ventriculostomía endoscópica o el cierre del mielomeningocele mediante cirugía fetal en conjunto con otros centros hospitalarios.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El tiempo transcurrido entre el nacimiento y el cierre quirúrgico del mielomeningocele está relacionado con el desarrollo de hidrocefalia posterior al cierre quirúrgico del defecto?

IV.1 HIPÓTESIS

El tiempo que transcurre entre el nacimiento y el cierre quirúrgico es un factor predictor de hidrocefalia

IV.2 OBJETIVOS

IV.2.1 Objetivo Principal:

Establecer si el tiempo que transcurre entre el nacimiento y el cierre quirúrgico del mielomeningocele es un factor predictor para el desarrollo de hidrocefalia.

IV.2.2 Objetivos Secundarios:

Determinar si la presencia de neuroinfección antes del cierre quirúrgico es un factor predictor para el desarrollo de hidrocefalia.

Especificar si el nivel del defecto del cierre del tubo neural es un factor predictor para el desarrollo de hidrocefalia.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Previa aprobación del protocolo por la comisión de investigación del Instituto Nacional de Pediatría se realizará la búsqueda y recolección de la información necesaria de los expedientes ubicados en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

V.1- POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Selección de los sujetos a investigar: Se seleccionarán a todos los pacientes con expediente completo en el Instituto Nacional de Pediatría tratados quirúrgicamente del cierre primario y plastia dural con diagnóstico de mielomeningocele.

Población objetivo: Pacientes con diagnóstico de mielomeningocele tratados quirúrgicamente, en el Instituto Nacional de Pediatría.

Población elegible: Pacientes con expediente completo en el Instituto Nacional de Pediatría.

Lugar donde se llevará a cabo: Instituto Nacional de Pediatría (INP) (Centro único)

Período: del 01 de enero de 2010 a 31 de diciembre de 2015.

V.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN:

1. Criterios de Inclusión:

- a) Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.
- b) Pacientes con un diagnóstico de mielomeningocele sin ningún manejo quirúrgico previo al momento del ingreso.
- c) Pacientes que hayan sido sometidos a cierre quirúrgico del mielomeningocele y plastia dural en el Instituto Nacional de Pediatría.

2. Criterios de Exclusión:

- a) Pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente de cierre de mielomeningocele y plastia dural en otras instituciones.
- b) Pacientes con expediente clínico incompleto.

V.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Debido a la naturaleza del estudio el tamaño de la muestra será a conveniencia, tomando todos aquellos expedientes de pacientes con manejo quirúrgico de cierre de mielomeningocele y plastia dural del Instituto Nacional de Pediatría que cumplan los criterios de inclusión del presente estudio.

V.4 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

- **Finalidad:** Descriptivo
- **Control de la asignación:** Observacional.
- **Secuencia temporal:** Transversal.
- **Cronología:** Retrospectivo.

V.5 VARIABLES

Definición de Variables:

Variable Dependiente:

- Hidrocefalia.

Variable Independiente:

- Tiempo entre el nacimiento y cierre del mielomeningocele.
- Prematurez.
- Nivel del mielomeningocele.
- Fístula líquido cefalorraquídeo posterior al cierre primario del mielomeningocele.
- Género.
- Tiempo entre el nacimiento y la colocación de sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo.
- Perímetro cefálico.
- Índice Evans.
- Colpocefalia.
- Neuroinfección.

Variable Dependiente:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Tipo de Variable
Hidrocefalia	Expansión ventricular debida al aumento en la presión intraventricular con aumento en la cantidad intraventricular de líquido cefalorraquídeo ⁽⁵²⁾ .	1. Sí 2. No	Cualitativa

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Tipo de Variable
Tiempo entre el nacimiento y cierre quirúrgico del defecto	Tiempo en días que transcurrió desde el nacimiento hasta el cierre del mielomeningocele.	Días	Cuantitativa
Prematurez	Nacimiento previo a la semana 36 de gestación ⁽⁵²⁾ .	1. Sí 2. No	Cualitativa
Nivel del mielomeningocele	Nivel anatómico en el que se encuentra el mielomeningocele.	1. Cervical 2. Torácico 3. Lumbar	Cuantitativa
Fístula de líquido cefalorraquídeo posterior al cierre del mielomeningocele	Presencia de fístula de líquido cefalorraquídeo a nivel de la herida quirúrgica.	1. Sí 2. No	Cualitativa
Género	Condición orgánica que distingue al hombre y la mujer.	1. Hombre 2. Mujer	Cualitativa
Tiempo entre el nacimiento y la colocación de sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo	Colocación de sistema de derivación del flujo de líquido cefalorraquídeo.	Meses	Cualitativa
Perímetro cefálico	Es la medición de la circunferencia del cráneo al nacimiento.	Centímetros	Cuantitativa
Índice Evans	Se obtiene al dividir la distancia máxima entre ambas astas frontales y la distancia máxima entre ambas tablas internas biparietales, en el mismo corte tomográfico ⁽⁶⁹⁾ .	Porcentaje	Cuantitativa
Colpocefalia	Ventriculomegalia de las astas posteriores ⁽²⁴⁾ .	1. Sí 2. No	Cualitativa
Neuroinfección	Presencia de cualquier microorganismo en líquido cefalorraquídeo que condiciona infección del sistema nervioso central demostrado por cultivo previo a la colocación del sistema de derivación.	1. Sí 2. No	Cualitativa

V.6 PROCEDIMIENTOS

Instrumentos de Evaluación para obtención de variables

Expediente Clínico completo

V.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información se obtendrá de expedientes clínicos y electrónicos y se recabará en una base de datos diseñada ex profeso en el programa SPSS. Se realizará estadística descriptiva para variables continuas mostrando medidas de tendencia central y de dispersión, en las variables categóricas se presentarán proporciones.

V.8 CONSIDERACIONES ETICAS

Se realiza apegado a los principios emanados de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica).

Acorde con el reglamento del Instituto Nacional de pediatría. Se establece que de acuerdo a la naturaleza del estudio (tipo retrospectivo) sin riesgo para el paciente, no requiere de firma de carta de consentimiento informado por parte del mismo ya que sólo se revisaron para el análisis el expediente clínico y los estudios radiológicos ya realizados. Los datos serán obtenidos de los expedientes clínicos, respetando la identidad de los pacientes, los cuales sólo serán identificados por número de expediente.

VI. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2015 se identificaron a 191 pacientes con diagnóstico de espina bífida no especificada hospitalizados en la base de datos del departamento de archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría. De estos solo 46 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para el presente estudio.

Con respecto a la distribución por sexo, el 41.3% (n=19) corresponden a pacientes del sexo femenino, mientras que 58.7% (n=27), corresponden a pacientes del sexo masculino. (Figura1).

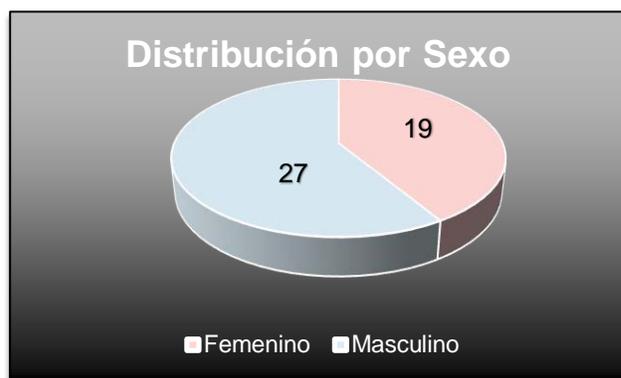
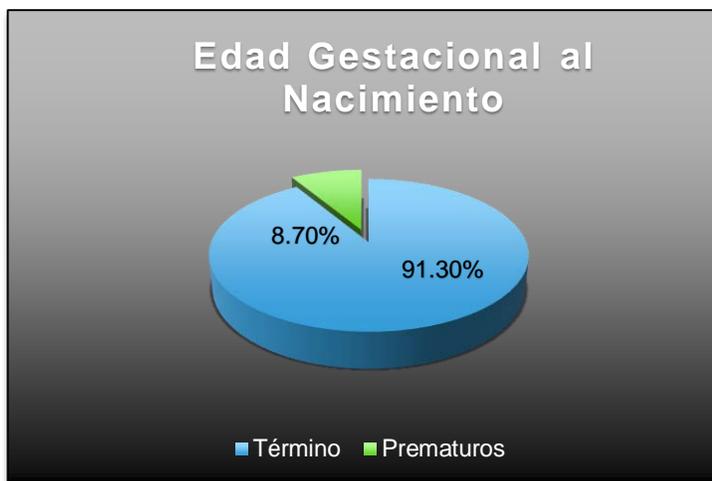


Figura 1. Muestra la distribución por género de los pacientes.

El 91.3 % (n=42) fueron pacientes a término, mientras que el 8.7% (n=4) fueron pacientes prematuros (< 36 SDG). De los cuales 2.2% (n=1) nació de 32 semanas de gestación, 4.4% (n=2) nacieron de 34 semanas de gestación, 2.2% (n=1) nació de 35 semanas de gestación y el 4.4% (n=2) nacieron de 36 semanas de gestación. 8.7% (n=4) nacieron a las 37 semanas de gestación, 28.3% (n=13) nacieron a las 38 semanas de gestación, 21.7% (n=10) nacieron a las 39 semanas de gestación, 19.6% (n=9) nacieron a las 40 semanas de gestación y el 4.4% (n=2) nacieron a las 41 semanas de gestación. (Figura 2).

Figura 2. Muestra a los pacientes a término y prematuros



De los 46 pacientes estudiados 71.7% (n=33) presentaron hidrocefalia, de los cuales 39.4 (n=13) fueron pacientes del sexo femenino y 60.6% (n=20) fueron pacientes masculinos. De estos pacientes 33.3% (n=11) se les colocó sistema de derivación ventrículo peritoneal dentro del primer mes de vida, 48.5% (n=16) se les colocó sistema de derivación ventrículo peritoneal durante el primer mes de vida, 6.1% (n=2) se les colocó sistema de derivación ventrículo peritoneal durante el segundo mes de vida, 6.1% (n=2) se les colocó sistema de derivación ventrículo peritoneal durante el tercer mes de vida. A un paciente se le realizó tercer ventriculostomía endoscópica al año de edad.

Con respecto al desarrollo de hidrocefalia y perímetro cefálico al nacimiento encontramos que el 45.6% (n=21) presentaron un perímetro cefálico menor a 35 cm, de los cuales 66.6% (n=14) desarrollaron hidrocefalia. El 43.5% (n=20) presentaron perímetro cefálico entre 35 y 38 cm al nacimiento, de los cuales el 70% (n=14) desarrollaron hidrocefalia. El 10.9 % (n=5) presentaron un perímetro cefálico mayor de 39 cm y el 100% desarrolló hidrocefalia.

Con respecto al nivel del mielomeningocele, 93.5% (n=43) fueron lumbares, en este grupo se incluyó a los lumbosacros, mientras que el 6.5% (n=3) fueron torácicos. Ninguno de ellos fue cervical. De los pacientes con mielomeningocele dorsal el 66.6% (n=2) presentaron hidrocefalia, mientras que el 72.1% (n=31) de los pacientes con mielomeningocele lumbar presentaron hidrocefalia. Con respecto al nivel del mielomeningocele y la presencia de fístula solo el 17.4% (n=8) presentaron fístula de líquido cefalorraquídeo, de los cuales el 100% fueron lumbares.

La relación entre las patologías con respecto al sexo, encontramos que los pacientes que desarrollaron fístula de líquido cefalorraquídeo posterior al cierre quirúrgico del mielomeningocele, el 50% (n=4) fueron pacientes masculinos y el 50% (n=4) fueron pacientes femeninos. (Figura 3).

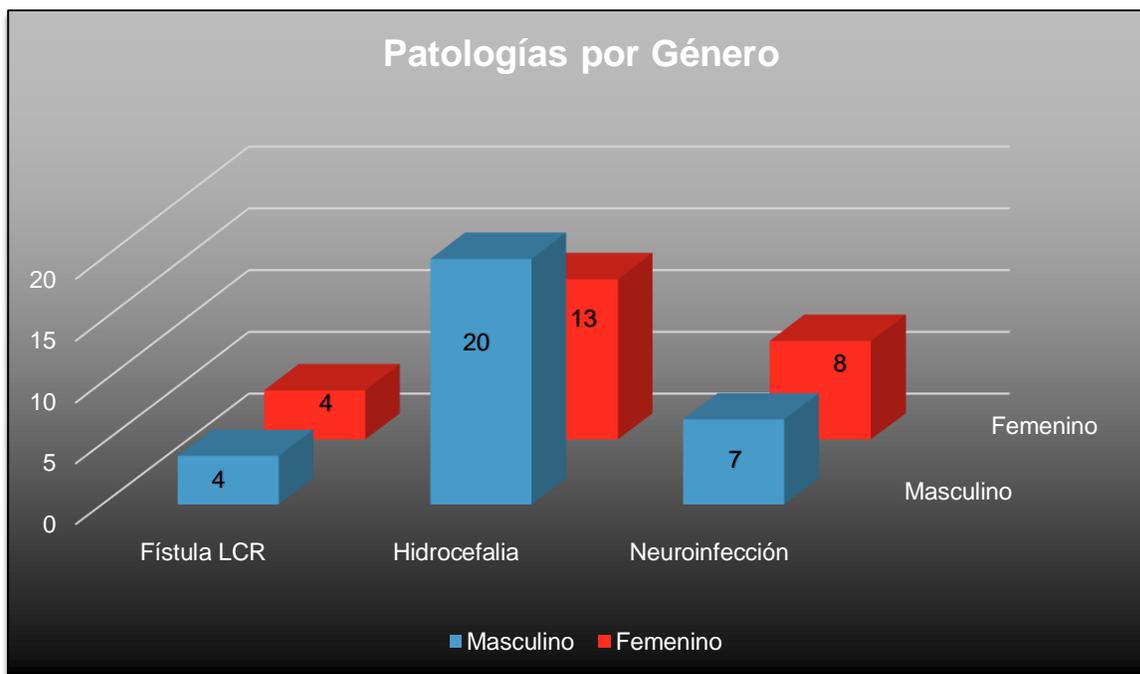


Figura 3. Muestra la relación de las patologías con respecto al sexo.

De los 46 pacientes 10.9% (n=15) desarrollaron neuroinfección, 93.3% (n=14) se encontraron en pacientes con mielomeningocele lumbar y el 6.7% (n=1) se encontró dorsal. De estos pacientes el 53.4% (n=8) fueron pacientes masculinos y el 46.6% (n=7) fueron pacientes femeninos.

De los 46 pacientes estudiados, el 67.4% (n=31) fueron intervenidos quirúrgicamente del cierre del mielomeningocele dentro de las primeras 72 horas de vida extrauterina, de tal forma que 10.9% (n=5) fueron intervenidos quirúrgicamente del cierre del mielomeningocele dentro de las primeras 24 horas de vida extrauterina, de los cuales 40% (n=2) presentaron hidrocefalia y ninguno presento neuroinfección. El 30.4% (n=14) de los pacientes fueron intervenidos del quirúrgicamente del cierre del mielomeningocele entre las primeras 24 y 48 horas de vida extrauterina, de los cuales 85.7% (n=12) presentaron hidrocefalia y 42.8% (n=6) desarrollaron neuroinfección. El 15.2% (n=7) de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente del cierre del mielomeningocele dentro las primeras 48 a 72 horas, de los cuales 85.7% (n=6) desarrollaron hidrocefalia y 28.5% (n=2) presentaron neuroinfección. El 10.9% (n=5) fueron intervenidos quirúrgicamente del cierre del mielomeningocele dentro de las primeras 72 a 96 horas, de los cuales 60% (n=3) desarrollaron hidrocefalia y el 60% (n=3) desarrollaron neuroinfección. El 32.6% (n=15) de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente del cierre del mielomeningocele posterior a las primeras 96 horas, de los cuales 100% (n=15) presentaron hidrocefalia y solo 26.7% (n=4) presentaron neuroinfección. (Tabla 1).

Relación de las patologías con respecto al tiempo transcurrido del nacimiento al cierre quirúrgico del mielomeningocele						
	Hidrocefalia		Fístula LCR		Neuroinfección	
Menos 24 horas	2	40%	0	0%	0	0%
24 a 48 horas	12	85.7%	4	50%	6	42.8%
48 a 72 horas	6	85.7%	2	25%	2	28.5%
72 a 96 horas	3	60%	0	0%	3	60%
Más de 96 horas	15	100%	2	25%	4	26.7%

Tabla 1. Muestra la relación de las patologías asociadas al mielomeningocele, con respecto al tiempo transcurrido entre el nacimiento y el cierre quirúrgico del mielomeningocele.

Con respecto a la colpocefalia, solo se pudo tener acceso a 32 estudios de imagen, siendo tomografías o ultrasonidos transfontanelares, de los cuales el 50% (n=16) presentaron colpocefalia, siendo el 75% (n=12) pacientes masculinos y 25% (n=4) pacientes femeninos.

De los 46 pacientes estudiados, solo se pudo tener acceso a 15 estudios tomográficos previos a la derivación ventrículo-peritoneal, debido a que en la mayoría de los casos se hizo el diagnóstico de hidrocefalia con ultrasonido transfontanelar. De tal forma que el 13.3% (n=2) presentaron un índice de Evans menor a 30%. El 33.3% (n=5) presentaron un índice de Evans entre 31 a 35%. El 13.3% (n=2) presentaron un índice de Evans entre 36 a 40%, y el 40 % (n=6) presentaron un índice de Evans mayor a 41%.

Con respecto a la neuroinfección, se presentó en el 32.6% (n=15) de los pacientes posterior al cierre quirúrgico del mielomeningocele, de los cuales el 26.6% (n=4) correspondieron a infecciones por *S. epidermidis*, 13.3% (n=2) correspondió a *S. aureus*, 6.6% (n=1) correspondió a *E. faecalis*, 13.3% (n=2) correspondieron a *E. faecium*, 13.3% (n=2) correspondieron a *P. aeruginosa*, 13.3% (n=2) correspondieron a *E. coli*, el 6.6% (n=1) correspondió a *E. cloacae* y el 6.6% (n=1) correspondió a *P. agglomerans*. (Tabla 2).

Relación de neuroinfección por género				
Microorganismo	Masculino		Femenino	
S. epidermidis	3	75%	1	25%
S. aureus	1	50%	1	50%
E. faecalis	0	0%	1	100%
E. faecium	1	50%	1	50%
P. aeruginosa	2	100%	0	0%
E. coli	0	0%	2	100%
E. cloacae	0	0%	1	100%
P. agglomerans	0	0%	1	100%

Tabla 2. Muestra la relación entre los microorganismos causantes de la neuroinfección con respecto al género de los pacientes.

De los 15 pacientes que presentaron neuroinfección, el 40% (n=6), fueron intervenidos quirúrgicamente dentro de las 24 a 48 horas de vida extrauterina, siendo las siguientes bacterias las causantes de la neuroinfección: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *E. cloacae* con un paciente cada una. El 20% (n=3), fueron intervenidos quirúrgicamente dentro de las 48 a 72 horas de vida extrauterina, siendo las siguientes bacterias las causantes de neuroinfección: *E. faecium*, *E. coli* y *P. agglomerans* con un paciente cada una. El 13.3% (n=2), fueron intervenidos quirúrgicamente dentro de las 72 a 96 horas de vida extrauterina, siendo las siguientes bacterias las causantes de neuroinfección: *S. epidermidis* y *S. aureus* con un paciente cada una. El 26.7% (n=4), fueron intervenidos quirúrgicamente posterior a las 96 horas de vida extrauterina, siendo las siguientes bacterias las causantes de neuroinfección: *S. epidermidis* en dos pacientes, *E. faecalis* y *P. aeruginosa* con un paciente cada una. (Tabla 3).

Relación entre los microorganismos con el cierre quirúrgico					
Microorganismo	< 24 Hrs	24 a 48 Hrs	48 a 72 Hrs	72 a 96 Hrs	> 96 Hrs
S. epidermidis	0	1	0	1	2
S. aureus	0	1	0	1	0
E. faecalis	0	0	0	0	1
E. faecium	0	1	1	0	0
P. aeruginosa	0	1	0	0	1
E. coli	0	1	1	0	0
E. cloacae	0	1	0	0	0
P. agglomerans	0	0	1	0	0

Tabla 3. Muestra la relación entre las bacterias con las horas de vida al cierre quirúrgico.

VII. DISCUSIÓN

La incidencia en México del mielomenigocele es de 1.2 por cada 1000 nacidos vivos ⁽⁴⁵⁾, discretamente mayor que la reportada en la literatura norteamericana de 1 por cada 1000 nacidos vivos ⁽⁸⁴⁾. Aunque en los países industrializados la incidencia ha disminuido por varias razones, en México sigue siendo una patología relativamente común. En el Instituto Nacional de Pediatría se trataron quirúrgicamente 10 pacientes con diagnóstico de mielomenigocele tan solo en el 2015.

La incidencia de hidrocefalia asociada al mielomenigocele es muy alta, siendo de hasta el 90% en algunas series, en este estudio encontramos el 71.7% desarrollaron hidrocefalia. Observando el 100% de los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente después de las 96 horas de vida extrauterina de cierre del mielomenigocele desarrollaron hidrocefalia, así como el 85.7% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente entre las 24 a 48 horas y 48 a 72 horas. Observando que solo el 60% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente entre las 72 y 96 horas de vida extrauterina desarrollaron hidrocefalia. El menor número de casos con hidrocefalia posterior al cierre quirúrgico del mielomenigocele fue en aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente dentro las primeras 24 horas de vida extrauterina, presentándose solo en el 40%. No existen en la literatura estudios que comparen la relación entre el tiempo que transcurre entre el nacimiento y el cierre quirúrgico del mielomenigocele con respecto al desarrollo de hidrocefalia. Sabemos que el cierre del mielomenigocele dentro de las primeras 24 horas de vida extrauterina tiene un impacto significativo en el pronóstico funcional vesical ⁽⁷⁴⁾. En comparación con lo observado en este estudio, los pacientes intervenidos quirúrgicamente del cierre del mielomenigocele presentaron una menor incidencia de hidrocefalia.

En 1990, Heffez propuso la teoría del doble golpe, donde el primer evento se da al quedar expuesto el tejido neural, causando un desarrollo deficiente de la médula espinal (mielodisplasia) y el segundo evento, determinado por la erosión y necrosis de la región expuesta con daño progresivo de acuerdo con el avance en la edad gestacional, por fricción de la placoda con la pared uterina y la toxicidad química del líquido amniótico ⁽⁸⁴⁾. Observando en este estudio que solo el 50% de los prematuros (menores a 36 semanas de gestación) desarrollaron hidrocefalia, en cambio el 73.8% de los pacientes a término desarrollaron hidrocefalia, por lo que existe la posibilidad de que esta teoría de doble golpe explique uno de los mecanismos responsables del desarrollo de hidrocefalia en estos pacientes.

En la literatura se ha reportado que hasta el 80% de los pacientes con mielomenigocele requieren de colocación de sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo ⁽¹⁴⁾, mientras que en nuestro estudio solo el 69.5% requirió sistema de derivación y el 2.1% se manejó con tercer ventriculostomía endoscópica. Al 48.5% se les colocó el sistema de derivación durante el primer mes de vida, seguido del 33.3%, a los cuales se les colocó el sistema de derivación durante el primer mes de vida.

En relación a la neuroinfección, observamos que los pacientes intervenidos quirúrgicamente del cierre del mielomenigocele dentro de las primeras 24 horas de vida extrauterina, ninguno presentó neuroinfección. Sin embargo, los pacientes intervenidos quirúrgicamente del cierre de mielomenigocele durante las primeras 24 a 48 horas y 48 a 72 horas de vida extrauterina una mayor incidencia de neuroinfección del 85.7% y el 100% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente posterior a las 96 horas de vida extrauterina presentaron neuroinfección.

Con respecto a las bacterias responsables de la neuroinfección, encontramos que el *S. epidermidis* fue el responsable del 26.6% de los casos de neuroinfección, 50% de los casos se presentaron en los pacientes intervenidos quirúrgicamente después de las primeras 96 horas, lo que probablemente está en relación a la contaminación de la placoda por la flora normal de la piel por el mayor tiempo de exposición de la placoda antes del cierre quirúrgico. Por otro lado, *E. coli* y *E. faecium* fueron los responsables de la neuroinfección dentro de las primeras 72 horas, probablemente por contaminación de la placoda por heces fecales.

VIII. CONCLUSIONES

1. Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de cierre del mielomeningocele dentro de las primeras 24 horas de vida extrauterina tienen un mejor pronóstico funcional vesical, aunque desconocemos su efecto en otras condiciones asociadas al mielomeningocele.
2. Los pacientes intervenidos quirúrgicamente de cierre del mielomeningocele dentro de las primeras 24 horas, no presentaron neuroinfección y presentaron menor incidencia de hidrocefalia.
3. Los pacientes prematuros presentaron mejor incidencia de hidrocefalia, lo que apoya la teoría del doble golpe de Heffez, por lo que el cierre *in utero* del mielomeningocele podría ser la mejor opción terapéutica de esta patología, siendo debatible, por los riesgos que esta opción representa para el binomio.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Adzick N.S. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med.* (2010); 15(1): 9-14.
2. Adzick N.S., Thom E.A., Spong C.Y., Brock III J.W., 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. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *N Engl J Med.* (2011); 364(11): 993-1004.
3. Albright A.L., Ferson S.S., Okechi H. Cerebrospinal fluid white blood cell counts in infants with myelomeningoceles. *J Neurosurg Pediatrics.* (2014); 13:189-191.
4. Alexiou G.A., Zarifi M.K., Georgoulis G., Mpouza E., Prodromou C., Moutafi A., Anagnostakpou M., Sfakianos G., Prodromou N. Cerebral abnormalities in infants with myelomeningocele. *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* (2011); 45(1): 18-23.
5. Armstrong D., Halliday W., Hawkins C., Takashima S. Spinal dysraphisms. En *Pediatric Neuropathology - A Text Atlas*, 1ª ed. Editado por: Armstrong D., Halliday W., Hawkins C., Takashima S R.A. Tokio: Springer. cap. 2.4, pp. 20-22. 2007.
6. Arslan M., Esegolu M., Gugu B.O., Demir I., Kozan A., Gokalp A., Sosuncu E., Kiyimaz N. Comparison of Simultaneous Shunting to Delayed Shunting in Infants with Myelomeningocele in Terms of Shunt Infection Rate. *Turkish Neurosurgery.* (2011); 21(3): 397-402.
7. Barrionuevo-Gallo B., Montero-Elena J.M. Mielomeningocele y síndrome de médula anclada. En: *Neurocirugía Pediátrica*, 1ª ed. Editado por Villarejo F., Martínez-Lage J.F. Madrid: Ediciones Ergon S.A. pp. 139-157. 2001.
8. Barry S. Quality of Life and Myelomeningocele: An Ethical and Evidence-Based Analysis of the Groningen Protocol. *Pediatr Neurosurg.* (2010); 46:409-414.
9. Bassuk A.G., Muthuswamy L.B., Boland R., Smith T.L., Hulstrand A.M., Northrup H., Hakeman M., Dierdoff J.M., Yung C.K., Long A., Brouillette R.B., Au K.S., Gurnett C., Houston D.W., Cornell R.A., Manak J.R. Copy number variation analysis implicates the cell polarity gene glypican 5 as a human spina bifida candidate gene. *Human Molecular Genetics.* (2013); 22(6):1097-1111.
10. Bellin M.H., Dicianno B.E., Levey E., Dosa N., Roux G., Marben K. Zabel T.A. Interrelationships of sex, level of lesion, and transition outcomes among young adults with myelomeningocele. *Developmental Medicine & Child Neurology.* (2011); 53:647-652.
11. Bennett K.A., Carroll M.A., Shannon C.N., Braun S.A., Dabrowiak M.E., Crum A.K., Paschall R.L., Kavanaugh-McHugh A.L., Wellons J.C., Tulipan N.B. Reducing perinatal complications and preterm delivery for patients undergoing in utero closure of fetal myelomeningocele: further modifications to the multidisciplinary surgical technique. *J Neurosurg Pediatrics.* (2014); 14:108-114.
12. Blasi I., Ferrari A., Comitini G. Vinci V., Abrate M., La Sala G.B. Myelomeningocele and pregnancy: a case report and review of the literature. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* (2012); 25(7): 1176-1178.

13. Chakraborty A., Drake J.M., Warf B.C., Methods for Cerebrospinal Fluid Diversion in Pediatric Hydrocephalus: From Shunt to Scope. En: Schmidek & Sweet Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results, 6^a ed. Editado por: Quiñones-Hinojosa A. Philadelphia: Elsevier-Saunders. cap. 54, pp. 631-653. 2012.
14. Chakraborty A., Crimmins D., Hayward R., Thompson D. Toward reducing shunt placement rates in patients with myelomeningocele. *J. Neurosurg Pediatrics*. (2008); 1:361-365.
15. Chao T.T., Dashe J.S., Adams R.C., Keefover-Hicks A., McIntire D.D., Twickler D.M. Fetal Spine Findings on MRI and Associated Outcomes in Children With Open Neural Tube Defects. *AJR*. (2011); 197: W956-W961.
16. Chowanadisai M., de la Rosa Pérez D.L., Weitzenkamp D.A., Wilcox D.T., Clayton G.H., Wilson P.E. The role of ethnicity and culture on functional status in children with Spina Bifida. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. (2013); 6:205-215.
17. Clemmensen D., Rasmussen M.M., Mosdal C. A retrospective study of infections after primary VP shunt placement in newborn with myelomeningocele without prophylactic antibiotics. *Childs Nerv Syst*. (2010); 26:1517-1521.
18. Copp A.J., Greene N.D.E. Neural tube defects – disorders of neurulation and related embryogenic processes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. (2013); 2(2): 213-227.
19. Coop A.J., Stanier P., Greene N.D.E. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions and controversies. *Lancet Neurol*. (2013); 12:799-810.
20. Cormier C.M., Au K.S., Northrup H. A 10 bp Deletion Polymorphism and 2 New Variations in the Glut I Gene Associated With Meningomyelocele. *Reproductive Sciences*. (2011); 18(5): 463-468.
21. Crone K.R., Ling B. Review of Current Neurosurgical Issues. En: Neural Tube Defects, 1^a ed. Editado por Oppenheimer S.G. New York: Informa Healthcare USA, Inc. cap. 9. pp 137-149. 2007.
22. Danzer E., Adzick N.S. Fetal Surgery for Myelomeningocele: Patient Selection, Perioperative Management and Outcomes. *Fetal Diagn Ther*. (2011); 30:163-173.
23. De Marco P., Merello E., Mascelli S. Capra V. Current perspectives on the genetic causes of neural tube defects. *Neurogenetics*. (2006); 7:201-221.
24. De Wit O.A., den Dunnen W.F.A., Sollie K.M., Muñoz R.I., Meiners L.C., Brouwer O.F., Rodríguez E.M., Sival D.A. Pathogenesis of cerebral malformations in humans fetuses with meningomyelocele. *Cerebrospinal Fluid Research*. (2008); 5(4): 1-9.
25. Dhulakhandi D.B., Rohilla S., Rattan K.N. Neural tube Defects: Review of Experimental Evidence on Stem Cell Therapy and Newer Treatment Options. *Fetal Diagn Ther*. (2010); 28:72-78.
26. Dias M.S. Neurosurgical causes of scoliosis in patients with myelomeningocele: an evidence-based literature review. *J Neurosurg Pediatrics*. (2005); 103:24-35.
27. Dias M.S., Boulos-Rizk E. Myelomeningocele. En: Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery, 3^a ed. Editado por Albright A.L., Pollack I.F., Andelson P.D. New York: Thieme Medical Publishers, Inc. cap. 24. pp. 294-307. 2015.

28. Elgamal E.A. Natural history of hydrocephalus in children with spinal open neural tube defect. *Surg Neurol Int.* (2012); 3: 112.
29. Encinas J.L., García-Cabezas M.A., Barkovich J., Fontecha C.G., Peiró J.L., Soto G.M.C., Borrell V., Reiro I., López-Santamaría M., Tovar J.A., Farmer D.L. Maldevelopment of the cerebral cortex in the surgically induced model of myelomeningocele: implications for fetal neurosurgery. *Journal of Pediatric Surgery.* (2011); 46:713-722.
30. Gupta N. Open Fetal Surgery for Myelomeningocele. En: Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery, 3^a ed. Editado por Albright A.L., Pollack I.F., Andelson P.D. New York: Thieme Medical Publishers, Inc. cap. 22. pp. 278-285. 2015.
31. Gupta N., Thomale U.W. Myelomeningocele. En: Controversies in Pediatric Neurosurgery, 1^a ed. Editado por Jallo G.I., Kothbauer K.F, Pradilla G. New York: Thieme Medical Publishers, Inc. cap. 16. pp. 193-203. 2010.
32. Grant R.A., Heuer G.G., Carrión G.M., Adzick N.S., Schwartz E.S., Stein S.C. Storm P.B., Sutton L.N. Morphometric analysis of posterior fossa after in utero myelomeningocele repair. *J Neurosurg Pediatrics.* (2011); 7:362-368.
33. Hankinson T.C., Anderson R.C.E., Feldstein N.A., Myelomeningocele and myelocystocele. En: Youman's Neurological Surgery, 6^a ed. Editado por H.R. Winn. Philadelphia: Elsevier-Saunders. vol. 2, cap. 214, pp. 2199-2210. 2011.
34. Hasan K.M., Eluvathingal T. J., Kramer L.A., Ewing-Cobbs L., Dennis M., Fletcher J.M. White Matter Microstructural Abnormalities in Children With Spina bifida Myelomeningocele and Hydrocephalus: A Diffusion Tensor Tractography Study of the Association Pathways. *J Magn Reson Imaging.* (2008); 27:700-709.
35. Juriloff D.M., Harris M.J. A Consideration of the Evidence That Genetic Defects in Planar Cell Polarity Contribute to the Etiology of Human Neural Tube Defects. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology.* (2012); 94:824-840.
36. Karabagli P., Gurcan T., Celik Z.E., Karabagli H. Myelomeningocele and Meningoceles: A Clinicopathologic Study of 43 Cases. *J Neurol Sci.* (2014); 31(2):335-345.
37. Kase B.A., Northrup H., Morrison A.C., Davidson C.M., Goiffon A.M., Fletcher J.M., Ostermaier K.K., Tyerman G.H., Au K.S. Association of Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) and Manganese Superoxide Dismutase (SOD2) Genes with Non-syndromic Myelomeningocele. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* (2012); 94(10):762-769.
38. Liu J., Yang G.Z., Zhou J.L., Cao S.P., Chau D.H.W., Kung H., Lin M.C., Prevalence of neural tube defects in economically and socially deprived area of China. *Childs Nerv Syst.* (2007); 23: 1119-1124.
39. Mandell J.G., Langelaan J.W., Webb A.G., Schiff S.J. Volumetric brain analysis in neurosurgery: Part 1. Particle filter segmentation of the brain and cerebrospinal fluid growth dynamics from MRI and CT images. (2015); 15:113-124.
40. Mandell J.G., Kulkarni A.V., Warf B.C., Schiff S.J. Volumetric brain analysis in neurosurgery: Part 2. Brain and CSF volumes discriminate neurocognitive outcomes in hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr.* (2015); 15:125-132.
41. Margaron F.C., Poenaru D., Bransford R., Albright A.L. Timing of ventriculoperitoneal shunt insertion following spina bifida closure in Kenya. *Childs Nerv Syst.* (2010); 26:1523-1528.

42. Mayer S., Weisser M., Till H., Gräfe G., Geyer C. Congenital myelomeningocele – do we have to change our management?. *Cerebrospinal Fluid Research*. (2010); 7(17): 1-7.
43. McLone D.G. Closure of Myelomeningocele. En: Neurosurgical Operative Atlas. Pediatric Neurosurgery, 2ª ed. Editado por Goodrich J.T. New York: Thieme Medical Publishers, Inc. cap. 15. pp. 96-103. 2008.
44. McClugage S.G., Watanabe K., Shoja M.M. Loukas M., Tubbs R.S., Oakes W.J. The history of the surgical repair of spina bifida. *Childs Nerv Syst*. (2012); 28:1693-1700.
45. Medina-Salas A., Coutiño-León B., Alvarado-Jiménez G., Ramírez-Ramírez J. Epidemiología del mielomeningocele en niños menores de un año de edad en el Instituto Nacional de Pediatría. *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación*. (2001): 13(2): 50-54.
46. Meuli M., Moehrlen U. Fetal surgery for myelomeningocele is effective: a critical look at the whys. *Pediatr Surg Int*. (2014); 30:689-697.
47. Mitchell J.B, Pang D. Surgical Management of Spinal Dysraphism. En: Schmidek & Sweet Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results, 6ª ed. Editado por: Quiñones-Hinojosa A. Philadelphia: Elsevier-Saunders. cap. 60, pp. 707-734. 2012.
48. Morota N., Ihara S. Postnatal ascent of the cerebellar tonsils in Chiari malformation Type II following surgical repair of myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatrics*. (2008); 2:188-193.
49. Müslüman A.M., Karşıdağ S., Sucu D. Ö., Akçal A., Yilmaz A., Şirinoğlu D., Aydın Y. Clinical outcomes of myelomeningocele defect closure over 10 years. *Journal of Clinical Neuroscience*. (2012); 19:984-990.
50. Oppenheimer S.G. History of Spina Bifida. En: Neural Tube Defects, 1ª ed. Editado por Oppenheimer S.G. New York: Informa Healthcare USA, Inc. cap. 9. pp 01-08. 2007.
51. Pardo R., Suazo J., Castillo S., Vargas M., Zalavari A., Santos J.L., Blanco R., Rotter K., Solar M., Tapia E. Estudio de asociación de base familiar entre polimorfismos de MTHFR y mielomeningocele en Chile. *Rev Med Chile*. (2014); 142:587-592.
52. Persson E.K., Anderson S., Wiklund L.S., Uvebrant P. Hydrocephalus in children born in 1999-2002: epidemiology, outcome and ophthalmological findings. *Childs Nerv Syst*. (2007); 23: 1111-1118.
53. Phillips B.C., Gelsomino M., Pownall A.L., Ocal E., Spencer H.J., O'Brien M.S., Albert G.W. Predictors of the need for cerebrospinal fluid diversion in patients with myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatrics*. (2014); 14:167-172.
54. Piatt Jr J.H. Treatment of myelomeningocele: a review of outcomes continuing neurosurgical considerations among adults. *J Neurosurg Pediatrics*. (2010); 6:515-525.
55. Proos L.A., Tuvemo T., Ahlsten G., Gustafson J., Dahl M. Increased perinatal intracranial pressure and brainstem dysfunction predict early puberty in boys with myelomeningocele. *Acta Pædiatrica*. (2011); 100:1368-1372.
56. Radmanesh F., Nejat F., Khashab M.E., Ghodsi S.M., Ardebili H.E. Shunt complications in children with myelomeningocele: effect of timing of shunt placement. *J Neurosurg Pediatrics*. (2009); 3:516-520.

57. Rendeli C., Nucera E., Ausili E., Tabacco F., Roncallo C., Pollastrini E. Scorzoni M., Schiavino D., Caldarelli M., Pietrini D., Patriarca G. Latex sensitisation and allergy in children with mielomeningocele. *Childs Nerv Syst.* (2006); 22:28-32.
58. Rose N.C., Mennuti M.T. Maternal Serum Screening for Neural Tube Defects and Fetal Chromosome Abnormalities. *West J Med.* (1993); 159: 312-317.
59. Saadai P., Farmer D.L. Clinics in Perinatology: Fetal Surgery for Myelomeningocele. *Clin Perinatol.* (2012); 39(2): 279-288.
60. Safi J., Joyeux L., Chalouhi G.E. Periconceptional Folate Deficiency and Implications in Neural Tube Defects. *Journal of Pregnancy.* (2012); August:1-9.
61. Salih M.A., Murshid W.R., Seidahmed M.Z. Classification, clinical features and genetics of neural tube defects. *Saudi Med J.* (2014); 35(1): s5-s14.
62. Sandler A.D. Children with Spina Bifida: Key Clinical Issues. *Pediatr Clin N Am.* (2010); 57:879-892.
63. Sankhla S. Khan G.M. Reducing CSF shunt placement in patients with spinal myelomeningocele. *J Pediatr Neurosci.* (2009); 4(1):2-9.
64. Sarici D., Akin M.A., Kurtoglu S., Akin L., Tucer B., Yikilmaz A., Gokuglu A. Iodine deficiency: a probable cause of neural tube defects. *Childs Nerv Syst.* (2013); 29:1027-1030.
65. Scully S. M., Mallon M., Kerr J.C., Ludzia-deAngelis A. Fetal Myelomeningocele Repair: A New Standard of Care. *AORN Journal.* (2012); 96(2):176-192.
66. Shimoji K., Kimura T., Kondo A., Tange Y., Miyajima M., Arai H. Genetic studies of myelomeningocele. *Childs Nerv Syst.* (2013); 29:1417-1425.
67. Sin A.H., Rashidi M., Caldito G., Surgical treatment of myelomenigocele: year 2000 hospitalization, outcome, and cost analysis in the US. *Childs Nerv Syst.* (2007); 23: 1125-1127.
68. Sival D.A., Guerra M., den Dunnen W.F.A., Bátiz L.F., Alvial G., Castañeyra-Perdomo A., Rodríguez E:M. Neuroependymal Denudation is in progresss in Full-term Human Foetal Spina Bifida Aperta. *Brain Pathology.* (2011); 21:163-179.
69. Sotelo J., Izurieta M., Arriada N. Treatment of hydrocephalus in adults by placement of an open ventricular shunt. *J Neurosurg.* (2001); 94:873-879.
70. Spellicy C.J., Northrup H., Fletcher J.M., Cirino P.T., Dennis M., Morrison A.C., Martínez C.A., Au K.S. Folate Metabolism Gene 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase (*MTHFR*) Is Associated with ADHD in Myelomeningocele Patients. *PLoS ONE.* (2012); 7(12):e51330.
71. Strait T.A Tethered Cord Syndrome Secondary to Previous Repair of a Myelomeningocele. En: Neurosurgical Operative Atlas. Pediatric Neurosurgery, 2^a ed. Editado por Goodrich J.T. New York: Thieme Medical Publishers, Inc. cap. 19. pp. 129-135. 2008.
72. Sweeney K.J., Caird J., Taufiq Satar M., Allcutt D., Crimmins D. Spinal level of myelomeningocele lesion as a contributing factor in posterior fossa volume, intracranial cerebellar volume, and cerebellar ectopia. *J Neurosurg Pediatrics.* (2013); 11:154-159.

73. Tamburrini G., Frassanito P., Iakovaki K., Pignotti F., Rendeli C., Murolo D., Di Rocco C. Myelomeningocele: the management of the associated hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* (2013); 29:1569-1579.
74. Tarcan t., ÖnoI F.F., İlKer Y., Alpay H., Şimşək F., Özek M. The Timing of Primary Neurosurgical Repair Significantly Affects Neurogenic Bladder Prognosis in Children With Myelomeningocele. *J Urol.* (2006); 176:1161-1165.
75. Treble A., Juranek J., Stuebing K.K., Dennis M., Fletcher J.M. Functional Significance of Atypical cortical Organization in Spina Bifida Myelomeningocele: Relations of Cortical Thickness and Gyrfication with IQ and Fine Motor Dexterity. *Cerebral Cortex.* (2013); 23:2357-2369.
76. Treble-Barna A., Kulesz P.A., Dennis M., Fletcher J.M. Covert Orienting in Three Etiologies of Congenital Hydrocephalus: The Effect of Midbrain and Posterior Fossa Dymorphology. *Journal of the International Neuropsychological Society.* (2014); 20:268-277.
77. Valdés-Hernández J., Canún-Serrano S., Reyes-Pablo A.E., Navarrete-Hernández E. Mortalidad por defectos en el cierre del tubo neural en menores de 5 años de edad en México de 1998 a 2006. *Salud pública de México.* (2010); 52(4):341-349.
78. Venkataramana N.K., Mukundan C.R. Evaluation of functional outcomes in congenital hydrocephalus. *J Pediatr Neurosci.* (2011); 6(1): 4-12.
79. Verbeek R.J., Heep A., Maurtis N.M., Cremer R., Hoving E.W., Brouwer O., Van Der Hoeven J.H., Sival D. Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Developmental Medicine & Child Neurology.* (2012); 54:15-22.
80. Volpe J.J. Neural Tube Formation and Prosencephalic Development. En: *Neurology of the Newborn*, 5a ed. Editado por Volpe J.J. Philadelphia: Elsevier-Saunders. cap. 1, pp. 03-50. 2011.
81. Warf B.C. Hydrocephalus associated with neural tube defects: characteristics, management, and outcome in sub-Saharan Africa. *Childs Nerv Syst.* (2011); 1589-1594.
82. Watanabe M., Kim A.G., Flake A.W. Tissue Engineering strategies for Fetal Myelomeningocele Repair in Animal Models. *Fetal Diagn Ther.* (2015); 37:197-205.
83. Williams H. Questioning the rationale and conduct of the management of mielomeningocele study. *Medical Hypotheses.* (2011); 77:101-105.
84. Zambelli H., Carelli E., Honorato D., Marba S., Coelho G., Carnevalle A., Iscaife A., da Silva E., Barini R., Sbragia L. Assessment of neurosurgical outcome in children prenatally diagnosed with myelomeningocele and development of a protocol for fetal surgery to prevent hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* (2007); 23: 421-425.
85. Zappaterra M.W., Lehtinen M.K. The cerebrospinal fluid: regulator of neurogenesis, behavior and beyond. *Cell Mol Life Sci.* (2012); 69(17): .doi:10.1007/s00018-012-0957-x

X. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	PERIODO		
	Septiembre - Octubre 2015	Noviembre - Diciembre 2015	Enero - Febrero 2016
Elaboración de protocolo y aprobación*	X		
Recolección de datos	X		
Análisis de los datos		X	
Realización del trabajo final		X	
Elaboración y envío de informes a la comisión de investigación		X	

*** Todas las fechas de este cronograma serán modificables a partir de la aprobación del protocolo por el comité de investigación.**