



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Reparación fetoscópica del mielomeningocele en el feto ovino

AUTOR:

JUAN JOSÉ SEVILLA TIRADO

ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y
TRAUMATOLOGÍA.

DIRECCIÓN:

PROF. ANTONIO NAVARRO QUILIS

CATEDRÁTICO EMÉRITO DE CIRUGÍA
ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA DE LA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA.

DR. CÉSAR GALO GARCÍA FONTECHA

ADJUNTO DE LA UNIDAD DE ORTOPEDIA INFANTIL
DEL HOSPITAL VALL D'HEBRON DE BARCELONA.

MIEMBRO DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DE
MEDICINA FETAL Y MALFORMACIONES
CONGÉNITAS DEL HOSPITAL VALL D'HEBRON DE
BARCELONA.

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona

DEPARTAMENT DE CIRURGIA
FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Antonio Navarro Quilis por haber codirigido este trabajo de investigación y por poder disfrutar durante estos años de la amplitud de sus conocimientos ortopédicos.

Al Dr. César Galo García Fontecha, codirector y verdadero impulsor de este estudio, por haberme animado a participar en él y por ser mi guía en la elaboración de esta tesis doctoral.

Al Dr. Marius Aguirre Canyadell, que despertó en mí la pasión por la Ortopedia Infantil y me inculcó sus constantes ganas por aprender y por enseñar.

Al Dr. Francisco Soldado Carrera, por su enorme amistad y extraordinarias enseñanzas que me aportó durante mi fase de residencia, además de por haberme dejado ser testigo de su habilidad en la mesa de quirófano.

A la Dra. Nuria Torán, por haber dedicado buena parte de su tiempo a auxiliarme en la preparación y el estudio histológico del material empleado en el proceso de investigación.

A la Dra. Sonia Añor y por su impagable ayuda en la realización de la exploración neurológica de los animales empleados.

A Marta Rosal Fontana, por permitirme disfrutar y aprovechar las fabulosas instalaciones del estabulario del Hospital Vall d'Hebron.

A Marielle Esteves, Carla Fonseca y Asiul Chacaltana, sin quienes no hubiéramos podido realizar las intervenciones quirúrgicas. Gracias por vuestra ayuda con la anestesia de los animales y por cuidar de ellos antes, durante y después de la cirugía.

Y a todos los residentes del Hospital Vall d'Hebron que me echaron una mano como ayudantes de las diferentes cirugías cuando me encontré solo.

La realización de este estudio experimental ha sido posible gracias a la financiación lograda mediante una serie de becas, concedidas por la alta calidad del trabajo propuesto, al Dr. García Fontecha. Su posterior desarrollo y los resultados obtenidos han dado lugar a diferentes publicaciones y ponencias, obteniendo diversos premios.

BECAS:

- Beca del **Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III** concedida en el año 2004 (PI04/0492).
- Beca de Postgrado **Mútua Madrileña** concedida en el año 2008.
- Beca del **Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III** concedida en el año 2010 (PI10/01575).

PREMIOS:

- ***Premio MBA-GETOI a la mejor comunicación científica en la reunión del Grupo de Estudio de Traumatología y Ortopedia Infantil del 44 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología***, por la ponencia “Cirugía fetal del mielomeningocele. Modelo en oveja.”
- ***Premio “Predrag Klisic Best Basic Science Award” a la mejor comunicación científica del 27th EPOS Annual Meeting***, por la ponencia “*Fetal Surgery of myelomeningocele by fetoscopy in the ovine fetus.*”
- ***Premio “First Poster Prize” en el Joint Congress 10th EUPSA Congress and 56th Annual Congress of the British Association of Paediatric Surgeons (2009)*** por el poster “*New gentle open fetal surgery for human spina bifida in Europe*”

PONENCIAS:

- ***Cirugía fetal del mielomeningocele. Modelo en oveja.*** Reunión del Grupo de Estudio de Traumatología y Ortopedia Infantil del 44 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (2007).
- ***Fetal Surgery of myelomeningocele by fetoscopy in the ovine fetus.*** 27th EPOS Annual Meeting, 9-12 April 2008 en Varsovia.
- ***Simplified Prenatal Coverage of Surgical Myelomeningocele in Sheep: Fetoscopy.*** 27th Annual IFMSS Meeting, 12-16 September 2008 en Atenas.

PUBLICACIONES:

- Fontecha C, Aguirre, Marius; Soldado, Francisco; Sevilla, Juanjo; Peiro, Jose Luis; Martinez-Ibañez, Vicenç. ***Fetal Surgery of myelomeningocele by fetoscopy in the ovine fetus.*** J Child Orthop (2008) 2 Suppl 1: S29.
- Fontecha CG, Peiro JL, Sevilla JJ, Aguirre M, Soldado F, Fresno L, Fonseca C, Chacaltana A, Martinez V. ***Fetoscopic coverage of experimental myelomeningocele in sheep using a patch with surgical sealant.*** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Jun;156(2):171-6.

A Evi, la única razón por la que este trabajo llegó a su fin

“...Resta lo que parece más notable de la presente empresa, cual es mostrar y dar a conocer lo nunca visto desde el comienzo del mundo hasta nuestros días...”

Galileo Galilei (1564-1642)

ÍNDICE

INDICE DE FIGURAS.....	13
INDICE DE TABLAS.....	17
INTRODUCCIÓN.....	19
1. Anatomía del SNC.....	23
1.1. Embriología del tubo neural.....	23
1.2. Anatomía de la fosa posterior del encéfalo.....	27
1.3. Anatomía del canal raquídeo.....	29
1.4. Anatomía del cordón medular.....	30
1.5. Sistema ventricular.....	32
1.6. Meninges.....	33
1.7. Senos longitudinales intracraneales.....	35
2. Fisiología del LCR.....	38
2.1. Formación del LCR.....	38
2.2. Composición bioquímica del LCR.....	38
3. Espina bífida.....	40
3.1. Concepto.....	40
3.2. Epidemiología.....	49
3.3. Etiología del MMC.....	50
3.4. Patogenia del MMC: Teoría del doble impacto.....	52
3.5. Clínica del MMC.....	56
3.6. Complicaciones ortopédicas más frecuentes de la Espina Bífida.....	57
3.7. Diagnóstico del MMC.....	71
3.8. Tratamiento del MMC.....	72
4. Recuerdo histórico del MMC.....	74
4.1. Espina bífida.....	74
4.2. Hidrocefalia.....	76
4.3. Paraplejía.....	80
4.4. Incontinencia.....	84
4.5. Tratamiento del MMC.....	87
5. Historia de la Cirugía fetal.....	89
5.1. Introducción.....	89
5.2. La antigua medicina fetal.....	89
5.3. La cirugía fetal experimental.....	90
5.4. La cirugía fetal terapéutica.....	91
5.5. Cirugía fetal del Mielomeningocele.....	93
5.6. Futuro de la cirugía fetal.....	96
6. Cicatrización fetal.....	97
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	99
1. Hipótesis.....	101
2. Objetivos.....	102

MATERIAL Y MÉTODOS.....	103
1. Material.....	105
1.1. Introducción.....	105
1.2. Peculiaridades anatómicas y fisiológicas de las ovejas.....	105
1.3. Reproducción.....	107
1.4. Macroambiente.....	108
1.5. Manejo.....	108
2. Métodos.....	109
2.1. Modelo experimental de MMC.....	109
2.2. Reparación intrafetal.....	113
2.3. Finalización de la gestación.....	116
2.4. Estudio clínico del animal.....	117
RESULTADOS.....	123
1. Grupos de estudio.....	125
1.1. Grupo Control.....	127
1.2. Grupo MMC.....	129
1.3. Grupo MMC-R.....	135
1.4. Grupo MMC-R Sil/His.....	137
1.5. Grupo MMC-R Sil/Cos.....	140
2. Estudio estadístico.....	152
2.1. Supervivencia y edad.....	152
2.2. Datos quirúrgicos.....	153
2.3. Datos clínicos.....	154
2.4. Lesión lumbar.....	154
2.5. Malformación de Arnold-Chiari.....	155
2.6. Resultado final.....	155
DISCUSIÓN.....	157
1. Desarrollo de la técnica.....	159
2. Supervivencia.....	161
3. Tiempos quirúrgicos.....	162
4. Clínica.....	162
5. Región lumbar.....	163
6. Malformación de Chiari.....	164
7. Limitaciones del estudio.....	165
CONCLUSIONES.....	167
Conclusiones.....	169
BIBLIOGRAFÍA.....	171
Bibliografía.....	173

FIGURAS

Figura 1.	Vista dorsal de un embrión en período presomita tardío al que se le ha extirpado el amnios. En color azul la placa neural. (A): embrión de 18 días. (B): embrión de 20 días. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).....	23
Figura 2.	Cortes transversales de embriones en etapas sucesivas de desarrollo, que muestran la formación del pliegue neural, cresta neural, surco neural y tubo neural. Las células de la cresta neural, que en la etapa inicial forman una zona intermedia entre el tubo neural y el ectodermo superficial darán origen posteriormente a los ganglios sensitivos de la raíz dorsal. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).....	23
Figura 3.	Vista dorsal de un embrión en el que se está formando el tubo neural. (A): 22 días. (B): 23 días. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).....	24
Figura 4.	Vista lateral de un embrión de cuatro semanas de edad en el que se aprecia la formación de tres vesículas a lo largo del tubo neural. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).....	25
Figura 5.	Vista lateral de un embrión de seis semanas de edad en el que se aprecia la transformación en cinco vesículas de las tres originales. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).....	25
Figura 6.	Etapas sucesivas del desarrollo de la médula espinal, en las que se puede apreciar la formación de las astas anteriores y posteriores. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).....	26
Figura 7.	(A): Esquema en el que se aprecian los axones motores saliendo de la placa basal y las fibras centrífugas y centrípetas del ganglio de la raíz dorsal. (B): Formación del nervio raquídeo por unión de las fibras motoras y sensitivas. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).....	27
Figura 8.	Esquema en el que se aprecia la distribución interior de las sustancias blanca y gris y la formación del nervio espinal por reunión de las raíces anterior y posterior. (Tomado de “Enciclopedia Encarta” de Microsoft Corp.).....	31
Figura 9.	Esquema en el que se aprecia la distribución de los senos venosos craneales. (Tomado de “Lo esencial en Anatomía” 2ª Ed., Editorial Elsevier).....	36
Figura 10.	Corte tridimensional en el que se aprecia la distribución de los senos venosos craneales. (Tomado de “Gray Anatomía para estudiantes” 1ª Ed., Editorial Elsevier).	36
Figura 11.	Desarrollo espinal normal y en MMC.....	41
Figura 12.	(A): Médula espinal y columna lumbar completamente formada. (B): Mielomeningocele: protrusión a través del defecto óseo.	41
Figura 13.	Mielomeningocele.....	41
Figura 14.	Anencefalia.	41
Figura 15.	Esquema de la Malformación de Arnold-Chiari.	43
Figura 16.	Malformación de Arnold-Chiari y siringomielia.....	43

Figura 17.	RMN con Malformación de Arnold-Chiari y un MMC lumbar.	44
Figura 18.	(A): Sistema ventricular normal. (B): Sistema ventricular distendido. (Tomado de la “Asociación Española de Enfermedades Cráneo- Cervicales - A.E.C.M.).....	47
Figura 19.	Clasificación de Malhotra. Grado 0: fisis del peroné a nivel de la articulación. Grados I, II y III: deformidades progresivas en valgo.....	64
Figura 20.	Algoritmo de actuación del Children’s Hospital of Philadelphia.....	73
Figura 21.	Hipócrates.....	74
Figura 22.	La lección de anatomía del Doctor Nicolaes Tulp. Rembrandt (1632).....	75
Figura 23.	La lección de anatomía del Doctor Frederik Ruysch. Jan van Neck (1683).....	75
Figura 24.	Morgagni, Cruveilhier, Virchow y Von Recklinghausn.....	76
Figura 25.	Galeno.	77
Figura 26.	Vesalius.....	77
Figura 27.	François Magendie.....	79
Figura 28.	John Cleland.	79
Figura 29.	Hans von Chiari.	79
Figura 30.	Jan Mikulicz-Radecki.....	80
Figura 31.	Shunt de Torkildsen.	80
Figura 32.	Herophilus de Chalcedon.	81
Figura 33.	Pourfour du Petit.	82
Figura 34.	Anton van Leeuwenhoek.....	82
Figura 35.	Galvani, Hall, Erb y Babinski.....	83
Figura 36.	Ludwig Guttman.....	84
Figura 37.	Avicenna.....	85
Figura 38.	John Simon.	86
Figura 39.	Aparato genital ovino de un ejemplar femenino.....	106
Figura 40.	Ecografía prenatal.	109
Figura 41.	Preparación anestésica.....	110
Figura 42.	Preparación quirúrgica.	110
Figura 43.	Exteriorización del feto.....	111
Figura 44.	Resección cutánea.	111
Figura 45.	Laminectomía tres niveles.	112
Figura 46.	Apertura de la duramadre.	112
Figura 47.	Cuidados postoperatorios.....	113
Figura 48.	Histoacryl©.....	116
Figura 49.	Coseal©.....	116
Figura 50.	Resonancia magnética de oveja.....	120
Figura 51.	Algoritmo de trabajo.	126
Figura 52.	Corte anatomopatológico de la charnela occipital.	128
Figura 53.	Corte anatomopatológico lumbar con resección de los arcos vertebrales.	128
Figura 54.	Aspecto macroscópico externo normal.....	128
Figura 55.	Desarrollo normal del cráneo.....	128
Figura 56.	Corte anatomopatológico de la región lumbar.	129
Figura 57.	Corte histológico de la columna a nivel lumbar.....	129
Figura 58.	Aspecto externo cifótico de la columna lumbar.....	130
Figura 59.	Corte anatomopatológico de la columna a nivel lumbar.	130

Figura 60.	Extracción de la médula espinal con la zona de lesión tisular.....	130
Figura 61.	Cortes anatomopatológicos de la médula espinal.	130
Figura 62.	Corte anatomopatológico de la charnela con descenso del tronco del encéfalo.	130
Figura 63.	Corte de Resonancia Magnética del mismo espécimen.....	130
Figura 64.	Aspecto externo con impotencia de extremidades inferiores	131
Figura 65.	Lesión lumbar con drenaje espontáneo de LCR	131
Figura 66.	Corte de charnela cérvico-occipital con herniación cerebelar a través del orificio magno.	131
Figura 67.	Corte histológico de la lesión de MMC lumbar.....	131
Figura 68.	Imposibilidad para conseguir la cuadripedestación.	132
Figura 69.	Detalle histológico de la lesión de MMC lumbar.....	132
Figura 70.	Malformación de Arnold-Chiari con gran herniación cerebelar.	133
Figura 71.	Desestructuración de la arquitectura medular.	133
Figura 72.	Imposibilidad para conseguir la cuadripedestación.	134
Figura 73.	Corte anatomopatológico del cráneo con MAC.	134
Figura 74.	Corte anatomopatológico con fusión del tejido medular a partes blandas.	134
Figura 75.	Detalle a mayor aumento de la fusión médula-tejidos blandos.....	134
Figura 76.	Detalle de la lesión cutánea presente en la región lumbar.	135
Figura 77.	Corte histológico de la región lumbar a nivel del defecto cutáneo.....	135
Figura 78.	Exposición del feto fuera del útero materno.	135
Figura 79.	Detalle de la zona de creación del defecto.	135
Figura 80.	Imagen intraoperatoria en la que se aprecia un útero vacío.	136
Figura 81.	Detalle de la sutura quirúrgica de la primera cirugía.....	136
Figura 82.	Exteriorización del feto para la realización de la primera cirugía.	137
Figura 83.	Exposición externa del útero sin contenido fetal.....	137
Figura 84.	Imagen intraoperatoria en la que se aprecia el feto exteriorizado.	137
Figura 85.	Detalle de las lesiones superficiales postmortem.	137
Figura 86.	Exteriorización del útero y acceso fetoscópico.	138
Figura 87.	Detalle intrauterino de la lesión de mielomeningocele.....	138
Figura 88.	Introducción del parche plegado a través de un portal fetoscópico.	138
Figura 89.	Aplicación directa del adhesivo biológico a través de un portal.....	138
Figura 90.	Visión global del animal abortado espontáneamente.	139
Figura 91.	Detalle de la lesión lumbar de mielomeningocele.....	139
Figura 92.	Colocación de los portales fetoscópicos en el útero exteriorizado.....	139
Figura 93.	Introducción del parche de Silastic© a través del trocar fetoscópico.....	139
Figura 94.	Visión fetoscópica de la lesión lumbar creada.....	140
Figura 95.	Colocación del parche sobre la lesión de mielomeningocele.	140
Figura 96.	Visión macroscópica del feto espontáneamente abortado.	140
Figura 97.	Detalle de la zona lumbar del animal con la lesión de mielomeningocele.	140
Figura 98.	Fetoscopia. Doble portal, fetoscopia y entrada del parche.....	141
Figura 99.	Feto exteriorizado con lesión de MMC reparada.....	141
Figura 100.	Desarrollo de MAC con aplanamiento de la fosa posterior y herniación cerebelar.....	141
Figura 101.	Primer plano de la lesión de mielomeningocele.	142
Figura 102.	Detalle anatomopatológico de la fosa posterior del cráneo.	142
Figura 103.	Visión global del abordaje fetoscópico del útero.	143

Figura 104.	Detalle de la lesión lumbar de mielomeningocele totalmente cerrada.	143
Figura 105.	Corte sagital del cráneo y de la región cervical.	143
Figura 106.	Corte histológico de la columna vertebral a nivel de la lesión.	143
Figura 107.	Imágenes de la reparación fetoscópica.	144
Figura 108.	Imagen de la lesión de MMC. Presencia de tejido cicatricial sin pérdida de LCR.	144
Figura 109.	Presencia de incontinencia urinaria por disfunción esfinteriana.	144
Figura 110.	Estructura medular conservada con queratinización de la capa cutánea.	145
Figura 111.	Fosa posterior en embudo y cerebelo afilado discretamente herniado.	145
Figura 112.	Detalle intraoperatorio de la creación del defecto lumbar.	145
Figura 113.	Administración del adhesivo biológico bajo visión endoscópica.	145
Figura 114.	Cirugía reparadora. Detalle externo del campo quirúrgico durante el acto fetoscópico.	146
Figura 115.	Detalle de la región lumbar con visualización del cierre del defecto al nacimiento.	146
Figura 116.	Corte craneal con ausencia de Malformación de Arnold-Chiari.	146
Figura 117.	Corte transversal sobre la lesión de MMC.	146
Figura 118.	Detalle de la apertura del saco dural durante la creación de la lesión.	147
Figura 119.	Momento de administración del adhesivo biológico bajo visión endoscópica.	147
Figura 120.	Diferentes momentos técnicos del tiempo fetoscópico: visualización del defecto, colocación del parche de Silastic© y administración de Coseal©.	147
Figura 121.	Detalle de la lesión lumbar prácticamente cicatrizada.	148
Figura 122.	Corte sagital del cráneo y región cervical superior.	148
Figura 123.	Corte transversal de la columna lumbar a nivel de la lesión.	148
Figura 124.	Corte anatomopatológico de la lesión lumbar.	148
Figura 125.	Detalle ampliado del corte anterior (explicación en el texto).	149
Figura 126.	Detalle de osificación membranosa (explicación en el texto).	149
Figura 127.	Exteriorización del útero y exposición del feto para la realización de la lesión de MMC.	149
Figura 128.	Exteriorización del útero y localización del feto para la realización de portales fetoscópicos.	149
Figura 129.	Imagen intraquirúrgica durante la realización de la cesárea.	150
Figura 130.	Obtención de un feto inviable tras la cesárea.	150
Figura 131.	Creación del defecto lumbar equivalente a un MMC.	150
Figura 132.	Colocación del portal fetoscópico de trabajo.	150
Figura 133.	Posicionamiento manual externo del feto e introducción de la óptica.	151
Figura 134.	Aspecto macroscópico del aborto espontáneo del feto.	151

TABLAS

Tabla 1.	Deformidades del pie en pacientes con mielodisplasia.....	60
Tabla 2.	Desarrollo de la cirugía fetal.....	92
Tabla 3.	VARIABLES QUIRÚRGICAS ANALIZADAS.....	113
Tabla 4.	VARIABLES CLÍNICAS.....	118
Tabla 5.	VARIABLES DE ESTUDIO DE LA ZONA DEL MMC.....	121
Tabla 6.	VARIABLES DE ESTUDIO DE LA ZONA CRÁNEO-CERVICAL.....	121
Tabla 7.	VARIABLES DE RESULTADO.....	121
Tabla 8.	Composición de los grupos de estudio.....	125
Tabla 9.	Supervivencia. a) p entre MMC y MMCR1; b) p entre MMC y MMCR2; c) p entre MMCR1 y MMCR2.....	152
Tabla 10.	Edad gestacional al nacer. a) p entre CTROL y MMC; b) p entre CTROL y MMCR2; c) p entre MMC y MMCR2.....	153
Tabla 11.	Parámetros quirúrgicos.....	153
Tabla 12.	Parámetros clínicos.....	154
Tabla 13.	Parámetros de la región lumbar.....	155
Tabla 14.	Parámetros de la región cráneo-cervical.....	155
Tabla 15.	Resultado final.....	156

INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances médico-quirúrgicos existentes en nuestros días, la Espina Bífida sigue siendo una patología de gran interés socio-sanitario, tanto por su incidencia como por su alta morbimortalidad.

Muchos han sido los avances alcanzados en medidas paliativas orientadas a la prevención de esta malformación y también a la obtención de una mejor calidad de vida de los pacientes afectados por ella, como las destinadas al tratamiento de sus complicaciones respiratorias y urinarias, pero también a las de la terrible Malformación de Arnold-Chiari y a la hidrocefalia que tan frecuentemente aparecen en su transcurso. Desgraciadamente no ha sido así en el mejor conocimiento etiológico de esta patología y, por ende, en la erradicación de la misma.

Nos encontramos ante una patología del recién nacido que supone la más frecuente malformación congénita no letal del sistema nervioso central y, además, con un terrible pronóstico funcional, cuando no vital. Y aunque al hablar sobre la Espina bífida tampoco debe ser desdeñado el alto gasto sanitario y social que lleva involucrados, las angustias y problemas que se presentan a los nuevos padres ante el nacimiento de su esperado hijo con esta enfermedad son indescriptibles.

Todo ello conduce al interés por lograr cualquier avance, aunque sea mínimo, en el tratamiento de estos recién nacidos.

Diferentes métodos han sido diseñados, elaborados y probados para eludir las graves consecuencias que supone la exposición del noble tejido neural al exterior por la ausencia de su estuche óseo protector.

De todas las innovaciones aplicadas, el más esperanzador quizá haya sido la irrupción de la cirugía fetal como técnica terapéutica, pues supuso una mejoría en la evolución y en el pronóstico de los fetos afectados con esta terrible malformación. Sin embargo, las técnicas descritas hasta la actualidad llevan acarreadas enormes tasas de complicaciones y de mortalidad, consecuencia de su alta complejidad, agresividad y elevado tiempo de realización de las mismas.

La evolución a la cirugía fetoscópica infirió un nuevo escalón evolutivo en el enfoque terapéutico, puesto que elimina las complicaciones quirúrgicas de un abordaje abierto al eludir la exposición al exterior de un feto aún inmaduro.

Por tanto, y asumiendo en apariencia que la cirugía fetal avanza en una correcta directriz en el tratamiento de la Espina Bífida, el siguiente paso debería ser encauzado a disminuir aún más las complicaciones que lleva implícitas.

Ante esta tesitura surge una hipótesis de trabajo: validar si un sencillo y rápido gesto de cobertura y sellado de la lesión externa mediante técnica laparoscópica, orientado a prevenir la agresión secundaria del tejido noble expuesto por el líquido amniótico o por traumatismos, es capaz de minimizar el daño neurológico y la Malformación de Arnold-Chiari que se presentarán al nacimiento, en igual medida que la técnica de reparación compleja clásica descrita en la literatura, pero también con una menor tasa que ella en la incidencia de parto pretérmino o de muerte intrauterina. En resumen, se pretende averiguar si esta nueva técnica ideada puede ser considerada como una nueva arma en el enfoque

I. INTRODUCCIÓN

*Reparación fetoscópica del mielomeningocele en el feto ovino
Tesis doctoral Juan José Sevilla Tirado - UAB*

terapéutico existente cuando se produce el diagnóstico prenatal en un feto de esta patología.

Esta tesis doctoral intenta demostrar que así es.

1. Anatomía del SNC

1.1. Embriología del tubo neural

1.1.1. Encéfalo

En el desarrollo del embrión, el esbozo de lo que en el futuro será el sistema nervioso central aparece en el periodo presomita, concretamente al inicio de la tercera semana de la gestación (1), a partir de una placa alargada de ectodermo engrosado que se encuentra localizada en la línea media de la región dorsal y que recibe el nombre de *placa neural*. Unos días después, alrededor del día veinte del desarrollo, cuando ya se hallan presentes los somitas, los bordes laterales de la placa neural se elevan sobre el resto del tejido y forman los *pliegues neurales*.

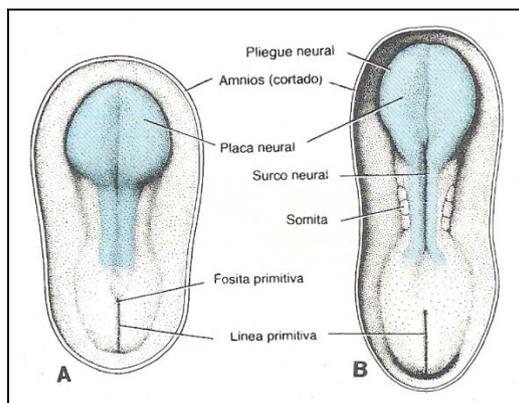


Figura 1. Vista dorsal de un embrión en período presomita tardío al que se le ha extirpado el amnios. En color azul la placa neural. **(A):** embrión de 18 días. **(B):** embrión de 20 días. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).

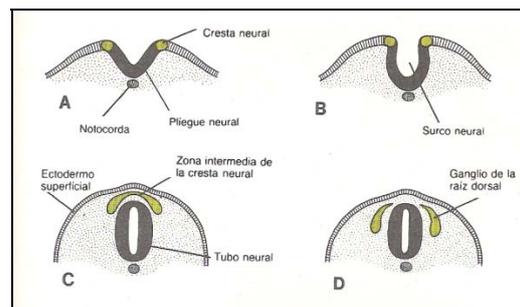


Figura 2. Cortes transversales de embriones en etapas sucesivas de desarrollo, que muestran la formación del pliegue, cresta, surco y tubo neural. Las células de la cresta neural, que en la etapa inicial forman una zona intermedia entre el tubo neural y el ectodermo superficial darán origen a los ganglios sensitivos de la raíz dorsal. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).

En los siguientes días, los pliegues neurales se van elevando aún más, acercándose a la línea media y, finalmente, acaban fusionándose formando de este modo el *tubo neural*. Dicha fusión se inicia en la región cervical y se continúa en ambos sentidos, cefálico y caudal, hasta terminar cerrando toda la línea media a excepción de los extremos, los cuales permanecerán abiertos comunicando la luz del tubo neural con la cavidad amniótica y recibirán el nombre de *neuroporo craneal* y *caudal*. El cierre definitivo del neuroporo craneal ocurrirá en el día veinticinco del desarrollo, mientras que el caudal lo hará en el día veintisiete.

Desde hace unos años se ha extendido la teoría de que posiblemente este cierre del tubo neural no ocurra del modo antes descrito, sino que se produzca a partir de varios puntos a

I. INTRODUCCIÓN

Reparación fetoscópica del mielomeningocele en el feto ovino
Tesis doctoral Juan José Sevilla Tirado - UAB

lo largo de él. Van Allen, en 1993 propuso esta teoría para explicar así la presencia de defectos de cierre del tubo neural a distintos niveles, pues si bien la teoría tradicional explica la anencefalia por el fallo del cierre del neuroporo craneal y el mielomeningocele lumbar por el del neuroporo caudal, es incapaz de atribuir la causa cuando la lesión asienta en otras localizaciones(2;3). Posteriormente han sido publicados casos excepcionales de recién nacidos con una doble lesión meningocele(4;5) e incluso un caso con un triple meningocele(6;7), haciendo así más interesante y veraz la teoría de cierre multinivel de Van Allen.

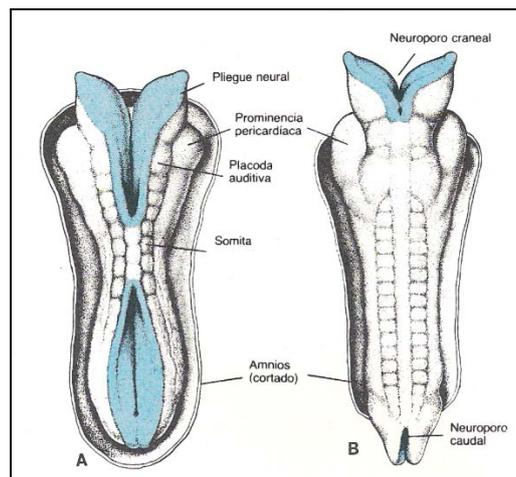


Figura 3. Vista dorsal de un embrión en el que se está formando el tubo neural. **(A):** 22 días. **(B):** 23 días. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).

Cuando el embrión alcanza las cuatro semanas de vida, el extremo cefálico del tubo neural ha evolucionado y transformado en tres diferentes zonas dilatadas, las cuales pasan a ser denominadas como *vesículas encefálicas primarias*, que de craneal a caudal, reciben los nombres de *prosencefalo* o cerebro anterior, *mesencefalo* o cerebro medio y *rombencefalo* o cerebro posterior.

Simultáneamente a la formación de las vesículas encefálicas se producen dos plegamientos o acodaduras en el tubo neural: el *pliegue mesencefálico*, situado entre el mesencefalo y el rombencefalo, y el *pliegue cervical*, que se localiza en la unión del cerebro posterior y la médula espinal.

A las cinco semanas de desarrollo el prosencefalo se diferencia en dos porciones: el *telencefalo* o cerebro terminal, constituido por una porción central y dos evaginaciones laterales, que reciben el nombre de *hemisferios cerebrales primitivos*, y el *diencefalo*, el cual se caracteriza por la aparición de dos evaginaciones, denominadas *vesículas ópticas*. En este momento del desarrollo, el pliegue mesencefálico se hace cada vez más prominente, formando un surco profundo entre el mesencefalo y el rombencefalo que se conoce como

el *istmo del rombencéfalo* o *haz de His*. Del mismo modo, en el rombencéfalo también se empiezan a diferenciar dos partes que se hallan separadas por un pliegue, llamado *pliegue protuberancial*, y que reciben los nombres de *metencéfalo* y *mielencéfalo*. Posteriormente, el metencéfalo se diferenciará en la *protuberancia* y el *cerebelo* y el mielencéfalo en el *bulbo raquídeo*.

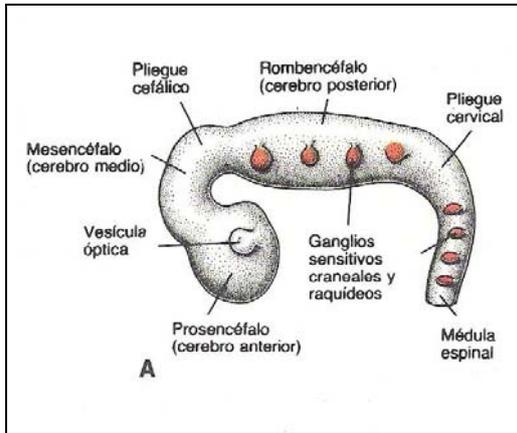


Figura 4. Vista lateral de un embrión de cuatro semanas de edad en el que se aprecia la formación de tres vesículas a lo largo del tubo neural. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).

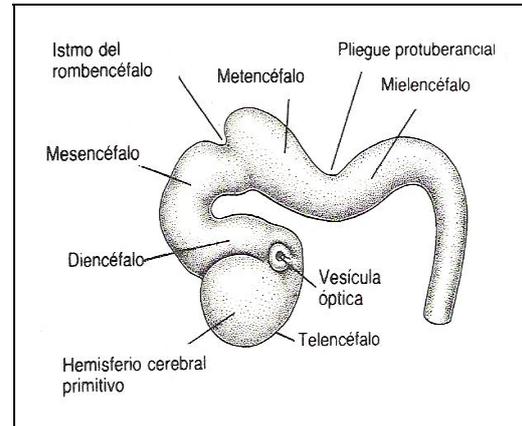


Figura 5. Vista lateral de un embrión de seis semanas de edad en el que se aprecia la transformación en cinco vesículas de las tres originales. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).

En este momento, los hemisferios cerebrales pasan a denominarse *ventrículos laterales*; el diencefalo, *tercer ventrículo*; y el rombencéfalo, *cuarto ventrículo*. Los ventrículos laterales se comunican con el tercer ventrículo mediante los agujeros interventriculares de Monro. El tercer y cuarto ventrículos se comunican entre sí por el mesencéfalo, el cual irá progresivamente haciéndose más estrecho hasta dar lugar al denominado *acueducto de Silvio*. Por último, el mielencéfalo se acabará comunicando con el conducto del *epéndimo* o *médula espinal*.

1.1.2. Médula espinal

Una vez que el tubo neural culmina su cierre, su pared se encuentra formada por una gruesa capa de epitelio pseudoestratificado constituido por células neuroepiteliales, hecho por el que recibe el nombre de *capa neuroepitelial* o *neuroepitelio*. Más adelante, estas células neuroepiteliales pasan a originar otro tipo de estirpe celular: los *neuroblastos* o células nerviosas primitivas. Estas células forman una zona alrededor de toda la capa neuroepitelial, conocida como *capa del manto* y que en un futuro pasará a formar la sustancia gris de la médula espinal. Por encima de la capa del manto se sitúan las fibras nerviosas que salen de los neuroblastos, formando la *capa marginal* que, debido a la mielinización de estas fibras adquirirá un aspecto de color blanco, dando el nombre a la sustancia blanca de la médula espinal.

I. INTRODUCCIÓN

Reparación fetoscópica del mielomeningocele en el feto ovino
Tesis doctoral Juan José Sevilla Tirado - UAB

Como consecuencia de la continua adición de neuroblastos a la capa del manto, empiezan a aparecer dos engrosamientos denominados astas situados a cada lado del tubo neural, dos de localización ventral y dos de localización dorsal. Los engrosamientos ventrales, denominados *placas basales*, debido a que contienen las células motoras, formarán las *áreas motoras de la médula espinal*; por el contrario, los engrosamientos dorsales, conocidos como *placas alares*, constituirán las *áreas sensitivas de la médula espinal*. Por otro lado, las porciones ventral y dorsal de la línea media del tubo neural, denominadas *placas del piso* y *placa del techo* respectivamente, se hallan libres de neuroblastos y a su través se producirá el paso de las fibras nerviosas procedentes de un lado de la médula espinal al otro. Finalmente, entre el asta anterior motora y la posterior sensitiva de cada lado aparece un pequeño acúmulo de neuronas pertenecientes al sistema nervioso autónomo, que formará el *asta lateral o intermedia*.

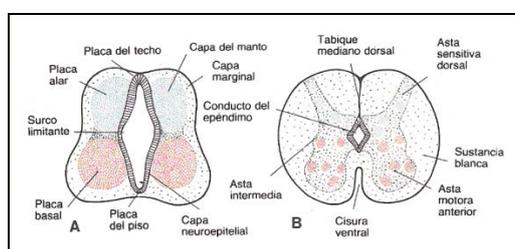


Figura 6. Etapas sucesivas del desarrollo de la médula espinal, en las que se puede apreciar la formación de las astas anteriores y posteriores. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).

Los neuroblastos darán lugar por diferenciación a las células nerviosas adultas o *neuronas*. Los axones de estas neuronas de la placa basal, o asta motora ventral, atravesarán la capa marginal y saldrán al exterior de la médula espinal, formando de este modo la raíz motora ventral del nervio raquídeo.

Por el contrario, los axones de las neuronas situadas en la placa alar, o asta sensitiva dorsal, se comportarán de un modo totalmente diferente puesto que, penetrando en la capa marginal de la médula espinal, terminarán ascendiendo o descendiendo para formar neuronas de asociación.

Durante el desarrollo se produce también una acumulación de células ectodérmicas en la zona dorsolateral del tubo neural que dará lugar a los *ganglios sensitivos* o *ganglios de la raíz dorsal* de los nervios raquídeos y craneales. Posteriormente, estas células presentarán dos prolongaciones. Las posteriores penetrarán en la porción dorsal del tubo neural terminando en el asta posterior de la médula espinal o ascendiendo por la capa marginal a centros cerebrales superiores, recibiendo el nombre de *raíz sensitiva dorsal del nervio raquídeo*. Las prolongaciones anteriores del ganglio se unen a las fibras anteriores de la médula espinal formando así el tronco del nervio raquídeo.

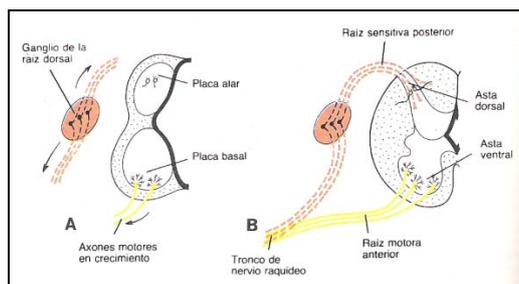


Figura 7. (A): Esquema en el que se aprecian los axones motores saliendo de la placa basal y las fibras centrífugas y centripetas del ganglio de la raíz dorsal. **(B):** Formación del nervio raquídeo por unión de las fibras motoras y sensitivas. (Tomado de “Langman Embriología Médica” 5ª Ed).

Una característica de la médula espinal es la modificación de la posición que ocurre durante todo el proceso del desarrollo. En el tercer mes del mismo, la médula espinal comprende toda la longitud del embrión y los nervios raquídeos atraviesan su correspondiente agujero raquídeo vertebral. Sin embargo, según aumenta la vida del embrión, el raquis y la duramadre crecen de un modo más rápido de lo que lo hace el tubo neural, desplazándose el extremo final de la médula a niveles cada vez más altos. Como consecuencia de este desigual crecimiento, los nervios raquídeos toman una dirección oblicua desde su segmento de origen en la médula espinal hasta su nivel correspondiente de la columna vertebral. Así, en el neonato, el extremo final de la médula espinal se sitúa a nivel de la tercera vértebra lumbar y en el adulto, lo hace a nivel de la segunda. Por debajo de este punto únicamente existen un resto del desplazamiento de la médula espinal, que se conoce como *filum terminale*, y unas fibras nerviosas que forman la *cola de caballo* o *cauda equina*.

1.2. Anatomía de la fosa posterior del encéfalo

El interior de la base del cráneo está dividido en tres regiones o fosas, denominadas de anterior a posterior como fosa frontal, media y occipital. Además están dispuestas a distinta altura, siendo la fosa frontal la situada más superiormente y la fosa posterior la más caudal de las tres, siendo además la más profunda y extensa de las tres.

La fosa posterior está formada por la cara cerebelosa del peñasco del hueso temporal y por la cara endocraneal del hueso occipital. Queda delimitada de la fosa media, por el borde craneal de la lámina cuadrilátera y las apófisis clinoides posteriores de ambos huesos esfenoides y, lateralmente, por la cresta piramidal. Existen una serie de orificios para el paso de estructuras a un lado y otro del estuche óseo que constituye el cráneo. Así, a nivel de la porción petrosa del hueso temporal existe el orificio del conducto auditivo interno; en el hueso occipital se encuentra el agujero occipital o foramen magnum y los agujeros condíleos ventral y dorsal; finalmente, entre ambos huesos se sitúa el foramen yugular.

El interior de la fosa posterior constituye el alojamiento del cerebelo y el tronco del encéfalo.

1.2.1. Cerebelo

El **cerebelo** es un órgano impar derivado del metencéfalo que se encuentra situado en la zona más dorsal de la fosa posterior del cráneo. Está cubierto cranealmente por una lámina fibrosa dependiente de la duramadre que se denomina tienda del cerebelo y que le aísla de los lóbulos occipitales del cerebro, mientras que por su cara anterior se relaciona con el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo, a los que está unido por los pedúnculos cerebelosos superior, medio e inferior respectivamente. Macroscópicamente está formado por una parte central o vermis y dos lóbulos laterales, estando su superficie recubierta por numerosos y profundos surcos. Inmediatamente por delante adosadas al vermis se encuentran las amígdalas cerebelosas.

Al igual que el resto del sistema nervioso, el cerebelo está constituido en su interior por la sustancia blanca y la sustancia gris. La primera de ellas está situada en el centro del órgano y se irradia hacia la periferia por prolongaciones que constituyen el eje de los diferentes lobulillos, adquiriendo una disposición que recibe el nombre de “árbol de la vida”. La sustancia gris se dispone principalmente en la periferia, formando la corteza cerebelosa, pero también se encuentra, aunque en menor proporción, en el seno de la sustancia blanca formando los llamados núcleos centrales, hasta un total de cuatro en cada hemisferio y que reciben los nombres de *núcleo dentado* u *oliva cerebelosa*, *núcleo emboliforme*, *núcleo globuloso* y *núcleo tegmental*. Del interior de los núcleos proceden los tractos nerviosos que saliendo del cerebelo por sus tres pedúnculos se dirigen hacia otras regiones del sistema nervioso.

La misión del cerebelo es la coordinación de los movimientos del cuerpo, actuando en el mantenimiento del equilibrio y postura del cuerpo mediante el control del tono muscular.

1.2.2. Tronco del encéfalo

El **tronco del encéfalo** se divide en tres partes:

- **Mesencéfalo o cerebro medio.** En él se encuentran los núcleos del III y IV pares craneales. A su vez consta de dos partes: los pedúnculos cerebrales, que conducen los impulsos nerviosos hacia la corteza cerebral y los tubérculos cuadrigéminos, en número de cuatro y que reciben la información visual y auditiva.
- **Protuberancia o puente.** Se localiza entre el mesencéfalo y el bulbo raquídeo y por su interior se realiza el paso de fibras nerviosas procedentes del cerebelo, a través de los pedúnculos cerebelosos medios, y fibras que conectan los hemisferios cerebrales con el bulbo. Contiene los núcleos del V, VI, VII y VIII pares craneales.
- **Bulbo raquídeo o médula oblongada.** Es ya una estructura derivada del mielencéfalo. Se localiza posteriormente a la protuberancia. A través de él pasan las principales vías nerviosas, descendentes y ascendentes, que conectan el cerebro y la médula espinal, produciéndose en su parte más caudal la decusación o cruce de las fibras de los fascículos piramidales. Otras estructuras importantes a reseñar son la

apertura del IV ventrículo y, en su zona exterior, unos voluminosos núcleos grises que se denominan olivas bulbares, los cuales son puntos de conexión entre centros corticales, diencefálicos, mesencefálicos y espinales con el cerebelo. También en su interior se encuentra una importante red de células nerviosas que constituyen la llamada formación reticular, además de los núcleos del IX, X, XI y XII pares craneales. Por último, pero no por ello menos importante, radican los centros de control del vómito y los centros de control cardíaco, respiratorio y vasoconstrictor, razón por la que las lesiones de esta estructura producen la muerte inmediata.

1.3. Anatomía del canal raquídeo

La columna vertebral está constituida por la sucesión de unos elementos óseos, las vértebras, y por unos elementos cartilagosos que las separan entre sí. Su disposición le confiere la misión de ser sostén del resto del cuerpo y de realizar movimientos del tronco. Para poder realizar esta función estática de sostén, y por la posición bípeda del ser humano, los cuerpos vertebrales más caudales son más voluminosos que los situados más craneales.

Pero además, columna vertebral posee una tercera misión: es la encargada de alojar en su interior a la médula espinal, para de este modo protegerla. Por ello cada vértebra posee una serie de prolongaciones óseas que se dirigen dorsalmente desde la cara posterior del cuerpo vertebral y que reuniéndose posteriormente originan un espacio circular, denominado foramen vertebral. De la superposición de los forámenes vertebrales de todas y cada una de las vértebras se origina el conducto raquídeo, donde se dispone la médula espinal. Para evitar daños de esta estructura con los movimientos de las vértebras, el conducto raquídeo es bastante más amplio de lo que sería necesario para contener a la médula espinal, de tal modo que existe un espacio considerable entre esta y las paredes del conducto raquídeo. Del mismo modo, entre la parte más anterior del arco dorsal, denominado pedículo, y esta misma zona de la vértebra siguiente, se forman unos orificios que se conocen como forámenes de conjunción, por los cuales comunica el conducto raquídeo con el exterior, dando paso a los nervios del mismo nombre.

El origen embriológico de la columna vertebral lo constituyen los esclerotomos que rodean a la notocorda y al sistema nervioso, los cuales, por un proceso de segmentación, originan una serie de porciones esqueléticas constituidas por una zona más anterior que rodea la notocorda, que es el cuerpo vertebral, y otra posterior que rodea al sistema nervioso y que se conoce como arco dorsal.

La condricificación de las vértebras se realiza durante el segundo mes de vida intrauterina. Este proceso comienza por la parte más anterior de los arcos dorsales, avanzando desde aquí en dirección anterior hacia el cuerpo vertebral y en posterior hacia el resto de los arcos costales hasta encontrarse con el arco dorsal contralateral, cerrando de este modo la vértebra. Posteriormente, después de esta reunión dorsal, la condricificación continúa en dirección posterior, dando lugar a las apófisis espinosas.

Al tercer mes de vida fetal la condricificación ya finalizada da paso a la osificación de la columna vertebral cartilaginosa. Los puntos de origen aparecen, al igual que en la

condrificación, en los arcos dorsales, avanzando en dirección ventral hasta únicamente contactar con el cuerpo vertebral, mientras que en dirección dorsal continúa hasta contactar con el del otro lado, si bien la reunión de los dos arcos óseos por detrás de la médula espinal no se realiza hasta los primeros años de la vida. Esta fusión no ocurre al mismo tiempo, sino que comienza por las vértebras de la zona lumbar y desde aquí avanza rápidamente en dirección craneal y más lentamente en la caudal. Casi simultáneamente aparecen otros dos puntos de osificación en el cuerpo vertebral, los cuales darán lugar al cuerpo vertebral definitivo. La zona de contacto entre el origen óseo del cuerpo vertebral y el arco dorsal, en sus caras craneal y caudal, permanece sin osificarse hasta la edad de diecisiete o dieciocho años, mientras que las zonas cartilaginosas de las puntas de las apófisis transversas y espinosas lo hacen hacia los dieciséis o veinte años, terminándose en este momento el proceso de formación de las vértebras óseas definitivas.

De las cuarenta y cuatro o cuarenta y cinco vértebras esbozadas en el embrión solamente de treinta y dos a treinta y cinco pasarán a formar parte de la columna vertebral definitiva, de la cuales las veinticuatro primeras permanecerán individuales durante toda la vida y las diez u once más caudales se fusionarán para formar el hueso sacro y el cóccix. Las veinticuatro vértebras presacras se desarrollarán de forma distinta dando lugar a tres regiones denominadas, de craneal a caudal, como vértebras cervicales las siete primeras, dorsales o torácicas las doce siguientes y lumbares las cinco restantes.

Durante todo el proceso del desarrollo pueden producirse alteraciones en la normalidad del mismo, originando malformaciones de la columna vertebral. La más frecuentemente presentada es la detención de la unión en la línea media de los dos arcos dorsales y que recibe el nombre de *raquisquisis*, siendo muy raro que ésta ocurra a nivel cervical, extraordinariamente raro a nivel dorsal, puesto que solamente se han descrito dos casos(8), y muy frecuente a nivel de la última lumbar y dos primeras sacras. Según el número de vértebras afectadas por la malformación existirán graves alteraciones del sistema nervioso.

Otra malformación, aunque poco frecuente, consiste en la división en dos partes del cuerpo vertebral, conocida como *vértebra bipartita*, y que tiene su origen en el defecto de fusión de los dos puntos de osificación que originan el cuerpo vertebral.

También existen otros tipos de malformaciones vertebrales consistentes en la fusión de dos o más vértebras, siendo la más interesante la soldadura de la segunda a la sexta vértebra cervical, conocida como Síndrome de Klippel-Feil, y que ocasionará un fenotipo típico con un cuello corto y con una limitación de los movimientos de lateralidad de la cabeza.

1.4. Anatomía del cordón medular

La médula espinal es la parte del sistema nervioso central que se encuentra situada en el interior del conducto raquídeo. Macroscópicamente forma un cordón largo y blanquecino que continúa al bulbo raquídeo en dirección caudal, siendo el límite entre ambos una línea imaginaria que pasa cranealmente al origen del primer nervio cervical y que corresponde a

la parte más caudal de la decusación de las pirámides. A lo largo de toda ella está presente una clara segmentación, terminando caudalmente de forma afilada en lo que se conoce como *cono medular*, el cual se continúa con una porción estrecha y fibrosa, el *filum terminale*. Generalmente el extremo caudal de la médula espinal solamente llega en el adulto hasta el disco intervertebral situado entre la primera y segunda vértebra lumbar.

En cuanto al grosor de la médula espinal, éste no es uniforme a lo largo de toda ella, distinguiéndose dos engrosamientos, uno cervical o *intumescencia cervical*, y otro lumbar o *intumescencia lumbar*. Cada uno de ellos se corresponde con la zona de la médula espinal que destina nervios a las extremidades.

A lo largo de toda la línea medioventral, la médula espinal presenta un profundo surco denominado *fisura mediana*, donde se aloja la arteria espinal anterior. Por contra, la línea mediodorsal posee un surco poco marcado conocido como *surco mediodorsal*, donde se sitúa la arteria espinal posterior. Un corte sagital de la médula espinal nos permite dividir la médula espinal en dos porciones simétricas. En cada una de ellas puede apreciarse, en la porción ventral, la salida de los filetes motores de los nervios raquídeos en una pequeña depresión que da origen al *surco ventrolateral*. Del mismo modo, en la porción dorsal terminan los filetes sensitivos de los mismos dando otra depresión que formará a lo largo de toda la médula el surco *dorsolateral*. De este modo, en cada hemimédula se delimitan tres cordones o fascículos: el *ventral*, entre la fisura mediana y el surco ventrolateral; el *lateral*, entre los surcos ventrolateral y dorsolateral; y el *posterior*, entre este último y el mediodorsal.

El centro de la médula espinal lo constituye la sustancia gris, mientras que la periférica está ocupada por la sustancia blanca. Por la forma en que se disponen, la parte más anterior de la sustancia gris recibe el nombre de *cuerno o asta anterior*, mientras que la más posterior forma el *cuerno o asta posterior*.

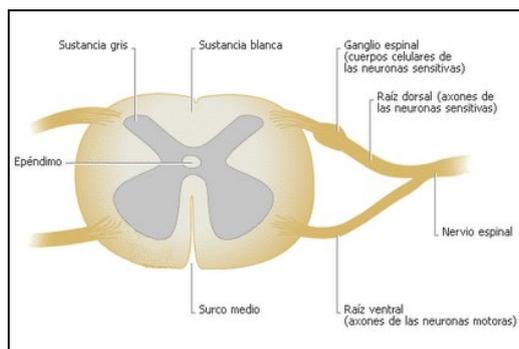


Figura 8. Esquema en el que se aprecia la distribución interior de las sustancias blanca y gris y la formación del nervio espinal por reunión de las raíces anterior y posterior. (Tomado de “Enciclopedia Encarta” de Microsoft Corp.).

Varias raicillas ventrales (cuatro a seis) y dorsales (seis a ocho) se disponen juntas para formar, respectivamente, una raíz ventral y una dorsal, las cuales se reúnen fuera de la médula espinal para constituir así los treinta y uno a treinta y tres nervios raquídeos o espinales que existen y que, posteriormente, saldrán fuera del conducto raquídeo a través de los agujeros de conjunción. Así, existirá una porción cervical con ocho nervios; una torácica con doce; una lumbar de cinco; una sacra, también con cinco; y una caudal, con uno a tres.

Por tanto, en la médula espinal existen las mismas porciones que en la columna vertebral, pero debido a que en el adulto solamente llega hasta la altura de la primera o segunda vértebra lumbar, existe una incongruencia en las relaciones de ellas. Ello hace que las raíces de los nervios raquídeos sean tanto más oblicuas cuanto más caudal sea el nervio y que, por tanto, el trayecto intrarraquídeo sea también mayor.

1.5. Sistema ventricular

Se denomina sistema ventricular el conjunto de cavidades y sus comunicaciones que existen en el interior del encéfalo y de la médula espinal y que reciben el nombre de:

- **Ventrículos laterales o telencefálicos**, uno en cada hemisferio cerebral.
- **Tercer ventrículo**, localizado en el diencéfalo y que comunica con los ventrículos laterales por el orificio de Monro.
- **Cuarto ventrículo**, en el mesencéfalo y comunica con el tercer ventrículo mediante el acueducto cerebral, mientras que caudalmente se continúa con el conducto del epéndimo de la médula espinal en el embrión, pero no así en el adulto puesto que el canal central termina obliterándose.

1.5.1. Ventrículos laterales

También se denominan primer ventrículo al situado en el hemisferio cerebral derecho y segundo al izquierdo. Son dos cavidades anfractuosas situadas a cada lado de la línea media y que se extienden longitudinalmente del lóbulo frontal al lóbulo occipital. Interiormente están tapizados por el epéndimo y rellenos por líquido cefalorraquídeo. Cada ventrículo lateral comunica con el tercer ventrículo a través del orificio de Monro.

Se definen varias partes en su disposición:

- **Parte central**, situada desde el foramen interventricular hacia atrás, donde se bifurca en los cuernos posteriores e inferiores. Está situado inmediatamente por debajo del cuerpo calloso y lateral al septum pellucidum.
- **Cuerno anterior**, situado anteriormente al foramen interventricular y también situado debajo del cuerpo calloso y lateral al septum pellucidum.
- **Cuerno posterior**, situado en el interior del lóbulo occipital
- **Cuerno inferior**, situado en el espesor del lóbulo temporal.

En el interior del ventrículo lateral, concretamente en el suelo de la parte central y en el cuerno inferior, se encuentran situados los plexos coroideos, los cuales se continúan con el plexo coroideo del tercer ventrículo a través del foramen interventricular. Esta cadena de plexos coroideos tiene una misión fundamental en la fisiología del SNC: la producción del líquido cefalorraquídeo.

1.5.2. Tercer ventrículo

Es una estrecha hendidura vertical situada en el interior del diencéfalo, concretamente entre los dos tálamos ópticos y, al igual que los ventrículos laterales, también se halla tapizada interiormente por el epéndimo. Sus paredes laterales están en íntimo contacto con la cara medial de ambos tálamos mientras que inferiormente se encuentra el quiasma óptico. De su techo cuelga el plexo coroideo.

Está comunicado con los dos ventrículos laterales a través de los respectivos forámenes interventriculares de Monro y también con el cuarto ventrículo por el acueducto cerebral de Silvio.

En su interior está contenido el líquido cefalorraquídeo.

1.5.3. Cuarto ventrículo

Situado en el interior del rombencéfalo y también con contenido de líquido cefalorraquídeo. Comunica con el sistema subaracnoideo mediante tres pequeños orificios: uno de localización medial, el foramen de Magendie, y dos laterales o foramen de Luschka. Del techo superior cuelga el plexo coroideo, el cual continúa mínimamente por los orificios laterales.

1.6. Meninges

Tanto el encéfalo como la médula espinal se encuentran, en el interior de sus respectivos estuches óseos, envueltos por un sistema especial amortiguador compuesto por tres membranas denominadas meninges y que reciben el nombre, de más externa a interna, de *duramadre*, *aracnoides* y *piamadre*. Entre ellas se forman dos cavidades, con contenido de líquido cefalorraquídeo, conocidas como *cavidad subdural* y *cavidad subaracnoidea*. Diversos autores consideran a la aracnoides y piamadre como una única entidad, denominándola *leptomeninge* o meninge blanda.

1.6.1. Duramadre

La duramadre, o *paquimeninge*, es la situada más superficialmente de las tres, siendo una capa de colágeno denso muy vascularizada y ricamente innervada.

En el interior del encéfalo, la duramadre se considera formada por dos hojas yuxtapuestas, una externa que constituye el periostio de la teca interna ósea y otra interna de superficie lisa, existiendo en el adulto, principalmente a nivel de la región frontoparietotemporal, un intersticio entre ambas hojas, mientras que a nivel de las suturas y en la base del cráneo se encuentran íntimamente unidas.

Por el contrario, en el canal raquídeo la duramadre envuelve toda la médula espinal y la cauda equina, existiendo un espacio considerable entre el periostio de la cara interna ósea y la duramadre, conocido como *cavidad epidural*, ocupado por tejido graso y un plexo venoso. A nivel del foramen magno la duramadre se halla íntimamente unida a los bordes del orificio y se continúa con la duramadre encefálica. A nivel inferior termina a nivel de la segunda vértebra sacra en forma de cono del que se continúa el filum terminale. La salida de los nervios espinales también se encuentra recubiertos por ella, tanto las raíces motoras como sensitivas, hasta que se unen para formar el nervio raquídeo, continuándose la duramadre a este nivel con el epineuro.

Como se ha comentado anteriormente, la duramadre encefálica presenta una íntima adhesión al periostio de la cara interna del cráneo. A este nivel existen zonas de desdoblamiento que constituyen senos y lagunas venosas y, por otro lado, prolongaciones o tabiques que se sitúan entre los segmentos encefálicos y dividen la cavidad craneal en departamentos intercomunicados.

La *hoz del cerebro* es un tabique vertical, de localización longitudinal medial, que se sitúa entre los dos hemisferios cerebrales a lo largo de toda la fisura longitudinal del cerebro. La *tienda del cerebelo* es un tabique transversal que se interpone entre los lóbulos occipitales y el cerebelo, constituyendo el techo de la fosa craneal posterior. La *hoz del cerebelo* es un pequeño tabique vertical, longitudinal y medial que se sitúa debajo de la tienda del cerebelo y se insinúa entre ambos hemisferios cerebelosos. Por último, la *tienda de la hipófisis*, es una pequeña lámina horizontal que recubre la hipófisis y queda situada encima de la silla turca.

1.6.2. Aracnoides

A diferencia de la duramadre, la aracnoides o membrana media, es una capa muy delicada que no posee vasos ni nervios.

La aracnoides craneal se continúa con la aracnoides medular y finaliza caudalmente fundiéndose al filamento terminal de la médula espinal y al de la duramadre.

A nivel del encéfalo, la cavidad subaracnoidea no es uniforme en toda su estructura, sino que presenta una serie de dilataciones o cisternas. Como la piamadre se adhiere íntimamente al encéfalo siguiendo las circunvoluciones y los surcos, y la aracnoides se mantiene junto a la duramadre, el espesor de la cavidad subaracnoidea es variable, siendo mínima a nivel de la convexidad de las circunvoluciones y máxima en las regiones en las que el encéfalo se encuentra más separado del cráneo. De este modo se describen las siguientes cisternas:

- **Cisterna magna o cerebelomedular.** Situada entre la cara inferior del cerebelo y la posterior del bulbo raquídeo. Se continúa caudalmente con la cavidad subaracnoidea espinal y comunica con el sistema ventricular por los orificios de Magendie y Luschka del cuarto ventrículo.
- **Cisterna pontina.** Situada ventral a la zona de transición entre protuberancia y bulbo raquídeo. Tiene un tamaño insignificante.
- **Cisterna interpeduncular.** Situada en la fosa interpeduncular.
- **Cisterna del quiasma.** Se localiza por delante del quiasma óptico.
- **Cisterna de la fosa de Silvio.** En relación con la fisura lateral del hemisferio cerebral.

1.6.3. Piamadre

La piamadre, o meninge interna, es una capa muy fina, difícil de ver a simple vista y que reviste todos los relieves y pliegues del encéfalo, siendo igualmente que la duramadre, una membrana muy vascularizada y ricamente innervada. Se haya adaptada exactamente a la superficie externa del tejido nervioso y en su espesor los vasos destinados al encéfalo y a la médula espinal se dividen en ramificaciones muy tenues, casi capilares, antes de entrar en los mismos, pudiendo afirmarse que constituye la membrana nutricia de los centros nerviosos.

La piamadre espinal, al igual que la encefálica, se encuentra íntimamente adherida a la médula espinal. Cranealmente se continúa con la piamadre encefálica y termina caudalmente en el cono de la médula espinal constituyendo el ligamento o filum terminale. Por fuera de ella y limitada por la aracnoides se encuentra la cavidad subaracnoidea, que caudalmente a la segunda vértebra lumbar es de mayor amplitud puesto que a este nivel ya no existe médula espinal, sino solamente la cauda equina. A la salida de los nervios espinales la piamadre también recubre los primeros segmentos, continuándose con el endoneuro.

1.7. Senos longitudinales intracraneales

La duramadre que recubre el interior de la cavidad craneal se separa de la lámina perióstica en algunos puntos, formándose así una serie de espacios cuyo fin es albergar en su interior sangre venosa, por lo que reciben el nombre de senos venosos. Son los encargados de recoger la sangre procedente de las venas del encéfalo y de las órbitas y, por convergencia de los mismos, drenarla en el seno lateral, el cual se continúa en el agujero rasgado posterior con la vena yugular interna (Figura 9). Se caracterizan por no poseer un sistema valvular en su interior, por lo que la sangre puede fluir de modo bidireccional en su interior, yendo de este modo del seno con mayor presión hacia el seno donde la presión es más débil.

Para su mejor estudio se clasifican en dos grupos: grupo posterosuperior y grupo anteroinferior.

1.7.1. Grupo posterosuperior

En el espacio existente entre la hoz del cerebro y la superficie interior de la bóveda craneal se localiza el *seno longitudinal superior*, que llega hasta la zona occipital, donde confluye con los *senos laterales o transversos*. Recoge la sangre venosa procedente de las venas orbitarias y las venas de ambos hemisferios cerebrales.

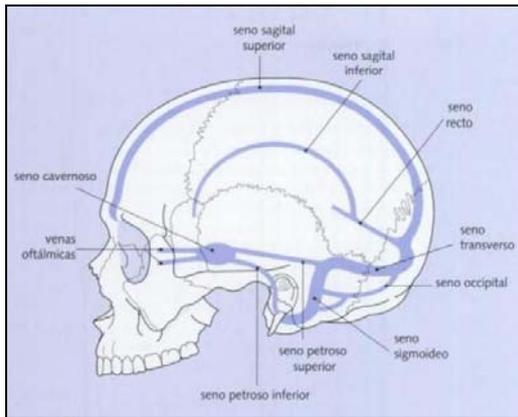


Figura 9. Esquema en el que se aprecia la distribución de los senos venosos craneales. (Tomado de “Lo esencial en Anatomía” 2ª Ed., Editorial Elsevier).

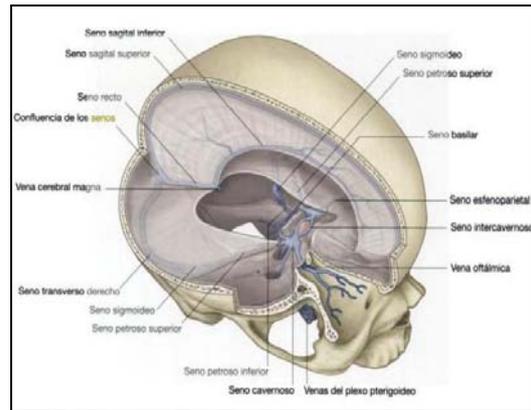


Figura 10. Corte tridimensional en el que se aprecia la distribución de los senos venosos craneales. (Tomado de “Gray Anatomía para estudiantes” 1ª Ed., Editorial Elsevier).

En el espacio formado por el borde inferior de la hoz del cerebro y el cuerpo calloso se sitúa el *seno longitudinal inferior*, que al llegar a la tienda del cerebelo pasa a denominarse *seno recto*, el cual drena en la confluencia de los senos longitudinal superior y el seno transverso, ambos situados en la tienda del cerebelo. El seno recto recibe la sangre procedente de: las venas cerebrales profundas, las cuales se reúnen en un tronco común, la vena de Galeno, llevando la sangre procedente de las paredes de los ventrículos y de los núcleos optoestriados, venas de la base del cerebro; y venas procedentes de la superficie externa del cerebelo.

Los *senos laterales o transversos* tienen su origen en la convergencia del seno longitudinal superior, del seno recto y del seno occipital posterior. Se encuentran situados en la escama del hueso occipital excavados en la tienda del cerebelo y, finalmente, acaban girando hacia abajo convirtiéndose en los *senos sigmoideos*, los cuales, como ya se ha comentado anteriormente, se convierten en la vena yugular interna al pasar a través del orificio rasgado posterior.

Los *senos occipitales posteriores* se encuentran localizados en cada uno de los dos laterales de la fosa occipital posterior, extendiéndose de un extremo a otro del seno lateral correspondiente, pudiendo afirmarse que dan lugar a una especie de anastomosis entre ambos.

1.7.2. Grupo anteroinferior

El *seno cavernoso* es una cavidad situada a cada lado del cuerpo del hueso esfenoides formada por la separación de la duramadre del vértice del peñasco mientras que persiste unida al hueso esfenoides. Superiormente el seno está limitado por la parte más anterior de la tienda del cerebelo y recibe sangre de los *senos esfenoparietales*, situados sobre la cara inferior de las alas menores del esfenoides

Medialmente rodea circunferencialmente a la glándula hipófisis hasta unirse al seno cavernoso contralateral, formando de este modo el *seno intercavernoso*. Por detrás de la silla turca del hueso esfenoides se encuentran los *senos basilares*, que se unen al seno cavernoso respectivo y drenan a su seno petroso inferior.

El seno cavernoso se continúa posteriormente con los *senos petrosos superior e inferior*, los cuales reciben sangre procedente de la porción basilar de los hemisferios cerebrales. El primero de ellos se continúa hacia atrás con el seno lateral, mientras que el segundo lo hace directamente con la vena yugular interna.

2. Fisiología del LCR

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es un líquido acuoso, claro, casi transparente “como agua de roca”, que rodea al sistema nervioso central, ocupando el interior del sistema ventricular del cerebro, las cisternas del encéfalo y el espacio subaracnoideo del encéfalo y de la médula espinal. Una de sus funciones es la de servir de amortiguador al encéfalo dentro del estuche óseo sólido que supone el cráneo, de tal modo que al producirse un impacto externo sobre él, existe un movimiento en bloque de todo el encéfalo sin ninguna deformidad del tejido neurológico.

2.1. Formación del LCR

Se calcula que existe un volumen de 90-150 ml(8;9), estando la cuarta parte localizada en el sistema ventricular y el resto en el espacio subaracnoideo(8). Diariamente se producen unos 500 ml, lo que equivale a tres veces el volumen total(10). Aproximadamente dos terceras partes se originan en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales, sobre todo en los ventrículos laterales, mientras que el tercio restante lo hace en el interior de las superficies endimarias de los ventrículos y membranas aracnoideas y una pequeña cantidad a partir de los espacios perivasculares de los vasos sanguíneos que penetren en el encéfalo.

El LCR producido en los ventrículos laterales y el III ventrículo pasa a través del acueducto de Silvio al interior del IV ventrículo, donde también se produce una pequeña cantidad. Desde aquí sale por tres pequeñas aberturas, los dos agujeros laterales de Luschka y el agujero central de Magendie, hacia la cisterna magna, un gran espacio situado posterior al bulbo raquídeo e inferior al cerebelo. La cisterna magna se continúa con el espacio subaracnoideo que rodea todo el encéfalo y la médula espinal, fluyendo la gran mayoría del LCR hacia la convexidad del cerebro, donde las vellosidades aracnoideas, lo absorben y lo drenan al seno venoso longitudinal superior, para desde aquí verterse al sistema venoso.

El “motor” de la circulación del LCR son las ondas de presión generadas por la sístole cardíaca en el interior de los vasos del sistema nervioso central y por los cambios de presión que se generan por movimientos respiratorios. Estas presiones generadas sobre el LCR se distribuyen rápida y equitativamente en todo el espacio subaracnoideo, tanto espinal como de la convexidad, por lo tanto cualquier discontinuidad en el mencionado espacio producirá potencialmente gradientes de presión pulsátil en determinadas zonas.

2.2. Composición bioquímica del LCR

Los plexos coroideos que originan el LCR no son más que un conglomerado excrecente de vasos sanguíneos, recubiertos por un fino epitelio, que se proyectan hacia las astas

temporales de ambos ventrículos laterales, la porción posterior del III ventrículo y al techo del IV ventrículo.

A través de la fina capa de células epiteliales se produce un transporte activo de iones de sodio, los cuales arrastran consigo, para equilibrar su carga positiva, a grandes cantidades de iones cloruro. De este modo se produce un aumento del contenido osmolar, produciéndose casi inmediatamente el paso de agua a través del epitelio. Por otros mecanismos se produce también paso de pequeñas cantidades de glucosa hacia el LCR y de iones potasio y bicarbonato desde éste a los capilares. De este modo resulta un LCR que presenta las siguientes características: presión osmótica muy similar a la del plasma; concentración de sodio prácticamente igual a la del plasma; cloruro, un 15% más de concentración que el plasma; potasio, un 40% menos que el plasma; y glucosa, un 30% menos que el plasma.

Las vellosidades aracnoideas, lugar de absorción del LCR, son proyecciones de la membrana aracnoidea a través de las paredes de los senos venosos que, igualmente, poseen una fina capa de células epiteliales a través de las cuales es posible el paso del LCR e incluso de moléculas proteicas y células, como los eritrocitos, hacia la circulación venosa.

En el interior del sistema ventricular y del espacio subaracnoideo, el LCR se encuentra a una presión que oscila entre 70-180 mm de agua, siendo el término medio, cuando un individuo está tumbado en posición horizontal, de 130 mm de agua, equivalentes a unos 10 mm Hg(10).

La regulación de la presión del LCR está regulada casi por completo por la absorción de líquido a través de las vellosidades aracnoideas, ya que la velocidad de formación del mismo es prácticamente constante. Además, las vellosidades aracnoideas poseen un sistema de válvula que no permite el flujo retrógrado de sangre venosa de los senos hacia el sistema ventricular. Cuando el LCR alcanza una presión 1.5 mm Hg por encima de la presión sanguínea en los senos, se produce el paso del mismo hacia el torrente venoso.

Por todo lo anterior, la modificación de la presión del LCR en los procesos patológicos del sistema nervioso central tiene su causa en la alteración de la función de las vellosidades aracnoideas. Así, una lesión tumoral ocupante de espacio puede comprimir el encéfalo, enclavarlo y detener el flujo ascendente del LCR a través del espacio subaracnoideo que rodea al tallo cerebral. Del mismo modo, cuando se produce una hemorragia o infección en el interior de la bóveda craneana, el LCR se llena de un gran número de células que pueden bloquear los canales de absorción de las vellosidades. En otros casos, existen alteraciones constitucionales en las vellosidades aracnoideas, bien por un número demasiado escaso de ellas, o bien poseen unas propiedades de absorción anormales, produciéndose en este caso el nacimiento de niños con hidrocefalia.

3. Espina bífida

3.1. Concepto

Hacia el final de la cuarta semana del desarrollo del embrión, el sistema nervioso central es una estructura cerrada situada bajo el ectodermo. Sin embargo, en ocasiones el cierre progresivo del tubo neural no se produce completamente, bien sea por una inducción deficiente de la notocorda situada por debajo de él, bien por la acción sobre las células neuroepiteliales de factores teratógenos ambientales. Así, es demostrada la teratogénesis sobre el sistema nervioso central que ocasiona la infección fetal por *toxoplasma*, las radiaciones ionizantes en los primeros periodos del desarrollo o carencias vitamínicas: vitamina A, riboflavina, ácido fólico, ácido pantoténico, vitamina E, etc. También es clara la relación con otros factores de riesgo como son los antecedentes familiares de defectos de cierre del tubo neural y el tratamiento materno con fármacos antiepilépticos como el ácido valproico.

Cuando esto sucede el sistema nervioso queda descubierto a la superficie exterior, pudiendo ser un defecto, o *raquisquisis*, a lo largo de todo el embrión o, lo más frecuente, estar limitado a una pequeña zona. La falta de cierre a nivel craneal origina una *anencefalia*, mientras que cuando ocurre en otras zonas de la médula espinal la anomalía se denomina *espina bífida*.

3.1.1. Mielodisrafia

La mielodisrafia o mielodisplasia es el defecto congénito de cierre del tubo neural durante el desarrollo fetal. Puede ser variable, existiendo una gran diversidad de defectos en función de si se produce protrusión de tejido noble neurológico o no.

En primer lugar, la afectación más leve la constituye la denominada *espina bífida oculta*. En este caso, existe un defecto de fusión ósea de las porciones posteriores de las vértebras, estando los elementos neurales y tecaes dentro del conducto raquídeo y no existiendo alteraciones visibles en la superficie cutánea excepto la presencia de un pequeño núcleo piloso. Su localización más frecuente a nivel sacrolumbar, sobre todo en el nivel L5-S1. Suele ser asintomática y su diagnóstico suele ser como un hallazgo casual al realizar estudios radiológicos de la columna lumbar. Si la espina bífida oculta se asocia a compresión, a malformación del tejido nervioso o a una médula espinal anclada pueden aparecer malformaciones ortopédicas del pie, disfunción de esfínteres, o anomalías neurológicas focales.

Si el defecto abarca a más de una o dos vértebras, las meninges de la médula espinal protruyen por fuera del conducto raquídeo a través del orificio posterior formando un saco inmediatamente situado por debajo de la piel, originando de este modo un *meningocele* o *espina bífida quística*.

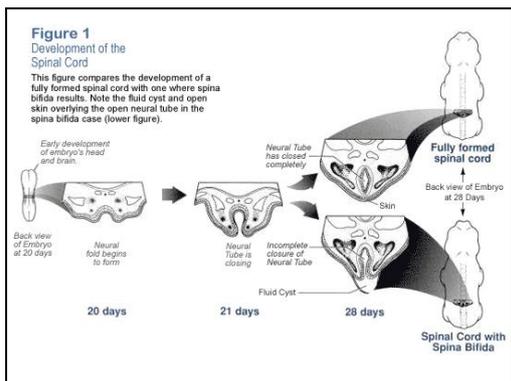


Figura 11. Desarrollo espinal normal y en MMC.

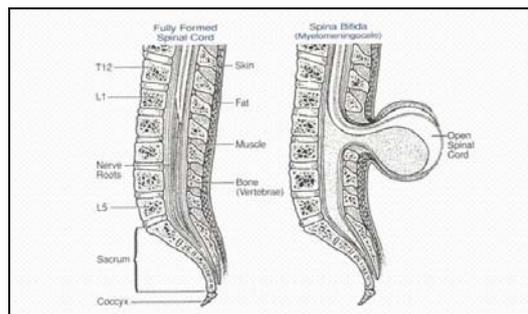


Figura 12. (A): Médula espinal y columna lumbar completamente formada. (B): Mielomeningocele: protrusión a través del defecto óseo.

Cuando el saco que protruye es muy voluminoso, las meninges se acompañan también de médula espinal y nervios raquídeos, originando un *mielomeningocele*. Este grado de defecto es de mayor más gravedad, puesto que la pared del saco suele ser muy delgada y, por tanto, fácilmente desgarrable, apareciendo de esta forma síntomas neurológicos, además de un potencial riesgo de infección. Generalmente, tanto el meningocele como el mielomeningocele se localizan a nivel lumbar, pero si la alteración se produce a nivel del cráneo, lo que ocurre generalmente a nivel de la porción escamosa del hueso occipital, la alteración se conoce como *meningoencefalocele*, si existe tejido nervioso, o *meningohidroencefalocele* si también existe en el interior del saco parte de un ventrículo.



Figura 13. Mielomeningocele.



Figura 14. Anencefalia.

Los recién nacidos con esta alteración tienen el potencial riesgo de desarrollar posteriormente un *Síndrome de la médula anclada*, en el cual no se produce el movimiento normal relativo del cono medular hacia arriba respecto al canal óseo(11). De este modo puede aparecer una disfunción neurológica progresiva debida a la tracción medular o a la tracción de las raíces nerviosas, siendo el hallazgo neurológico más frecuente una disfunción unilateral de una extremidad inferior, aunque también puede observarse una disfunción sensitiva, de la motoneurona superior o de los esfínteres. Además, los niños pueden presentar deformidades ortopédicas del pie o de la columna vertebral, fundamentalmente una escoliosis.

Otra posibilidad de variante de defecto del tubo neural consiste en la exposición amplia del tejido nervioso a la superficie, conocida como *mielocele* o *raquisquisis*. Normalmente se produce la necrosis de este tejido antes o poco después del nacimiento.

La falta completa de cierre de la porción cefálica del tubo neural se denomina *anencefalia*. Al nacimiento, el niño presenta exposición directa al exterior de un tejido cerebral degenerado, el cual se acompaña casi siempre de zonas de médula espinal expuesta a nivel cervical. El aspecto externo es bastante característico, con ausencia de la bóveda craneal y un cuello muy corto. Se trata de una anomalía relativamente frecuente (1:1000 nacimientos) y es cuatro veces más frecuente en mujeres que en varones(12). Por lo general, el niño suele morir a los pocos días del nacimiento.

Otra malformación de la médula espinal es la *diastematomyelia*. Consiste en una malformación congénita de la médula espinal en la que existe una división sagital de un segmento en dos hemimédulas. Se localiza preferentemente en la columna dorsal baja o lumbar y, al igual que la espina bífida oculta, se acompaña frecuentemente de alteraciones cutáneas en forma de un mechón de pelo a nivel de la lesión. Si cada hemimédula está rodeada por su propia vaina aracnoidea, estas suelen estar separadas por un espolón óseo, cartilaginoso o fibroso, además de duramadre en el interior de la hendidura existente entre ambas porciones de médula. A medida que la columna vertebral se desplaza caudalmente, el espolón daña el tejido nervioso, causando la disfunción neurológica progresiva. El diagnóstico puede ser de sospecha en la radiología simple, por la existencia de un aumento de la distancia interpeduncular y una barra ósea posterior a nivel de la lesión.

3.1.2. Malformación de Arnold-Chiari

La malformación de Arnold-Chiari (MAC) es una alteración congénita e infrecuente del sistema nervioso central, localizada en la fosa posterior del cráneo, que pertenece al grupo de las malformaciones de la charnela cervical, y caracterizada por un desplazamiento anómalo de las estructuras anatómicas encefálicas en ella situadas a través del foramen magno(13).

Aunque los síntomas de herniación de la fosa posterior fueron descritos por primera vez en 1804 por Portal, no fue hasta 1883 cuando John Cleland describió brevemente las alteraciones anatomopatológicas de la herniación de la fosa posterior. En 1891 Hans von Chiari clasificó estas malformaciones según su severidad en tres grupos. Ya en 1894, Julius

Arnold completó la descripción anatomopatológica del tipo II, quedando definitivamente el nombre de malformación de Arnold-Chiari para describir a estas lesiones.

Se trata de un defecto variable en el desarrollo fetal del tronco cerebral en el que existe herniación de las estructuras más inferiores del encéfalo (amígdalas cerebelosas y tronco del encéfalo) a través del foramen magno hasta el canal espinal). Aunque puede aparecer aislada, se asocia frecuentemente a hidrocefalia debido a la obstrucción de los orificios de salida del IV ventrículo. El sistema ventricular, también presenta anomalías(14), ya que los ventrículos laterales suelen ser normales inicialmente, pero según se van llenando de LCR aumentan y se deforman. El III ventrículo adopta una forma alargada y estrecha, al igual que el IV ventrículo que, además, se suele desplazar hacia el interior del canal espinal.

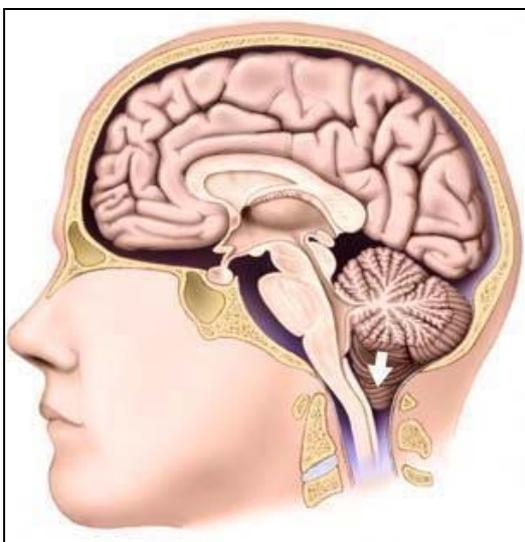


Figura 15. Esquema de la Malformación de Arnold-Chiari.

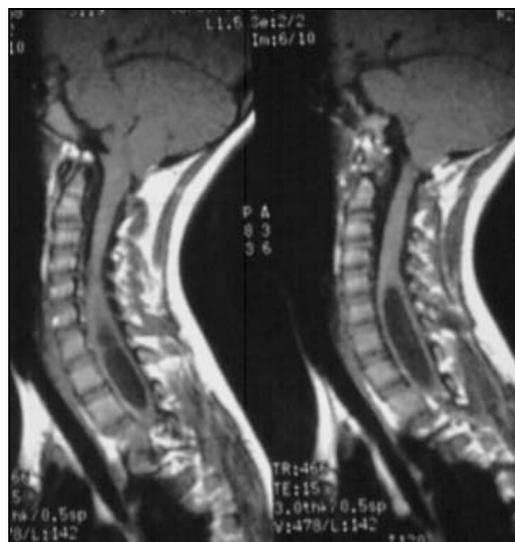


Figura 16. Malformación de Arnold-Chiari y siringomielia.

Otra serie de malformaciones del encéfalo y de la médula espinal, cuya asociación a la malformación de Arnold-Chiari también ha sido documentada, son la siringomielia, la siringobulbia y la espina bífida(15). Del mismo modo también ha sido descrito por diversos autores un mayor número de los surcos existentes en la superficie del córtex cerebral, aunque de menor tamaño de lo habitual(16). En otros casos, también ha sido descrita una agenesia parcial o total del cuerpo caloso hasta en una tercera parte de los recién nacidos afectados de MMC (17), con el consiguiente déficit intelectual añadido al resto de la clínica del recién nacido.

Su etiología es desconocida, excepto la secundaria a espina bífida, habiéndose sugerido que la malformación ocurre durante el desarrollo temprano del embrión. Con frecuencia la malformación de Arnold-Chiari se asocia, además de a la espina bífida, a otras malformaciones(18).

Las teorías sobre un origen mecánico han sido siempre las consideradas como más plausibles. En primer lugar, Chiari expuso que la pulsión de una hidrocefalia fetal empujando al cerebelo y al tallo cerebral hacia la zona más caudal del cráneo podría ser la causante de la malformación, teoría que fácilmente puede ser rechazada por el hecho de que hay pacientes con malformación de Arnold-Chiari que no padecen de hidrocefalia, incluso teniendo un MMC. Posteriormente Cleland atribuyó esta malformación a una disgenesia del encéfalo posterior, algo que también puede ser rechazado puesto que no explica las anomalías supratentoriales o de la médula espinal que tan frecuentemente coexisten asociadas a la MAC. También se postuló que el causante es un conflicto del espacio, por el que una fosa posterior pequeña proporciona un espacio insuficiente para el desarrollo de estructuras neurológicas, las cuales buscarían un espacio a través del agujero magno, su única posible salida. De igual modo se han apuntado como causantes de la malformación a las obstrucciones del foramen de Magendie por parte de vellosidades aracnoideas en un 12,5% de una serie de 140 pacientes intervenidos(19). Por último, la tracción ejercida por el filum terminale también se ha considerado como mecanismo patogénico en la malformación de Arnold-Chiari que aparece asociada a la escoliosis(20;21).

La teoría más aceptada en la actualidad es la que se conoce como **“Teoría unificada de McLone”**, publicada en 1989. Según ésta, la malformación de Arnold-Chiari asociada al MMC tendría un origen doble: por un lado, la falta de distensibilidad del sistema ventricular embrionario y, por otro, la apertura al exterior del canal medular por la que progresivamente se produciría un flujo de LCR hacia el exterior. Ambos aspectos conducirían a una pérdida de volumen y presión en el interior de los ventrículos cerebrales, algo totalmente necesario para el normal desarrollo del encéfalo y cuyo resultado sería una coaptación del IV ventrículo, apareciendo una hidrocefalia por obstrucción de los orificios de Luschka y Magendie, además de un fosa posterior pequeña y una desorganización cerebral(22).



Figura 17. RMN con Malformación de Arnold-Chiari y un MMC lumbar.

Otros autores sostienen como causante del cuadro a una base molecular genética antes que una alteración mecánica. Basan su teoría en el hecho de haber demostrado una mayor presencia de vimentina endimaria en el tipo II(15). Por otro lado, también se ha demostrado la expresión ectópica de un gen de segmentación en los rombómeros, la cual originaría no solamente la malformación de Arnold-Chiari, sino también las anomalías del tallo cerebral, la mielodisplasia y la formación ósea defectuosa del hueso occipital dando lugar a una fosa posterior demasiado pequeña. Otros estudios recientes han postulado que la causa de la herniación y la consecuente hidrocefalia es el defecto de cierre del canal medular, apareciendo ya durante el periodo de la gestación y progresando tras el nacimiento(23).

Según el grado de afectación se han descrito varios tipos de malformación de Arnold-Chiari:

- **Arnold-Chiari tipo I.** Es el descenso de las amígdalas cerebelosas a través del foramen magno, siendo el cerebelo normal y estando el cuarto ventrículo situado en su posición normal. Existe un gran número de individuos con este defecto pero son asintomáticos(24). Se encuentra asociado a la siringomielia en un 20-25% de los casos(25). Aunque típicamente se diagnostica en la edad juvenil, se han descrito raros casos de manifestaciones clínicas iniciales a partir de la sexta década de la vida(26).
- **Arnold-Chiari tipo II.** Es una disgenesia del rombencéfalo, con descenso caudal del cerebelo, 4º ventrículo y el bulbo raquídeo. Se asocia a cualquier disrafia espinal, generalmente un mielomeningocele lumbar, acompañándose de siringomielia hasta en un 50% de los casos de mielomeningocele. La asociación con hidrocefalia también es alta, siendo la malformación de Arnold-Chiari la causa más común de hidrocefalia en la infancia precoz(25).
- **Arnold-Chiari tipo III.** Es la migración caudal de las tonsillas cerebelosas en presencia de un encefalocele infratentorial. La relación con la siringomielia puede llegar al 22%
- **Arnold-Chiari Tipo IV.** Se caracteriza por una hipoplasia cerebelosa y del tronco del encéfalo más que por su desplazamiento. Probablemente es una variante de la malformación de Dandy-Walker(25), la cual consiste en la balonización o agrandamiento quístico de la mitad posterior del cuarto ventrículo, asociándose con cierta frecuencia a la ausencia de abertura del agujero de Magendie y, además, a una aplasia del vermis cerebeloso posterior y otras anomalías cerebrales e incluso viscerales.

Por lo general, cuando se produce un mielomeningocele, la salida del contenido medular arrastra al resto de la médula espinal consigo. Dado que existe una unión caudal de la médula espinal a la región sacra, junto a un mielomeningocele ocurre, de modo simultáneo, un desplazamiento caudal de la médula espinal y del cerebelo hacia el conducto raquídeo. Este descenso va a ocasionar un taponamiento del agujero occipital por parte del bulbo raquídeo o del cerebelo, dando lugar a una obstrucción a la normal circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) y, por consiguiente a una hidrocefalia obstructiva, la cual está presente hasta en un 85% de los pacientes con MMC(27;28) de los que precisarán una derivación ventrículo-peritoneal el 80% de ellos(13).

Las manifestaciones clínicas son muy variables dependiendo del grado de compresión de las estructuras del tronco cerebral o de los pares craneales de localización más caudal. Así, mientras que existen pacientes asintomáticos, otros presentan manifestaciones inespecíficas, que pueden confundirse con sintomatología depresiva, como cefaleas occipitales leves, mareos, vértigos moderados o parestesias; por último, los casos más graves, pueden cursar con cefaleas occipitales severas, náuseas y vómitos, cervicalgia, vértigos, fatiga, debilidad general, acúfenos, disfagia, neuralgias de pares craneales, parestesias en extremidades, incontinencia de esfínteres, espasticidad, nistagmus, ataxia, confusión mental, etc. También se ha descrito, hasta en un 2-3% de los pacientes, la aparición de *drops attacks*(29): crisis de pérdida de tono en las piernas con caída al suelo sin acompañamiento de pérdida de conciencia ni de otros síntomas neurológicos. En otras ocasiones se pueden producir alteraciones en el desarrollo de los pares craneales, pudiendo provocar trastornos de la deglución y alteraciones del reflejo tusígeno con las consecuentes aspiraciones y procesos infecciosos pulmonares. Algunos niños desarrollan también espasticidades en las extremidades superior e incluso problemas cerebelosos. Con gran frecuencia (45-65%) se asocia también una dificultad respiratoria y crisis de apneas, las cuales suelen ser frecuentemente la causa final del fallecimiento pues son las responsables del 30% de la mortalidad durante las dos primeras décadas de la vida(28;30). La hipoxemia, las infecciones y el aumento de la presión intracraneal incrementan la incidencia de retraso mental en estos pacientes(31). Pero las manifestaciones clínicas que más frecuentemente desarrollan son las relacionadas con la aparición de hidrocefalia, la cual llega a aparecer hasta en un 85-90% de los afectados, y que requiere de la descompresión del sistema ventricular para la preservación de la función cerebral y de los nervios craneales y cervicales altos(32-36).

Los síntomas suelen comenzar de forma insidiosa y progresan de modo irregular, pudiendo existir periodos libres de sintomatología durante años. Los traumatismos, las manipulaciones del cuello o los accesos de tos o estornudos pueden producir un empeoramiento de la clínica.

En los últimos estudios realizados no parece existir una relación comprobada entre la malformación de Arnold-Chiari I y la fibromialgia o Síndrome de fatiga crónica(37).

En cuanto al pronóstico, la malformación de Arnold-Chiari es la principal causa de muerte en los dos primeros años de vida de los recién nacidos con un MMC(38), siendo atribuida al descenso del tronco cerebral a través del foramen magno y que alcanza una mortalidad del 33% a los cinco años si han desarrollado clínica de compresión del tronco cerebral.

3.1.3. Hidrocefalia

Etimológicamente hablando, el término hidrocefalia se refiere al exceso de agua en el interior del cráneo, produciendo un aumento de la presión intracraneal que es la principal causante de la mayor parte de los síntomas neurológicos. Su causa fundamental es el bloqueo del flujo del LCR, cuyo origen puede ser por dos mecanismos diferentes, lo que permite poder clasificarlas en dos grandes tipos: hidrocefalia no comunicante y comunicante.

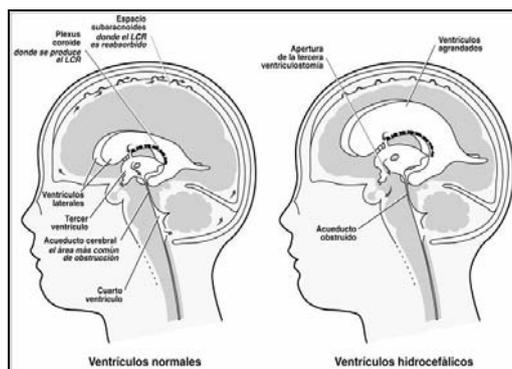


Figura 18. (A): Sistema ventricular normal. **(B):** Sistema ventricular distendido. (Tomado de la “Asociación Española de Enfermedades Cráneo-Cervicales - A.E.C.M.).

Como ya se ha comentado previamente, la malformación de Arnold-Chiari aparece acompañada de hidrocefalia en el 85% de las ocasiones, precisando de la correspondiente derivación ventricular que disminuya la clínica que ocasiona esta alteración(27). Dicha hidrocefalia puede encontrarse ya presente al momento del nacimiento, aunque también puede ir desarrollándose a lo largo del crecimiento del niño(28).

Hidrocefalia no comunicante

Generalmente se suele producir debido a la aparición de un bloqueo del acueducto de Silvio, pudiendo ser originado por una causa congénita, como la atresia del mismo, o a una causa adquirida, como un tumor cerebral. Sea cual sea su etiología, el resultado es un aumento del volumen de LCR en los ventrículos laterales y en el III ventrículo, lo que desemboca en una compresión del cerebro contra el cráneo o, en los neonatos, a una dilatación de la cabeza debido a que los huesos de la bóveda craneana todavía no se han fusionado.

Si el bloqueo es aislado a nivel del foramen interventricular solamente se producirá estasis de LCR en los ventrículos laterales. Por el contrario, cuando las obliteraciones asienten en los forámenes de Luschka y Magendie ocasionan estasis de todo el sistema ventricular del encéfalo.

Hidrocefalia comunicante

Suele estar producida por el bloqueo del flujo del LCR en el espacio subaracnoideo en las zonas basales del encéfalo o por el bloqueo de las vellosidades aracnoideas. En este caso se origina una acumulación de LCR en el interior de los ventrículos y también fuera del encéfalo, originando graves lesiones cerebrales que se acompaña de una gran dilatación de la cabeza en los neonatos.

3.1.4. Siringomielia

La *siringe*, es una cavidad en el interior de la médula espinal, *siringomielia*, o del tronco encefálico, *siringobulbia*, pudiendo estar dicha cavidad conectada con el conducto central medular o ser independiente de él. La mayoría de siringes se localizan en la medula espinal cervical. Por el contrario, la *hidromielia* es una dilatación anormal del conducto raquídeo central que casi siempre se comunica con el cuarto ventrículo. La hidromielia suele asociarse a malformaciones de Arnold-Chiari y a hidrocefalia comunicante.

Existe controversia sobre el mecanismo exacto de producción de la siringe en pacientes con anomalías de la unión cérvico-medular y de la fosa posterior(39). Normalmente el conducto central medular se encuentra ampliamente abierto durante el desarrollo embrionario y comienza a sufrir una atresia tras el nacimiento, aunque en algunos casos puede permanecer permeable en el adulto. Cuando se encuentra dilatado, es decir, en la hidromielia, suele asociarse a anomalías de la unión cérvico-medular, incluyendo la malformación de Arnold-Chiari tipos I y II y la de Dandy-Walker.

Existe la hipótesis de que las anomalías de la fosa posterior interfieren con el normal flujo de LCR desde el cuarto ventrículo, pasando por los agujeros de Luschka y Magendie, hacia el espacio subaracnoideo. Como consecuencia de este hecho, se produce la transmisión de flujo de LCR y de varias ondas de presión asociadas (arterial, venosa, respiratoria, etc.) hacia el conducto central medular, produciendo de este modo la disección de la siringe en el interior de la sustancia medular.

La siringomielia también se observa en alteraciones no congénitas de la unión cérvico-medular, como son:

- **Aracnoiditis.** Tanto la idiopática como la secundaria a cualquier patología que produzca una inflamación de la aracnoides, pueden dar lugar a la formación de una siringe: meningitis, hemorragia subaracnoidea, traumatismo medular, infecciones epidurales, anestesia epidural, mielografía con contrastes oleosos y cirugía raquídea.
- **Tumores.** Aparece en el 25-60% de los tumores intramedulares de la médula espinal, especialmente en meningiomas, el Síndrome de von Hippel-Lindau y en la Neurofibromatosis. Por el contrario, solamente el 8-16% de las siringes están producidas por tumores(25).
- **Traumatismos medulares graves**, como una secuela tardía.
- **Trastornos intramedulares:** ictus isquémico o hemorrágico, necrosis por radiación, mielitis transversa, etc.

La presentación típica de una siringe es la combinación de síntomas de motoneurona inferior a nivel de la lesión, habitualmente en las extremidades superiores o en los pares craneales bajos, junto con una pérdida sensitiva segmentaria disociada (anestesia termoalgésica con conservación de las sensibilidades táctil y propioceptiva, con una distribución en manto o semimanto en miembros superiores y tronco superior). Cuando la cavidad patológica se encuentra situada excéntrica en la médula espinal, también aparece una disfunción del tracto medular largo por debajo del nivel lesional.

Sin embargo, pocos pacientes presentan el cuadro clínico completo, variando las manifestaciones clínicas según el tamaño, localización y forma de la cavidad y también de las alteraciones neurológicas asociadas.

El dolor es el síntoma predominante en la mayoría de pacientes con siringomielia. Las molestias más habituales incluyen la aparición de cervicalgia, cefaleas, dolor radicular y áreas de disestesia segmentaria, las cuales en algunos pacientes se corresponden con la presencia de trastornos tróficos. Además, la siringomielia puede ocasionar una monoartritis de origen neuropático (*artropatía de Charcot*), especialmente localizada en el hombro o el codo.

3.2. Epidemiología

El MMC, como defecto del cierre del tubo neural que afecta a todas sus capas (piel, tejido celular subcutáneo, músculos, vértebras y meninges) y que conlleva la exposición directa del tejido neurológico medular al exterior, constituye la malformación congénita no letal más frecuente del sistema nervioso central, siendo su localización más frecuente a nivel lumbar.

Su epidemiología es difícil de establecer, tanto en su incidencia como en su gravedad, puesto que existe una gran variabilidad geográfica como consecuencia de la diversidad de los medios sanitarios existentes dependiendo del nivel de desarrollo de cada zona o país. Por este motivo puede afirmarse que la lesión es menos frecuente en los países desarrollados que en aquellos países en los que no existe un óptimo control sanitario y, por consiguiente, del embarazo. Datos globales hablan de una incidencia de 1/2000 recién nacidos(28), mientras que la incidencia publicada para España es de 8/10.000 recién nacidos(40).

Las alteraciones neurológicas, ya sean debidas a la propia lesión de MMC, o por la aparición de la Malformación de Arnold-Chiari o de hidrocefalia, ocasionan un deterioro funcional muy severo del recién nacido, conllevando una enorme repercusión personal, familiar y social del individuo, pero también desde el punto de vista sanitario y económico, puesto que el afectado va a requerir durante toda su vida de un control médico multidisciplinar compuesto por pediatras, rehabilitadores, cirujanos pediátricos, neurocirujanos, ortopedas y urólogos.

Los niños afectados de un MMC son pacientes que requieren de atención médica y de intervenciones quirúrgicas desde el momento de su nacimiento, como son la reparación del defecto de cierre, la colocación de válvulas de derivación ventricular y sus continuos recambios y la corrección de las deformidades de la columna vertebral y de las extremidades inferiores. Además, durante su vida van a requerir de ingentes y costosos ingresos hospitalarios debidos a las numerosas complicaciones que aparecerán, mayoritariamente urinarias o respiratorias, y que suelen ser las causantes de una mortalidad que llega a ser del 30% en las dos primeras décadas de la vida(41).

Tampoco deben dejar de ser contabilizados los tratamientos rehabilitadores encaminados al déficit de movilización de sus extremidades inferiores y al empleo de medios de movilización de los afectados, puesto que la gran mayoría precisarán de sillas de ruedas propulsadas.

Todo lo anterior expuesto conlleva una enorme repercusión en el sistema sanitario de un país, inalcanzable para los subdesarrollados, y que condiciona esa gran variabilidad en las cifras de incidencia mundial de esta malformación. Sólo en Estados Unidos se calcula que el gasto sanitario medio en la década de los 80 fue de 200 millones de dólares anuales(28;42).

En cuanto al pronóstico vital y supervivencia va a depender, fundamentalmente, de la existencia de una malformación de Arnold-Chiari, ya que la hidrocefalia y los problemas respiratorios que origina son la principal causa de mortalidad, la cual llega a ser, dependiendo de la series, del 35% antes de los dos años de edad(13), o del 15% a los tres años(38). Otras series describen una mortalidad del 14% en los cinco primeros años de vida, que llega al 41% si se asocia una malformación de Arnold-Chiari(43), aunque hay autores que han documentado una supervivencia del 86% a los cinco años tras la realización de una descompresión de la fosa posterior del encéfalo(44).

3.3. Etiología del MMC

Puede establecerse que la etiología del MMC es multifactorial, puesto que se han involucrado a numerosos factores que predisponen a su aparición. Durante años se han ido realizando procesos de investigación orientados a la identificación de determinadas situaciones o circunstancias en las que se pueda sospechar un elevado riesgo de poder engendrar un recién nacido con un defecto del cierre del tubo neural hasta encontrar una serie de ellas.

3.3.1. Déficit de ácido fólico

Se trata de unos de los factores más claramente asociados a la aparición de un MMC, aunque se desconoce por qué mecanismo lo realiza. Dado que los folatos intervienen en la síntesis de los ácidos nucleicos y en la metilación de determinadas reacciones metabólicas, cabe suponer que en ausencia de los mismos se produce una concentración de homocisteína que resulta teratogénica para el tubo neural, como ha quedado demostrado en estudios de experimentación animal llevados a cabo por Yates y cols.(45;46).

De este hecho se deduce que la existencia de un trastorno en el metabolismo de los folatos en una mujer gestante puede ser un factor etiológico predisponente de los defectos del cierre del tubo neural como han sugerido Daly y col.(47). Este hecho ha sido también apoyado por Yates y col. que han demostrado una relación entre niveles bajos de folatos en los hematíes maternos de madres con hijos que presentan un MMC(48). Seller y col. postularon que una dieta rica en vitamina A y en hidroxuureas durante la gestación conlleva

a una incidencia menor de defectos del tubo neural(49-52). Son muchos los estudios que han demostrado una menor incidencia de defectos del cierre del tubo neural si se asocian suplementos de ácido fólico durante la gestación, aunque Manning y col. y también Kadir y col. no están de acuerdo con este punto por no lograr esta circunstancia en modelos de experimentación(53)(54;55).

En la actualidad está ampliamente difundida la recomendación de administrar ácido fólico durante el embarazo, aunque existen diferencias en cuanto a las dosis e indicaciones. Así, en Europa la dosis recomendada es de 5000 mg diarios durante todo el periodo de gestación. Por el contrario, La *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. recomienda la ingesta de únicamente 0,8 mg de folato al día y sólo durante los primeros meses de gestación, advirtiendo de la posibilidad de que podría ampliarse su utilización para aquellas mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas y de este modo comenzar una posible gestación con unos niveles de folatos elevados. Por su parte el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de EE.UU. recomienda una dosis aún inferior, solamente de 0,4 mg diarios, aunque también deja abierta la posibilidad de administrar mayores dosis de ácido fólico durante todo el embarazo en aquellas mujeres que poseen un alto riesgo de engendrar un recién nacido con defectos de cierre del tubo neural, como son las que tienen algún familiar nacido con esta alteración o las que ya han tenido previamente un hijo afectado.

3.3.2. Déficit de vitamina B12

Aunque en un principio fue considerado con bastantes reservas el papel de la vitamina B12 en la etiogénesis de los defectos del tubo neural, los últimos estudios publicados por Ray y col. establecen un riesgo de al menos tres veces superior de desarrollar dichos defectos si los niveles de vitamina B12 en las madres gestantes son bajos, recomendando su adicción a la prescripción habitual de ácido fólico.

3.3.3. Causas genéticas

El principal indicador de que podría existir alguna alteración en el genoma que predisponga a padecer esta malformación lo constituye el hecho de que la presencia de antecedentes familiares previos en el desarrollo de defectos del tubo neural constituye un gran factor de riesgo para la aparición de un nuevo caso(56).

Otro factor que orienta hacia esta posible causa etiológica lo constituye la asociación de los defectos de cierre del tubo neural con determinados cuadros clínicos como el Síndrome de Waardenburg(57), una alteración genética que se hereda como un rasgo autosómico dominante y que se manifiesta con pérdida de audición y con cambios en la pigmentación de la piel y del cabello, siendo frecuente la presencia de un mechón de pelo de color blanco en la cabeza con el resto del cabello negro. También se produce una alteración de la pigmentación del iris, apareciendo ojos de color azul muy claro o bien heterocromicos y, además, suelen presentar cierto grado de hipertelorismo. Es frecuente también la presencia de alteraciones morfológicas de las extremidades superiores y del tubo intestinal, así como labio leporino.

Luo y col., en el año 2000, reportaron un caso de un MMC en un niño afecto del Síndrome de delección del cromosoma 13q, por lo que sugirieron que una posible alteración en uno o más genes del 13q33-34 podría ser suficiente para crear un defecto de cierre del tubo neural(58). Hirose y col. publicaron en el año 2001 una relación entre el MMC y las trisomías del cromosoma 13 y del 18(28). Por su parte, Rampersaud y col. publicaron en el año 2005 una posible asociación entre los defectos del tubo neural y alteraciones localizadas en los cromosomas 7 y 10(59).

3.3.4. Causas ambientales

Varias han sido las sustancias relacionadas con la aparición de defectos del tubo neural, especialmente en lo que se refiere a fármacos, puesto que son exposiciones fácilmente investigables una vez diagnosticado un MMC. Así, se han encontrado posibles relaciones etiológicas con diferentes sustancias teratógenas como, citocatalasas, antagonistas de los canales del calcio y, especialmente, los fármacos anticonvulsionantes como el ácido valproico(60) y la carbamacepina. Saitoh y col. han reportado un caso de una MMC que podría estar en relación con la prescripción durante el embarazo de un antirretroviral denominado Efavirenz(61), medicamento que por otro lado ha demostrado tener gran poder teratogénico.

La razón de este mecanismo fisiopatológico no es conocida y se ha atribuido a que los radicales libres que se originan en la metabolización de estos fármacos serían nocivos para los tejidos embrionarios.

3.3.5. Causas metabólicas

Algunas enfermedades del metabolismo, como la Diabetes Mellitus, son consideradas también como un potencial factor de riesgo en la producción de defectos del cierre del tubo neural, aunque el mecanismo por el que lo desencadena es desconocido por el momento.

La obesidad es un factor que también se ha relacionado con esta malformación y cuyo mecanismo de acción podría estar en relación con la hiperinsulinemia que desarrollan las gestantes(62).

Shaw y col. una posible relación entre procesos febriles durante el periodo gestacional y el desarrollo de un defecto del cierre del tubo neural al nacimiento.

3.4. Patogenia del MMC: Teoría del doble impacto

A día de hoy los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la aparición de un defecto de cierre del tubo neural siguen siendo desconocidos, aunque las teorías publicadas en este aspecto son diversas.

Originariamente la causa de la malformación se atribuía a una alteración en la neuroregulación durante las primeras fases del desarrollo del sistema nervioso en el embrión, hecho que fue descrito por Campbell y col. en 1986(63).

Con posterioridad, Korenromp y col., en 1986, publicaron la existencia de movimientos en las extremidades inferiores durante las primeras semanas de gestación mediante el empleo de controles ecográficos durante la misma, hecho que indicaría el normal funcionamiento del tejido neural a pesar de no encontrarse protegido(64).

Este hallazgo dio lugar a nuevas teorías etiopatogénicas, como la publicada por Luthy y col. en el año 1991. En su estudio, analizaron los resultados funcionales de tres grupos de recién nacidos. El primero estaba compuesto por niños nacidos por cesárea antes del inicio del trabajo del parto; el segundo grupo lo formaban niños nacidos tras el inicio del mismo y, por último, el tercer grupo contenía a niños nacidos por vía vaginal. Los resultados fueron esclarecedores: los niños obtenidos que fueron expuestos al trabajo del parto tenían mayores parálisis que los que habían nacido por cesárea antes del inicio del mismo; además, los niños que nacieron por cesárea antes del inicio del trabajo del parto tenían niveles neurológicos de afectación mucho más bajos respecto al nivel anatómico de la lesión que los nacidos por cesáreas después del inicio del mismo y que los nacidos por vía vaginal. De este modo cobra mayor vigencia la teoría de que un segundo daño traumático sobre el tejido expuesto contribuiría al deterioro neurológico del recién nacido afecto(65).

Sin embargo, en el mismo año 1991, Cochrane y col. publican un trabajo en el que no se observan ventajas entre los recién nacidos mediante cesárea y aquellos que lo hicieron por vía vaginal(66), algo igualmente concluido posteriormente en 2003 por Anteby y col.(67) y en 2004 por Lewis y col.(68).

Estos últimos hallazgos ahondaban en la confirmación de la llamada teoría traumática, la cual consideraba que el daño neuronal se producía con pequeñas contusiones de la zona dorsal del embrión contra la placenta y el útero materno, hecho favorecido por la existencia del aumento de la presión hidrodinámica del espacio subaracnoideo que es el causante de la salida del tejido neural al exterior, haciéndolo más fácilmente susceptible de contactar con las membranas uterinas, como ya enunciaron Hutchins y col. en el año 1996(69) y Meuli y col. en el 1997(70). Igualmente, esta teoría es reforzada por otros estudios de experimentación en los que se reproducía un periodo gestacional y un posterior oligoamnios, apareciendo áreas de necrosis y defectos de cobertura en aquellas zonas donde existía una hiperpresión local durante el desarrollo fetal.

Hutchins y col. en 1992, descargaron todo el peso patogénico del proceso del tejido neural y lo hicieron recaer en las estructuras procedentes del mesodermo, teorizando que la falta de cierre de las estructuras blandas derivadas del mismo conllevaba a una exposición secundaria del tejido neurológico de la médula espinal, el cual era fácilmente agredido por agentes mecánicos durante los meses de la gestación(69).

En 1996, Meuli y col. realizaron un estudio en ovejas en el que, tras producir una lesión similar a un MMC, se procedía a reparar a mitad del periodo gestacional, minimizando así, e

incluso evitando, las lesiones neurológicas en el momento del parto. Concluyeron que los daños neurológicos al final de la gestación eran mayores, atribuyéndolos a los posibles traumatismos sobre la zona expuesta (71). Un año después realizan un estudio anatomopatológico sobre fetos humanos procedentes de abortos espontáneos entre las semanas 19 y 23 de gestación, encontrando un normal desarrollo de las estructuras neurales y concluyeron que debía ocurrir una pérdida secundaria durante el final del desarrollo que, seguramente, debían ser los traumatismos sobre el tejido noble expuesto(70).

Sin embargo, McLone y col., en 1997 publicaron un estudio realizado en ratones “curly-tail”, una cepa de ratones genéticamente predispuestos a padecer un MMC lumbosacro, a los que dejaba evolucionar hasta el final de la gestación. Sorprendentemente a lo esperado, el desarrollo del tejido neural fue adecuado a pesar de la exposición tóxica al líquido amniótico, echando por tierra la teoría del daño químico(72).

Tomando como punto de partida estos trabajos y los previos de Michejda y col. en 1985 sobre la reparación quirúrgica a la mitad de gestación de una lesión de MMC previamente creada, que conllevaba al nacimiento de un primate sin secuelas neurológicas, se produce un retroceso al estudio de Heffez y col. en 1990, el cual se basaba en MMC creados de dos formas distintas en un modelo experimental de ratas. Así, en la mitad de ellas se creaba un MMC completo con apertura de las meninges, mientras que en la otra mitad se mantenían íntegras y, por tanto, protegidas del líquido amniótico. Tras el nacimiento, el grupo el que se había realizado la apertura de la capa meníngea tenía cambios histológicos similares a los presentes en un MMC, mientras que en el grupo con meninges íntegras el tejido neural era normal. Así, con este estudio ya se había concluido que, además de una alteración primaria en el tejido neural, debe existir un daño químico sobre el mismo debido al contacto con el líquido amniótico. Aparece así la teoría patogénica más aceptada actualmente y conocida como la **“Teoría de los 2 hits o 2 impactos”**, en la que el primer impacto es debido a la displasia del tubo neural y el segundo a la exposición prolongada del tejido neural a un líquido amniótico que, según avanza la gestación, se va cargando de detritus provenientes del feto hasta terminar convirtiéndose en tóxico, hecho corroborado por Parkin y col. unos años antes en su estudio publicado en 1969, en el que enunciaron que en la primera fase del embarazo la composición del líquido amniótico es similar a la del plasma, para posteriormente convertirse en una sustancia hipotónica que contiene detritus procedentes de la orina y de las enzimas intestinales del feto, aunque sin poder datar el momento en que se producía la transformación del líquido amniótico en un toxico potencial(73).

Precisamente en este sentido se han ido realizando numerosos estudios: identificar el momento en el que el líquido amniótico se convierte en una sustancia tóxica. Dreweck y col., en 1997, basaron sus estudios en la determinación de la enzima lactato-deshidrogenasa durante un periodo gestacional en ratones, concluyendo que el líquido amniótico se vuelve tóxico alrededor de la semana 34 de la gestación humana(74). Petolzd y col., en 2005, realizaron un estudio similar en ratones, pero centrando sus mediciones en tres proteínas: el neurofilamento de cadena pesada (NfH), la proteína glial del ácido fibrilar (GFAP) y la proteína S100B. De estas tres sustancias, observaron que la GFAP es la que más rápidamente aumenta, postulando que podría servir para datar el momento ideal para intervenir sobre el feto(75). En el mismo año, 2005, Talabani y col. publican un estudio similar pero intentando identificar enzimas procedentes del tracto intestinal fetal, como la gamma-glutamyltranspeptidasa (GGPT), la aminopeptidasa M (AMP) y las isoenzimas de

las fosfatasa alcalinas (iALP), concluyendo que se produce un aumento de las tres enzimas alrededor de la semana 24 de la gestación(76).

Tras otros estudios en esta dirección, ha quedado establecido que la toxicidad del líquido amniótico se inicia alrededor de la semana 34 de gestación, pasada la cual se produce una rápida progresión en este sentido, a causa fundamentalmente del aumento en la concentración de urea y a un líquido amniótico cada vez más hipotónica.

Siguiendo con esta misma línea de investigación, Olguner y col., en 2000, publican su estudio con el que pretendían demostrar el efecto nocivo del líquido amniótico al final de la gestación, basándose en la posibilidad de recambiarlo en las últimas fases de la gestación. Para ello utilizaron huevos de gallina fertilizados en los que crearon una lesión de MMC, pero en la mitad de ellos realizaron un recambio de líquido amniótico antes de crear la lesión. Los resultados histológicos al nacimiento fueron claros: el grupo en el que únicamente se había creado el MMC presentaba cambios histopatológicos de edema, calcificación, fibrosis, proliferación de capilares y mononucleares. Por contra, el grupo en el que se había recambiado el líquido amniótico presentaba menor cantidad de estos cambios tisulares, además de contar con una presencia mayor de células neuronales. La conclusión final que postulan es que el recambio de líquido amniótico en la segunda mitad del embarazo podría disminuir el daño neural(77).

Selcuki y col., en 2001, practicaron un estudio experimental en ratones “curly-tail” en los que demostraron, utilizando marcadores del tejido neural, que la diferenciación neuronal al inicio de la gestación es idéntica en la zona del MMC y en otras zonas del tubo neural, concluyendo que la cirugía prenatal podría reducir los daños neurológicos siempre que no existiese una lesión neuronal previa.

A este mismo resultado llegan Correia-Pinto y col. en el año 2002, quienes realizan un estudio en dos grupos de ratas: en el primero de ellos crearon una lesión de MMC y utilizaron solución salina para reponer el líquido amniótico evacuado. Por el contrario, en el segundo grupo utilizaron meconio humano diluido antes de cerrar los úteros. Al momento del nacimiento realizaron estudios histológicos de las lesiones creadas quirúrgicamente y observaron que el grupo que había estado expuesto a meconio humano presentaba mayores daños neurales(78).

En 2007, Stiefel y col. realizan otro estudio experimental con ratones “curly-tail” y “loop-tail” otra cepa con predisposición genética para desarrollar MMC. Se centraron en estudiar tanto la anatomía como la función motora y sensitiva de los embriones y compararon estos aspectos respecto a otro grupo de embriones sanos. Concluyeron que al principio de la gestación los parámetros eran idénticos, mientras que al final de la misma los ratones con MMC tenían un incremento en la neurodegeneración dentro de la lesión del MMC junto con una pérdida progresiva de función neurológica.

Los estudios posteriores de Reis y col. en los años 2007 y 2008 también contribuyen a corroborar la “Teoría de los 2 impactos”(79;80). En estos años publican sus trabajos sobre ratones “curly-tail” y “loop-tail” en los que realizan análisis inmunohistoquímicos del tejido

neural y los comparan con ratones sanos utilizando una proteína ácida antiglial para detectar los astrocitos y anticuerpos nucleares antineurona para las neuronas. De este modo detectaron un aumento progresivo de astrocitos en la primera parte de la gestación, con un desarrollo superior de estos últimos dentro del grupo de ratones con MMC respecto al grupo control, sobre todo en las regiones posteriores de la médula espinal. El número de neuronas sí fue similar en ambos grupos, pero según avanzaba la gestación se producía un deterioro progresivo de su número en los ratones con MMC mientras que no se alteraba en el grupo control.

3.5. Clínica del MMC

Básicamente la sintomatología de los afectos de un MMC se debe a tres aspectos: la malformación de Arnold-Chiari, la afectación medular, generalmente lumbar, y las alteraciones ortopédicas que van apareciendo progresivamente.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la malformación de Arnold-Chiari, ya ha quedado claramente expuesta con anterioridad por la suma de los síntomas ya comentados debidos a la hidrocefalia (espasticidad de las extremidades superiores, retraso mental) y la afectación de los pares craneales inferiores (alteraciones de la deglución y del reflejo de la tos, apneas, aspiraciones y neumonías). Conviene recordar de nuevo que la principal causa de mortalidad en los niños afectos de un MMC es la dificultad respiratoria causada por este motivo.

Stevenson y col. dividen a los afectos de MMC en dos subgrupos según su edad, pues encuentran diferencias en la sintomatología según ésta(38). En los menores de dos años, la clínica depende fundamentalmente de la hidrocefalia aguda: problemas respiratorios, aspiraciones, tetraparesia, hipotonía de las extremidades, nistagmus y retraso mental. Por estos motivos se beneficiarían de una derivación ventrículo-peritoneal urgente. En cambio, la clínica de los niños mayores de dos años es menos urgente, predominando la clínica debida a la mielopatía en las extremidades superiores: espasticidad, ataxia, escoliosis, etc.

La sintomatología originada por la lesión medular puede dividirse en síntomas relacionados con las alteraciones motoras y sensitivas, por un lado, y por las alteraciones esfinterianas por otro, pudiendo ser su origen el daño directo al tejido neural o como consecuencia del llamado "*Síndrome de la médula trabada*". Este último tiene su origen al producirse el anclaje de la médula espinal al esqueleto vertebral o a los tejidos blandos adyacentes, del mismo modo que suele ocurrir por adherencias tras la intervención quirúrgica reparadora practicada(27;38).

En cuanto al daño neurológico producido en el tejido medular, se producirá una paraplejía con anestesia acompañante de la zona metamérica correspondiente. Dado que la mayor parte de los MMC asientan sobre la columna lumbar, estos pacientes presentan prácticamente siempre, en mayor o menor grado de afectación, una paraplejía de las extremidades inferiores con pérdida de sensibilidad de las mismas. Las lesiones por encima

del nivel S1 son las de mejor pronóstico porque permiten una marcha independiente, mientras que las situadas por encima de L2 precisan de movilizaciones en silla de ruedas y, prácticamente siempre, se asocian a escoliosis. Las lesiones limitadas a los niveles L3-L5 suelen poder desplazarse con el empleo de dispositivos ortopédicos(28). En un estudio publicado por Sival y col. se demuestra que en los recién nacidos con MMC existen movimientos de las extremidades inferiores que, posteriormente, se van perdiendo. Atribuyeron este hallazgo no a que se produjera una afectación más tardía, sino a que tras el nacimiento siguen existiendo unos reflejos superiores que permiten cierta movilidad de las extremidades. De este modo concluyeron que la cirugía prenatal precoz no tendría ningún fundamento para evitar al paraplejia de las extremidades inferiores(81).

En lo referente a las alteraciones de los esfínteres, se produce una incontinencia urinaria y anal por fracaso de los mismos, produciendo una mala calidad de vida en estos pacientes, pues requieren de sondaje vesical prácticamente permanente y las consecuentes infecciones urinarias y el empleo continuo de pañales. Conviene recordar que la causa más frecuente de disfunción vesical en los recién nacidos la constituye precisamente el MMC. A nivel urinario se observa una ausencia de motilidad del músculo detrusor junto con arreflexia y ausencia de contracciones de la vejiga. Holzbeierlein y col. publicaron su trabajo realizado en niños afectados de MMC encaminado a valorar las lesiones neurológicas genitourinarias presentes y su posterior evolución en niños a los que se realizó cirugía fetal de cobertura del MMC. En su serie encontraron arreflexia vesical en un 43% de los casos y una disminución de la distensibilidad de la vejiga en el 26% de ellos. De este modo concluyeron que la cobertura en el periodo fetal del MMC no mejora el pronóstico de la afectación genitourinaria de estos niños(82).

Las complicaciones ortopédicas, dada su gran extensión, se comentan en el siguiente apartado.

3.6. Complicaciones ortopédicas más frecuentes de la Espina Bífida

La clasificación más útil del MMC se basa en el nivel neurológico de la lesión. De esta manera es posible agrupar a los pacientes en tres grupos:

- **Grupo I.** Lesión localizada en la columna dorsal o lumbar alta, con alteración de la función del cuádriceps. La deambulación será poco frecuente, incluso con medios auxiliares a no ser que exista una buena función de las extremidades superiores y un correcto equilibrio del tronco.
- **Grupo II.** Lesión localizada en la columna lumbar baja, con buena función del cuádriceps y de los músculos posteriores del muslo, pero con afectación del glúteo medio. La deambulación será posible con medidas ortopédicas para el pie y tobillo y con muletas para aportar estabilidad al tronco.
- **Grupo III.** Lesión localizada en el sacro, con buena función del cuádriceps, músculos posteriores del muslo y glúteo medio. La deambulación será prácticamente siempre posible sin necesidad del empleo de dispositivos ortopédicos.

La capacidad para la deambulación viene limitada por el nivel L3 y L4, como afirmaron Asher y Olson en 1983, quienes apreciaron una marcha preservada cuando el nivel de la afección era en L4 mientras que estaba alterada cuando se afectaba el L3, debido a que la función extensora de la rodilla es necesaria para la deambulación(83).

Desde el punto de vista ortopédico, los niños afectados de Espina Bífida presentan una serie de manifestaciones clínicas que deben ser evidenciadas en la exploración clínica rutinaria. Así, ante un afectado por esta malformación deberemos prestar atención a los siguientes aspectos:

- **Exploración neurológica motora y sensitiva**, si bien el nivel neurológico puede no ser totalmente definitivo hasta la edad de 3-4 años.
- **Sedestación**. Permite extrapolar si la bipedestación será posible, hecho que nos lo indicará una sedestación mantenida sin precisar ayuda de las manos.
- **Fuerza de las extremidades superiores**.
- **Deformaciones de la curvatura espinal**. Observar la presencia de escoliosis, cifosis o lordosis mediante radiografía convencional.
- **Caderas**. Valorar el balance articular y la presencia de contracturas.
- **Rodillas**. Explorar la alineación, el balance articular y la existencia de contracturas musculares.
- **Piernas**. Prestar atención a la existencia de deformaciones rotacionales de las extremidades inferiores, en especial la torsión tibial externa.
- **Tobillos**. Es frecuente la deformidad en valgo.
- **Pies**. Puede existir una desviación en varo o un astrágalo verticalizado.

Dada la gran variabilidad en la afectación ósea, articular y espasmódica, el tratamiento ortopédico debe ser individualizado para cada niño, sin olvidar que el objetivo del mismo es conseguir una postura estable, pues en muchos casos resulta inviable conseguir la deambulación. Se calcula que un 40% de los niños con MMC no caminará al alcanzar la vida adulta(84). Del mismo modo se calcula que únicamente el 30% de los pacientes con MMC son independientes desde el punto de vista funcional, pudiendo adaptarse socialmente y adquirir una vida laboral(84). Las lesiones con un nivel más alto de L3 deberán utilizar permanentemente la silla de ruedas, mientras que las lesiones más inferiores, de L3 a L5, lo harán a tiempo parcial. Por este motivo, dando por hecho que la mayoría de las actividades de la vida cotidiana pueden ser desarrolladas sin la utilización de las extremidades inferiores y que la cirugía puede ser más perjudicial que beneficiosa, debe valorarse el pronóstico a largo plazo del niño antes de practicar un tratamiento ortopédico agresivo.

El nivel máximo de la deambulación se alcanza aproximadamente a los 4 años de edad. Si llegados los 6 años un niño afectado por MMC no ha conseguido la bipedestación autónoma sin el empleo de ayudas, puede afirmarse que la marcha en la vida adulta será muy poco probable. Se calcula que aproximadamente el 80% de los niños afectados de MMC presentan alguna afectación de las extremidades inferiores(84). Para poder conseguir una marcha adecuada, son necesarios varios aspectos: una columna vertebral bien equilibrada; ausencia de contracturas en caderas y rodillas; y, finalmente, unos pies plantígrados y flexibles.

Mazur comprobó, en un estudio publicado en 1989, que los niños con aparentemente escasas posibilidades de deambulación al llegar a la vida adulta, pero que en su infancia consiguen caminar, poseerán mayor movilidad con menores contracturas musculares y menos úlceras por presión que aquellos que no llegan a caminar nunca(85). Por esta razón, ante un niño con una postura aceptable cuando está sentado y una buena función de la musculatura de la cadera, rodilla y extremidades superiores, deben aplicarse todas las medidas terapéuticas posibles para lograr su deambulación, puesto que el pronóstico funcional.

El tratamiento ortopédico no quirúrgico pretende lograr una movilidad efectiva mediante el empleo de ortesis o de férulas. En niños de entre uno y dos años pueden utilizarse bastidores para ayudarles a ponerse en pie. En aquellas lesiones lumbares bajas o sacras con buena función del cuádriceps puede emplearse una ortesis de tobillo-pie que mantenga al primero en un ángulo de 90°. Si la lesión es lumbar baja pero la función del cuádriceps no es aceptable, se empleará una ortesis de rodilla-tobillo-pie, que evitará la deformidad en valgo de la rodilla durante la marcha. En lesiones más altas suele existir una importante báscula pélvica con hiperlordosis lumbar, por lo que requerirán de ortesis de cadera-rodilla-tobillo-pie.

El tratamiento ortopédico quirúrgico normalmente se realiza antes de los 15 años de edad. Su objetivo es resolver las deformidades originadas por: el desequilibrio muscular de origen neurológico, la postura habitual adoptada y las malformaciones congénitas asociadas. Menelaus describió una serie de principios a practicar en la corrección quirúrgica de las deformidades:(86)

- Practicar todas las correcciones planeadas en un único acto quirúrgico.
- Minimizar el empleo de inmovilizaciones con escayola, pues favorece la desmineralización ósea.
- El tratamiento ortopédico debe estar integrado dentro del programa terapéutico global.
- Tener cuidado por la ausencia de sensibilidad.
- No olvidar el alto riesgo que existe de una posible aparición de fracturas patológicas.
- Mayor riesgo de infección de vías urinarias bajas
- Intentar periodos cortos de ingresos hospitalarios.
- Evitar los esfuerzos personales y económicos a los que tengan que hacer frente los familiares.

3.6.1. Pie

Aproximadamente el 75% de los niños que nacen con Espina Bífida van a presentar deformidades asociadas en los pies(84), pudiendo ser estas de una extensa variedad. Las más frecuentes, desde el punto de vista estadístico, están constituidas por las siguientes: pie zambo, pie equino-varo adquirido, pie varo, metatarso aducto, pie equino, pie equino-valgo, astrágalo vertical congénito, astrágalo vertical adquirido, pie talo, pie talo-valgo, pie talo-varo, pie talo-cavo, pie cavo, pie cavo-caro, pie en supinación, pie plano valgo y deformidades de los dedos.

Nivel	Zambo	Calcáneo- valgo	Astrágalo vertical	No deformidad
Dorsal	40	8	0	38
L1, L2	22	4	1	13
L3	24	2	1	9
L4	50	4	0	14
L5	11	38	5	20
Sacro	19	4	0	41
TOTAL	166	60	7	135

Origen: Schafer ME, Dias LS: *Myelomeningocele: orthopaedic treatment*, Baltimore, 1983, Williams & Wilkins.

Tabla 1. Deformidades del pie en pacientes con mielodisplasia.

Ante la presencia de cualquiera de estas alteraciones, el objetivo del ortopeda será siempre el mismo: conseguir un pie plantígrado, móvil y, si es posible, flexible. Con tal fin puede recurrirse al empleo de osteotomías correctoras de las deformidades óseas, intentando evitar en lo posible la práctica de procedimientos de artrodesis. Por otro lado, para los problemas derivados de la alteración del balance muscular se pueden practicar transferencias tendinosas o, aún más fiables, tenotomías de los músculos responsables de las deformidades.

Los pies rígidos, no plantígrados y los artrodesados son más susceptibles de desarrollar úlceras neuropáticas en los niños con una mielodisplasia(87).

Pie zambo

Llega a verse hasta en el 30% de los niños que nacen con un MMC(84), con la particularidad de que difiere en algunos aspectos del pie zambo idiopático, recordando más al pie que aparece en la Artrogriposis.

Básicamente se suele caracterizar por ser un pie bastante rígido, que adopta la posición de supinación-varo por la acción no contrarrestada del tendón del músculo tibial anterior, desalineación rotacional entre el astrágalo y el calcáneo, subluxación de las articulaciones de Chopart (calcáneo-cuboidea y astrágalo-navicular) y un componente de pie cavo en ocasiones. Es frecuente la asociación con una tibia en torsión interna.

La corrección quirúrgica debe practicarse a los 10-18 meses de edad, teniendo presente que existen muchas posibilidades de recidiva tras la misma. La técnica quirúrgica incluye una liberación póstero-medial-lateral radical y una tenotomía del tendón del tibial anterior. En niños más mayores la liberación de partes blandas puede ser insuficiente por existir un mayor desequilibrio entre los lados medial y lateral del tobillo, precisando de acciones sobre el esqueleto óseo, como pueden ser una osteotomía en cuña de cierre del cuboides, una resección en cuña lateral del calcáneo (Técnica de Lichtblau) o una artrodesis calcáneo-cuboidea que acorte la columna lateral del pie (Técnica de Dillwyn-Evans). Si coexisten

deformidades del antepié se realizarán osteotomías mediotarsianas o metatarsianas. En niños mayores con recidivas de la deformidad y un pie muy rígido se recurrirá, como técnica de rescate, a una astragalectomía para corregir el varo del retropié y un acortamiento de la columna lateral.

Pie varo

El pie varo aislado como tal es poco frecuente en los recién nacidos afectados de un MMC, puesto que suele aparecer asociado a otras malformaciones del pie como son un antepié aducto, un pie cavo o un pie en supinación.

Por este motivo el tratamiento debe ir también dirigido a la corrección de las fuerzas musculares inversoras y eversoras. Cuando el pie varo acontece de forma aislada, el tratamiento quirúrgico consistirá en una osteotomía de sustracción y cierre del calcáneo, con desplazamiento de éste en sentido lateral para aumentar así la corrección del varo.

Pie cavo-varo

Es típico de MMC ubicados a nivel sacro. Inicialmente existe una deformidad en cavo que, secundariamente, origina la deformidad en varo.

En los casos en que la deformidad del pie todavía es flexible se procederá a la liberación plantar, con o sin osteotomía mediotarsiana, en tanto que si persiste la rigidez se practicará una osteotomía en cuña de cierre. Se reserva la triple artrodesis como procedimiento de rescate.

Pie en supinación

Ocurre sobre todo en lesiones que asientan en el nivel L5 o S1. Aunque puede aparecer aislado, suele acompañarse de un antepié aducto. El pie toma esta actitud por la acción del músculo tibial anterior, el cual no encuentra ninguna fuerza antagonista por la falta de actividad de los músculos peroneos.

El tratamiento irá encaminado a recuperar el equilibrio entre músculos agonistas y antagonistas, para lo cual será suficiente la simple tenotomía del tibial anterior. Si existe un tríceps sural funcional, también es una opción útil la transposición del tibial anterior a la tercera cuña. Cuando el pie se convierte en rígido se recurrirá a la osteotomía de la primera cuña o de la base del primer metatarsiano.

Pie equino

Suele ser de origen adquirido, no malformativo, pudiendo ser prevenido con la utilización de ortesis y férulas. Las lesiones que con mayor frecuencia lo presentan son las de localización dorsal o lumbar alta.

Para el tratamiento quirúrgico suele ser suficiente la realización de una tenotomía del tendón de Aquiles. En los casos en los que la deformidad es más severa se precisa de una liberación posterior radical, con sección de todas las estructuras tendinosas y capsulotomías del tobillo y, en ocasiones, puede ser necesaria alguna osteotomía o incluso una astragalectomía.

Pie talo

Una tercera parte de los niños que nacen con un mielomeningocele presentan deformidades situadas en el calcáneo. Son, sobre todo, los de localización en los niveles L5 y S1.

Supone un gran problema para los niños afectados, pues dificulta la utilización del calzado, además de ser causa frecuente de úlceras de presión. La afectación más frecuente es el pie calcáneo-valgo, cuya causa es la acción de los músculos del compartimento anterior de la pierna, que son eversores y dorsiflexores del tobillo, con ausencia de actividad de los del compartimento posterior.

En los casos de menor afectación con un pie aún flexible, el uso de férulas será suficiente para lograr una correcta posición del pie. Incluso en los casos de mayor rigidez, los yesos progresivos también pueden convertirse en el tratamiento ideal. Sin embargo, cuando estas medidas no son suficientes se practicará la tenotomía de los dorsiflexores del tobillo y de los tendones peroneos. En ocasiones tras esta liberación anterior se produce una deformidad en equino debido a la espasticidad del tríceps sural, la cual precisará de una tenotomía del tendón de Aquiles o una liberación posterior en un segundo tiempo quirúrgico. Algunos autores preconizan la transposición posterior del tendón del tibial anterior para tratar el pie talo(88-90). Cuando la deformidad estructural es mayor se realizarán osteotomías.

Pie valgo

Es debido a la deformidad en valgo del retropié, que con frecuencia se encuentra conjuntamente con un valgo del tobillo, es decir, de la articulación tibio-astragalina. Conlleva a la aparición de úlceras por decúbito en la zona del maléolo interno y también en la zona del astrágalo debido a la presión que estas prominencias óseas realizan sobre la piel que se encuentra por encima de ellas.

En un principio el tratamiento ortopédico con ortesis puede ser suficiente. Cuando la deformidad progresa y comienza a producir úlceras en la piel, se indica el tratamiento quirúrgico. La técnica de Grice, consistente en una artrodesis extraarticular, es la intervención de elección. Otros autores realizan artrodesis de la articulación subastragalina con buenos resultados(91). También podría ser útil para corregir el valgo del retropié la osteotomía del calcáneo con desplazamiento medial. En aquellos casos en los que existe asociado un valgo del tobillo se añadirá a la osteotomía del calcáneo, bien una osteotomía en cuña de cierre de la tibia distal, o bien una hemiepifisiodesis de la epífisis distal de la tibia.

Astrágalo vertical

Aparece en el 10% de los niños afectados de MMC(84). Puede aparecer de modo congénito o bien adquirirse durante el desarrollo. La posición anómala del astrágalo origina una mala alineación del retropié y del mediopié, puesto que la situación vertical del mismo se acompaña de un calcáneo en equino y valgo, el navicular se subluxa dorsalmente respecto al astrágalo y el cuboides hace lo mismo respecto al calcáneo.

La corrección quirúrgica es necesaria tanto en las formas congénitas como en las adquiridas. En estas últimas el pie es más flexible, pudiendo reducir la subluxación astrágalo-navicular mediante la flexión plantar del pie. En las formas congénitas deben emplearse yesos progresivos desde el nacimiento para corregir las retracciones de las partes blandas y practicar una liberación póstero-medial completa a los 12-18 meses de edad.

Pie cavo

Aparece con mayor frecuencia en lesiones localizadas a nivel sacro. Puede encontrarse como una deformidad única, pero suele asociarse a un retropié varo o a deformidades en garra de los dedos. Va a originar dificultad para el empleo del calzado y la aparición de callosidades dolorosas en la cabeza de los metatarsianos por mal apoyo plantar.

La corrección se alcanza modificando la flexión plantar del primer radio. En los casos de un pie cavo aislado se practica la liberación plantar radical. Cuando se asocia un retropié varo se indica una liberación subastragalina medial (técnica de Lichtblau) con yesos progresivos posteriores. En las deformidad en cavo rígidas se practica, junto con la liberación plantar radical, una osteotomía anterior en cuña de cierre del primer metatarsiano. Si persiste un varo residual se añadirá una osteotomía en cuña de cierre del calcáneo (técnica de Dwyer).

3.6.2. Tobillo

Tobillo valgo

Es la principal deformidad del tobillo que se aprecia en los niños afectados de MMC, bien de modo aislado, o más frecuentemente asociado a un valgo del retropié. Ocurre sobre todo en lesiones localizadas a nivel lumbar bajo, siendo su causa la ausencia o disminución de la fuerza de acción del tríceps sural, lo que provoca una importante dorsiflexión del tobillo. De modo asociado existe un peroné relativamente acortado respecto a la longitud de la tibia, dando lugar a un maléolo externo ascendido, que provoca un basculación en valgo del astrágalo y, por ende, una deformidad en valgo del tobillo. Además, este desplazamiento en valgo del tobillo por el acortamiento del peroné ocasiona una alteración en la distribución de las fuerzas en la articulación tibio-astragalina, con una mayor presión en la cara lateral de la superficie articular de la epífisis distal de la tibia, produciendo una inhibición de su crecimiento, y una menor presión en la cara medial de la misma, lo que produce un aceleramiento de su crecimiento. Este desequilibrio causa un maléolo medial prominente y un acuñamiento en valgo y un desplazamiento medial del astrágalo, que también contribuye

a hacerlo más prominente, apareciendo úlceras de presión en la cara medial del tobillo. Se evalúa valorando tres aspectos:

- **Grado de acortamiento del peroné.** Se evalúa por la distancia entre la fisis distal del peroné y la cúpula del astrágalo en la radiografía antero-posterior del tobillo. En un tobillo normal la fisis es 2-3 mm más proximal hasta los cuatro años de edad, queda a la misma altura entre los cuatro y ocho años y es 2-3 mm más distal a partir de los ocho. Diferencias de más de 10 mm se consideran significativas.
- **Desplazamiento lateral del calcáneo.** La proyección radiográfica de calcáneo permite valorar la relación entre el eje de la tibia y el del propio calcáneo. En condiciones normales esta distancia es de 5-10 mm, considerándose un valgo excesivo cuando existe un desplazamiento del calcáneo mayor de 10 mm.
- **Basculación en valgo.** Se valora con radiografía de tobillo. Malhotra creó una clasificación según la situación de la fisis distal del peroné (92) (Figura 19).

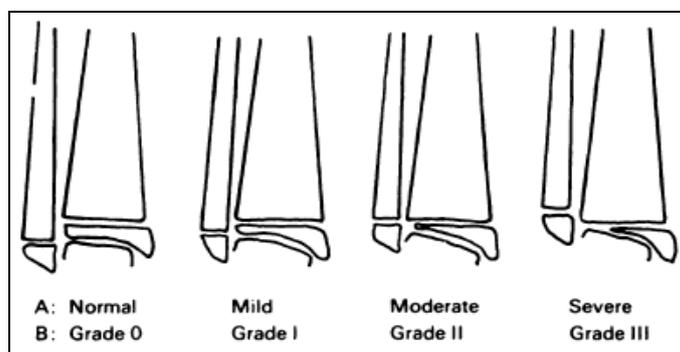


Figura 19. Clasificación de Malhotra. Grado 0: fisis del peroné a nivel de la articulación. Grados I, II y III: deformidades progresivas en valgo.

El tratamiento quirúrgico está indicado cuando existe un valgo de tobillo que no puede mejorarse con el empleo de ortesis. Suele emplearse la técnica de Westin y Defiore, consistente en una tenodesis del tendón de Aquiles al peroné. Su realización está indicada en niños comprendidos entre los seis y los diez años de edad que presentan una basculación en valgo del astrágalo de 10-25°. En deformidades óseas más graves puede practicarse una hemiepifisiodesis en niños que todavía están en fase de crecimiento, o bien recurrir a una osteotomía desrotativa supramaleolar. Si la deformidad en valgo afecta a la articulación subastragalina y al calcáneo puede practicarse una osteotomía de deslizamiento medial del calcáneo.

Rotación de tobillo

Las alteraciones en la rotación del tobillo son debidas a deformidades rotacionales de la extremidad inferior. Clínicamente se ponen de manifiesto por la desviación hacia adentro o hacia fuera de los dedos de los pies.

El desplazamiento hacia fuera puede ser debido a la rotación externa de la cadera o a una torsión tibial externa.

El desplazamiento hacia adentro es típico de lesiones del nivel L4 o L5, las cuales originan una correcta función de los músculos mediales de la cara posterior del muslo con una ausencia de acción del bíceps femoral, pero también puede ser causada por una torsión tibial interna.

3.6.3. Rodilla

Contractura en flexión

Es más frecuente que la contractura en extensión, apareciendo aproximadamente en el 50% de los MMC localizados a nivel dorsal o lumbar. Se presenta ya desde el momento del nacimiento pero suelen experimentar una corrección espontánea, aunque pueden convertirse en fijas por determinados factores:

- **Posición en decúbito supino prolongada.** Las caderas quedan en posición de abducción, flexión y rotación externa; las rodillas en flexión; y los pies en equino.
- **Posición en sedestación prolongada.** Ocasiona una contractura de la musculatura posterior del muslo y de la cápsula de la rodilla con paresia del cuádriceps.
- **Espasticidad de la musculatura posterior del muslo.** Ocurre en el Síndrome de médula trabada.
- **Parálisis de los músculos tríceps sural y del glúteo mayor.**

Las contracturas debidas a malposiciones posturales con lesiones altas pueden prevenirse con el empleo de ortesis y con tratamiento de fisioterapia. Si se deben a lesiones lumbares bajas, la deformidad en flexión aparece más tardíamente, no siendo útiles las ortesis como medida preventiva, teniendo que recurrir a actuaciones quirúrgicas consistentes en la liberación radical de la musculatura flexora, la cual se indica en contracturas de 15-30°. Cuando ésta no es suficiente, o son de mayor magnitud, entre 30 y 45°, se practica una osteotomía de extensión supracondílea del fémur, siempre y cuando el niño sea deambulante.

Contractura en extensión

Suele ser bilateral y, con frecuencia, se presenta asociada a otras malformaciones congénitas como luxación de la cadera, contractura en rotación externa de la cadera, pie equinovaro o rodilla valga. Imposibilita para la deambulación, pero también para el empleo de silla de ruedas y para las transferencias.

Generalmente responde bien al tratamiento ortopédico mediante el empleo de yesos progresivos hasta los 90°. Cuando estos no son efectivos se recurre a realizar un alargamiento quirúrgico del cuádriceps.

Deformidad en varo y valgo

La deformidad en valgo de la rodilla puede deberse a contractura de la cintilla iliotibial. Otras posibles causas de deformidad en el eje lateral de la rodilla son la consolidación viciosa de fracturas supracondíleas de fémur o metafisarias proximales de tibia.

Son deformidades leves y que no suelen precisar de ningún tratamiento. Si la causa es la retracción de la cintilla iliotibial, el tratamiento será la sección de la misma, mientras que si se deben a alteraciones del eje óseo se practicarán osteotomías femorales o tibiales.

3.6.4. Cadera

En los niños con MMC las deformidades a este nivel son debidas a una displasia congénita, un desequilibrio muscular, o bien a la combinación de ambas. Se calcula que aproximadamente el 50% de los niños que nacen con una mielodisplasia presentan una luxación o subluxación de cadera. Las contracturas que también pueden aparecer pueden ser más graves que las luxaciones, ya que, sean en aducción o en abducción, pueden provocar una oblicuidad de la pelvis que imposibilite la deambulación y el empleo de ortesis. A consecuencia de dichas contracturas mantenidas durante bastante tiempo, puede producirse una rigidez articular de esta articulación, lo que supone una situación bastante incapacitante: si existe una contractura en extensión el niño no podrá sentarse, mientras que si la contractura es en flexión le impedirá ponerse de pie.

El tratamiento de las contracturas debe individualizarse en cada paciente, ya que pueden existir diferentes tipos de parálisis: espástica, flácida o mixta. Por otro lado, el tratamiento de la luxación de la cadera difiere del de la luxación congénita. En los casos de rigidez articular establecida puede practicarse la resección proximal femoral y artroplastia de interposición.

Contractura en flexión

Aparece en lesiones localizadas a nivel dorsal o lumbar alto. Su causa es la acción de los músculos flexores de la cadera (psoas, recto anterior y sartorio) con ausencia de los antagonistas. La sedestación prolongada favorece el progreso de esta contractura.

Pocas veces es preciso realizar un tratamiento quirúrgico precoz de esta deformidad, puesto que suele ir disminuyendo a lo largo de la vida(93). Cuando esto no ocurre y la marcha está dificultada, se realiza su liberación quirúrgica con la liberación de la contractura en flexión de la rodilla que en muchas ocasiones coexiste simultáneamente. Si tras la liberación persiste la deformidad está indicada una osteotomía de extensión subtrocantérea.

Contractura en flexión-abducción-rotación externa

Aparece en niños con lesiones localizadas a nivel de la columna dorsal con parálisis completa de la musculatura de las extremidades inferiores. La constante rotación externa de la cadera cuando se está en posición de decúbito supino origina la retracción de los

músculos rotadores externos junto con una contractura de la cápsula posterior de la articulación.

El empleo de ortesis puede detener el progreso de esta deformidad, reservando el tratamiento quirúrgico para los casos en los que la deformidad impide el empleo de las mismas.

Contractura en rotación externa

La contractura aislada en rotación externa se ve en niños con lesiones a nivel lumbar bajo.

El tratamiento también se realiza mediante el empleo ortesis y cuando éste no es suficiente se practica una osteotomía subtrocantérea desrotativa.

Contractura en abducción

Aparece en lesiones altas, debiéndose a la contractura del músculo tensor de la fascia lata. Cuando es unilateral produce oblicuidad pélvica con la consiguiente escoliosis compensatoria, alterando de este modo la sedestación y la marcha.

Es fácilmente tratable con ortesis y fisioterapia, reservando la sección del tensor de la fascia lata a los casos en los que aparece la oblicuidad pélvica.

Contractura en aducción

Es debida a lesiones altas. La contracción de la musculatura aductora es la causante de su alta asociación a la luxación o subluxación de la cadera. También es causa de oblicuidad pélvica y, por tanto, de la alteración de la marcha.

El tratamiento liberador de la musculatura aductora se reserva para los casos en los que existe la oblicuidad pélvica, realizando en el mismo acto quirúrgico la reparación de la luxación o subluxación de la cadera.

Subluxación y luxación de cadera

Está presente en más de la mitad de los niños con MMC, pudiendo ser de tres formas:

- **Luxación congénita.** En lesiones a nivel sacro con buen equilibrio muscular. El tratamiento es el clásico: arnés o reducción cerrada con tracción e inmovilización.
- **Luxación teratológica.** Ocurre en lesiones altas. Existe displasia del acetábulo con migración proximal de la cabeza femoral. Inicialmente no deben tratarse.
- **Luxación paralítica.** Es la más frecuente de las tres, observándose en lesiones lumbares bajas. Aparece durante los tres primeros años de vida, siendo su causa el desequilibrio muscular entre los músculos abductores y aductores de la cadera.

El tratamiento quirúrgico para la reducción de la luxación en niños afectados de MMC es discutido, puesto que se ha comprobado que no mejora la deambulación, ni el balance articular, ni el dolor, ni el uso de ortesis(94). Parece que más importante que la reducción anatómica de la cadera es el mantenimiento de una pelvis nivelada y unas caderas flexibles. Por ello, en lesiones altas con afectación del cuádriceps y por tanto de la deambulación, solamente debe practicarse la liberación de las partes blandas, mientras que en lesiones a nivel lumbar, con buenos cuádriceps, se practicará la reducción abierta de la cabeza femoral en el acetábulo junto al reequilibrio muscular (liberación de las masas musculares aductoras contracturadas con refuerzo de los abductores) y a la corrección de las deformidades óseas del acetábulo (acetabuloplastia, osteotomía varizante del fémur).

Oblicuidad pélvica

Es bastante frecuente en niños afectados de MMC. Su presencia supone una dificultad para la sedestación, bipedestación y deambulación, pero además predispone a la luxación de cadera y a la ulceración bajo la tuberosidad isquiática. Existen tres tipos:

- **Suprapélvica.** Debida a una escoliosis por deformidad ósea de la columna lumbosacra o a una escoliosis paralítica intensa. Puede corregirse con el control ortésico o quirúrgico de la escoliosis
- **Pélvica.** Está causada por una deformidad ósea del sacro y de la articulación sacroiliaca.
- **Infrapélvica.** Se debe a contractura de los abductores y del tensor de la fascia lata de una cadera con contractura de los músculos aductores de la contralateral. Puede prevenirse mediante el empleo de férulas y fisioterapia, pero cuando las contracturas están establecidas se precisa de liberación quirúrgica y, en ocasiones, de osteotomías del fémur proximal o a osteotomías pélvicas.

3.6.5. Columna vertebral

Existen deformidades de la columna vertebral hasta en el 90% de los casos de MMC(84), siendo la más frecuente de ellas la escoliosis, la cual suele asociarse con frecuencia a deformidades en lordosis o en cifosis.

Escoliosis

Es la deformidad espinal más frecuente que aparece en los niños afectados de MMC, siendo además progresiva gradualmente hasta los 10 años de edad y con un gran potencial de empeoramiento en la pubertad, convirtiéndose en una significativa causa de discapacidad.

Su incidencia es dependiente de la edad y del nivel lesional neurológico(84). Así, se ha podido comprobar como casi todos los pacientes que tienen una afectación tóracolumbar presentan una deformidad vertebral a la edad de 14 años. De igual modo, se ha visto su existencia en el 100% de los casos de localización en D12, en el 80% de las del nivel L2, en el 70% de las del nivel L3, en el 60% de las de L4, en el 25% de las localizadas en L5 y en el 5% de las lesiones a nivel S1(84).

El origen de la escoliosis en el MMC es doble, pues existen alteraciones vertebrales aproximadamente en un 15-20% de los casos detectados pero no así en el resto(84). De este modo se diferencian dos tipos de escoliosis:

- **Escoliosis congénita.** Se produce cuando existe una desorganización estructural lateral de las vértebras con un crecimiento asimétrico y abarca las anomalías congénitas asociadas a la escoliosis, como son la hemivértebra y la barra no segmentada unilateral.
- **Escoliosis paralítica.** Representa la mayor parte de las escoliosis del niño con MMC. En el momento del nacimiento existe una columna vertebral recta con aparición progresiva de una curva escoliótica a causa de un desequilibrio de origen neuromuscular. Suelen ser curvas escolióticas largas, con el ápex en la región torácica o tóracolumbar, curvas compensatorias a otros niveles y que pueden llegar hasta la charnela lumbosacra, asociándose entonces a una oblicuidad pélvica. También suele asociarse a las luxaciones de cadera. Además, son más flexibles que las congénitas. A diferencia de la escoliosis idiopática, la escoliosis paralítica de los niños con MMC aparece más precozmente, siendo normal encontrarla a la edad de 3-4 años y pudiendo ser muy severa antes de los diez años. Se ha comprobado también una relación entre la escoliosis paralítica y la hidromielia, la siringomielia, el síndrome de médula trabada o brida medular, la diastematomielia y la deformidad de Arnold-Chiari, de tal modo que cualquiera de estas circunstancias puede contribuir a la progresión de la escoliosis(84).

En el estudio diagnóstico de estos niños, además del empleo de la radiografía simple para controlar la progresión de la curva, está indicada la realización de un estudio mediante RMN para descartar una hidromielia o un síndrome de médula trabada, deformidades ambas muy frecuentemente asociadas en las escoliosis adquiridas como se ha comentado anteriormente.

En cuanto a su tratamiento, el empleo de ortesis no detiene la progresión de las escoliosis congénitas. Respecto a las curvas paralíticas tampoco son capaces de cambiar la historia natural de las mismas, aunque sí pueden enlentecer su progresión y retrasar de este modo el momento de la intervención quirúrgica hasta que la columna vertebral tenga un crecimiento adecuado. Se utilizan ortesis tóraco-lumbo-sacras de modo diario cuando el paciente esté erguido, iniciando su uso en aquellas escoliosis superiores a los 30° o cuando la curva comienza a causar problemas clínicos.

Cuando se produce un incremento progresivo de la deformidad que ya no puede ser controlado mediante el empleo de ortesis, o cuando éstas no se toleran por la aparición de úlceras por presión, está indicado el tratamiento quirúrgico. Otras indicaciones de la cirugía son una deformidad inaceptable o una lordosis dorsal progresiva. Contraindicaciones a la cirugía son una esperanza corta de vida, una hidrocefalia incontrolable y retraso mental, es decir, aquellas situaciones que no tienen esperanza de funcionamiento independiente para la persona.

La técnica quirúrgica empleada es la artrodesis vertebral, que en los casos de grandes deformidades angulares puede requerir de una vía anterior y otra posterior, ya que se ha

observado una incidencia de pseudoartrosis del 23% con un abordaje combinado frente al 45% con un único abordaje posterior(84). En estos casos de doble vía solamente es necesaria la instrumentación posterior de la columna vertebral.

Otro dato comprobado es que la cirugía de la columna en niños con MMC se acompaña de complicaciones graves(84). Así, se ha podido observar que la artrodesis vertebral posterior presenta muchas dificultades en su realización debido a la gran fibrosis y adherencias de los tejidos blandos, con gran sangrado durante la realización del abordaje quirúrgico. Además resulta una intervención quirúrgica dificultosa por tratarse de una deformidad bastante rígida y por la mala calidad del hueso que no permite una instrumentación sólida, además de una mala integración del injerto óseo que conlleva a un alto índice de pseudoartrosis. Otra dificultad añadida es la alteración de la musculatura espinal existente, que va a complicar la cobertura del sistema de instrumentación y el cierre de la herida quirúrgica. Por último, la cirugía se complica por la gran incidencia de alergia al látex que presentan estos pacientes.

La mala calidad de los elementos posteriores de las vértebras de estos pacientes puede conllevar al empleo de largas instrumentaciones, debiendo en muchos casos extenderla a la pelvis, hecho que puede producir una disminución de la capacidad de caminar(85), sin olvidar que las crestas ilíacas de estos niños son también osteoporóticas y hipoplásicas. Otra posible indicación de instrumentaciones largas hasta la pelvis es la corrección de la oblicuidad de la misma.

Cifosis

Al igual que la escoliosis puede ser congénita o adquirida.

- **Cifosis congénita.** La cifosis congénita representa la deformidad más grave en los pacientes con MMC, apareciendo en el 10% de los niños afectados de ella(84). En el momento del nacimiento puede ser superior a los 80°, es rígida y rápidamente progresiva durante la infancia. Suele asentar desde las últimas vértebras dorsales hasta la columna sacra, con el vértice en la región lumbar media. Dado que se trata de una deformidad importante, son niños que presentan grandes dificultades para sentarse por el desplazamiento del centro de gravedad, además de que el empleo de ortesis no es posible, teniendo que recurrir al tratamiento quirúrgico. Los objetivos de éste son: conseguir un equilibrio en sedestación sin necesidad de utilizar las extremidades, mejorar el volumen abdominal, mejorar la capacidad vital respiratoria y disminuir las úlceras por decúbito al reducir la prominencia cifótica. La técnica quirúrgica consiste en la artrodesis vertebral, con la particularidad de tener una mayor tasa de complicaciones en los niños afectados de MMC que en la escoliosis idiopática, especialmente el fracaso de la fusión, que puede llegar a ocurrir hasta en el 40% de los casos(84). En grandes curvas cifóticas se realiza la cifectomía o extirpación de la vértebra apical.
- **Cifosis paralítica.** Aparece de modo progresivo durante la infancia debida a la ausencia de estabilidad posterior. El tratamiento es más sencillo que en las formas congénitas y cuando se precisa de actuación quirúrgica se recurre a la artrodesis por doble vía con instrumentación posterior.

3.7. Diagnóstico del MMC

La averiguación temprana de la existencia de la malformación durante el periodo gestacional ha supuesto uno de los mayores avances en lo referente a la disminución en la incidencia de recién nacidos afectados de MMC. Básicamente, se puede afirmar que el desarrollo y aplicación de la ultrasonografía en el diagnóstico prenatal es posible detectar la presencia de un defecto de cierre del tubo neural alrededor de la semana 16 a 18 de la gestación(41), permitiendo ofrecer la oportunidad de practicar abortos terapéuticos según el criterio paterno(68).

Existen, además, otra serie de pruebas orientadas al diagnóstico precoz de esta lesión. Así, existen determinaciones analíticas a la madre gestante sugestivas de que el feto pudiera tener un defecto de cierre del tubo neural, como es la cuantificación sanguínea de los niveles de alfa-fetoproteína entre la 15 y 18 semana de gestación. Si el resultado de este parámetro es elevado respecto al considerado fisiológico, el consejo médico es practicar una determinación de dicho parámetro en el líquido amniótico, mediante la realización de una amniocentesis. Cuando esta última prueba médica también resulta alterada, se deben practicar pruebas de imagen, básicamente un estudio ecográfico dirigido al estudio completo de esta posible alteración, aunque también podría recurrirse al estudio mediante RMN(41;95;96).

Otra prueba médica a practicar en los recién nacidos es la realización de un estudio de screening genético, ya que podría poner de manifiesto la existencia de algún síndrome asociado(97).

Dada la gran utilidad del diagnóstico prenatal en las afecciones por defectos de cierre del tubo neural, muchos han sido los trabajos publicados para valorar la diferente utilidad de cada uno de los medios de diagnóstico. Aaronson y col. publicaron un estudio en 2003 comparando la efectividad de diferentes pruebas de imagen. Para ello compararon en 100 casos de cirugía fetal de MMC la utilidad de la ecografía abdominal prenatal, de la RMN prenatal y postnatal y de la radiología simple postnatal en la determinación del nivel lesional. Encontraron una efectividad del 79% cuando compararon la ecografía prenatal con la radiología postnatal; del 82% cuando se comparaba la RMN prenatal y la radiología postnatal; y del 100% cuando se comparaba la RMN y la radiología postnatales. Concluyeron por ello que tanto la ecografía como la RMN prenatales tienen la misma validez a la hora de determinar el nivel de la lesión del defecto de cierre del tubo neural, no obviando que ambas técnicas tienen un fallo en el 20% a la hora de identificar dicho nivel(98).

En el mismo sentido, Bruner y col. publicaron sus resultados valorando la efectividad de la ecografía prenatal en la determinación del nivel del defecto de cierre del tubo neural comparándola con estudios mediante radiología convencional y RMN tras el parto. Los estudios ecográficos prenatales fueron evaluados por dos grupos distintos de trabajo y únicamente encontraron entre un 26% y un 38% de correctas identificaciones, concluyendo igualmente que la ecografía no es un buen método de diagnóstico prenatal del nivel lesional(99).

3.8. Tratamiento del MMC

A día de hoy no existe un tratamiento definitivo ni completo de los defectos de cierre del tubo neural. Básicamente las opciones existentes hasta hace relativamente poco tiempo se reducían a la inducción de un parto pretérmino y la reparación del MMC en el periodo postnatal inmediato, no obviando la opción del aborto terapéutico. Dadas las escasas y poco efectivas medidas terapéuticas, el consejo médico a los padres se convierte en un punto esencial. Los padres deben conocer y comprender que si deciden por continuar la gestación, el recién nacido deberá ser sometido a una cirugía postnatal inmediata y que aun así padecerá importantes secuelas físicas y también posiblemente cognitivas, además de requerir atención especial, no solamente desde el punto de vista médico, sino también sociales y económicas.

El fin de la cirugía postnatal precoz es evitar traumatismos sobre el tejido noble expuesto al exterior para evitar mayores daños neurológicos, además de disminuir el riesgo de infecciones.

Con la aparición y posterior desarrollo de la cirugía fetal se abre otra posibilidad terapéutica que debe ser ofertada a los futuros padres, siempre del modo más detallado posible, para que tomen su decisión con la mayor información posible, advirtiendo de las posibilidades de éxito de la misma y de las posibles complicaciones como son un parto pretérmino por rotura prematura de membranas, corioamnitis, rotura uterina, riesgo de muerte fetal, efectos secundarios de los tocolíticos, necesidad de cesárea para todas las posteriores gestaciones y posibilidades de provocar la esterilidad de la madre(100). Se han publicado tasas de aborto terapéutico electivo tras el consejo médico a los padres del 40-47%(101;102).

En el Center for Fetal Diagnosis and Treatment del Children's Hospital of Philadelphia se estableció un algoritmo de actuación ante el diagnóstico prenatal de un feto con un defecto del cierre del tubo neural propuesto por Walsh y col.(13).

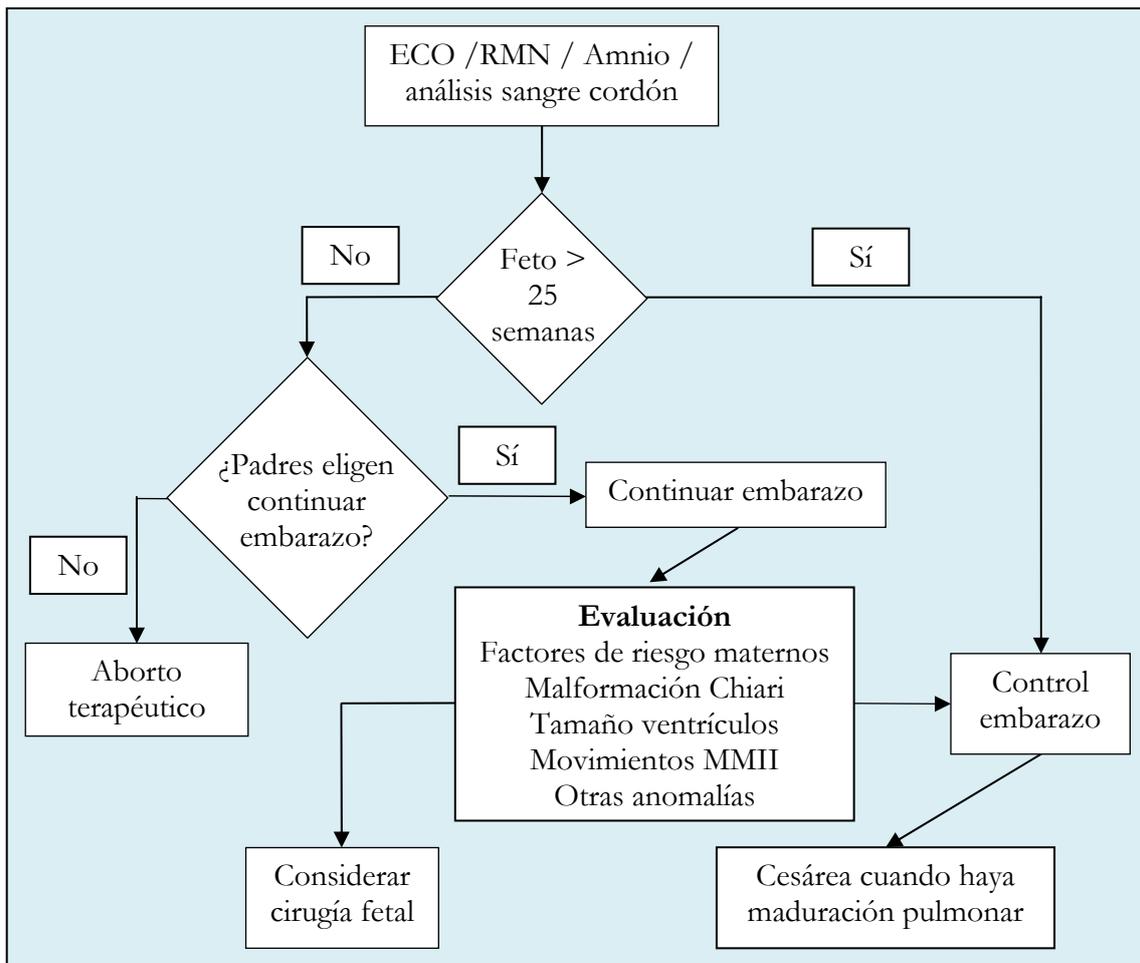


Figura 20. Algoritmo de actuación del Children's Hospital of Philadelphia.

4. Recuerdo histórico del MMC

4.1. Espina bífida

La lesión del MMC es conocida seguramente desde tiempos inmemoriales, puesto que ya existen datos evidentes datados en la Prehistoria de lesiones de similares características localizadas en la zona lumbar, aunque su conocimiento científico y los informes sobre esta patología comienzan en el siglo quince de nuestra era. No obstante, las tres manifestaciones clínicas de la Espina Bífida - hidrocefalia, paraplejia e incontinencia intestinal y urinaria – aunque ya descritas desde tiempos lejanos, no se relacionaron con la Espina Bífida hasta el siglo XVII.

En una cueva de Marruecos se encontraron restos óseos sugerentes de haber pertenecido a individuos que tuvieron esta malformación puesto que presentaban alteraciones en las vértebras sacras(103). La datación aproximada de los mismos indicó su origen entre los años 10000 y 5000 a.C. Del mismo modo, también se han encontrado anomalías en el sacro en esqueletos hallados en Perú y datados alrededor del año 5000 a.C.(103).

Los datos provenientes de la época griega y romana no son muy clarificadores. Así, mientras en los escritos de Hipócrates (460 a.C.- 370 a.C.) (Figura 21), de Celsus (30 a. C. - ?) y de Galeno (129 – 200) no se ha encontrado ninguna referencia a esta patología, en el *Hippocratic Corpus*, un libro de dudosa autoría atribuida a Hipócrates, y datado entre los años 500 y 300 a.C., se describe una lesión quística unida a la columna así como la existencia de un circuito del líquido presente en el interior de la cabeza hacia el sacro(103).

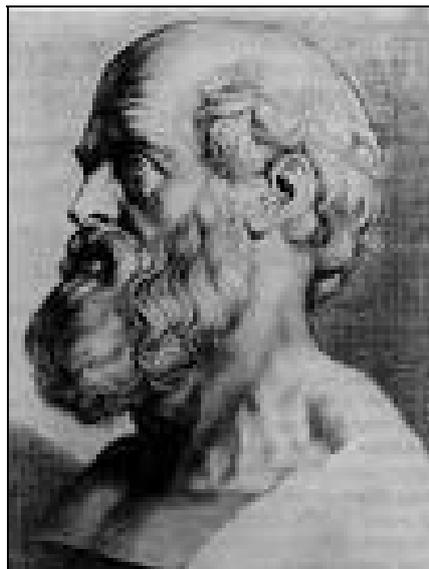


Figura 21. Hipócrates.

En la cultura islámica tampoco se han encontrado escritos en los que se describa a pacientes con esta enfermedad, aunque sí sabemos que conocían la hidrocefalia.

En cuanto a Europa, se han encontrado tumbas datadas en la época de la Edad Media con esqueletos que presentaban malformaciones en la región sacra(103). Las primeras descripciones claras de la Espina bífida en Occidente proceden de Casper Bahuin (1550-1624) y de Pieter Van Foreest que describió una lesión tumoral occipital o cervical en el año 1587(103).

En 1641, un profesor de anatomía de Amsterdam llamado Nicholas Tulp (1593-1674) describe en sus *Observationes Medicae* un número de pacientes con Espina Bífida (Figura 22), así como unos esquemas de la anomalía que han sido atribuidos a su gran amigo Rembrandt(103). Un poco después, en 1691, Frederick Ruysch (Figura 23) distingue en sus *Practical Observations in Surgery ans Midwifery* entre una forma paralítica y otra no paralítica de esta enfermedad, así como establece una relación entre la Espina Bífida y la hidrocefalia(103).



Figura 22. La lección de anatomía del Doctor Nicolaes Tulp. Rembrandt (1632).



Figura 23. La lección de anatomía del Doctor Frederik Ruysch. Jan van Neck (1683).

Morgagni (1682-1771) (Figura 24), el padre de la moderna anatomía patológica, en sus escritos relata como el mielomeningocele puede coexistir o no con la presencia de hidrocefalia(103).

Durante el s. XVIII se produce el gran impulso para intentar conocer a fondo esta malformación y el cual puede decirse que llega hasta nuestros días, pues son muchos los autores que centran sus estudios en ella. En el año 1832, Cruveilhier (1791-1902) (Figura 24), enuncia su teoría etiológica atribuyendo causante de esta enfermedad a un fallo del desarrollo del feto(103). Posteriormente en 1875, Virchow (1821-1902) (Figura 24) realiza una descripción bastante exhaustiva de la Espina Bífida oculta(103). Finalmente, Von Recklinghausen (1833-1910) (Figura 24) describe ampliamente en 1886 todas las variantes que pueden darse en esta patología(103).

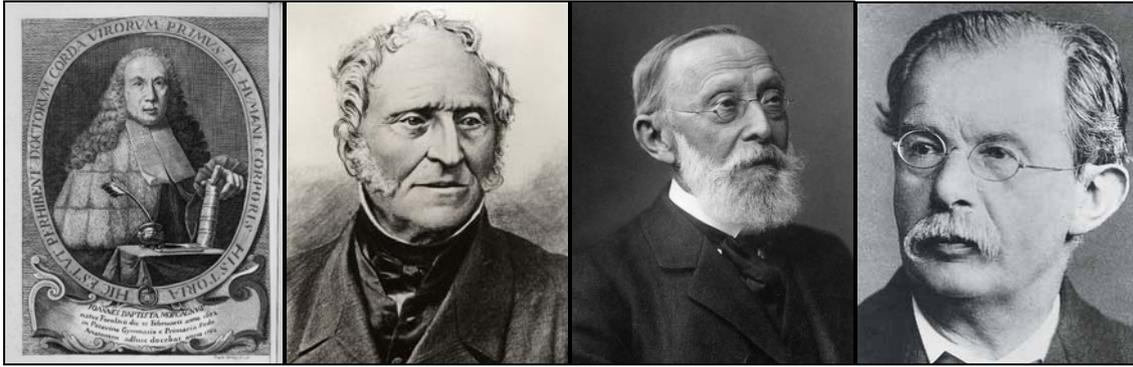


Figura 24. Morgagni, Cruveilhier, Virchow y Von Recklinghausn.

Desde el s. XVII, los principales métodos de tratamiento habían sido la ligadura/escisión o la aspiración del saco, teniendo ambos un desastroso resultado a causa de las complicaciones sépticas. Para intentar mejorar los resultados, a mediados del s. XIX, concretamente en 1872, Morton empezó a utilizar una solución iodada así como una inyección de glicerina en el interior del saco(103), una técnica previamente ya descrita(103). Pero la gran revolución de la cirugía que provocó Lister (1827-1912) con sus estudios sobre la asepsia y antisepsia, supuso un gran avance en la seguridad de la escisión del saco, convirtiéndola en la técnica de elección. Posteriormente, en 1852 Bayer introdujo el empleo de colgajos músculo-fasciales para cerrar el saco(103), técnica que aún es empleada en nuestro días.

Los progresos del avance científico, que ha supuesto un gran conocimiento de la enfermedad, y de los adelantos técnicos, que han posibilitado un mejor manejo terapéutico, han dado lugar a una importante supervivencia de recién nacidos con Espina Bífida. Este hecho ha planteado la creación de grandes centros mundiales dedicados exclusivamente al manejo de estos pacientes, siendo el mayor de ellos la Clínica Lorber en Sheffield y, en segundo lugar, el Royal Children's Hospital de Melbourne.

4.2. Hidrocefalia

La Hidrocefalia es una de las anormalidades más destacadas de la infancia, siendo conocida, al igual que la Espina bífida, desde tiempos prehistóricos. En Alemania se han encontrado cráneos de niños de aproximadamente cinco o seis años de edad con señales de Hidrocefalia que han sido datados en el 6000 a.C.(103). Igualmente también se han encontrado cráneos procedentes de la cultura egipcia y romana con signos sugerentes de dicha alteración.

Como se ha comentado en el apartado de Espina Bífida, en el *Hippocratic Corpus* ya se describe la conexión existente entre el líquido cerebro-espinal (LCR) del cerebro y la parte inferior del cuerpo. Herophilus de Alexandria (300 a.C.) ya conocía la existencia de los

plexos coroideos. Galeno (Figura 25) describió las meninges, los ventrículos, el agujero de Monro y la comunicación entre el tercer y cuarto ventrículo(103). Celsus (30 a.C.-50 d.C.) describió casos clínicos de edemas localizados en la cabeza, aunque probablemente se refería a cefalohematomas. Pablo de Aegina (625-690 d.C.), uno de los más importantes científicos del Imperio Bizantino, dedicó un capítulo a la Hidrocefalia infantil en su libro *Epitome*.

Uno de los médicos más importantes del Imperio del Islam fue Rhazes (850-923), quien ha pasado a la historia de la medicina por haber sido el primero en dedicar enteramente un libro a las enfermedades infantiles, y que tituló *De Aegritudinibus Puerorum et Earum Cura*, en el que incluyó un capítulo dedicado a la Hidrocefalia. Pero el médico del Islam más conocido en Occidente es, sin duda, Avicenna (980-1037), quien en su *Canon de Medicina* también describe la Hidrocefalia. Contemporáneo de Avicenna fue también el médico y cirujano de origen español Abulkassim Al-Zahrawi, Abulcasis (936-1013), que describió en su tratado *Altasrif* el tratamiento quirúrgico de la Hidrocefalia mediante el drenaje del líquido retenido.



Figura 25. Galeno.



Figura 26. Vesalius.

Pocos datos nos han llegado de la Edad Media, existiendo únicamente datos de Metlinger, que en un libro publicado en 1473 describió la Hidrocefalia y, ya en la tardía Edad Media la figura de Vesalió (Figura 26), considerado el padre de la moderna anatomía y autor de uno de los textos médicos más importantes de todos los tiempos: *De humani Corporis Fabrica*. Vesalió describió el caso de una niña que, sin tener sintomatología neurológica presentaba una cabeza de enorme volumen, con una apreciable delgadez de los huesos del cráneo y una extraordinaria separación de las suturas craneales. Llegó a la conclusión de que esta situación era debida a una acumulación de líquido, pero no bajo la piel ni bajo las meninges, sino que se encontraba localizado dentro del cerebro, concretamente en el interior de ambos ventrículos laterales, los cuales se hallaban impresionantemente dilatados(103). Este hecho se halla plenamente documentado por sus afirmaciones en la Universidad de Padua

citadas en un libro de Brouzet de 1754: *‘El agua no se encontraba entre el cráneo y sus cubiertas externas o la piel (donde otros libros médicos enseñaban que el agua se depositaba en otros casos) sino en la cavidad cerebral y concretamente en el ventrículo derecho e izquierdo del cerebro. La cavidad y la capacidad de estos aumentó tanto que el propio cerebro se distendió, - Dios mío, ayúdame – pues contenían cerca de nueve libras de agua o tres medidas de vino de Augsburg.’*(103)

En el s.XVI aparecen los primeros textos dedicados íntegramente a la pediatría. Thomas Phayre (1510-1560) publica en 1545 el primer libro en lengua inglesa, *The Booke of Children*, donde describe la Hidrocefalia y, algo más tarde, en 1565, hace lo mismo Simon de Vallambert (1555-1565) en lengua francesa con su *Cinq Livres, de la Maniere de Nourrir et Gouverner les Infants des leur Naissance*, también con una sección dedicada a la hidrocefalia. Este último describe claramente el caso de una niña con un enorme crecimiento de su cabeza pero con un diminuto cuerpo y delgadas piernas que le impiden mantenerse en pie por sí misma(103).

En el s. XVII se publican multitud de textos médicos dedicados a la pediatría y Richard Lower (1631-1691), conocido por sus experimentos pioneros en la transfusión sanguínea, describe la formación y circulación del LCR, explicando el mecanismo fisiopatológico de la Hidrocefalia.

Hasta este momento se tenían amplios conocimientos sobre la presión del LCR, pero su circulación era bastante incomprendida. Los estudios basados en este aspecto empezaron con el francés François Magendie (1783-1855)(Figura 27), quien publica todos sus descubrimientos en 1842 en su *Recherches philosophiques et cliniques sur le liquide cephalobranchien ou cerebrospina*, describiendo en dicho tratado el foramen existente en el IV ventrículo, al que da su nombre. En 1854 Faivre comprueba que el origen del LCR son los plexos coroideos(103), mientras que unos años antes, concretamente en 1851 el alemán Hubert von Luschka (1820-1875) publica su *Die Struktur der serösen Haute des Menschen*, en el que relata extensamente sus conocimientos sobre el sistema nervioso central, así como su descubrimiento de los orificios laterales del IV ventrículo, que también renombra con su apellido. Estos estudios fueron continuados por Key y el sueco Gustav Retzius (1842-1919), quien describió detalladamente la circulación del LCR en su *Studier nervosystemets anatomi* publicado en 1872, hallazgos que finalmente fueron confirmados y ampliados por Walter Edward Dandy (1886-1946)(103).

A finales del s. XIX se produce otro nuevo avance en el conocimiento de la fisiopatología de la Hidrocefalia coincidiendo con la descripción de la Malformación de Arnold-Chiari y su asociación en el mecanismo de producción de la misma. Aunque los síntomas de herniación de la fosa posterior fueron descritos por primera vez en 1804 por Portal, no fue hasta 1883 cuando John Cleland (1835-1925) (Figura 28) describió brevemente las alteraciones anatomopatológicas de la herniación de la fosa posterior. En 1891 Hans von Chiari (1851-1916) (Figura 29) clasificó estas malformaciones según la severidad de su aparición en tres diferentes grupos. Posteriormente, en 1894, Julius Arnold (1835-1915) complementó la descripción anatomopatológica del tipo II, quedando establecido definitivamente el nombre de Malformación de Arnold-Chiari para describir a estas lesiones.



Figura 27. François Magendie.



Figura 28. John Cleland.

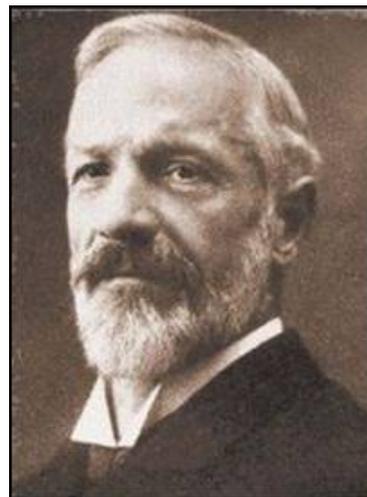


Figura 29. Hans von Chiari.

En cuanto a su tratamiento a lo largo de la Historia, la Hidrocefalia ha sido una entidad de difícil manejo. Los griegos realizaban incisiones y drenajes. Paul de Aegina comenta el uso de trepanaciones. En el Islam practicaban cauterizaciones de las líneas de sutura y de las venas temporales con un hierro calentado. Toda esta diversidad de medidas se acompañaba de deshidratación con purgas y diuréticos, y el empleo de vendajes compresivos de la cabeza.

Estos métodos continuaron hasta el s. XIX, hasta que en 1880 se empezó a utilizar el drenaje continuo al exterior, siendo el pionero de ellos el prusiano Karl Wernicke (1848-1904)(104). Fue una medida muy inefectiva y, al encontrarse en una época pre-Lister, también desastrosa a causa de la sepsis. Este hecho derivó el tratamiento de la Hidrocefalia hacia las punciones lumbares seriadas, como predicó Heinrich Irinaeus Quincke (1842-1922)(104).

Al igual que para el tratamiento de la Espina bífida, se utilizaron inyecciones de yodo en el interior de los ventrículos para destruir su epitelio. A principios del s. XX se intentó la destrucción de los plexos coroideos mediante el empleo de radiación, cauterización o la escisión de los mismos y el drenaje directo mediante ventriculostomía por parte de Anton en 1908(104).

El fracaso de los drenajes continuos al exterior llevó, en la década de 1890, al empleo de drenajes internos del LCR a diferentes espacios. El polaco Jan Mikulicz-Radecki (1850-1905) (Figura 30) realizó el primer drenaje desde los ventrículos laterales al espacio subdural con tubos fabricados con hilos de lino(104). Entre 1898 y 1925 se idearon multitud de shunts de derivación desde los ventrículos a otros espacios del organismo, a cual más imaginativo, como a peritoneo, pleura, sistema venoso, uréteres, mastoides, conducto de Stenon, vejiga, intestino, etc. Todos fueron fallidos debido a los materiales empleados en su construcción.

I. INTRODUCCIÓN

Reparación fetoscópica del mielomeningocele en el feto ovino
Tesis doctoral Juan José Sevilla Tirado - UAB

De todos los drenajes internos, quizá el más conocido es el que ideó el noruego Torkildsen en 1939 (Figura 31), quien pensó que el mejor destino para derivar el LCR era el torrente sanguíneo(103). Para ello se basó en la experiencia previa de Payr, que en 1908 preconizó la colocación de un tubo desde los ventrículos al seno longitudinal, la vena yugular o la vena facial común(103), pero que fracasó a causa de los materiales empleados. McClure en 1909 utilizó una vena para realizar el mismo tipo de drenaje, aunque también tuvo el mismo resultado(103).



Figura 30. Jan Mikulicz-Radecki.

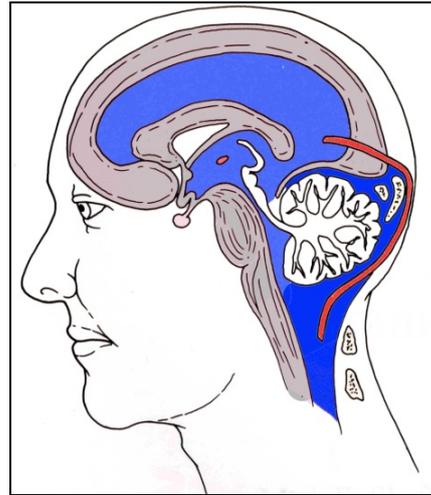


Figura 31. Shunt de Torkildsen.

Los modernos tubos de drenaje se comenzaron a usar en el año 1949 gracias a Eugene Nulsen y Frank Spitz en Philadelphia, quienes en colaboración con el ingeniero John Holter idearon una derivación hacia la vena cava con un sistema valvular de silicona que impedía el reflujo de sangre hacia el interior del sistema ventricular. La historia de este artilugio es entrañable, puesto que John Holter comenzó a trabajar en su diseño al contactar con los cirujanos Nulsen y Spitz con motivo del nacimiento de su hijo Casey, afecto de Espina Bífida. Desde entonces se conoce como válvula de Spitz-Holter y, puede afirmarse, que los sistemas de derivación han transformado la perspectiva de los niños con Hidrocefalia y Espina Bífida.

4.3. Paraplejia

La paraplejia en relación con la Espina Bífida ha sido estudiada desde tiempos muy remotos. Sin embargo, han sido los estudios de la paraplejia secundaria a traumatismos y a heridas los que han aportado los conocimientos básicos sobre la médula espinal que han permitido posteriormente comprender la fisiopatología de la paraplejia asociada a la Espina Bífida.

En esqueletos de la Edad de Piedra se han observados lesiones de la cabeza y columna espinal. En papiros encontrados en Luxor, datados entre los años 3000-1700 a.C., existen detalladas descripciones de los resultados de traumatismos en 48 pacientes, siendo uno de ellos de especial interés por presentar, tras un traumatismo espinal, la asociación de cuadriplejía, incontinencia urinaria y alteración de la función sexual. En un apartado titulado “Instrucciones para la dislocación de una vértebra del cuello”, cita en el apartado referente a la exploración física: *“si examinas a un hombre con una dislocación de una vértebra del cuello, deberás encontrarle inconsciente de sus dos brazos y sus dos piernas, mientras su pene se encontrará erecto, gotas de orina saldrán de su miembro sin que se dé cuenta y sus ojos estarán inyectados de sangre; si se trata de una dislocación que se extiende a su espalda, ésta le causará inconsciencia de sus dos brazos y sus dos piernas. Sin embargo, si la vértebra del medio de su cuello es la dislocada, una emisión de semen ocurre por su pene. La enfermedad no puede ser tratada.”*(103)

Hipócrates describió las consecuencias de las luxaciones vertebrales(103) y conocía cómo el daño único de un lado del cerebro producía espasmos del otro lado del cuerpo(103). Herophilus de Chalcedon (Figura 32) en el años 300 a.C. distingue entre nervios motores y sensitivos: *“Entre los nervios que salen del cerebro y de la médula espinal hay motores y sensitivos que son llamados voluntarios y sensores.”*(103) Celsus relata cómo el daño de la zona más inferior de la médula espinal origina, retención urinaria, incontinencia y parálisis de las piernas(103).

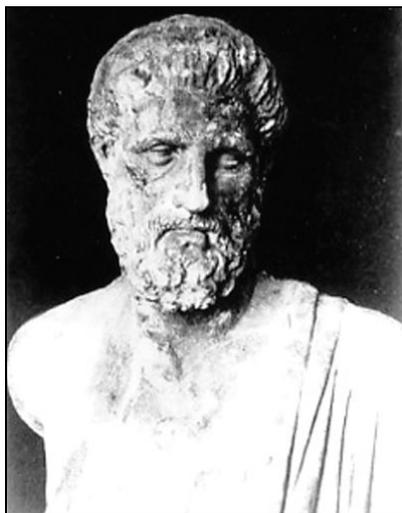


Figura 32. Herophilus de Chalcedon.

Galeno establece claramente las funciones motoras y sensitivas de la médula, dando detalladas notas sobre la anatomía de la misma. Hizo estudios seccionando la médula de monos a varios niveles para estudiar las correspondencias de los síntomas con estos(103). También aclara la confusión entre nervios, ligamentos y tendones de la cultura griega.

En la Edad Media era bastante bien conocida la paraplejía, según nos ha llegado por mosaicos datados en aquella época. Vesalius dedicó parte de su tiempo al estudio y

I. INTRODUCCIÓN

Reparación fetoscópica del mielomeningocele en el feto ovino
Tesis doctoral Juan José Sevilla Tirado - UAB

disección de la médula espinal. Escribió lo siguiente: “si alguien examina la función de la médula dorsal cuando ha sido dañada, verá como las zonas por debajo de la lesión pierden sensibilidad y movilidad.”(103)

A lo largo de los siglos XVII, XVIII, XIX y XX fueron muchos los autores que se dedicaron al estudio de las lesiones medulares, pero el interés por el conocimiento de la estructura interna de la médula comienza con Pourfour du Petit (1664-1741) (Figura 33) y con Johann Jacob Huber (1707-1778), quien da la primera descripción detallada de la organización de la misma en su *“De medulla spinale speciatim de nervis ab ea provenientibus commentatis cum adjunctis iconibus”* de 1741. Los trabajos de Huber fueron continuados más adelante por Félix Vicq d’Azyr (1748-1794), quien centró su interés en el estudio de la división de la médula espinal en cordones, como el propio Huber ya había sugerido inicialmente.

Con el invento del microscopio óptico en el siglo XVII por Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) (Figura 34) se produce una gran aceleración en los hallazgos sobre la histología medular. El propio Leeuwenhoek se dedica a su estudio(103). Unos cuantos años después, Benedict Stilling (1810-1879) desarrolla técnicas microscópicas para poder realizar el examen de la médula espinal en secciones, obteniendo de este modo muchos más detalles. Koelliker (1817-1905), con otras técnicas de fijación, diferencia claramente la sustancia gris de la blanca y da las nociones sobre el origen y la distribución de las fibras motoras y sensitivas. Finalmente Magendie (1783-1855), en 1842, establece la función de ambos tipos de fibras nerviosas, como comprobaron posteriormente Johannes Müller (1801-1858), el propio Stilling y Edouard Brown-Séquard (1817-1894).



Figura 33. Pourfour du Petit.



Figura 34. Anton van Leeuwenhoek.

Una vez establecidas las funciones de las raíces nerviosas, el siguiente paso fue el estudio de la distribución que adoptan en el interior de la médula espinal y los territorios correspondientes a cada una de ellas. Conrad Eckhard (1822-1905), Ludwig Türck (1810-

1868), Charles Sherrington (1857-1952) y Henry Head (1861-1940) contribuyeron con sus investigaciones al conocimiento de la distribución motora y sensitiva, es decir, a los miotomas y dermatomas, mediante la utilización del virus del Herpes simple(103). Otfred Foerster (1873-1941) hizo lo mismo estudiando lesiones de las raíces nerviosas(103), mientras que Sharrard, Smith, Stark, Baker y Menelaus lo hicieron sobre pacientes con Espina Bífida(103).

Se realizaron también experimentos orientados a conocer el funcionamiento de la médula espinal, siendo la base de ellos el estudio de los actos reflejos. Aristóteles y Galeno ya distinguían entre movimientos voluntarios e involuntarios(103). En el s. XVII, René Descartes (1596-1650) y Thomas Willis (1621-1675), quien ha pasado a la historia por descubrir el arco arterial existente en la base del encéfalo, especularon sobre los movimientos reflejos. Posteriormente, ya en el s. XVIII, Robert Whytt (1714-1766) y Luigi Galvani (1737-1798) (Figura 35) continuaron sus estudios, pero es realmente con la aparición de Marshall Hall (1790-1857) cuando comienza el estudio de los mismos. Hall (Figura 35) es el primero en denominar reflejo a ese movimiento no voluntario(103). A finales del s. XIX, concretamente en el año 1891, Heinrich Wilhelm von Waldeyer-Hartz (1836-1921) describe los diferentes componentes de los reflejos espinales(103), mientras que Wilhelm Heinrich Erb (1840-1921) (Figura 35)(103) y Joseph François Félix Babinski (1857-1932) (Figura 35)(103) aportan su significado clínico. De este modo quedan establecidos en el s. XIX la teoría neuronal y las bases anatómicas de los movimientos reflejos, quedando todo el conocimiento neurofisiológico de esta época resumido en *The Integrative Action of the Nervous System*, publicado en 1906 por Charles Scott Sherrington (1857-1952).



Figura 35. Galvani, Hall, Erb y Babinski.

A lo largo de la Historia, el tratamiento de la paraplejía, sea la que aparece asociada a la Espina Bífida o la que aparece por cualquier otro motivo, ha sido deprimente. Desde los papiros más antiguos que hacen referencia a ella, datados en el año 2000 a.C., hasta el s. XX se la consideraba “una enfermedad no tratable.” El cambio en su pronóstico aconteció en 1944, cuando el polaco Ludwig Guttman (1899-1980) publicó sus estudios realizados en un hospital cercano a Oxford sobre la rehabilitación en pacientes afectos de paraplejía (Figura 36).



Figura 36. Ludwig Guttman.

Los principales problemas ortopédicos de la paraplejia debida a la Espina Bífida se producen a nivel de la columna vertebral y las caderas. Con el transcurrir de los años se ha conseguido un mejor tratamiento ortopédico de los mismos, con hospitalizaciones más cortas y una mejor vida social y educacional de los niños afectados.

Ya en la época de los egipcios, allá por el 2400 a.C., se conocían las inmovilizaciones entablilladas(103). Hipócrates también tuvo amplia experiencia en su uso y Fabricius Hildanus (1560-1634) inventó varios tipos de ellas, muy utilizadas en el siglo XVII. Las empleadas para las alteraciones de la Espina Bífida fueron inicialmente muy complicadas y pesadas, pero con el descubrimiento del plástico a mediados de la década del año 1970 empezaron a ser más livianas y, consecuentemente, más aceptadas socialmente. De este modo, los niños que eran funcionalmente caminantes con ortesis mínimas o incluso sin ellas, pudieron tener un normal acceso a la escuela. Por el contrario, aquellos que necesitaron de complicadas y caras ortesis tuvieron que abandonarlas en beneficio del empleo de sillas de ruedas.

4.4. Incontinencia

La incontinencia ha sido también conocida desde tiempos muy remotos. Ya en papiros egipcios, datados en el 1550 a.C., se encuentran referencias a síntomas urinarios en personas con daño espinal(103) y recetas de medicamentos para los mismos mediante enebro, bayas, hojas de ciprés, cerveza y opiáceos si los niños lloraban.

En escritos de Hipócrates también se encuentran alusiones a la incontinencia urinaria(103). Pero las mayores investigaciones en este campo fueron realizadas por Galeno, con sus experimentos de secciones de la médula espinal. Con ellos demostró cómo en las

enfermedades de la médula espinal existía atonía de la vejiga urinaria y mal funcionamiento valvular del cuello de la misma(103).

Aetius (502-575), nacido en Mesopotamia, fue un eminente médico del Imperio Bizantino. En su *Tetrabiblion* dedicó nada más y nada menos que 26 capítulos al estudio y descripción de las enfermedades infantiles, diferenciando la incontinencia urinaria goteante continua y la ocasional y nocturna, atribuyendo la primera a la parálisis del esfínter de la vejiga. Fue también el primer autor en realizar un estudio exhaustivo de la orina y el primero en utilizarla para el diagnóstico y tratamiento de patologías, algo a lo que también contribuyó la gran figura médica del Islam: Avicenna (Figura 37).



Figura 37. Avicenna.

Uno de los primeros libros de medicina publicados en Occidente fue el *Libellus de Aegritudinibus Infantum*, un texto del s. XV obra de Paolo Bagellardo (?-1492), dedicado a la patología pediátrica y con un capítulo destinado a la incontinencia urinaria. Un siglo después, Sebastian Ostricher publica otro libro de pediatría, *De meientibus*, en el que también afronta el tema de la incontinencia urinaria.

Ya en el s. XVII, Stephen Blankaart (1650-1702) y Lorenz Heister (1683-1758) escriben sobre la incontinencia urinaria y fecal. El primer trabajo en incontinencia de esfínteres en relación con la Espina Bífida es publicado en 1614 por Hildanus: *Observationum et curationum chirurgicarum centuria tertia*. Morgani, en el s. XVIII, hace la descripción de la mayoría de las enfermedades urinarias que hoy día son conocidas.

En cuanto a la evolución en el tratamiento de la incontinencia urinaria en la Espina Bífida, desde el s. XVII se han utilizado colectores de orina en hombres y pañales y cateterización intermitente para ambos sexos. Los catéteres fueron primeramente utilizados por los egipcios, y también en la época hipocrática(103), para aquellos casos de obstrucción de las

I. INTRODUCCIÓN

Reparación fetoscópica del mielomeningocele en el feto ovino
Tesis doctoral Juan José Sevilla Tirado - UAB

vías urinarias. Estaban contruidos en bronce o plomo y los primeros no metálicos no fueron empleados hasta el s. XVI por Fabricius (1537-1619). La llegada del s. XIX vio aparecer los catéteres fabricados de goma y seda, mientras que el s. XX trajo la revolución de los materiales plásticos.

Sin embargo, los resultados de la cateterización fueron muy pobres, debido a las complicaciones secundarias que producían: fracaso renal, escoriaciones de la piel, mal olor y mala aceptación social.

Ello llevó a intentar determinados sistemas de derivación de la orina. Así, en Londres en 1852, John Simon (1816-1904) (Figura 38) realizó una derivación de los uréteres en el intestino para tratar a un enfermo con una extrofia vesical(103). Sin embargo, esta técnica no pudo ser empleada para enfermos con Espina Bífida debido a la incontinencia intestinal asociada que existe en estos enfermos, llevando la investigación a la derivación de la orina directamente a la superficie cutánea. De este modo, la ureterostomía fue primeramente sugerida por Gigon en 1856(103) y posteriormente desarrollada de modo experimental y en humanos por Gulck y Zuller en 1881(103), por Edmund y Balance en 1886(103), Le Dentu en 1890(103) y Reginald Harrison en 1897(103). Finalmente, Thorkild Rovsing, en 1906, terminó de desarrollar la técnica.

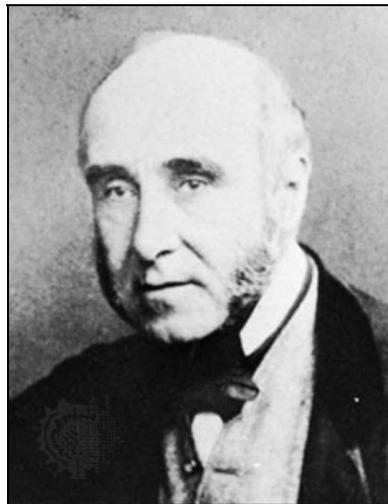


Figura 38. John Simon.

Al igual que las cateterizaciones, la derivación de la orina a la piel también fue un procedimiento poco satisfactorio, fundamentalmente a causa de los problemas de estenosis y fugas de la orina.

Es entonces cuando los cirujanos de la época vuelven a practicar derivaciones de los uréteres hacia el intestino, pero practicándolo sobre un asa de íleon que conectaron directamente a la piel. Tizzoni y Poggi, en 1888, desarrollan experimentalmente esta

técnica(103), mientras que Zaaier, en 1911(103), y Seiffert, en 1935(103), lo hacen en humanos. El principal cirujano que realizó esta técnica fue Bricker, cuya técnica descrita en 1950, es la base del tratamiento actual(103).

En los años 1980 se vuelve al tratamiento mediante cateterizaciones intermitentes y el empleo de pañales, relegando a la cirugía de derivación. Los principales motivos para este cambio de actitud fueron: el empleo de protectores de silicona, mejores antisépticos urinarios, mejor diseño de pañales, mejor aceptación social y, sobre todo, por ser un método considerado más natural. Conjuntamente a la cateterización se añadieron medidas que la hicieron más sencilla, como el empleo de esfínteres artificiales para la vejiga y la realización de cistoplastias vesicales con el fin de aumentar la capacidad de la misma y una menor presión de la orina. Sin embargo, el empleo de la cirugía derivativa sigue teniendo la gran ventaja de un mejor pronóstico en relación con el fracaso renal.

En nuestros días, el fracaso renal final puede ser tratado con una relativamente reciente técnica: el trasplante renal.

4.5. Tratamiento del MMC

A lo largo de los tiempos, la Espina Bífida y sus alteraciones asociadas han sido ampliamente estudiadas por parte de grandes nombres de la historia de la medicina. Su manejo y tratamiento ha variado notablemente, especialmente cuando nos referimos al s. XX, por los grandes adelantos como el gran desarrollo de las técnicas de rehabilitación. Pero también el aumento de la esperanza de vida de estos pacientes ha hecho factible un intenso estudio de la calidad de vida de los que sobreviven, prestando atención a la educación de los niños, sus relaciones con sus padres, la integración en el mundo laboral y social. Estos conocimientos adquiridos no solamente han servido para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados de un MMC, sino que también han aportado una ayuda en la difícil decisión a tomar ante un diagnóstico prenatal de un MMC(105;106), ya que al futuro recién nacido le espera una vida más sencilla de lo que cabría esperar hace muchas décadas.

En los apartados referentes a Espina Bífida, Hidrocefalia, Paraplejia e Incontinencia ya se han aportado algunas notas sobre los adelantos y descubrimientos en su manejo y tratamiento médico-quirúrgico a lo largo de los años, pero es en el s. XX cuando se produce un importante avance en este campo: el diagnóstico prenatal. En 1972, David Brock y Roger Sutcliffe, describen la presencia de alfa-fetoproteína en el líquido amniótico de fetos con Espina Bífida(107), siendo este hallazgo posteriormente confirmado por otros autores, los cuales también comprueban su presencia en la sangre materna, pudiendo ser utilizados estos dos datos como punto diagnóstico en una embarazada(108;109). Pero el gran avance en el diagnóstico prenatal lo constituye la aparición de la ecografía.

Con el diagnóstico durante el embarazo se ha reducido el número de niños con Espina Bífida por la práctica de abortos, reabriéndose de este modo un debate moral en la sociedad que ha existido a lo largo de los tiempos. En épocas muy remotas, el infanticidio

de niños con anomalías fue ampliamente aceptado, siendo incluso considerado normal en nuestros días en determinados países subdesarrollados. En el año 374 d.C., el Emperador Valentiniano I (321-375), convirtió el infanticidio en un delito capital, siendo de este modo el Derecho Romano el primero en admitir este punto y, posteriormente, incorporado en otros códigos legales.

Durante muchos siglos el tratamiento de la Espina Bífida ha sido desalentador. A partir de la segunda década del s. XX se produce un vuelco en esta situación, pues son ya posibles medidas terapéuticas paliativas desde el momento del nacimiento. La decisión entre la práctica de un tratamiento inmediato o aplazado permanece hoy como un importante caballo de batalla en la actitud general de estos pacientes: la idea de someter a importantes intervenciones quirúrgicas y caros procedimientos a niños con una gran posibilidad de muerte temprana con o sin tratamiento. Por esta razón, la medida más aceptada es la de aplazar el tratamiento en aquellos casos de grandes deformidades añadidas hasta que la supervivencia está asegurada(105;106), aplicando únicamente medidas obligatorias de atención como son la alimentación, cuidados básicos de enfermería y eliminación del dolor, reservando las medidas extraordinarias de soporte vital y mayores procedimientos médicos. Pero este punto también plantea un dilema moral, ya que llega un momento en que no es posible definir qué medidas son extraordinarias y cuáles no, dependiendo de factores tan variables como la época en la que vivamos, el desarrollo médico del país en que residamos, la zona del planeta u otras circunstancias.

Se ha seguido investigando en métodos de prevención de la deformidad, encontrando que el factor más prometedor para disminuir la incidencia de la espina Bífida es el nutricional. Hibbard y Smithells ya sugirieron en 1964 que el déficit de ácido fólico podría ser una causa de su aparición y que, por tanto, su aporte la podría prevenir(110). En la década de 1980 se produce una gran caída en su incidencia gracias a la utilización de aportes vitamínicos antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo(111;112). Estudios posteriores demostraron que el elemento esencial de estos complejos vitamínicos era el ácido fólico(113). Por esta razón, el suplemento de ácido fólico es actualmente recomendado en todas las mujeres embarazadas, especialmente en aquellas que ya han tenido un embarazo previo de un niño con un defecto del tubo neural.

5. Historia de la Cirugía fetal

5.1. Introducción

Hasta la segunda década del siglo XX el feto ha sido considerado como un ser en desarrollo en el interior de una cavidad, el útero, aislado del exterior y sin posibilidad de actuar sobre él debido a la falta de medios para observar y comprender la vida intrauterina. Con el empleo de la ultrasonografía en úteros grávidos en los años setenta, se hizo posible la realización de diagnósticos prenatales y el conocimiento de la historia natural intrauterina de las enfermedades fetales.

Desde entonces multitud de cirugías fetales experimentales se han desarrollado para poder así conocer la fisiología de la vida fetal normal y la fisiopatología de los defectos fetales presentes en el momento del nacimiento a la vida. En la última década del siglo XX surgieron grupos de cirujanos que estudiaron las bases y la viabilidad de la cirugía fetal humana, intentando posteriormente la corrección de diversas anomalías congénitas específicas tales como la hernia diafragmática congénita, quiste pulmonar congénito, hidronefrosis obstructiva, teratoma sacrococcígeo, mielomeningocele y síndrome de transfusión feto-fetal

5.2. La antigua medicina fetal

Antes de nuestra era, los eruditos griegos y romanos intentaron explicar la creación y desarrollo del feto inventando un homúnculo consistente en un hombre diminuto viviendo y creciendo en el interior de la madre hasta que se producía su nacimiento(114). Así, Aristóteles tenía la idea de que en el interior de los espermatozoides paternos existía una miniatura de hombre que crecería y se transformaría en un hombre una vez alcanzado el interior del útero materno. Antes de eso, Hipócrates ya había concluido que el feto orinaba en el interior del útero y que, por tanto, el líquido amniótico estaba compuesto de orina fetal.

Más adelante, ya en el siglo I de nuestra era, Celso recomendaba practicar decapitaciones para aquellos partos en los que los fetos se encontraban en presentaciones transversas impactadas.

Finalmente cabe citar que en el siglo XVI, Vesalio, considerado justamente como el padre de la Anatomía Moderna, fue el primero en describir algunas particularidades de la vida fetal, tales como investigar y lograr afirmar que el inicio de la respiración ocurre al producirse el contacto del feto con el aire exterior, o que la existencia de pulsaciones en las arterias fetales del cordón umbilical no tiene lugar hasta el inicio de la fisiología de la respiración del recién nacido.

5.3. La cirugía fetal experimental

El gran desarrollo en el conocimiento de las características de la vida intrafetal no ocurre hasta el siglo XIX cuando se empiezan a practicar estudios experimentales en animales. En 1803, Bichat fue el primero en estudiar los movimientos fetales. Zunt en 1877 y después Preyer en 1885 demostraron en fetos de cerdos que una vez que el feto había comenzado a respirar no podía ser devuelto al interior de la madre y sobrevivir(114). Mayer en 1918 utilizando cerdos(114) y Wolf en 1919 con conejos(114), consiguieron hacer sobrevivir durante algunos días fetos extraídos del interior del útero y resituados en el interior de la cavidad abdominal.

El primer procedimiento de cirugía fetal satisfactorio fue practicado por Bors en el año 1925, al amputar miembros de fetos de cerdo a través de una pequeña incisión y conseguir posteriormente obtener fetos viables(114). En el mismo año, Nicholas también consiguió el parto de ratas vivas a las que había amputado la cola, una pierna o un ojo(114). Estos experimentos dieron un gran impulso a la cirugía fetal, publicándose en los sucesivos años multitud de estudios de fetos vivos tras amputaciones de miembros y órganos.

El siguiente paso consistió en el empleo de animales de experimentación de mayor tamaño, siendo el más utilizado la oveja por su facilidad de acceso, su periodo relativamente corto de gestación, un tamaño fetal adecuado y su gran incidencia en embarazos múltiples. En el periodo de 1950 a 1970 se practicaron infinidad de estudios en ovejas a las que se detenía el desarrollo de algún órgano vital extirpando el esbozo de éste o ligando las arteras que les nutrían de sangre para, de este modo, ampliar los conocimientos fisiológicos de la vida fetal, el desarrollo embriológico del feto y conocer los mecanismos fisiopatológicos de las anomalía congénitas.

A finales de los años 60, De Lorimier desarrolló un modelo en ovejas para el estudio de las hernias diafragmáticas(114) y en los inicios de los 70, Beck, Tanagho y Javadpour hicieron lo mismo para estudiar la uropatía obstructiva(114).

El empleo de primates como modelo de cirugía fetal ha sido bastante restringido debido a su alto gasto y a la gran dificultad que existe para mantener el embarazo. Chez en 1960 realizó un estudio sobre la función renal en una variedad de monos(114). En 1969 Parshall y Silverstein(114) emplearon monos Rhesus para la realización de estudios inmunológicos, consiguiendo embarazos viables a pesar de intervenir en varias ocasiones a cada uno de los fetos y, además, pudiendo exteriorizar completamente los fetos tratando cuidadosamente el cordón umbilical.

En lo referente al mielomeningocele, el primer modelo experimental data del año 1984, cuando Michejda practicó una lesión quirúrgica de mielomeningocele en primates(115). Posteriormente Housley, en 1990, publica su modelo para el estudio de los defectos de cierre del tubo neural realizado en conejos(116) y Heffez hace lo mismo en 1993 en ratones(117). En 1995 Meuli crea el mismo tipo de estudio pero en esta ocasión realizado en ovejas(118;119).

5.4. La cirugía fetal terapéutica

La cirugía fetal terapéutica no pudo empezar hasta la existencia de métodos para el diagnóstico de las enfermedades fetales.

En las décadas de los años 50 y 60 uno de los principales problemas obstétricos a los que se enfrentaban los médicos era la incompatibilidad Rh. En 1963, Lilly demostró que la transfusión directa al feto empleando la cavidad peritoneal era técnicamente posible(120). El mismo año, Freda y Adamsons practicaron una exanguinotransfusión abierta canalizando la arteria femoral fetal en un feto de 28 semanas de gestación durante un periodo de dos horas(114).

Con la introducción en los años 70 de la ultrasonografía para el estudio intraútero de las anomalías congénitas se hizo posible el inicio de la cirugía intrauterina de las enfermedades fetales humanas. La resonancia nuclear magnética (RMN) fetal ha supuesto un nuevo método de diagnóstico con grandes ventajas sobre la ecografía en el ámbito de la cirugía fetal, como son el gran campo de visión, superior contraste de tejidos blandos, medidas más precisas y su gran efectividad en demostrar anomalías intracraneales(121).

La capacidad de poder diagnosticar las anomalías congénitas antes del nacimiento otorga a la cirugía fetal un campo terapéutico, aunque realmente no tan amplio como en un principio se pensó. Se ha podido comprobar que existen situaciones en las que la opción más razonable es permitir el normal nacimiento ante la existencia de malformaciones fatales como la anencefalia o la agenesia renal bilateral. En otros casos, como la atresia del tracto gastrointestinal, la opción más sensata es también la normal finalización del embarazo para, posteriormente, practicar una corrección neonatal temprana del defecto. Otras lesiones, como la uropatía obstructiva o alguna hidrocefalia pueden requerir la inducción de un parto pretérmino o una cesárea precoz. Por ello, la relación de anomalías que pueden beneficiarse de la cirugía fetal no es muy larga, pudiendo decir que su empleo se reduce a hidronefrosis bilateral, hernias diafragmáticas, hidrocefalia obstructiva, gran teratoma sacrococcígeo, mielomeningocele, quiste pulmonar congénito y síndrome de transfusión feto-fetal.

Por tanto, el papel de la cirugía fetal podría resumirse en ser una medida terapéutica indicada cuando existe una alteración progresiva que sería fatal sin ser tratada y que su corrección permita normalizar el desarrollo de un órgano o, si es posible, lo repare completamente, para lo cual la cirugía fetal debe practicarse en un periodo precoz de la vida fetal, sin olvidar tampoco que la cirugía del feto supone un procedimiento quirúrgico sobre la madre, por lo que la morbilidad materna es otro factor importante que limita su realización.

Todos los ensayos y estudios realizados durante muchos años en animales y la experiencia adquirida en ellos, dieron su fruto en el empleo por primera vez de la cirugía fetal en humanos en 1983, cuando Michael Harrison(122) practicó la primera cirugía fetal abierta en humanos en San Francisco y creó el *Fetal Treatment Center* dependiente de la Universidad de California. Desde entonces esta institución ha ido desarrollando las técnicas quirúrgicas y

anestésicas a emplear, así como el estudio de cada posible patología candidata a ser corregida y los criterios que deben cumplir para proceder a ellas. Desde entonces se han desarrollado multitud de centros dedicados a procedimientos de cirugía fetal abierta, siendo los más realizados la corrección de hernias diafragmáticas, la resección de quistes pulmonares congénitos, la realización de vesicostomías para la hidronefrosis obstructiva, la reparación del mielomeningocele y la resección de teratomas sacrococcígeos(123).

Sin embargo, la cirugía fetal abierta presenta grandes desventajas: es un procedimiento estresante para el feto y expone el líquido amniótico al ambiente externo con su posterior recambio. En consecuencia, la mortalidad del feto tras la cirugía fetal abierta tiene una incidencia bastante alta, llegando en algunas series hasta el 50%(114), especialmente debido a que en la totalidad de los casos se produce un parto pretérmino. El seguimiento de los supervivientes de la cirugía fetal abierta demuestra que en un 21% de los casos existe un daño severo del sistema nervioso central, el cual puede ser atribuido a la exposición del feto durante la cirugía, una hipotensión durante la misma, o a los fármacos empleados en la madre durante el mismo(124). Tampoco debe olvidarse que la morbilidad materna tras una gran histerectomía es también alta(125).

HITOS DE LA CIRUGÍA FETAL

1925	Primera cirugía fetal en un animal (Bors)
1954	Primera visualización endoscópica de un feto (Westin)
1963	Primera transfusión fetal (Lilly)
1967	Primer modelo de hernia diafragmática congénita (de Lorimier)
1971	Primer modelo de uropatía obstructiva (Beck)
1970s	Ecografía
1983	Primera cirugía fetal abierta (Harrison)
1989	Primera cirugía fetal abierta en hernia diafragmática congénita (Harrison)
1989	Introducción experimental de técnicas endoscópicas (Harrison)
1992	Primera vesicostomía fetoscópica (MacMahon)
1997	Primer clip traqueal fetoscópico (Harrison)

Tabla 2. Desarrollo de la cirugía fetal

Para intentar minimizar la morbimortalidad que presenta la cirugía fetal, recientemente se han empezado a emplear técnicas de fetoscopia, iniciándose de este modo la cirugía fetal endoscópica. La primera visualización de un feto fue realizada por Westin en el año 1954(114) y la primera aplicación práctica de la fetoscopia fue la realización de una vesicostomía endoscópica en un feto de 17.5 semanas en el año 1992 por MacMahon(114). Posteriormente Harrison, en el año 1997 practicó la primera oclusión de la tráquea en una hernia diafragmática congénita para acelerar de esta manera el desarrollo pulmonar, procedimiento que se ha utilizado con éxito hasta en seis casos de hernia diafragmática(114). De este modo ha aparecido una nueva esperanza para la cirugía fetal, aunque aún se encuentre en fase clínica temprana y nuevos estudios experimentales o en humanos sean realizados.

5.5. Cirugía fetal del Mielomeningocele

Con el desarrollo de la cirugía fetal se abrió una nueva vía de esperanza para los recién nacidos con esta patología. Desde la década de los 90 multitud de autores se han dedicado a la realización de estudios experimentales y también en humanos basándose en que una intervención precoz sobre el feto podría disminuir los daños neurológicos del futuro recién nacido al disminuir el tiempo de exposición del tejido neural a la toxicidad del líquido amniótico, dando por supuesto que la “Teoría de los 2 impactos” es la causante de la mayor parte de la clínica.

Heffez y col. publicaron en 1990 un estudio experimental realizado en dos grupos de ratones a los que se practicó un modelo quirúrgico de lesión del tubo neural durante su periodo de gestación, con la única diferencia que en un grupo realizaron una exposición de la médula espinal al líquido amniótico, dejando a la totalidad de ellos finalizar el periodo gestacional. Los resultados obtenidos fueron muy claros: el grupo en el que se había expuesto la médula espinal presentó al nacimiento deformidades de las extremidades, con debilidad de las mismas y con una anatomía patológica tras el nacimiento similar a la de los niños nacidos con un MMC; por contra los nacidos del otro grupo fueron completamente normales. De este modo postularon que la “Teoría de los dos impactos” podría ser cierta, es decir, que la parálisis de las extremidades inferiores presentes en los niños nacidos con un MMC se produce por la presencia de una lesión mielodisplásica más un daño intrauterino de la médula espinal y, por tanto, la protección intrauterina de la médula espinal al líquido amniótico podría prevenir parte o la totalidad de las lesiones neurológicas y convertirse así en el futuro tratamiento de las lesiones del cierre del tubo neural(117).

Tras el advenimiento de esta posible opción terapéutica surgió el dilema científico, pero también ético, de la conveniencia de aplicar una técnica tan agresiva como la cirugía fetal en el tratamiento de una patología que posee una pequeña mortalidad perinatal pero una gran morbilidad durante la futura vida del recién nacido. En el año 2003 el Children’s Hospital of Philadelphia realizó un estudio mediante la cumplimentación de encuestas por parte de padres con niños nacidos con MMC, obteniendo como resultado que únicamente hubieran aceptado la cirugía fetal si el procedimiento les hubiera garantizado que sólo el 5% de los recién nacidos requirieran una cirugía de derivación, necesitaran el empleo de silla de ruedas o fueran incontinentes urinarios(126). Estas expectativas fueron consideradas excesivas por el centro hospitalario en lo referente a la incidencia de implantación de drenaje ventrículo-peritoneales. Además, queda abierta la cuestión de si los beneficios de la reparación intrauterina del feto superan los potenciales riesgos yatrogénicos para la madre y para el propio feto.

Sutton reportó en el año 2008 que la cirugía fetal disminuía la herniación de las amígdalas cerebelosas en recién nacidos afectados de MMC, es decir, disminuía la incidencia de la malformación de Arnold-Chiari tipo II. Además encontró una menor tasa de realización de derivaciones ventriculares y una posible mejoría de la función de las extremidades inferiores(127). Estas mismas mejorías fueron encontradas por Adzick en el 2009(128). También en el 2009 Danzer y col. publicaron unos resultados de su estudio en el que encontraron que la cirugía fetal mejora la función de las extremidades inferiores a corto plazo, aunque no mejora la coordinación de las mismas(129).

En la aplicación de la cirugía fetal a la espina bífida parece que queda claro su disminución en incidencia de la malformación de Arnold-Chiari y en la hidrocefalia, disminuyendo la necesidad de practicar derivaciones ventrículo-peritoneales. Pero todavía quedan muchas cuestiones en el aire: cuál es realmente el mecanismo fisiopatológico; en qué momento debe practicarse la intervención quirúrgica; cuál es la mejor técnica a utilizar; debe realizarse parto por cesárea o esperar al parto vaginal; y, sobre todo, si la cirugía fetal es ventajosa para esta patología.

El MOMS (Management of Myelomeningocele Study) es un estudio multicéntrico iniciado a principios del año 2003 coordinado por el Biostatistics Center of George Washington University, en Rockville, y en el que colaboran el Children's Hospital of Philadelphia, en Filadelfia, Pensilvania; la University of California de San Francisco, en San Francisco, California; y el Vanderbilt University Medical Center en Nashville, Tennessee. Su fin fue comparar la evolución de los pacientes a los que se les realiza cirugía fetal frente a los que se someten a cirugía postnatal del MMC.

Se diseñó para doscientas mujeres embarazadas de fetos con espina bífida diagnosticada antes de la semana 25 de la gestación. Se crearon dos grupos de estudio del igual tamaño según si se les realizaba cirugía prenatal o postnatal. En el primero de ellos se les practicaba cirugía fetal antes de finalizar la semana 25, mientras que en el segundo se cerraban los defectos de la espina bífida a las 48 horas del nacimiento, siempre que el neonato estuviera clínicamente estable. En ambos grupos se realizaba una cesárea en la semana 37 si no se había producido el parto espontáneo. Tras el nacimiento se realizaban los controles médicos pertinentes, con controles al año y a los dos años y medio de edad, evaluando la función motora, la evolución del desarrollo y el estado de la vejiga, riñones y cerebro.

El estudio MOMS fue detenido después de reclutar 185 de los 200 casos previstos, pues se observó una significativa diferencia en el primer punto de control del estudio tras los primeros 158 casos de cirugías pre y postnatales practicadas. La muerte o la necesidad de una derivación ventrículo-peritoneal al año de edad ocurrieron en el 98% de los casos de cirugía postnatal y sólo en el 68% de los integrantes del grupo de cirugía prenatal (131;132). En el grupo de reparación postnatal el 82% requirió de una derivación ventrículo-peritoneal por sólo el 40% de los del grupo de cirugía fetal. Se encontraron también diferencias en las puntuaciones de los test de valoración del desarrollo mental y motor a los 30 meses de vida; diferencias en el número de casos de herniación del cerebelo a los 12 meses (36% frente a 4%) y en su severidad (67% frente a 25%); diferencias en la incidencia de siringomielia (58% y 35%); y, finalmente, diferencias en el porcentaje de pacientes que eran ambulatorios, todas ellas a favor del grupo de cirugía prenatal.

Los resultados inicialmente tan favorables a favor de una técnica sobre la otra llevaron a la detención del estudio.

A los 30 meses de vida, los integrantes del grupo de cirugía fetal también tuvieron mejor resultado en lo referente a la diferencia entre el nivel lesional motor y el anatómico. También fueron mejores en el grupo fetal los resultados en la capacidad de caminar, con o sin la ayuda de dispositivos ortopédicos, aunque no fue un dato estadísticamente significativo.

Este amplio estudio también valoró los potenciales riesgos de la cirugía sobre el feto y la madre, teniendo en cuenta que el MMC no es una condición letal y que no siempre termina en una muerte intrauterina o en el nacimiento de un feto muerto o una muerte neonatal. El feto es expuesto a una prematuridad, un posible desprendimiento de membranas o a mayores daños neurológicos durante la cirugía. Por si no fuera bastante, debe tenerse en cuenta que la madre se expone a una cirugía que no le va a proporcionar beneficios de un modo directo, además de considerar los potenciales riesgos maternos que acompañan a una cirugía de este nivel, como son los riesgos de una anestesia general, un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y de tromboembolismo pulmonar, un embolismo de líquido amniótico, una infección intrauterina, o una hemorragia masiva por rotura uterina que derive en una histerectomía o la muerte de la madre.

Así, las madres que se sometieron a la cirugía antes del parto tuvieron una diferencia significativa de mayores complicaciones obstétricas, como desprendimiento de membranas, edema pulmonar, oligoamnios, desprendimiento de placenta, ruptura espontánea de membranas, trabajo espontáneo de parto, requerimiento de transfusión sanguínea en el momento del parto y una dehiscencia de la cicatriz uterina, además de condicionar que los siguientes embarazos deban ser practicados por cesárea por la previsible debilidad de la pared uterina.

Los fetos que fueron sometidos a cirugía fetal para reparar el MMC también tuvieron potenciales riesgos y complicaciones, aunque aceptables por el beneficio de la cirugía. Dos fetos de los sometidos a cirugía intrauterina fallecieron, uno antes de su nacimiento y otro en el periodo neonatal debido a su prematuridad a, producirse el parto espontáneo en la semana 23 de gestación. La prematuridad fue una importante complicación en los casos de cirugía fetal frente a los de cirugía postnatal, lo que supone una complicación más ya que la prematuridad se asocia a un menor peso al nacimiento, con una mayor incidencia de síndrome de distrés respiratorio. En el grupo de cirugía postnatal también se produjeron dos muertes, en este caso debidas a las complicaciones de la derivación ventrículo-peritoneal, si bien es conocido que las principales causas de muerte en estos recién nacidos son las disfunciones causadas por la disfunción de los pares craneales debidas a la herniación del cerebelo, como son la apnea, dificultades en la deglución y bradicardia.

Con los datos obtenidos del estudio MOMS, el Fetal Care Center of Cincinnati ha desarrollado unos criterios de inclusión y exclusión de la cirugía fetal en el mielomeningocele:

✓ **Criterios de inclusión:**

- ✓ Lesión de MMC en nivel T1 a S1 sin herniación del cerebelo., con el nivel de MMC confirmado mediante ecografía y de herniación mediante RMN.
- ✓ Madre mayor de 18 años.
- ✓ Edad gestacional menor de 25 semanas.
- ✓ Cariotipo normal.
- ✓ Ecocardiograma fetal normal.
- ✓ Embarazo unifetal.
- ✓ Compromiso de permanencia en el hospital el resto del embarazo tras la cirugía hasta los cuidados postnatales.

✓ **Criterios de exclusión:**

- ✓ Presencia de anomalías fetales no relacionadas con el MMC.
- ✓ Cifosis del feto mayor de 30°.
- ✓ Historia de incompetencia cervical materna.
- ✓ Obesidad mórbida materna.
- ✓ Isoinmunización RH materno-fetal o historia de trombocitopenia neonatal aloinmune.
- ✓ Infección materna por HIV, Hepatitis B o C, por el alto riesgo de contagio materno-fetal durante la cirugía.
- ✓ Anomalías uterinas congénitas como úteros bicornes, o presencia de tumores.
- ✓ Condiciones médicas maternas que contraindiquen una cirugía abdominal o una anestesia general.
- ✓ No existencia de familiares o amistades que asistan a la madre durante todo el proceso.
- ✓ No cumplan factores psicosociales según los criterios de los trabajadores sociales.
- ✓ Histerotomía previa, antecedente de cirugía uterina o fetal previa.

5.6. Futuro de la cirugía fetal

Dado que el principal inconveniente que presenta la cirugía fetal lo constituye el desprendimiento de membrana, parece obvio que las futuras investigaciones deben ir en este sentido. El desarrollo de placentas artificiales podría permitir un apoyo al feto hasta la finalización del parto, sin existir riesgo de desprendimiento de membrana tras la cirugía fetal(133).

También todas las medidas que puedan disminuir el riesgo fetal y materno supondrán un potencial avance en la aplicación de técnicas de cirugía fetal.

Otro reto atractivo lo constituye la utilización de la robótica en la cirugía fetal. Un diminuto robot podría ser introducido en la cavidad amniótica para ser guiado hacia el interior de la tráquea fetal y obstruir la misma mediante un balón hinchable para acelerar la maduración pulmonar en un caso de hernia diafragmática, así como monitorizar la presión intratraqueal y del líquido amniótico(114).

En cuanto a la cirugía fetal del MMC, su gran reto actual es el de solucionar una serie de interrogantes que, a pesar de todos los estudios practicados, siguen en el aire:

- ¿Por qué se produce realmente el defecto de cierre del tubo neural?
- ¿Es cierta la “Teoría de los dos impactos”?
- ¿Qué técnica quirúrgica es mejor tanto para el feto como para la madre?
- ¿En qué momento del desarrollo debe practicarse la cirugía?
- ¿Debe realizarse cesárea electiva o esperar al parto por vía vaginal?
- Y, por supuesto, ¿es útil la cirugía fetal en esta patología?

6. Cicatrización fetal

Básicamente, la cirugía fetal consiste en la reparación total o parcial de los tejidos dañados durante la vida intrauterina, la cual va a precisar de la posterior colaboración de los mecanismos tisulares propios del individuo encargados de la restauración del tejido cicatricial para convertirlo en el tejido idéntico al que debería existir en dicha zona.

Es conocido desde hace bastante tiempo que las heridas en la piel de un feto, a diferencia de lo que ocurre en piel de un adulto, cicatrizan de un modo más rápido y sin formar cicatrices, es decir, formando un tejido idéntico al que previamente existía antes del daño tisular y, por tanto, con recuperación de su función. Desde comienzos de los años 90 se empezaron a investigar sus mecanismos con el fin de poder aplicarlos en las heridas de los individuos adultos.

Histológicamente hablando, la cicatrización fetal se caracteriza por una reepitelización más rápida, con menor neovascularización y una precoz recuperación de la resistencia final. Se han encontrado diferencias en la respuesta inflamatoria respecto a las heridas adultas en lo referente a los factores de crecimiento que intervienen. Otra diferencia notable con la cicatrización adulta es que en la cicatrización de los fetos se produce regeneración de los anejos cutáneos, como son los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas y sebáceas. Además, la distribución del tejido colágeno neoformado también es distinta, pues mientras que en la piel normal y en las heridas fetales presenta un patrón reticular, en las heridas adultas hay abundantes haces de colágeno y perpendiculares a la superficie de la misma(134;135).

La reparación fetal va a depender de dos factores: el tamaño de la herida y la edad gestacional del feto cuando se produce. Así, las heridas más extensas cicatrizan peor, proponiéndose como explicación que requerirían de un tiempo mayor para la cicatrización y exponiéndose más tiempo a los factores tisulares de crecimiento. Además, un mayor tamaño de la herida podría ser causante de la formación de miofibroblastos en los bordes de la misma, con la consiguiente aparición de una cicatriz. En cuanto a la edad del feto, se ha comprobado que la cicatrización durante el primer y segundo trimestre es diferente a la que ocurre en el tercero(134). Así, puede establecerse que las heridas cicatrizan antes en el feto que en el neonato y las de éste antes que las de un adulto. Las heridas del periodo fetal inicial no dejan cicatriz y, además, recuperan los anejos cutáneos, por lo que sería más propio hablar más de un proceso de regeneración que de reparación. Sin embargo, las heridas producidas al final de la gestación curan con cicatriz y sin anejos cutáneos.

Los estudios experimentales han intentado explicar la divergencia entre la cicatrización fetal y la adulta por la existencia de dos tipos de factores: unos intrínsecos, como por ejemplo la menor tensión de oxígeno que existe en el feto respecto al adulto y que puede tolerar por una mayor afinidad de la hemoglobina fetal por el oxígeno; y otras extrínsecas, como es el contacto directo de las heridas con el líquido amniótico, atribuyendo su efecto beneficioso en la cicatrización a su rico contenido en ácido hialurónico, el cual favorecería la función de los fibroblastos.

Al igual que en los adultos, la célula fundamental en la cicatrización es el fibroblasto. Se ha podido comprobar que los fibroblastos fetales presentan una actividad mayor de la *prolil-hidrolasa*, una enzima fundamental en la producción del colágeno y que, además, va disminuyendo conforme avanza la gestación. De este modo las heridas fetales previas a la semana veinte de gestación son más ricas en colágeno.

También se han encontrado en las heridas fetales mayores niveles de *fibronectina* y *tenascina*. La *fibronectina* favorece la inmediata adhesión de las nuevas células creadas mientras que la *tenascina* favorece la migración celular con la consecuente rápida epitelización.

En cuanto al ácido hialurónico antes citado, su concentración en el líquido amniótico va disminuyendo según avanza la gestación y parece ser que su presencia favorece el depósito de las fibras de colágeno, siendo el responsable del patrón reticular que no se observa en la cicatrización de las heridas de la vida postfetal. Además, estudios realizados han demostrado que el ácido hialurónico es capaz de inhibir la contracción de los fibroblastos.

Refiriéndonos a la respuesta inflamatoria que aparece en las heridas, la producida en el feto es menos intensa por su inmadurez inmunológica. Por este motivo no existen neutrófilos y existen muy pocas inmunoglobulinas. La explicación dada a esta particularidad es que es debida a la menor presencia de macrófagos en las heridas fetales respecto a las adultas. Además, se ha comprobado que en las heridas fetales hay escasa cantidad de factores de crecimiento tisular debido a esta menor presencia de células inflamatorias(136). El porqué de esta menor celularidad se ha atribuido a que en las heridas adultas se debe luchar contra el riesgo de infección, algo que no es tan importante en el ambiente amniótico estéril del feto(137).

De todos los factores de crecimiento, el TGF- β podría ser el principal causante de la formación de cicatrices. Parece ser que la menor tensión de oxígeno en el feto disminuye la producción del TGF- β , disminuyendo así la capacidad de formar cicatrices y dando más valor a la teoría intrínseca que a la extrínseca.

Liechty y col. publicaron un estudio realizado en ratas en el que describen una menor presencia de Interleukina-6 e Interleukina-8 en las heridas fetales, atribuyendo su baja concentración a la existencia de una alta concentración de Interleukina-10, que es un inhibidor de las dos primeras(138). Beanes y col. reportaron una menor actividad del decorín, una leucina fundamental en la cicatrización de los adultos, durante los dos primeros meses de la vida fetal(139).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

Se establece tomando las siguientes bases previas:

1. Partiendo de los estudios previos se ha podido comprobar cómo la cirugía fetal permite mejorar la evolución y el pronóstico de los fetos afectados de la malformación del tubo neural al evitar el daño secundario sobre el tejido neural expuesto que se produce por efecto tóxico del líquido amniótico y por efecto mecánico por el roce con las paredes del útero .
2. El proceso de cierre de una herida en el feto durante el primer y segundo trimestre se realiza de manera fisiológica mediante tejido de las mismas características que el dañado y no por el desarrollo de una cicatriz. Además, este cierre tisular se produce, fundamentalmente, a expensas de colágeno tipo I, mientras que en el tercer trimestre, al igual que en ocurre en la vida postnatal, es a partir de colágeno tipo III.
3. Las técnicas quirúrgicas empleadas hasta ahora en la Cirugía Fetal del MMC tienen unas altas tasas de complicaciones y mortalidad debido a su complejidad, agresividad y tiempo de duración importante.
4. El acceso fetoscópico es una técnica con menor agresividad y con un menor índice de morbilidad materna y un menor índice de morbilidad y mortalidad fetal.

Según lo afirmado en los puntos anteriores, la hipótesis de partida de esta tesis doctoral sería demostrar que es posible la realización de un recubrimiento intrauterino de una lesión de MMC mediante técnica fetoscópica para alcanzar una disminución del daño neurológico en el momento del nacimiento.

2. Objetivos

Dadas las bases del punto anterior, los objetivos de nuestro estudio son:

1. Comprobar si un sencillo y rápido gesto de cobertura y sellado del MMC, es capaz de minimizar las lesiones neurológicas y la Malformación de Arnold-Chiari que se presentarán al nacimiento al prevenir la agresión secundaria del líquido amniótico o de traumatismos sobre el tejido noble expuesto, en igual medida que la técnica de reparación compleja clásica descrita en la literatura.
2. Verificar si este pequeño acto quirúrgico de recubrimiento de la lesión tiene una menor tasa de incidencia de parto pretérmino o muerte intrauterina que las técnicas reparadoras clásicas descritas en la literatura.
3. Comprobar si una técnica menos agresiva como es el recubrimiento de la lesión mediante fetoscopia es capaz de mejorar los resultados de una reparación a través de un abordaje por laparotomía.
4. Estudiar la capacidad del cierre fisiológico del defecto mediante el crecimiento de los tejidos fetales tras el cierre con biosellantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Material

1.1. Introducción

El estudio experimental ha sido diseñado empleando como animal de experimentación la oveja de raza ripollesa, siendo las razones que han motivado dicha elección las siguientes:

- Buena facilidad de acceso para la experimentación.
- Tratarse de un animal mamífero.
- Posee un tamaño adecuado para la realización de técnicas quirúrgicas correctas que se necesitan durante todo el proyecto.
- Periodo gestacional de unas 20 semanas, la mitad del embarazo humano.

Actualmente la utilización de ovejas (*Ovis aries*) en investigación médica es inferior al 0.2%(140).

El proyecto fue aprobado por el *Comité Ético de Experimentación Animal de la Fundació Institut de Recerca Vall d'Hebron* y ha seguido las regulaciones del Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos, redactado en España para adaptar la Directiva 2003/65/CE del Parlamento Europeo, la cual ponía fin a la Directiva 86/609/CEE del Consejo Europeo, el cual, a su vez, originó el Real Decreto 223/1988, de 14 de marzo, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos y su posterior ratificación en la Orden Ministerial del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de 13 octubre de 1989 por la que se establecen las normas de registro de los establecimientos de cría, suministradores y usuarios de animales de experimentación de titularidad estatal, así como las de autorización para el empleo de animales en experimento.

1.2. Peculiaridades anatómicas y fisiológicas de las ovejas

Desde el punto de vista de la clasificación dentro del reino animal los ovinos, junto a los bovinos, caprinos y camélidos sudamericanos, pertenecen al suborden de mamíferos ungulados artiodáctilos, caracterizados por carecer de dientes incisivos en la mandíbula superior y poseer un aparato digestivo adaptado a la alimentación herbívora.

1.2.1. Anatomía del aparato genital ovino

El aparato genital del animal ovino de sexo femenino está formado, al igual que en el resto de los ruminantes, por dos ovarios de un tamaño aproximado de 1,5 cm de longitud cada uno, que se encuentran situados en el interior de la cavidad pélvica(141). En su superficie, pero también en su interior, existen folículos de distinto tamaño (Figura 39).



Figura 39. Aparato genital ovino de un ejemplar femenino.

El útero se encuentra prácticamente en su totalidad situado en el interior de la cavidad abdominal. Posee una cubierta muscular formada por tres capas, una longitudinal externa y dos capas circulares. Los cuernos son bastante largos, ya que tienen entre diez a doce cm de longitud, y se disponen formando una espiral, no existiendo una clara distinción entre ellos y las trompas uterinas. El cuerpo del útero solamente comprende unos dos centímetros de largo. El cérvix mide cuatro cm de largo y su luz está cerrada por prominencias, las carúnculas uterinas, y depresiones recíprocas de la mucosa, terminando en la cara ventral de la vagina. Esta última mide unos ocho cm de largo y termina en un vestíbulo vaginal corto, de 2,5 a 3 cm de longitud al que drenan glándulas vestibulares.

Las trompas uterinas tienen una dimensión de 20-25 cm de longitud y son poco sinuosas, siendo el orificio de entrada al cuerno uterino de gran tamaño y en forma de embudo.

Al ser un útero bicorne las ovejas gestantes pueden tener uno o dos fetos, lo que es muy apropiado para la cirugía experimental fetal, además de ser estos de gran tamaño y fáciles de manipular.

1.2.2. Anatomía del raquis lumbar ovino

La fórmula vertebral del animal ovino es, a excepción de la región correspondiente al raquis cervical, muy variable. Así, el número de vértebras cervicales suele ser de siete; las torácicas varían entre 12 y 14, aunque con gran frecuencia aparecen en número de 13; las lumbares oscilan entre seis y siete; las sacras suelen ser cuatro; y, por último, las caudales, que varían entre 16 y 18(141).

Las siete vértebras cervicales son bastante grandes, con un axis no tan alargado caudalmente. A partir de la III vértebra aumentan de tamaño para parecerse más a las

torácicas. Las torácicas son por, lo general, trece y son vértebras relativamente anchas con amplios forámenes intervertebrales. Las lumbares, aunque varían entre seis y siete, lo más frecuente es que sean seis. En ocasiones existe una vértebra ambigua en la unión tóracolumbar. El sacro está generalmente formado por cuatro segmentos, aunque la última vértebra puede aparecer separada o parcialmente fusionada. Finalmente, las vértebras caudales o coccígeas que varían entre tres (ovejas de cola corta) y 24 o más.

1.2.3. Anatomía del sistema nervioso ovino

La porción más caudal del encéfalo se conoce como *médula oblongada* y se continúa con la médula espinal sin existir un límite claro ente ellos.

La médula espinal se extiende hasta el nivel superior de la vértebra SII(141). Los segmentos cervicales están desplazados cranealmente respecto al esqueleto óseo, mientras que los segmentos torácicos y los dos primeros lumbares están desplazados en dirección caudal. Por último, el segmento sacro y los segmentos coccígeos se encuentran desplazados cranealmente.

Posee una configuración distinta según el nivel en el que nos fijemos. Así, en el primer segmento cervical es aplanada en dirección dorsoventral, mientras que se hace casi circular en el segundo.

Las particularidades anatómicas vertebrales y medulares descritas hacen factible la creación de un defecto espinal tipo mielomeningocele en las últimas vértebras lumbares, al ser de fácil identificación y acceso y por contener médula espinal en el canal medular.

1.3. Reproducción

Las ovejas son animales poliéstricos estacionales, normalmente con dos ciclos sexuales anuales. El número de crías por parto varía entre uno y dos dependiendo de la raza de que se trate. Aproximadamente a la hora del nacimiento las crías son capaces de caminar, buscando rápidamente la mama materna para ingerir el calostro. La alimentación con biberón también es posible, debiendo conocer que la leche de oveja contiene 1.5 veces más materia grasa que la leche de vaca. La ingesta de alimentos sólidos la realizan a partir de las dos o tres semanas de vida. Para la alimentación de un recién nacido en experimentación se utiliza biberón de calostro ovino o, si es posible, se le deja al cuidado de su madre.

En caso de ser necesario son animales que pueden ser inseminados artificialmente, pudiendo inducir o sincronizar el celo mediante la administración intramuscular de dos dosis de prostaglandina sintética separadas diez días. Ello ha facilitado la obtención de animales gestantes en épocas poco propicias para la reproducción natural y ha permitido datar exactamente la edad gestacional para realizar las cirugías sistemáticamente en los mismos intervalos que se describirán en el apartado de método.

1.4. Macroambiente

Se trata de animales que pueden ser alojados en recintos internos o también en el exterior. No se recomienda el alojamiento individual, posibilitando el contacto entre varios individuos.

Hay que prestar especial cuidado a las características del suelo de sus recintos, el cual debe ser blando o de rejilla y estar cubierto por paja o serrín, realizando el cambio de estos con cierta frecuencia para evitar la aparición de enfermedades podales.

La alimentación debe suministrarse mediante el empleo de comederos donde se deposita heno junto con un complemento de pienso. Al lado de los mismos se colocan bebederos automáticos.

1.5. Manejo

Las ovejas que se van a utilizar en experimentación deben estar en contacto directo con humanos desde muy jóvenes. Se trata de animales muy tozudos que necesitan de largos periodos de adaptación. Ello obliga al transporte desde la granja al estabulario como mínimo dos semanas antes de cualquier procedimiento quirúrgico, dato muy importante para evitar los abortos por estrés del animal.

2. Métodos

A grandes rasgos, el estudio experimental realizado ha consistido en la creación de un modo quirúrgico de una lesión equivalente al defecto congénito del cierre del tubo neural en la zona lumbar de fetos de oveja y su posterior recubrimiento en un segundo tiempo quirúrgico.

En los casos en que nos encontramos con un embarazo doble, dada la alta tasa de aborto prematuro de ambos fetos cuando se procede a practicar un acto quirúrgico sobre cada uno de ellos, la actitud tomada fue la de considerar a uno de los fetos como integrante del grupo de corderos con MMC, procediendo a realizar el modelo experimental como se describe en el punto siguiente y dejando al segundo feto incluido en el grupo control de corderos sanos.

2.1. Modelo experimental de MMC

Aproximadamente en el punto medio del periodo gestacional, correspondiente al día 75 de la misma, se procede a practicar la primera de las intervenciones quirúrgicas sobre la oveja gestante.

2.1.1. Ecografía prequirúrgica

El primer paso a realizar es un estudio ecográfico cuya finalidad es confirmar la existencia o no de la gestación, así como para conocer si nos encontramos ante la presencia de un embarazo único o múltiple y, finalmente, medir el tamaño aproximado del o de los mismos, lo que permite comprobar si la datación del embarazo concuerda con la estimada (Figura 40).

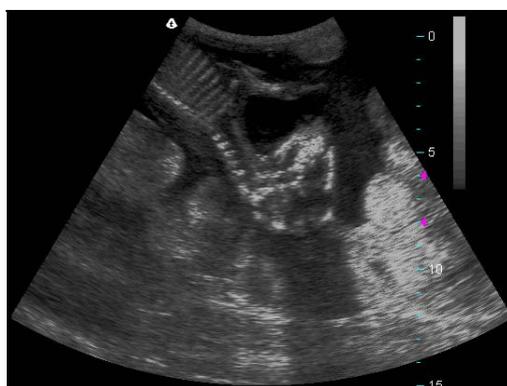


Figura 40. Ecografía prenatal.

De este sencillo modo se puede evitar la realización de un acto quirúrgico sobre el animal, a todas horas innecesario si éste no se encuentra gestante. También nos permite planificar el acto quirúrgico en gestaciones dobles decidiendo sobre cuál de los dos se va a realizar el modelo experimental de MMC y cuál va a pasar a formar parte del grupo control de recién nacidos sanos. Por último, decidir practicar la cirugía o retrasarla los días necesarios para que el feto tenga el tamaño correspondiente a los 75 días de gestación.

2.1.2. Anestesia

El procedimiento comienza con un periodo de ayuno de alimentos de 48 horas previo a la hora de la cirugía, excepto la ingesta hídrica. Gracias al apoyo de licenciados en Veterinaria especializados o con conocimientos en la anestesia de animales se procede a los preparativos previos a de la cirugía (Figura 41), los cuales son:

1. Premedicación: 0,04 ml/Kg Midazolam (15 mg/3 ml) + 0,01 mg/Kg Buprenorfin.
2. Colocación de vías venosas periféricas.
3. Inducción de la anestesia: Propofol 4 mg/Kg.
4. Intubación orofaríngea con tubo endotraqueal del nº 4.5.
5. Ventilación mecánica artificial.
6. Control hemodinámico durante toda la intervención mediante la valoración de la saturación sanguínea de oxígeno con pulsioxímetro y el control de constantes a través de monitorización cardiológica.
7. Mantenimiento de la anestesia: Isoflurano 1-2%

2.1.3. Técnica quirúrgica

La intervención quirúrgica comienza con la colocación de la oveja sobre la mesa quirúrgica en posición de decúbito supino y la fijación del animal a la misma para evitar una posible movilización durante la práctica quirúrgica (Figura 41). En este momento se inicia la cobertura antibiótica profiláctica, como se describe en el siguiente punto.



Figura 41. Preparación anestésica.



Figura 42. Preparación quirúrgica.

Tras las correspondientes medidas higiénicas de desinfección del personal quirúrgico y la vestimenta con ropaje estéril, se procede a realizar la limpieza y desinfección del campo quirúrgico (Figura 42).

El abordaje empleado comienza con una laparotomía media infraumbilical a través de la línea alba. Una vez en el interior de la cavidad abdominal se realiza la exposición y exteriorización del útero, localizando el cuerno uterino donde se encuentra ubicado el feto, cuando solamente existe uno. Tras la localización por palpación de la correcta situación fetal se procede a la exploración de la pared externa uterina con el fin de situar los cotiledones y encontrar una zona con escasa presencia de circulación que nos evite un posible sangrado excesivo que dificulte la cirugía. Se realiza una mini hysterotomía de unos 4 cm en la zona elegida, con especial cuidado en la apertura y fijación de todas las membranas. Conseguida la visión directa del feto, se realiza un aspirado del líquido amniótico para evitar su pérdida y permitir una mayor facilidad de la técnica quirúrgica, empleando para tal fin jeringas estériles de 50 cc que nos facilitarán su posterior reintegración. En este momento se procede a exteriorizar las extremidades inferiores y la zona lumbar del feto (Figura 43).

El acto quirúrgico del feto comienza con la administración de anestesia fetal mediante inyección intramuscular glútea de 10 μ g de atropina, 5 μ g de Fentanilo y 0.1 mg de Vecuronio. Se procede a la creación de un defecto cutáneo oval a nivel lumbar bajo (Figura 44), exéresis de la fascia muscular superficial y, por fin, un abordaje longitudinal sobre las apófisis espinosas lumbares con esqueletización de los arcos posteriores de un mínimo de tres segmentos lumbares contiguos desde la última vértebra lumbar.



Figura 43. Exteriorización del feto.



Figura 44. Resección cutánea.

Seguidamente se practica una laminectomía bilateral y una exéresis de los arcos vertebrales posteriores de estas vértebras (Figura 45), obteniendo así una visualización directa de la cara posterior del cordón medular. Para la hemostasia y secado de la zona se utilizan microesponjillas absorbentes (*Hemostetas®*). Mediante el empleo de una aguja biselada de 0,8 x 40 mm se practica una incisión longitudinal de la

duramadre a lo largo de todo el segmento correspondiente a los tres niveles lumbares, observando la salida de LCR, lo que nos demuestra la exposición de la médula espinal al exterior (Figura 46).



Figura 45. Laminectomía tres niveles.

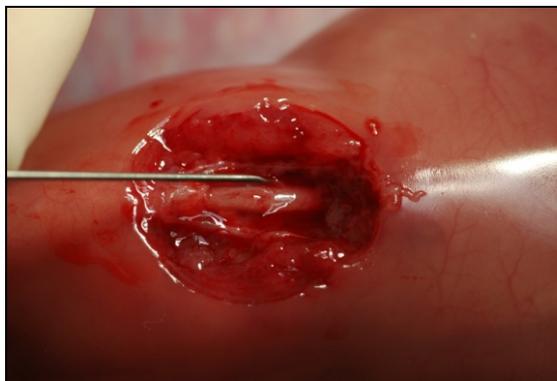


Figura 46. Apertura de la duramadre.

El feto es reintroducido con especial cuidado en el interior del útero materno, reponiendo el líquido amniótico previamente extraído y administrando profilaxis antibiótica local. Se cierra la pared uterina mediante sutura monofilamento reabsorbible de polydioxanone (*PDS 2/0*) y el útero materno se devuelve al interior de la cavidad pélvica, procediendo al cierre por planos de la incisión quirúrgica, comenzando por el cierre conjunto del peritoneo parietal y, posteriormente, de la pared abdominal con sutura reabsorbible de polyglactin trenzado (*Vicryl® 2*). La sutura del tejido celular subcutáneo se realiza con sutura reabsorbible (*Vicryl® 2/0*) y, por último, la piel también con sutura reabsorbible (*Vicryl® 2*). El proceso quirúrgico termina con la aplicación sobre la cicatriz quirúrgica de un producto antiséptico y cicatrizante en forma de spray que crea un fina película de aluminio micronizado (*Aluspray®*).

Una vez terminada la actividad quirúrgica se procede al destete ventilatorio del animal y a su traslado a la zona de vida.

2.1.4. Profilaxis antibiótica

Se realiza a tres niveles durante todo el proyecto. Previamente al inicio de la cirugía y con fines profilácticos, se practica cobertura antibiótica mediante la administración de 1 g de Cefazolina por vía endovenosa. La segunda profilaxis antibiótica se realiza intraoperatoriamente, administrando 0,1 cc de Cefazolina en el interior de la cavidad uterina antes del cierre de la misma y una vez que el feto es reintroducido a su lugar original tras fabricar el modelo experimental de MMC. Por último, los cuidados postoperatorios incluyen la cobertura profiláctica mediante la administración intramuscular de 1 ml/10 Kg de Amoxicilina (*Duphimax LA®*) cada 48 horas durante 10 días.

2.1.5. Cuidados postoperatorios

Los cuidados postquirúrgicos incluyen la aplicación de medidas analgésicas mediante la utilización de parches transdérmicos de 16,8 mg de Fentanilo (*Durogesic Matrix*®), equivalentes a una liberación de 100 mcg/h, que se mantienen por un periodo de 96 horas. Para evitar el periodo ventana de aproximadamente 24 horas que tarda en actuar el Fentanilo por vía cutánea, se administra una única dosis de 0,01 mg/Kg de Buprenorfina (*Buprex*®) de forma intramuscular a las ocho horas de haber finalizado el acto quirúrgico (Figura 47).



Figura 47. Cuidados postoperatorios.

2.2. Reparación intrafetal

Transcurridos 20 días tras la primera cirugía, es decir, en el día 95 de la gestación de la oveja, se procede a realizar todos los animales elegidos dentro del grupo de casos-problema, una segunda actuación quirúrgica encaminada a la cobertura del defecto creado previamente, constituyendo el resultado de este acto quirúrgico el objetivo fundamental de este estudio.

Las fases de este nuevo punto son muy similares a los realizados en el modelo experimental de creación del MMC.

2.2.1. Ecografía prenatal

En este caso la finalidad de esta sencilla maniobra diagnóstica es la de conocer si el embarazo sigue adelante o si se ha producido la detención del mismo, ya sea por un aborto espontáneo o diferido del mismo, suspendiendo en dicho momento la acción quirúrgica planeada.

2.2.2. Anestesia

Las medidas adoptadas son las mismas que las comentadas anteriormente para la cirugía del MMC (punto 2.1.2).

2.2.3. Técnica quirúrgica

La preparación del animal y el personal no difiere de la descrita en la cirugía realizadora del defecto.

Dado que la técnica fetoscópica en ovejas es bastante dificultosa, en comparación a la humana, por las diferencias anatómicas y especialmente fisiológicas (rumiantes con gran producción de gas) existentes entre ambas especies, el procedimiento se realiza con exposición previa del útero al exterior. El abordaje quirúrgico se practica lateral a la cicatriz previa con el fin de evitar la fibrosis secundaria al proceso inflamatorio reparador. Una vez en el interior de la cavidad abdominal se exterioriza el útero, localizando el cuerno uterino donde se encuentra ubicado el feto y observando el estado cicatricial de la incisión realizada con anterioridad 20 días atrás. En este momento, mediante palpación directa del feto, se localiza la posición correcta del mismo, con la finalidad de realizar los portales fetoscópicos en los lugares idóneos para un trabajo más cómodo y seguro huyendo de las zonas rícamamente vascularizadas que constituyen los cotiledones.

El tiempo fetoscópico comienza con la realización de una minihisterotomía de aproximadamente 5 mm, a través de la cual se introduce un trocar endoscópico de 3.5 mm que es fijado íntimamente a la pared uterina mediante la realización de una bolsa de tabaco con sutura *PDS 2/0*. Este portal fetoscópico será empleado como punto de entrada de la óptica y el lugar exacto elegido será aquel que permita la visualización del feto desde adelante hacia atrás, de tal modo que en primer término podamos apreciar la cabeza y cuello del feto y a lo lejos la lesión correspondiente al defecto cutáneo del MMC y los cuartos traseros del animal.

Una vez introducido y fijado el trocar, se conecta a una bomba infusora de dióxido de carbono para distender la cavidad uterina y facilitar las maniobras a realizar, puesto que se consiguen presiones intrauterinas de unos 5-8 bares.

A través del trocar se accede con la óptica, realizando en primer lugar una visualización global del feto, prestando particular atención a la lesión cutánea. De este modo se puede elegir el lugar aproximado para realizar el segundo portal de acceso a la cavidad, el cual se situará cerca de la lesión. Por dicho portal, también de unos 3 mm de tamaño y con una nueva bolsa de tabaco de seguridad realizada con el mismo material que la primera, se introducirá el material biológico destinado al sellado lesional y que se describe en el siguiente apartado.

Una vez realizada la cobertura del MMC se practica una nueva visualización completa del feto para comprobar que no se han producido adherencias del mismo al endometrio por la acción del adherente biológico empleado. Cuando este paso ha quedado confirmado se

retira el material endoscópico, se extrae el aire a intrauterino y se reintroduce el líquido amniótico retirado inicialmente; cerrando ambos portales con sutura monofilamento reabsorbible (*PDS 2/0*), no sin antes haber realizado profilaxis antibiótica local.

El útero materno es devuelto a la cavidad pélvica, procediéndose al cierre por planos de la incisión quirúrgica del mismo modo que el explicado en la cirugía provocadora de la lesión: cierre conjunto del peritoneo parietal y de la pared abdominal mediante sutura trenzada reabsorbible (*Vicryl® 2*), sutura del tejido celular subcutáneo con material reabsorbible (*Vicryl® 2/0*) y, finalmente, la piel también con material reabsorbible (*Vicryl® 2*). Sobre la cicatriz quirúrgica se aplica el correspondiente producto antiséptico y se procede al destete ventilatorio del animal.

En la Tabla 3 se recogen las variables quirúrgicas analizadas.

Variables quirúrgicas	Tipo de variable
Edad gestacional en la creación del defecto	Continua
Edad gestacional en la reparación	Continua
Problemas en la cirugía	Categórica (Sí / No)
Presión máxima CO ₂	Continua
Tiempo quirúrgico fetoscópico	Continua
Tiempo quirúrgico total	Continua
Grupo	Cat. (Control/MMC/MMCR1/MMCR2)
Gestación	Categórica (Simple / Doble)
Animal válido	Categórica (Sí / No)

Tabla 3. Variables quirúrgicas analizadas.

2.2.4. Biomateriales empleados

El cubrimiento de la lesión se realiza utilizando una lámina inerte de Silastic© (SUMSA, Madrid, España). El Silastic© empleado es una malla reticular flexible compuesta por un elastómero de silicona que funciona muy bien como material de recubrimiento por sus propiedades adherentes, incluso en ambientes altamente húmedos, de sellado y de aislante. Al ser un material inerte se consideró que no provocaría daño sobre la médula y además podría tener la capacidad de evitar un anclaje medular al permitir un deslizamiento de los tejidos cicatriciales por encima del defecto.

El sellante Histoacryl© (B. Braun©, Bethlehem, PA, USA) es un adhesivo tisular compuesto por n-butil-2 cianoacrilato que se presenta de modo estéril. Cuando se aplica se produce una reacción química de polimerización en cuestión de unos segundos, al contactar con el agua o con los líquidos presentes en los tejidos. Se utiliza en cirugía humana, como por ejemplo en la sutura de heridas cutáneas, en la cirugía laparoscópica

para el cierre de los portales de entrada de los trocares y en la escleroterapia de varices esofágicas (Figura 48).

El adhesivo Coseal© (Coseal Surgical Sealant, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, USA) se utiliza en cirugía humana (Figura 49). Se halla fácilmente en el mercado y su tiempo de degradación es superior a las tres semanas. Está formado por dos glicoles sintéticos de polietileno (PGEs), una solución de cloruro de hidrógeno diluido y otra de fosfato de sodio-carbonato cálcico cargadas en jeringas individuales. Al realizar el mezclado del contenido de ambas jeringas se produce una condensación del producto formando un hidrogel que se adhiere a la superficie donde se aplica.



Figura 48. Histoacryl©.



Figura 49. Coseal©.

2.2.5. Profilaxis antibiótica

También se realiza a de modo idéntico a la del primer tiempo quirúrgico, es decir, a tres niveles durante todo el proceso.

2.2.6. Cuidados postoperatorios

Los cuidados postquirúrgicos son similares a los realizados 20 días atrás, con la aplicación de tratamiento analgésico mediante parches transdérmicos de *Durogesic Matrix*© de la misma composición y por el idéntico periodo de 72 horas.

2.3. Finalización de la gestación

La duración de la gestación ovina viene a ser de 145-155 días. Llegados a este punto la gestación está a punto de finalizar. La presencia de ubres maternas llenas de leche es un

signo directo de la inmediatez del nacimiento de las crías. Cuando existe la duda de la continuidad del embarazo se realiza, al igual que antes de las cirugías, un estudio mediante ecografía abdominal. Si se aprecia la existencia de un feto vivo, puede optarse por la realización de una cesárea para la obtención del o de los fetos, o bien esperar al parto espontáneo del animal.

2.3.1. Parto espontáneo

La asistencia al mismo es bastante sencilla, teniendo que mencionar que son bastante frecuentes las distocias y los partos de nalgas. Una vez se produce el periodo expulsivo se procede a la ligadura y sección del cordón umbilical y, posteriormente al alumbramiento de la placenta.

La nueva cría precisará de medidas de secado de su superficie externa, aspirado de secreciones de las vías respiratorias y aporte de calor mediante una fuente de calor externa. Inmediatamente que sea posible deben administrarse los calostros maternos mediante el empleo de un biberón.

La cría así nacida es devuelta a la presencia de su madre en poco tiempo, puesto que las ovejas reconocen a sus crías por el olor propio.

2.3.2. Cesárea

La preparación del animal es idéntica a los procedimientos quirúrgicos descritos con anterioridad. La técnica se realiza mediante una laparotomía media, exteriorización del útero grávido, histerotomía amplia y externalización del feto. En este momento se procede a la ligadura y sección del cordón umbilical, comenzando inmediatamente la reanimación de la cría mediante limpieza y calentamiento de la misma, aspirado de secreciones naso y orofaríngeas, y administración de oxigenoterapia o intubación endotraqueal si ésta es necesaria.

Aproximadamente a los 30 minutos del nacimiento la nueva cría es capaz de respirar por sí misma, debiendo aportarle mediante biberón los calostros de la madre lo antes posible, tal y como se hace en los partos espontáneos de estos animales. Si es posible, la cría es posteriormente devuelta al rebaño en compañía de su madre. En el caso de que la madre no sobreviva al parto o a la cesárea, la cría es apartada durante 24 horas y alimentada por los cuidadores con biberón de calostro.

2.4. Estudio clínico del animal

A las 48 horas del nacimiento de la nueva cría se procede al estudio clínico de la misma mediante una exploración neurológica reglada y un estudio macro/microscópico de las lesiones y deformidades encontradas en ella, prestando atención fundamentalmente a la

existencia de paraplejia de las extremidades posteriores, incontinencia urinaria, ataxia cerebelosa, disfagia y pérdida de LCR por la zona del MMC, estudio radiológico de la cabeza y región lumbar y estudio anatomopatológico de ambas zonas. También se realiza un amplio reportaje fotográfico y audiovisual de cada uno de los especímenes para su identificación y archivo.

Básicamente, los datos clínicos recogidos son:

- **Tipo de nacimiento.** Si el parto se produjo por vía natural o se provocó mediante cesárea.
- **Edad gestacional.** Tiempo transcurrido en días entre el momento de la fecundación y el nacimiento.
- **Paraplejia.** Valoración visual de la capacidad de la movilidad activa de las extremidades y de la capacidad de cuadripedestación.
- **Continencia urinaria.** Observación de la función del esfínter urinario según la existencia o no de emisión continua de orina por la uretra.
- **Ataxia cerebelosa.** Observación de la coordinación de los movimientos de cuello, extremidades, globos oculares y lengua.
- **Disfagia.** Valoración de la capacidad de succión cuando se alimenta mediante biberón al espécimen recién nacido.
- **Reflejo de retirada de extremidades.** La producción de dolor en la zona interdigital de las cuatro extremidades provocará una retirada de las mismas si el animal posee sensibilidad dolorosa.
- **Reflejo anal.** De la misma forma que la estimulación dolorosa en las extremidades, la provocación de dolor en el esfínter anal conllevará una contracción del mismo en aquellos especímenes que mantengan conservada la sensibilidad en este nivel.
- **Reflejos osteotendinosos.** Su presencia o ausencia permitirá valorar la existencia de daño neurológico y el nivel medular correspondiente al mismo.

En la Tabla 4 se resumen todos estos síntomas y se clasifican según el tipo de variable correspondiente para su posterior estudio estadístico.

VARIABLES CLÍNICAS	TIPO DE VARIABLE
Tipo de nacimiento	Catagórica (Parto / Cesárea)
Tiempo gestacional al nacimiento	Continua
Paraplejia	Catagórica (Sí / No)
Continencia urinaria	Catagórica (Sí / No)
Ataxia cerebelosa	Catagórica (Sí / No)
Disfagia	Catagórica (Sí / No)
Reflejo retirada pellizco interdigital	Catagórica (Sí / No)
Reflejo anal	Catagórica (Sí / No)
Reflejos Osteotendinosos profundos	Catagórica (Normal/Patológico)

Tabla 4. Variables clínicas.

2.4.1. Estudio funcional

Se basa en una exploración neurológica reglada, por neurólogos veterinarios, que tiene en cuenta varios aspectos: función motora, función sensitiva, control de esfínteres y estudio neurofisiológico

Función motora

En primer lugar se observa la capacidad o no del animal de mantener la posición de cuadripedestación, así como la movilidad activa de las extremidades inferiores pero también superiores, ya que la presencia de una lesión de Arnold-Chiari podría afectar a estas últimas. Seguidamente se procede a evidenciar la presencia de reflejos osteotendinosos (ROT's), valorando el reflejo patelar y el gastrocnemio.

Función sensitiva

Se valora la percepción dolorosa del animal mediante la presencia o no del reflejo de retirada ante un estímulo doloroso sobre las pezuñas traseras. Del mismo modo se observa el estado de propiocepción del animal colocando las pezuñas traseras en posiciones anómalas para, de este modo, poder reconocer si el animal reconoce en todo momento la posición espacial de sus extremidades.

Control de esfínteres

La incontinencia voluntaria del esfínter vesical y la presencia o no de un globo vesical fácilmente evacuable permiten conocer de un modo sencillo el estado de esta función.

Estudio neurofisiológico

Por veterinarios especializados en neurología se practica un estudio electromiográfico del animal previa anestesia general e intubación endotraqueal del mismo modo que se realiza en las intervenciones quirúrgicas. De este modo se toman registros de la función neurológica periférica, tanto motora como sensitiva.

Una vez terminado este estudio se procede a eutanasiar al animal para practicar el estudio morfológico mediante 200 mg/Kg IV de Pentobarbital.

2.4.2. Estudio morfológico

En esta parte del estudio se realiza en un primer lugar la formolización de los restos del animal. Para ello se realiza una disección quirúrgica láterocervical para canalizar una arteria carótida, e introducir por esta vía entre 60 y 80 cc de formaldehído en solución al 4%. Posteriormente se practica la decapitación del animal a nivel cervical bajo para estudiar la fosa posterior y la unión cráneo-cervical. Del mismo modo se practica la exéresis de la

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Reparación fetoscópica del mielomeningocele en el feto ovino
Tesis doctoral Juan José Sevilla Tirado - UAB

columna lumbar para estudiar la zona del mielomeningocele. Tanto la cabeza como la región lumbar son introducidas para su conservación en formaldehído al 4%.

Pruebas de imagen

Básicamente se realiza un estudio mediante radiología simple biproyeccional del cráneo y raquis del animal. En algunos casos también se practicó un estudio mediante RNM de la columna cervical y lumbar (Figura 50).



Figura 50. Resonancia magnética de oveja.

Estudio anatomopatológico

Comienza con la visualización directa de los defectos del animal, como son las deformidades dependientes de la malformación de Arnold-Chiari o las dependientes y caudales al defecto lumbar: cifosis lumbar, hipotrofia muscular de las extremidades inferiores, etc.

El estudio macroscópico se completa con la comprobación de la existencia de una lesión de Arnold-Chiari mediante la práctica de un corte en el plano sagital de la cabeza del animal y, de este modo, poder visualizar directamente la hipoplasia de la fosa posterior, las anomalías del sistema ventricular y el enclavamiento del tallo encefálico, evaluando la herniación de las amígdalas mediante el porcentaje de protrusión inferior del vermis cerebeloso a través del foramen magno entre el final del hueso occipital y la primera vértebra cervical.

Finalmente un anatomopatólogo realiza el examen histológico de los tejidos del animal mediante cortes transversales de la columna lumbar, valorando la arquitectura de la zona con especial atención a todos los planos: piel, tejido subcutáneo, músculo, plano óseo, meninges y tejido neural.

Las variables recogidas en este apartado se resumen a continuación (Tabla 5, Tabla 6 y Tabla 7).

Zona del defecto (MMC)	Tipo de variable
Porcentaje de cierre tisular del defecto	Continua
Pérdida de LCR	Categórica (Sí / No)
Exposición medular	Categórica (Sí / No)
Estructura medular	Categórica (Conservada / Dañada)
Presencia de capa meníngea de cierre	Categórica (Sí / No)
Presencia de capa ósea de cierre	Categórica (Sí / No)
Presencia de capa conectiva de cierre	Categórica (Sí / No)
Presencia de capa muscular de cierre	Categórica (Sí / No)
Presencia de capa subcutánea de cierre	Categórica (Sí / No)
Presencia de capa cutánea de cierre	Categórica (Sí / No)
Presencia de anejos cutáneos	Categórica (Sí / No)

Tabla 5. Variables de estudio de la zona del MMC

Zona cráneo-cervical (Chiari II)	Tipo de variable
Forma de la fosa posterior craneal	Categórica (Normal / Embudo)
Forma del cerebelo	Categórica (Normal / Afilado)
Porcentaje de herniación del cerebelo	Continua

Tabla 6. Variables de estudio de la zona cráneo-cervical.

Variables resultado	Tipo de variable
Cierre satisfactorio del defecto lumbar	Categórica (Sí / No)
Prevención satisfactoria contra Chiari	Categórica (Sí / No)
Resultado satisfactorio global	Categórica (Sí / No)

Tabla 7. Variables de resultado.

RESULTADOS

1. Grupos de estudio

Para la realización del estudio se crearon varios grupos distintos de trabajo (Tabla 8), según las técnicas realizadas en los animales:

- **CTROL:** grupo control, constituido por dos ovejas sanas obtenidas por parto natural al finalizar sin incidencias su gestación. Una vez superado el periodo neonatal inmediato fueron sometidas al correspondiente estudio funcional y morfológico descrito anteriormente en Material y Métodos.
- **MMC:** grupo de ovejas con defecto de MMC creado y no reparado. Los animales de este grupo fueron sometidos a una primera cirugía para la creación del defecto de cobertura a nivel lumbar, dejando posteriormente al feto terminar su gestación. A la finalización de la misma se procedió al estudio de los animales.
- **MMC-R:** grupo de ovejas con defecto de MMC y posterior reparación. De modo similar al grupo anterior, fueron sometidos a una cirugía de provocación de la lesión de MMC y a una segunda intervención mediante cobertura fetoscópica de la lesión. El estudio postnatal fue el estandarizado. Se subdividieron en:
 - **MMC-R Sil/His:** reparadas con Silastic© y Hystoacril©.
 - **MMC-R Sil/Cos:** reparadas con Silastic© y Coseal©.
 - **POST:** reparadas con Silastic© y Coseal© pero sacrificadas tras la técnica para el posterior estudio de la efectividad de la técnica.

Cabe destacar el considerable número de bajas que se produjeron durante todo el proceso del estudio. Así, tras la cirugía creadora del MMC fueron cinco los fetos fallecidos, dos en el grupo MMC y tres en el grupo MMC-R, mientras que tras la segunda cirugía las bajas alcanzaron un número de cuatro, dos en el grupo MMC-R Sil/His y dos en el MMC-R Sil/Cos.

GRUPO	OVEJAS VIVAS	OVEJAS MUERTAS
Control (CTROL)	1 / 5	-
Mielomeningocele (MMC)	6 / 11 / 15 / 18	16 / 20
Mielomeningocele reparado (MMC-R)	3 / 8 / 13 / 19	2 / 10 / 12
Mielomeningocele reparado con Hystoacril© (MMC-R Sil/His)	-	4 / 7
Grupo de Estudio Post (POST)	9 / 21	-
Mielomeningocele reparado con Coseal© (MMC-R Sil/Cos)	3 / 8 / 13 / 19	14 / 17

Tabla 8. Composición de los grupos de estudio.

El diseño del estudio se resume en la Figura 51:

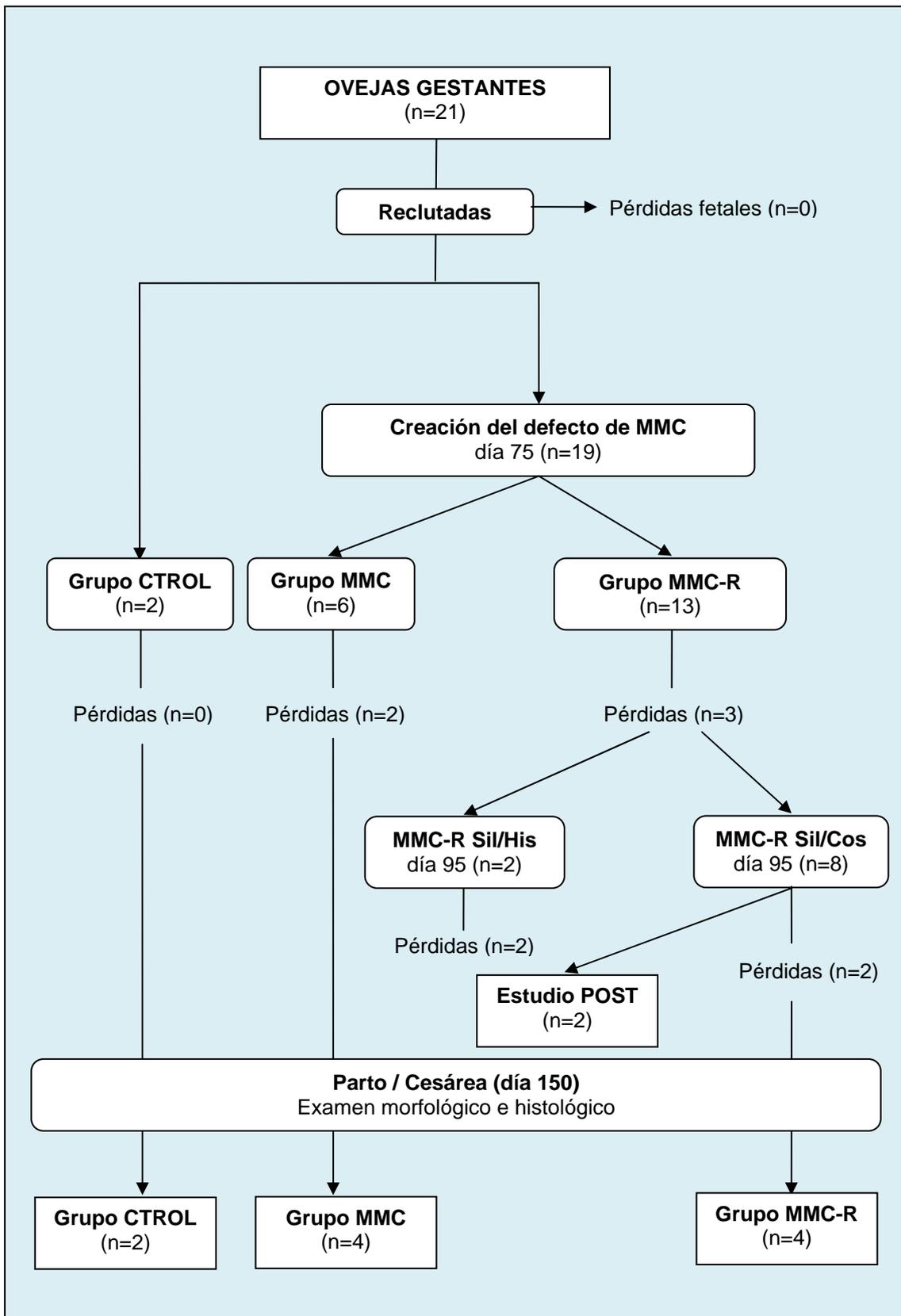


Figura 51. Algoritmo de trabajo.

1.1. Grupo CTRL

La finalidad por la que se ideó constituir un grupo control formado por ovejas completamente sanas fue la de poseer elementos comparativos de animales ilesos y, de este modo, poder posteriormente enfrentarlos con los hallazgos patológicos de las ovejas pertenecientes a los otros grupos del estudio. Con esta metodología se pudieron adquirir conocimientos de la anatomía ovina normal, se logró acumular experiencia quirúrgica en ovejas, se pudieron analizarse registros de estudios electromiográficos no afectados patológicamente y se lograron imágenes mediante radiología simple e incluso de RMN del cráneo y zona lumbar de un ejemplar ovino sano.

Las ovejas pertenecientes a este grupo fueron las de nominadas con los nombres de Oveja 1 y Oveja 5.

1.1.1. Oveja 1

Su nacimiento por vía natural se produjo sin ninguna incidencia reseñable a los 155 días de gestación.

Este espécimen presentó un desarrollo normal, con un aspecto morfológico externo en el que no se apreciaron anomalías evidentes y en el que existía una preservación en la capacidad de permanecer erguido sobre sus cuatro extremidades, además de deambular libremente sin ninguna dificultad al cabo de unas escasas horas tras su nacimiento. Pudo ser alimentado de modo artificial mediante biberones de leche materna sin ningún problema. Obviamente, también fue competente para la retención urinaria y, aparentemente, su desarrollo neurológico fue absolutamente normal.

El correspondiente estudio postnatal comenzó con una exploración neurológica completa, el cual no reveló la existencia de anomalías motoras ni sensitivas, puesto que movilizaba libremente las cuatro extremidades y podía mantener la cuadripedestación por la preservación de la propiocepción de las extremidades posteriores. Los reflejos osteotendinosos estaban preservados, al igual que existía respuesta de retirada ante estímulos dolorosos sobre las extremidades. Finalmente se procedió a realizar un estudio electromiográfico del animal, el cual fue normal, practicando posteriormente el sacrificio del mismo.

El estudio morfológico comenzó realizando un estudio por imagen mediante el empleo de la radiología simple de su cráneo y de su columna lumbar. Su ulterior estudio radiológico y anatomopatológico, tanto macro como microscópico, demostró la normalidad de su desarrollo anatómico. Una vez realizados los cortes macroscópicos de las piezas se encontró un encéfalo totalmente incluido en el interior de la bóveda craneana (Figura 52), así como una normal formación del arco vertebral posterior en la columna lumbar (Figura 53).

IV. RESULTADOS

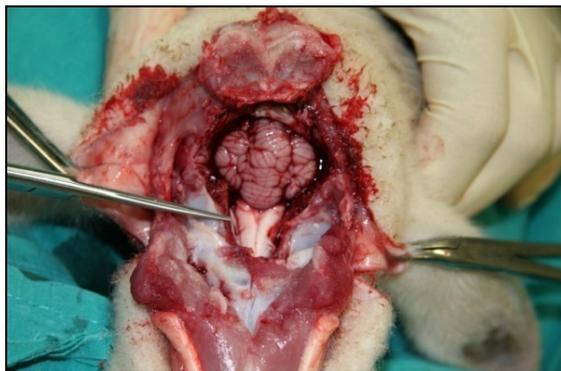


Figura 52. Corte anatomopatológico de la charnela occipital.

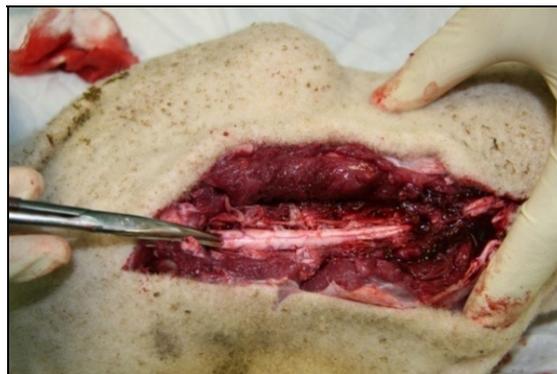


Figura 53. Corte anatomopatológico lumbar con resección de los arcos vertebrales.

1.1.2. Oveja 5

Su nacimiento se produjo por cesárea en el día 137 del periodo gestacional.

Los resultados en este segundo espécimen control fueron similares al anterior, con integridad de la cuadripedestación y marcha sin alteraciones. El aspecto externo fue igualmente normal, sin encontrar ningún rasgo patológico. Pudo también ser alimentado mediante biberones de leche materna y era capaz de retener la orina.

El estudio neurológico demostró una normalidad en cuanto a su función motora, sensitiva, propioceptiva y de reflejos osteomusculares en las extremidades posteriores.

El estudio del animal comenzó con la realización de un estudio radiológico del cráneo y de la región lumbar, encontrándose en este espécimen una normalidad en los mismos (Figura 54 y Figura 55). El estudio de necropsia fue absolutamente anodino (Figura 56 y Figura 57).



Figura 54. Aspecto macroscópico externo normal.



Figura 55. Desarrollo normal del cráneo.

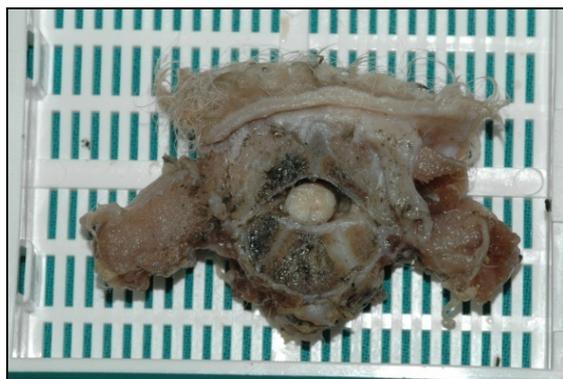


Figura 56. Corte anatomopatológico de la región lumbar.

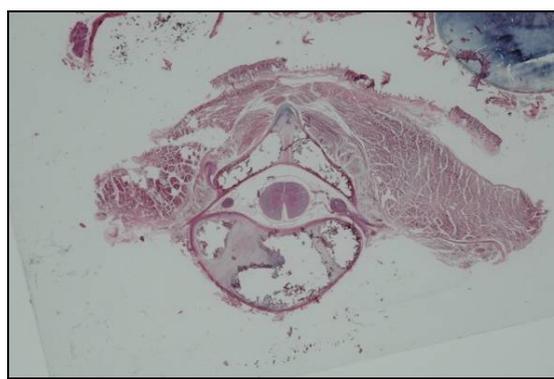


Figura 57. Corte histológico de la columna a nivel lumbar.

1.2. Grupo MMC

El grupo se compuso inicialmente de seis ejemplares, pero dos se perdieron tras la cirugía creadora.

1.2.1. Oveja 6

La primera cirugía se realizó en el día 73, creando la lesión lumbar según la técnica descrita.

El parto natural se produjo en el día 152, precisando de intubación orotraqueal inmediata.

Una vez pasado el periodo crítico el animal presentó una incapacidad de cuadripedestación por una paraplejia espástica de sus dos extremidades posteriores. Pudo ser alimentado con dificultad mediante biberones de leche materna.

El aspecto externo del animal evidenciaba una excesiva curva cifótica lumbar (Figura 58) con inmovilidad completa de las extremidades posteriores y de la cola. El defecto del mielomeningocele tenía un tamaño de 21 mm. El cráneo era aparentemente normal. A nivel del esfínter de la orina, el animal no orinaba espontáneamente, consiguiendo obtener gran cantidad orina mediante la presión de la vejiga debido a la ausencia de reflejo miccional. En la exploración neurológica se encontró un débil reflejo de retirada al dolor y ausencia del reflejo anal. Los reflejos osteomusculares estaban prácticamente ausentes.

El estudio por imagen del animal comenzó con la realización de una exploración mediante RMN y un estudio radiológico del cráneo y de la zona lumbar.

En la necropsia se observó una médula cicatricial con pérdida de la arquitectura, adherida a la piel (Figura 59, Figura 60 y Figura 61). A nivel cráneo-cervical se demostró la existencia de aplanamiento de fosa posterior y afilamiento del cerebelo con una herniación del bulbo

IV. RESULTADOS

y del cerebelo por debajo del agujero magno ocupando el espacio entre orificio magno y primer arco vertebral (Figura 62) y (Figura 63).



Figura 58. Aspecto externo cifótico de la columna lumbar.



Figura 59. Corte anatomopatológico de la columna a nivel lumbar.



Figura 60. Extracción de la médula espinal con la zona de lesión tisular.

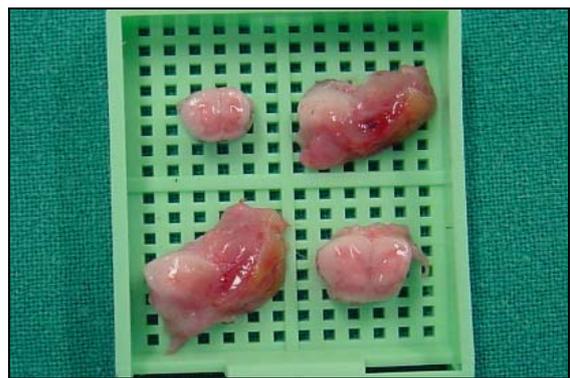


Figura 61. Cortes anatomopatológicos de la médula espinal.

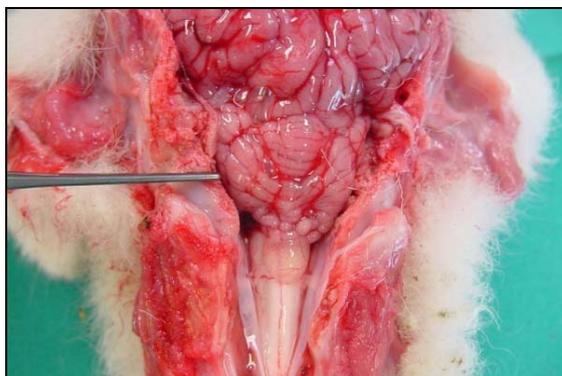


Figura 62. Corte anatomopatológico de la charnela con descenso del tronco del encéfalo.

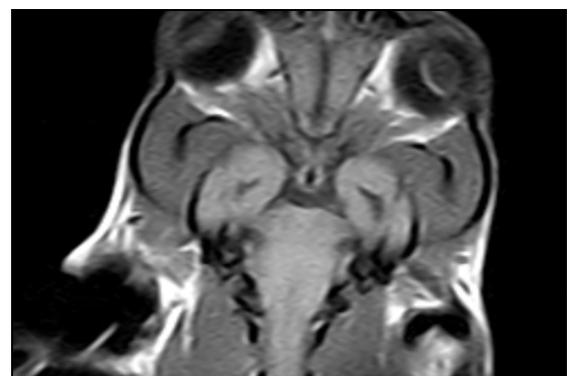


Figura 63. Corte de Resonancia Magnética del mismo espécimen.

1.2.2. Oveja 11

La creación de la lesión similar al mielomeningocele se realizó en el día 78 de gestación de la oveja madre.

Su nacimiento se produjo mediante cesárea en el día 149 y precisó de intubación orotraqueal inmediata que fue temporal. Su alimentación fue dificultosa mediante biberón.

Al igual que el resto de especímenes de este grupo, tampoco podía mantenerse erguido sobre sus extremidades, además de presentar una constante inclinación del cuello y cabeza hacia el lado derecho (Figura 64).

Presentaba una inmovilidad completa de sus extremidades posteriores y de la cola, además de una excesiva curvatura de la región lumbar con una lesión cutánea de 32 mm por la que se podía visualizar cómo fluía espontáneamente LCR (Figura 65). El aspecto externo de la cabeza fue normal.



Figura 64. Aspecto externo con impotencia de extremidades inferiores



Figura 65. Lesión lumbar con drenaje espontáneo de LCR.



Figura 66. Corte de charnela cervico-occipital con herniación cerebelar a través del orificio magno.

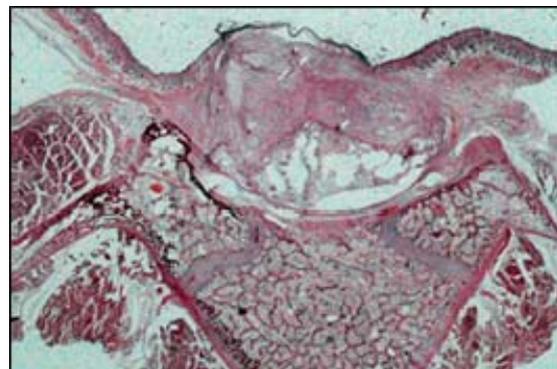


Figura 67. Corte histológico de la lesión de MMC lumbar.

IV. RESULTADOS

Reparación fetoscópica del mielomeningocele en el feto ovino
Tesis doctoral Juan José Sevilla Tirado - UAB

En el estudio anatomopatológico se encontró la presencia de una malformación de Arnold-Chiari con herniación del cerebelo ocupando el 85% del espacio entre el orificio magno y el primer arco vertebral (Figura 66). La histología de la zona del MMC demostró las lesiones típicas: ausencia de tejido óseo a nivel del arco vertebral, con duramadre fusionada a planos más superficiales y con desestructuración del tejido muscular, tejido celular subcutáneo y de la piel, con ausencia de anejos de la misma (Figura 67).

1.2.3. Oveja 15

El mielomeningocele fue creado el día 63 de la gestación, obteniendo el feto mediante cesárea sin incidencias en el día 146 de la misma.

Tras el nacimiento se comprobó su imposibilidad para poder mantenerse en pie sobre sus extremidades por la existencia de una paraplejía flácida de sus extremidades posteriores, pero también por la de una descoordinación en el movimiento de las anteriores (Figura 68). Manifestó una anomalía en los movimientos cefálicos, lo que podría ser atribuido a la existencia de una MAC y presentó dificultad para la alimentación con biberón.

Externamente se apreció una curva lumbar cifótica con una lesión cutánea de 22 mm (Figura 69), además de una inmovilidad de la cola. El cráneo no presentaba malformaciones evidentes y existía una pérdida constante de orina de modo espontáneo.

A la exploración física presentó una falta de propiocepción de las extremidades posteriores con persistencia del reflejo de retirada ante la estimulación dolorosa. En cuanto a los reflejos osteotendinosos, estos se encontraban presentes, siendo prácticamente normales en cuanto a su intensidad, pero patológicos, con movimientos clónicos al final de los mismos.

El estudio patológico mostró una malformación de Chiari con una herniación del cerebelo del 90% (Figura 70) y una exposición medular con pérdida de la arquitectura normal (Figura 71).



Figura 68. Imposibilidad para conseguir la cuadrípedestación.



Figura 69. Detalle histológico de la lesión de MMC lumbar.

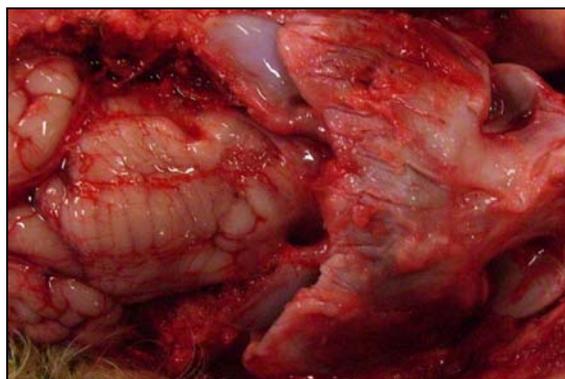


Figura 70. Malformación de Arnold-Chiari con gran herniación cerebelar.

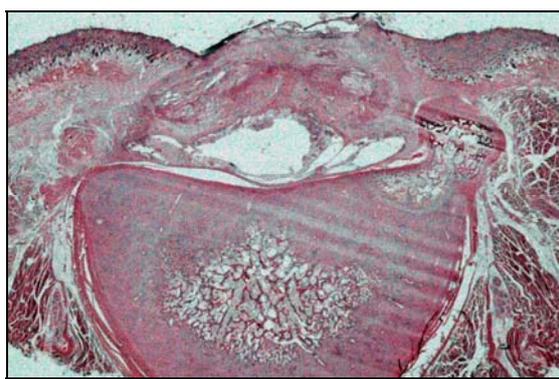


Figura 71. Desestructuración de la arquitectura medular.

1.2.4. Oveja 18

La intervención creadora de la lesión equivalente al mielomeningocele se realizó en el día 68 de la gestación, continuando la misma sin ninguna incidencia.

Su nacimiento se produjo mediante parto natural en el día 153 del periodo gestacional. La alimentación fue normal mediante el empleo de biberones.

En la inspección ocular externa demostraba una evidente deformidad a nivel de su columna lumbar a causa de una excesiva curvatura cifótica a dicho nivel. Localmente existía un defecto cutáneo lumbar de unos 28 mm de longitud con exposición de tejido de la médula espinal y salida espontánea de LCR a través del mismo. Al igual que en otros especímenes de este grupo, presentaba incontinencia del esfínter vesical con una pérdida continua de orina.

Funcionalmente, el animal presentaba un temblor constante de la cabeza. Era incapaz de deambular y de mantener la postura erguida sobre las cuatro extremidades por la existencia de una paraplejía de las posteriores, algo que intentaba conseguir mediante la apertura de las mismas para lograr aumentar la superficie de sustentación pero sin poder conseguirlo por la presencia de una ataxia cerebelosa (Figura 72). La cola también era poco móvil. El espécimen orinaba por el rebosamiento de la vejiga y tampoco era capaz de controlar el esfínter anal. Desde el punto de vista neurológico se demostró un casi ausente reflejo de retirada al dolor ante la aplicación de multitud de estímulos dolorosos, los reflejos osteomusculares (cuadricipital, tibial craneal y gastrocnemio) eran muy débiles y sí persistía el reflejo anal.

El estudio radiológico practicado fue normal, tanto el de su esqueleto óseo craneal como vertebral. Macroscópicamente, al realizar la apertura del cráneo se apreció una evidente herniación inferior del 90% del contenido de la fosa posterior (Figura 73). La histología demostró un tejido de reparación fibroblástico con edema y paraqueratosis adherido a partes blandas (Figura 74 y Figura 75).

IV. RESULTADOS



Figura 72. Imposibilidad para conseguir la cuadripedestación.



Figura 73. Corte anatomopatológico del cráneo con MAC.



Figura 74. Corte anatomopatológico con fusión del tejido medular a partes blandas.

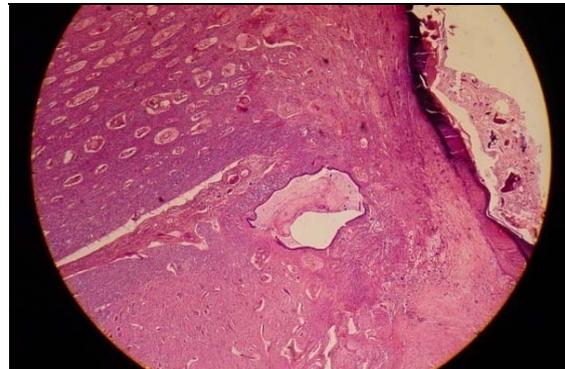


Figura 75. Detalle a mayor aumento de la fusión médula-tejidos blandos.

1.2.5. Oveja 16

La cirugía creadora de la lesión lumbar de mielomeningocele se realizó en el día 68 del periodo gestacional.

El nacimiento de este espécimen se produjo de manera natural por vía vaginal en el día 146 de la gestación, pero el animal nació muerto y con un evidente deterioro tisular global. Por este motivo no pudo realizarse el estudio funcional del ejemplar, aunque sí su estudio morfológico.

A pesar del mal estado del cuerpo, se pudo apreciar en la inspección externa, como el animal disfrutaba de la existencia de una amplia lesión de mielomeningocele localizada a nivel de la región lumbar (Figura 76).

El ulterior estudio histológico mostró una destrucción muy severa de la arquitectura medular (Figura 77).



Figura 76. Detalle de la lesión cutánea presente en la región lumbar.



Figura 77. Corte histológico de la región lumbar a nivel del defecto cutáneo.

1.2.6. Oveja 20

La cirugía creadora de la lesión se realizó el día 73 de la gestación (Figura 78 y Figura 79). A los 10 días de la cirugía, en el día 83 de gestación, se produjo un aborto espontáneo con pérdida del espécimen.



Figura 78. Exposición del feto fuera del útero materno.



Figura 79. Detalle de la zona de creación del defecto.

1.3. Grupo MMC-R

Inicialmente se estableció la composición de este grupo incluyendo un amplio número de ejemplares a los que previamente se les había practicado la intervención creadora de la lesión para, posteriormente, realizar la cirugía reparadora del mielomeningocele por medio de técnica fetoscópica.

IV. RESULTADOS

El número de casos de este grupo ascendió a un total de trece ejemplares. De ellos, tres fallecieron en el periodo transcurrido entre el primer acto quirúrgico y el segundo, o bien fueron desechados del estudio por no ser posible la realización de la cirugía reparadora prevista en el segundo tiempo.

El resto de los especímenes, diez en total, fueron sometidos a la cirugía reparadora prevista, dividiéndolos en dos diferentes grupos en función de los materiales empleados en la técnica fetoscópica. Cuatro ejemplares fallecieron tras la práctica de la misma, dos se sacrificaron en el momento postquirúrgico inmediato y cuatro llegaron a término tras la práctica de la cirugía reparadora.

1.3.1. Oveja 2

La primera cirugía de creación de la lesión se realizó en el día 75 de la gestación.

En el día 97 de la misma se procedió a practicar el segundo tiempo quirúrgico, la cirugía reparadora de la misma, encontrando un útero sin contenido fetal (Figura 80 y Figura 81), procediendo al cierre de la pared abdominal de la oveja madre.



Figura 80. Imagen intraoperatoria en la que se aprecia un útero vacío.



Figura 81. Detalle de la sutura quirúrgica de la primera cirugía.

1.3.2. Oveja 10

En este caso, la cirugía fabricante de la lesión equivalente a un MMC se realizó al día 68 del periodo gestacional (Figura 82).

El día 90 de gestación se procedió a realizar la cirugía de reparación del MMC, encontrándose, al igual que en el ejemplar anterior, un útero vacío de contenido fetal (Figura 83), bien debido a un aborto espontáneo del animal o bien a la reabsorción del mismo.



Figura 82. Exteriorización del feto para la realización de la primera cirugía.



Figura 83. Exposición externa del útero sin contenido fetal.

1.3.3. Oveja 12

La lesión equivalente de MMC se creó sin incidencias el día 88 de la gestación (Figura 84).

A los 102 días de vida fetal se procedió a realizar la cirugía reparadora, encontrando un feto muerto en el interior del útero materno con lesión tisular. Posteriormente se procedió a la exposición abierta del mismo para su mejor visualización (Figura 85).

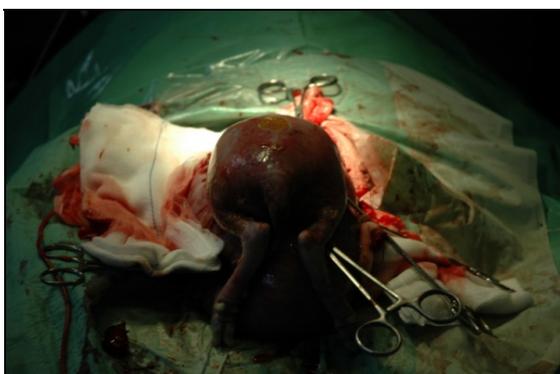


Figura 84. Imagen intraoperatoria en la que se aprecia el feto exteriorizado.



Figura 85. Detalle de las lesiones superficiales postmortem.

1.4. Grupo MMC-R Si/His

Este grupo incluyó a las ovejas cuya reparación de la lesión de MMC se realizó mediante el empleo de un parche de Silastic© y de Hystoacril© como sellante biológico.

1.4.1. Oveja 4

La cirugía creadora del defecto lesional se realizó en el día 67 de la gestación, mientras que la reparación fetoscópica tuvo lugar en el día 88 de la misma. En la fetoscopia se pudo evidenciar un defecto tisular bien establecido, similar al encontrado en el defecto humano (Figura 86 y Figura 87). En la técnica de reparación se empleó, como se ha especificado antes, un parche de Silastic© e Histoacryl© como adhesivo biológico (Figura 88 y Figura 89).

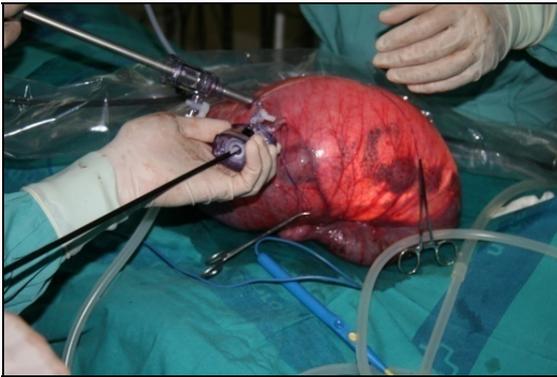


Figura 86. Exteriorización del útero y acceso fetoscópico.



Figura 87. Detalle intrauterino de la lesión de mielomeningocele.



Figura 88. Introducción del parche plegado a través de un portal fetoscópico.



Figura 89. Aplicación directa del adhesivo biológico a través de un portal.

El tiempo total de la cirugía fetoscópica fue de 75 minutos, con un tiempo de cirugía uterina de 20 minutos. No se evidenciaron problemas durante la realización de todo el procedimiento, manteniendo presiones máximas de CO₂ de 6 mmHg durante el mismo. Tras la finalización completa del procedimiento la oveja fue devuelta a la corralina sin incidencias.

Transcurridos tres días de la cirugía reparadora, el periodo equivalente al día 91 del periodo gestacional, la oveja materna sufrió un aborto espontáneo, con la consiguiente pérdida del feto que se encontró en la corralina en muy mal estado tisular (Figura 90 y Figura 91). Otros dos días después la oveja falleció, presentando a la exploración postmortem una infección de la herida quirúrgica y la presencia de asas adheridas a la misma.



Figura 90. Visión global del animal abortado espontáneamente.



Figura 91. Detalle de la lesión lumbar de mielomeningocele.

1.4.2. Oveja 7

En este espécimen la lesión de MMC se realizó en el día 73 de la gestación, mientras que la cirugía reparadora tuvo lugar el día 93. Igualmente se emplearon Silastic© y Histoacryl© (Figura 92, Figura 93, Figura 94 y Figura 95).

El tiempo de la cirugía fue de 80 minutos, con un tiempo de cirugía uterina de 25 minutos. No aparecieron problemas técnicos durante el procedimiento, con presiones máximas de CO₂ de 5 mmHg.

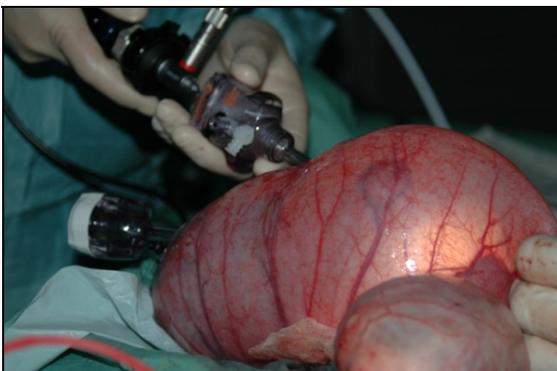


Figura 92. Colocación de los portales fetoscópicos en el útero exteriorizado.



Figura 93. Introducción del parche de Silastic© a través del trocar fetoscópico.

IV. RESULTADOS

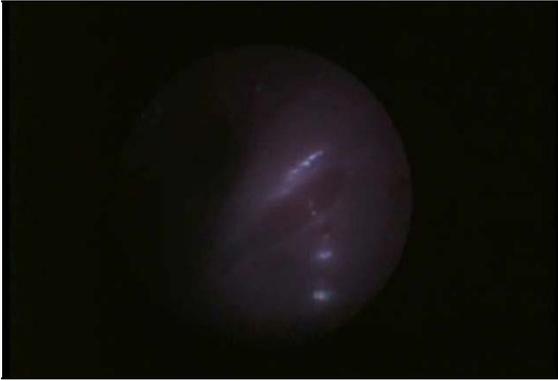


Figura 94. Visión fetoscópica de la lesión lumbar creada.

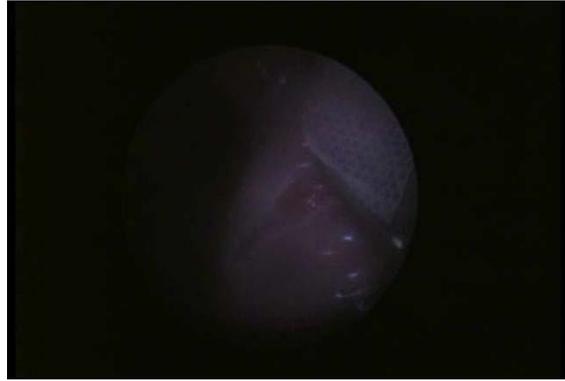


Figura 95. Colocación del parche sobre la lesión de mielomeningocele.

Del mismo modo que lo ocurrido con el espécimen anterior, a los tres días de la cirugía reparadora, equivalentes a 96 días de gestación, se produjo la pérdida del feto por el sobrevenimiento de un aborto espontáneo.

El animal se encontró en la corralina en avanzado estado de descomposición tisular (Figura 96 y Figura 97).



Figura 96. Visión macroscópica del feto espontáneamente abortado.



Figura 97. Detalle de la zona lumbar del animal con la lesión de mielomeningocele.

1.5. Grupo MMC-R Si/Cos

Este grupo se formó con las ovejas con MMC realizados y en las que en su reparación se empleó, igualmente que en el grupo previo, un parche de Silastic©, mientras que se recurrió a la utilización de un sellante biológico diferente como es el CoSeal© (Baxter Healthcare Corporation©).

1.5.1. Oveja 9

En este espécimen la cirugía de creación del MMC fue realizada en el día 76 de la gestación, mientras que se procedió a realizar la reparación fetoscópica el día 97 de misma (Figura98).

Igual que en el caso anterior, tras la reparación de la lesión se procedió a la apertura del útero, comprobando que el sellado del defecto era correcto y sin pérdida de LCR por la lesión (Figura 99), realizando la extracción del animal para el estudio de la fosa posterior cerebral donde se observó el desarrollo de la malformación de Arnold-Chiari (Figura 100).



Figura 98. Fetoscopia. Doble portal, fetoscopia y entrada del parche.



Figura 99. Feto exteriorizado con lesión de MMC reparada.



Figura 100. Desarrollo de MAC con aplanamiento de la fosa posterior y herniación cerebelar.

1.5.2. Oveja 21

En este espécimen se realizó la primera cirugía de creación de la lesión lumbar de MMC en el día 73 de la gestación y se procedió a su reparación mediante técnica fetoscópica en el día 104 de la gestación.

IV. RESULTADOS

Durante el proceso fetoscópico de reparación se obtuvieron presiones de CO₂ máximas de 15 mm Hg, no apareciendo ningún tipo de complicación durante esta fase del tiempo quirúrgico.

Tras el cubrimiento y sellado de la lesión se procedió a la apertura de la cavidad uterina, comprobando que el sellado del defecto era correcto sin pérdida de líquido cefalorraquídeo por ningún punto de la lesión (Figura 101). Se procedió a la extracción del animal y al estudio de la fosa posterior cerebral observándose el desarrollo de la malformación de Chiari (Figura 102).



Figura 101. Primer plano de la lesión de mielomeningocele.

Figura 102. Detalle anatomopatológico de la fosa posterior del cráneo.

1.5.3. Oveja 3

El día 76 del periodo gestacional se procedió a la cirugía formadora de la lesión, mientras que la cirugía reparadora mediante técnica fetoscópica se procedió a realizar el día 104 (Figura 103), empleando, como se ha comentado anteriormente un parche de Silastic© como bioimplante y CoSeal© como bioadhesivo.

El tiempo total de la cirugía fue de 60 minutos, con un tiempo de cirugía uterina de 15 minutos. Durante el desarrollo del mismo no se produjeron problemas técnicos ni quirúrgicos durante el procedimiento, manteniendo presiones máximas de CO₂ de 6 mmHg.

El parto se produjo de modo natural en el día 152 de la gestación. Al momento del mismo pudo observarse una lesión a nivel lumbar totalmente cicatrizada (Figura 104). Macroscópicamente el animal presentaba una normal configuración de su zona dorso-lumbar y de su cráneo.

El animal era capaz de mantener por sí mismo la cuadripedestación, además de ser totalmente competente para la deambulación. La exploración neurológica del espécimen

evidenció la movilidad espontánea de las extremidades posteriores, competencia esfinteriana y presencia de los reflejos anal y de retirada de ambas extremidades posteriores ante la aplicación de estímulos dolorosos sobre los mismos. Los reflejos osteotendinosos rotuliano y tibial de ambos lados fueron normales. El animal tampoco presentó ataxia ni disfagia.



Figura 103. Visión global del abordaje fetoscópico del útero.



Figura 104. Detalle de la lesión lumbar de mielomeningocele totalmente cerrada.

Posteriormente se procedió al sacrificio y estudio del animal. Desde el punto de vista macroscópico la morfología del cráneo fue normal y tras la realización del estudio radiológico y de la sección sagital del mismo pudo comprobarse la no existencia de la terrible MAC (Figura 105). El estudio histopatológico demostró la existencia de un tejido de interposición entre el tejido noble medular y el plano de la piel, la cual no presentaba anejos cutáneos. Dicho tejido reparativo se extendía entre los muñones vertebrales correspondientes a las láminas seccionadas en el momento de realización de la lesión equivalente de MMC en la primera cirugía. La arquitectura medular se encontraba conservada (Figura 106).



Figura 105. Corte sagital del cráneo y de la región cervical.

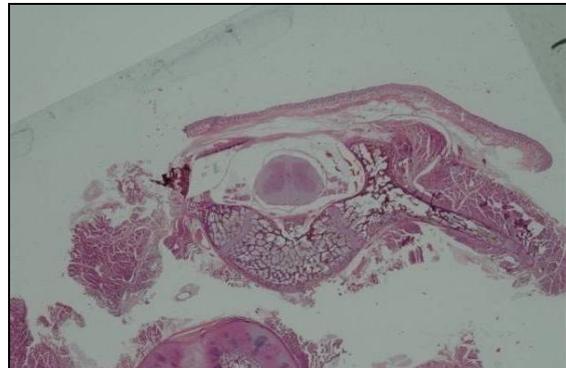


Figura 106. Corte histológico de la columna vertebral a nivel de la lesión.

1.5.4. Oveja 8

Se procedió a la primera cirugía se realizó en el día 84 de la gestación, mientras que la cirugía reparadora fetoscópica fue realizada el día 107, empleando un parche de Silastic© y Coseal© como adhesivo biológico (Figura 107). No hubo incidencias durante la reparación y el tiempo quirúrgico global fue de 75 minutos, 28 de los cuales fueron de cirugía uterina.

El parto se produjo por vía vaginal el día 121 del embarazo. En el momento del nacimiento el animal presentaba una postura con desviación de la columna sugestiva de un moldeamiento por oligoamnios. La zona lumbar aparecía cicatrizada y cubierta por un tejido queratinizado con epitelización escasa sin salida de LCR (Figura 108)). Funcionalmente presentaba cierto grado de paraparesia con disminución de la propiocepción de las extremidades. Presentaba incontinencia urinaria (Figura 109), reflejo de retirada y reflejos osteotendinosos anómalos.

El estudio anatomopatológico demostró un fino tejido cicatricial sobre la zona de lesión que aislaba del exterior a un aparente tejido medular sano (Figura 110). El estudio cráneo-cervical mostró una fosa posterior en embudo con una herniación del 15% (Figura 111).



Figura 107. Imágenes de la reparación fetoscópica



Figura 108. Imagen de la lesión de MMC. Presencia de tejido cicatricial sin pérdida de LCR.

Figura 109. Presencia de incontinencia urinaria por disfunción esfinteriana.

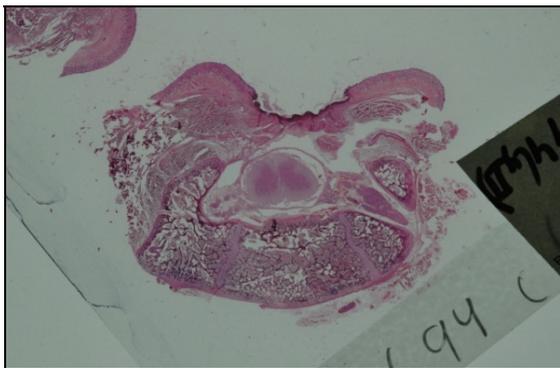


Figura 110. Estructura medular conservada con queratinización de la capa cutánea.

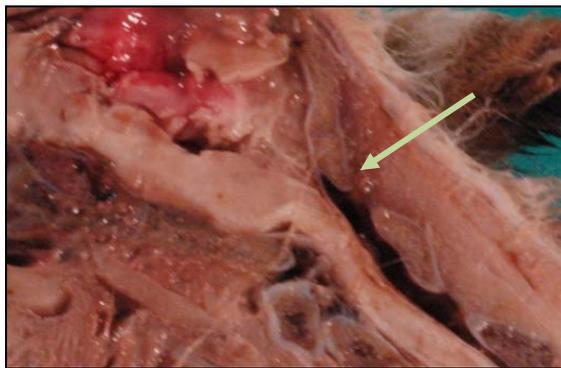


Figura 111. Fosa posterior en embudo y cerebelo afilado discretamente herniado.

1.5.5. Oveja 13

En este caso, la cirugía de elaboración de la lesión de MMC se realizó el día 76 de la gestación (Figura 112), mientras que la cirugía reparadora tuvo lugar el día 93 de la misma, utilizando, como en todos los ejemplares de este grupo un parche biológico de Silastic© que se fijó a los bordes lesionales con CoSeal© (Figura 113 y Figura 114).

No hubo ninguna incidencia en la cirugía y los tiempos quirúrgicos fueron 70 minutos el total y 26 minutos el uterino. La máxima presión de CO₂ fue de 5 mm Hg.



Figura 112. Detalle intraoperatorio de la creación del defecto lumbar.



Figura 113. Administración del adhesivo biológico bajo visión endoscópica.

En el momento del nacimiento natural, acontecido en el día 152 de la gestación, presentaba una pequeña lesión cutánea lumbar de 1,5 x 1,5 cm de tamaño, cicatrizada pero sin epitelizar (Figura 115), mientras que la morfología externa del cráneo aparentaba normalidad.

IV. RESULTADOS



Figura 114. Cirugía reparadora. Detalle externo del campo quirúrgico durante el acto fetoscópico.



Figura 115. Detalle de la región lumbar con visualización del cierre del defecto al nacimiento.

Clínicamente el animal era totalmente competente para mantener la cuadripedestación de un modo autónomo y podía deambular sin ningún problema. En la exploración neurológica todos los parámetros estaban dentro de la normalidad, incluso en lo referente a la retención de orina.

El posterior estudio morfológico del animal demostró, en el análisis macroscópico, la ausencia de herniación inferior del contenido de la fosa posterior del encéfalo (Figura 116). En el estudio microscópico pudo comprobarse que a nivel del defecto lumbar existía un aislamiento del tejido medular y meníngeo del resto de los otros planos debido a la aparición de un tejido con fibras musculares en su interior, aunque no del todo bien organizadas, el cual se encontraba recubierto por encima por un tejido epitelial. Los muñones vertebrales de las láminas seccionadas durante la primera cirugía estaban recubiertos de cartílago, pero sin crecimiento de nuevo tejido óseo, tal como cabía de esperar (Figura 117).



Figura 116. Corte craneal con ausencia de Malformación de Arnold-Chiari.

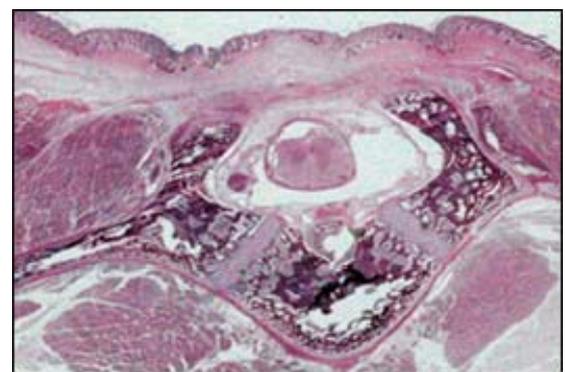


Figura 117. Corte transversal sobre la lesión de MMC.

1.5.6. Oveja 19

En este espécimen, la cirugía creadora del defecto en la columna lumbar se realizó el día 83 de la gestación. El día 107 se procedió a realizar la reparación fetoscópica de la lesión mediante un parche biológico de Silastic© y nuevamente CoSeal© como adhesivo biológico (Figura 118, Figura 119 y Figura 120).

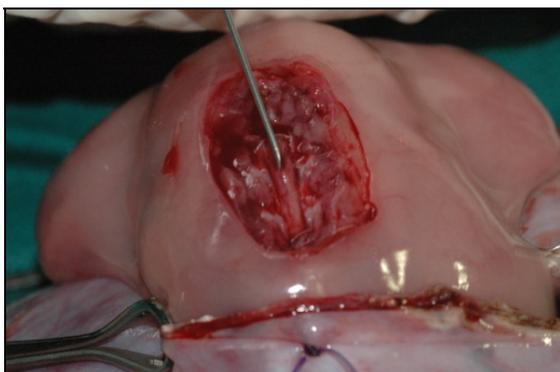


Figura 118. Detalle de la apertura del saco dural durante la creación de la lesión.

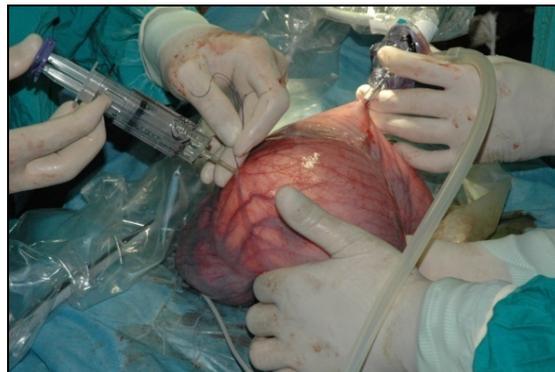


Figura 119. Momento de administración del adhesivo biológico bajo visión endoscópica.



Figura 120. Diferentes momentos técnicos del tiempo fetoscópico: visualización del defecto, colocación del parche de Silastic© y administración de Coseal©.

El tiempo fetoscópico cursó sin ninguna incidencia. Se consiguieron presiones de gas máximas de 4 mmHg, con unos tiempos de cirugía total de 65 minutos y 25 minutos de cirugía uterina.

El día 125 de la gestación se produjo el parto espontáneo.

Tras el nacimiento este espécimen fue capaz de realizar la cuadripedestación, aunque con alguna mínima dificultad para mantener el equilibrio. La exploración neurológica fue

IV. RESULTADOS

totalmente normal, tanto a nivel de la exploración sensitiva de las extremidades posteriores como los reflejos osteotendinosos de las mismas. La única anomalía que manifestaba fue la incompetencia para la retención de orina, la cual perdía de modo espontáneo.

A nivel lumbar presentaba una mínima lesión cutánea de un tamaño de 2 x 2 mm (Figura 121). El aspecto externo de la cabeza fue aparentemente normal y tras el posterior estudio necrológico se descartó la herniación inferior del contenido de la fosa posterior del encéfalo, si bien ésta tenía una discreta forma en embudo (Figura 122).



Figura 121. Detalle de la lesión lumbar prácticamente cicatrizada.



Figura 122. Corte sagital del cráneo y región cervical superior.

El estudio histológico de la región lumbar demostró una regeneración de la duramadre, tejido conectivo, capa muscular y piel, aunque el tejido muscular presentaba una cierta desorganización de sus fibras. Los muñones de la lámina presentaban una zona de osificación membranosa por afectación de la osificación endondral normal, lo que impedirá el crecimiento óseo (Figura 123, Figura 124, Figura 125 y Figura 126).



Figura 123. Corte transversal de la columna lumbar a nivel de la lesión.

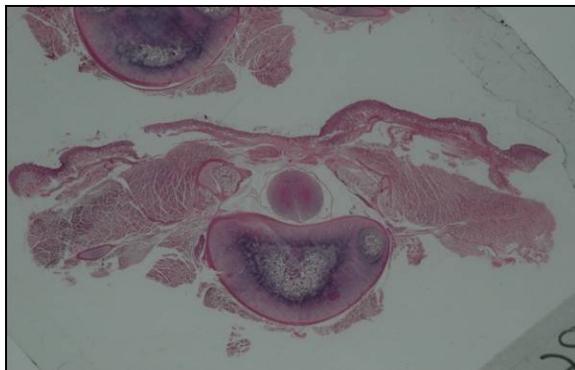


Figura 124. Corte anatomopatológico de la lesión lumbar.

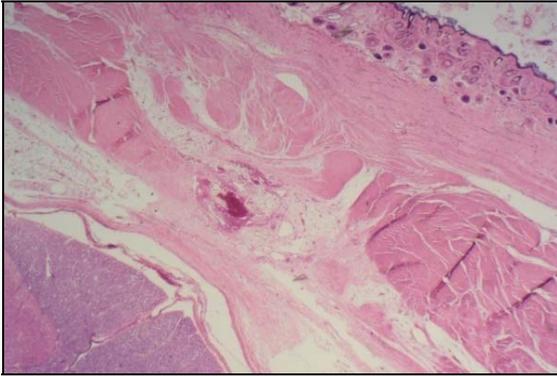


Figura 125. Detalle ampliado del corte anterior (explicación en el texto).

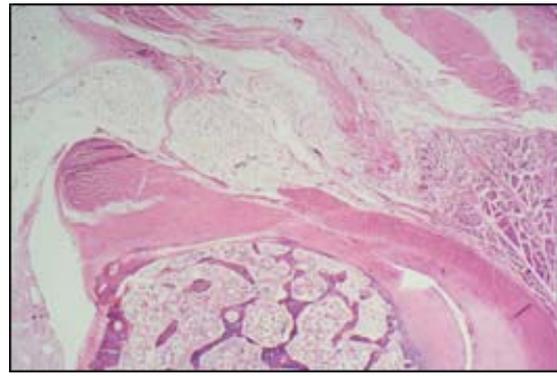


Figura 126. Detalle de osificación membranosa (explicación en el texto).

1.5.7. Oveja 14

En esta oveja se realizó la cirugía creadora de la lesión a los 77 días de gestación (Figura 127), mientras que la cirugía reparadora mediante fetoscopia tuvo lugar a los 100 días de la vida del feto (Figura 128).

La reparación cursó sin incidencias, con un periodo quirúrgico de una duración de 70 minutos, y solamente 8 minutos de tiempo uterino, el que se alcanzaron presiones de 4 mmHg.



Figura 127. Exteriorización del útero y exposición del feto para la realización de la lesión de MMC.



Figura 128. Exteriorización del útero y localización del feto para la realización de portales fetoscópicos.

A los 146 días de gestación se procedió a realizar una cesárea programada para la obtención del feto (Figura 129). Durante el desarrollo de la misma se obtuvo un feto muerto con gran deterioro histológico de los tejidos (Figura 130).

IV. RESULTADOS



Figura 129. Imagen intraquirúrgica durante la realización de la cesárea.



Figura 130. Obtención de un feto inviable tras la cesárea.

1.5.8. Oveja 17

En este espécimen, la creación de la lesión lumbar equivalente al mielomeningocele se realizó a los 77 días de gestación (Figura 131), demorando la cirugía reparadora hasta los 104 días de la misma (Figura 132 y Figura 133).

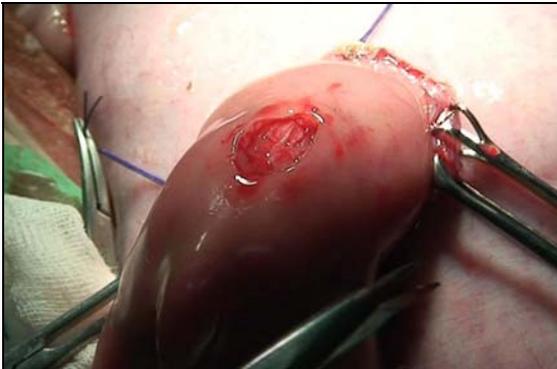


Figura 131. Creación del defecto lumbar equivalente a un MMC.

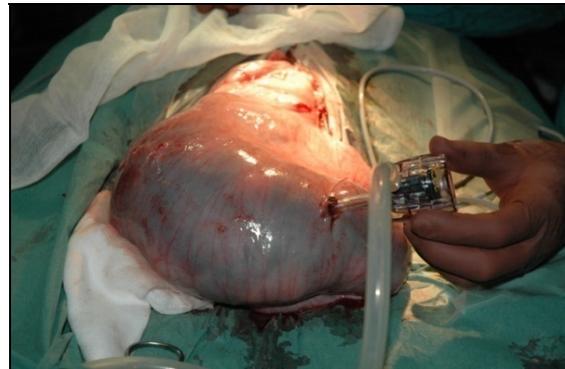


Figura 132. Colocación del portal fetoscópico de trabajo.

La cirugía de reparación se realizó sin complicaciones. Tuvo una duración total de 46 minutos, empleando 7 minutos en el tiempo uterino y alcanzando presiones máximas de 4 mmHg.

Dos días después de la cirugía, es decir, en el día 106 de la gestación se produjo un aborto espontáneo del feto (Figura 134).



Figura 133. Posicionamiento manual externo del feto e introducción de la óptica.



Figura 134. Aspecto macroscópico del aborto espontáneo del feto.

2. Estudio estadístico

Una vez finalizado el trabajo experimental realizado en los especímenes seleccionados se procedió a la recogida de múltiples datos para su ulterior manejo estadístico. Este proceso se fundamentó, básicamente, en datos cuantitativos referentes a los diferentes momentos de realización de cada uno de los actos quirúrgicos, y a datos cualitativos relativos a datos clínicos de los animales, bien morfológicos, bien funcionales, obtenidos de la exploración clínica a las pocas horas del nacimiento de los mismos. Finalmente se manejaron datos del estudio postmortem y de los materiales empleados en la corrección quirúrgica del defecto similar a la lesión de MMC previamente creada.

Los diferentes grupos empleados fueron:

- Grupo **CTROL**: ovejas sanas o grupo control.
- Grupo **MMC**: ovejas en las que se ha creado un MMC.
- Grupo **MMCR**: ovejas con MMC que se han reparado. Incluye:
 - Grupo **MMCR1**: ovejas con MMC reparado con Silastic© y Histoacryl©.
 - Grupo **MMCR2**: ovejas con MMC reparado con Silastic© y Coseal©.
 - Grupo **MMCR2b**: ovejas con MMC reparado con Silastic© y Coseal© que se sacrificaron inmediatamente después de la reparación para el estudio del sellado.

Se establecieron las siguientes variables de estudio:

- Supervivencia y edad.
- Datos quirúrgicas.
- Datos clínicos.
- Lesión lumbar.
- Malformación de Arnold-Chiari.

2.1. Supervivencia y edad

El número de animales válidos para cada grupo se expresan en la siguiente tabla. Cabe destacar que, como en el grupo de animales reparados con Silastic© e Histoacryl© no sobrevivió ningún espécimen, la supervivencia fue significativamente menor que en el resto de grupos (Tabla 9).

Grupo	CTROL	MMC	MMCR	MMCR1	MMCR2	MMCR2b	Total	p
Vivo	2	4	4	0	4	0	10	0,045 ^a
No vivo	0	2	9	2	2	2	11	0,587 ^b
Total	2	6	13	2	6	2	21	0,071 ^c

Tabla 9. Supervivencia. a) p entre MMC y MMCR1; b) p entre MMC y MMCR2; c) p entre MMCR1 y MMCR2.

La edad gestacional media al nacimiento se muestra en la siguiente tabla, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 10). Ningún animal de los grupos MMCR1 o MMCR2b llegó a término. En el resto de grupos se observa una tendencia a una progresiva menor edad gestacional según el número de cirugías fetales, con un descenso medio de 8 días entre ninguna cirugía, una o dos cirugías (ver anexo).

Grupo	N	Nº Cirugías	Rango	Media (Desv. Tip.)	p
Control	2	0	137-155	146 (12,728)	0,737 ^a
MMC	4	1	146-153	149,75 (3,304)	0,314 ^b
MMCR2	4	2	121-152	137,50 (16,823)	0,516 ^c

Tabla 10. Edad gestacional al nacer. a) p entre CTROL y MMC; b) p entre CTROL y MMCR2; c) p entre MMC y MMCR2

2.2. Datos quirúrgicos

La edad gestacional media en el momento de creación del defecto fue de 74,8 días (DE 6,2), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La edad gestacional media cuando se realizó la reparación fetoscópica del defecto fue de 99,07 (DE 6,2), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos MMCR1 y MMCR2.

El tiempo quirúrgico total de la reparación fue de 77,50 minutos (DE 3,5) para el grupo MMCR1 y de 64,33 minutos (DE 10,3) para el grupo MMCR2, sin aparecer diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,07$). El tiempo quirúrgico fetal de la reparación fue de 22,50 minutos (DE 3,5) para el grupo MMCR1 y de 22,33 minutos (DE 5,0) para el grupo MMCR2 sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,86$).

La presión media de CO₂ fue de 5,5 (DE 0,707) en el grupo MMCR1 y de 4,83 (DE 0,983) en el grupo MMCR2 sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,378$).

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros quirúrgicos tal como se muestra en la Tabla 11.

Grupo	Edad creación	Edad reparación	Tiempo cirugía	Tiempo fetal	Presión CO ₂
MMCR1	76,60	96,20	77,50	22,50	5,5
MMCR2	77,29	100,71	64,33	22,33	4,83
P	0,568	0,192	0,07	0,86	0,378

Tabla 11. Parámetros quirúrgicos.

2.3. Datos clínicos

Deteniéndonos en el estudio de los parámetros neurológicos clínicos al nacimiento, encontramos que todos los animales del grupo no reparado mostraron paraplejía, incontinencia urinaria, uno mostró ataxia y disfagia, ninguno presentó reflejo de retirada, sólo uno mostró reflejo anal y ninguno presentó los reflejos osteotendinosos profundos normales.

Todos los animales del grupo reparado con Silastic© y Coseal© presentaron movilidad de las extremidades posteriores, uno mostró incontinencia urinaria y ninguno presentó sintomatología neurológica, como ataxia o disfagia. Todos presentaron reflejo de retirada al dolor, reflejo anal y solamente uno presentó reflejos osteotendinosos profundos patológicos.

Las diferencias fueron estadísticamente significativas para todos los parámetros excepto para la ataxia cerebelosa tal como se muestra en la Tabla 12.

Grupo	Paraplejía	Continencia	Ataxia	Disfagia	Reflejo retirada	Reflejo anal	ROT's normal
MMC	4	0	1	3	0	1	0
MMCR2	0	3	0	0	4	4	3
P	0,014	0,071	0,5	0,071	0,014	0,071	0,071

Tabla 12. Parámetros clínicos.

2.4. Lesión lumbar

En cuanto a los parámetros de la zona del defecto, todos los animales no reparados mostraron apertura franca del defecto con exposición medular y pérdida de líquido cefalorraquídeo. En el estudio histológico todos mostraron destrucción de la arquitectura medular.

Todos los animales reparados con Silastic© y Coseal© mostraron cierre de la zona de lesión (media 98,75%; DE 0,957), ausencia de exposición medular y ausencia de pérdida de líquido cefalorraquídeo. En el estudio histológico todos mostraron conservación de la estructura medular, recubrimiento por meninge y tejido conectivo y sólo uno mostró ausencia de epitelización cutánea.

Las diferencias fueron estadísticamente significativas para todos los parámetros tal como se muestra en la Tabla 13.

Grupo	Cierre	LCR	Exposición medular	Estructura medular	Meninge	Tejido conectivo	Piel
MMC	0	4	4	0	0	0	0
MMCR2	98,75	0	0	4	4	4	3
p	0,013	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,071

Tabla 13. Parámetros de la región lumbar.

2.5. Malformación de Arnold-Chiari

En el estudio de los parámetros de la zona cráneo-cervical encontramos que todos los animales no reparados mostraron malformación de Chiari, con una fosa posterior pequeña en forma de embudo, con el cerebelo afilado y con una herniación cerebelar media de 87,5% (DE 10,41) del espacio entre el orificio magno y el primer arco vertebral.

Dos animales del grupo de reparación con Silastic© y Coseal© presentaron una fosa posterior en embudo, uno de ellos con cerebelo afilado y herniación discreta (15%). Ambos animales nacieron pretérmino a los 121 y 125 días de gestación respectivamente.

Las diferencias fueron estadísticamente significativas para la forma del cerebelo y el porcentaje de herniación, tal como se muestra en la Tabla 14.

Grupo	Fosa posterior normal	Forma cerebelar normal	Porcentaje herniación cerebelo
MMC	0	0	87,5
MMCR2	2	3	3.75
p	0,214	0,071	0,029

Tabla 14. Parámetros de la región cráneo-cervical.

2.6. Resultado final

Ningún animal del grupo no reparado tuvo un resultado aceptable en cuanto al cierre del defecto o a la prevención de la malformación de Chiari.

Todos los animales vivos del grupo reparado con Silastic© y Coseal© tuvieron un resultado óptimo en cuanto al cierre del defecto y en tres a la prevención de la malformación de Chiari, ya que uno presentó un 15% de herniación cerebelar. En todos los animales de este grupo se consideró un resultado final bueno.

Las diferencias fueron estadísticamente significativas para estos parámetros (Tabla 15).

IV. RESULTADOS

Reparación fetoscópica del mielomeningocele en el feto ovino
Tesis doctoral Juan José Sevilla Tirado - UAB

Grupo	Cierre del defecto	Prevención Chiari	Resultado óptimo
MMC	0	0	0
MMCR2	4	3	4
P	0,014	0,071	0,014

Tabla 15. Resultado final.

DISCUSIÓN

1. Desarrollo de la técnica

Los trabajos previamente publicados referentes a la reparación prenatal del MMC ofrecen resultados prometedores(142-145), pero hacen referencia a diferentes técnicas quirúrgicas con la particularidad de que prácticamente todas tienen en común una manipulación agresiva de la madre y también de los tejidos del feto, además de la realización de un cierre cutáneo de la lesión mediante suturas, empleo de colgajos, o interponiendo material entre el tejido neural y la piel suturada(146-148), sin desdeñar tampoco el prolongado tiempo quirúrgico del que precisan. Estas técnicas quirúrgicas conllevan un importante número de complicaciones como son la aparición de oligohidramnios, contracciones uterinas persistentes, ruptura prematura de membranas, ruptura uterina, infección y muerte fetal(143;144;149;150).

En una revisión bibliográfica sobre la reparación intrafetal del MMC realiza por Walsh et al en el año 2001, se concluyó que la reparación fetal de un MMC parece mejorar los resultados neurológicos y disminuir la Malformación de Arnold-Chiari(13). En el mismo sentido, Johnson et al en 2003 en otra revisión similar, concluyó que este tipo de cirugía disminuía la aparición de hidrocefalia tras el nacimiento, con la consecuente menor necesidad de shunts de derivación ventrículo-peritoneales, y la importante disminución de la Malformación de Arnold-Chiari. No pudo establecer resultados evidentes en cuanto a la función neurológica y del control de esfínteres por falta de seguimiento de estos pacientes(151).

También se han publicado técnicas quirúrgicas abiertas con resultados satisfactorios utilizando un sencillo método de cobertura de la lesión mediante materiales inertes fijados con un sellante biológico(152), siendo de este modo lo menos agresivo posible sobre el feto al evitar la disección y sutura de los tejidos, además de requerir de un tiempo de reparación bastante corto. De este modo la agresión al feto se reduce significativamente al no tener que manipular los frágiles tejidos fetales, disminuyendo así la tasa de complicaciones, aunque persistiendo la agresión materna por el abordaje quirúrgico. Los buenos resultados de esta técnica han sido recientemente publicados por Peiro et al en el 10th Annual Congress of the Europ Paediatr Surg Association 2009.

Refiriéndonos a aspectos técnicos propios del acto quirúrgico, en este punto cabe mencionar que la manipulación externa del útero durante las intervenciones resulta bastante agresiva, como demuestra el hecho de la rápida aparición de petequias en la pared externa del mismo.

Es precisamente este aspecto el principal objetivo de este estudio experimental: intentar comprobar si mediante el empleo de una técnica fetoscópica, en principio menos lesiva y de menor duración, esta manipulación puede ser menor, disminuyendo de este modo el riesgo de complicaciones durante el periodo postquirúrgico y, por tanto, alcanzar una menor tasa de abortos espontáneos de las ovejas madres gestantes. Por otro lado, no hay que olvidar que la técnica fetoscópica no está exenta de complicaciones, representadas en su mayor parte por el fatal desprendimiento de membranas que puede producirse por una errónea entrada a través de los portales fetoscópicos y a la presión administrada

posteriormente en la distensión de la cavidad uterina. De igual modo, una elevada cantidad de presión correctamente introducida en el interior del útero también supone un potencial riesgo de daño fetal por la posibilidad de ocasionar una acidosis del feto o una hipercapnia materna, con el correspondiente posible aborto posterior. Aunque se ha observado la aparición de estos problemas con altas dosis de presión, mayores de 25 mmHg(153), los niveles exactos de presión que deben emplearse en este tipo de cirugía deberán concretarse mediante otros estudios experimentales, del mismo modo que la investigación con otro tipo de gas, como el óxido nitroso o el helio, ya que no algunos autores no han reportado efectos secundarios con su empleo (154).

El empleo de estas técnicas en la cirugía del mielomeningocele no es nuevo, pues Bruner et al en el año 2000(143) y Farmer et al en el 2003 ya lo emplearon(144), aunque con resultados bastante decepcionantes puesto que intentaron la reparación completa de la lesión a través de esta vía, resultando en un procedimiento más laborioso y largo que mediante una cirugía abierta. Recientemente, Kohl et al han reportado unos buenos resultados mediante la utilización de un parche y la posterior sutura de la piel fetal sobre el mismo mediante técnica fetoscópica, siendo un procedimiento bastante dificultoso técnicamente, largo en tiempo y en el que deben manipularse los tejidos fetales durante la sutura(155). Sin embargo, en este estudio el modelo experimental de MMC consistió únicamente en la creación de una lesión en la piel del feto ovino, sin llegar a exponer el tejido neural.

Uno de los problemas relacionados con el abordaje endoscópico del útero lo constituye la persistente fuga de líquido amniótico a través de las membranas en el sitio de inserción del trocar, lo cual puede provocar un oligohidramnios y un parto prematuro. Este estudio experimental se realizó después de la exposición el útero, lo que permite una fácil sutura de los portales de entrada del trocar, incluyendo las membranas en estos puntos. Además, únicamente se utilizó un pequeño trocar de 5 mm, puesto que el segundo acceso se realizó mediante un punto de tracción, en lugar del acceso multiportal informado por otros autores (95;155)(Citas añadidas). Otros autores han investigado métodos para el sellado de las membranas para evitar esta complicación (156).

En nuestro estudio la posición fetal se mantuvo manipulando externamente el feto a través de las paredes del útero expuesto al exterior, dado que la oveja suele presentar mucho gas abdominal, lo que hace que el empleo de una técnica fetoscópica sin exposición del útero sea compleja. Esta tipo de manipulación fetal también es posible en el empleo de la técnica fetoscópica en humano, aunque otra opción es un enfoque abdominal cerrado. En los seres humanos, la posición fetal puede ser controlada por maniobras externas desde el exterior de la pared abdominal con control ecográfico para conseguir la administración de anestesia en las nalgas fetales (157).

Tuvimos gran cuidado para mantener las presiones de dióxido de carbono lo más bajas posibles (máximo, 6 mm de Hg) para evitar la hipercapnia materna, la acidosis fetal, y una excesiva distensión uterina. Se han publicado que estas complicaciones ocurren a presiones de insuflación mayores de 25 mmHg (153), y no a presiones más bajas (155). Aunque no sean practicado análisis de gases en sangre fetal y materna, las tasas de supervivencia fueron

similares a las de los grupos no tratados por fetoscopia y a los de las tasas publicadas de cirugía MMC uterino en ovejas (158;159).

Sánchez Oliveira estudio la corrección del MMC en el modelo ovino empleando dos materiales diferentes(148). Por un lado utilizó unas mallas de dermis acelular humana (HDMA) y en otros casos celulosa biosintética (BC). Tanto en uno como en otro realizó sutura de la piel sobre los biomateriales. Observó que la HDMA se adhería al tejido neurológico y a la piel con crecimiento celular, mientras que la BC no se adhería a los tejidos, formándose una capa de fibroblastos alrededor del material que permitía crear un plano de disección que facilitaba la ulterior cirugía postnatal reparadora.

Otras biomatrices han sido empleados por Eggink(147) en la corrección del MMC en el modelo ovino. En sus resultados observaron una protección para la Malformación de Arnold-Chiari, pero no practicaron estudios histológicos del área del MMC.

Puede por tanto afirmarse, desde un punto de vista objetivo, que un material inerte como el Silastic© evita la adhesión entre los tejidos, conduciendo a la creación de una capa semejante a la duramadre que protegerá al tejido neural durante el periodo de vida intrauterina.

2. Supervivencia

En nuestro estudio experimental, la supervivencia global obtenida en los especímenes sometidos a dos cirugías fetales, los correspondientes a los grupos MMC-R Sil/His (cero vivos, dos fallecidos) y MMC-R Sil/Cos (cuatro vivos, dos fallecidos), fue inferior respecto a la del grupo MMC (cuatro vivos, dos fallecidos), los que únicamente tuvieron un acto quirúrgico, dando un resultado del 50% frente al 67%. Si se comparan individualmente los datos de supervivencia de ambos grupos con los estudios previos, encontramos que en el grupo MMC (67%) son superiores o similares a los publicados (50-68%)(146;148;160), mientras que por el contrario, la supervivencia en el grupo MMC-R (50%) es mayor que los previamente referidos y similar a otros fetoscópicos(161), quizás siendo debido a tratarse de una técnica mínimamente invasiva, realizada con exposición de útero y de menor tiempo de duración.

Refiriéndonos a los materiales empleados para el sellado fetoscópico de la lesión, obtuvimos una mortalidad de los dos únicos especímenes del grupo MMC-R Sil/His, mientras que en el grupo MMC-R Sil/Cos sobrevivieron cuatro de los seis integrantes (67%). El sellante Hystoacril© utilizado fue rígido y provocaba un sellado poco flexible. Tras la muerte de los dos fetos en que se empleó se decidió no volver a utilizarlo en más casos. Por esta razón concluimos que la composición de los sellantes y de los adhesivos biológicos podría constituir una variable importante en el resultado de este tipo de cirugía, lo cual debería ser corroborado mediante un estudio experimental diseñado a tal efecto en el futuro.

3. Tiempos quirúrgicos

El presente estudio experimental apoya la viabilidad de un abordaje fetoscópico utilizando el método de sellado adhesivo con un parche para la reparación de la lesión de MMC. Los resultados encontrados fueron similares a la cirugía abierta en términos de cierre de defecto, protección neuronal de la médula espinal, y prevención de la malformación de Chiari. La duración de la técnica es mucho más corta que la del método de sutura descrito por Kohl et al (161): 15-40 minutos en nuestro estudio versus 60 a 150 minutos para el procedimiento en el estudio experimental de Kohl.

4. Clínica

En cuanto a las secuelas observadas tras el nacimiento de los animales, destaca la gran diferencia en cuanto a la capacidad de sustentación, marcha y coordinación entre los grupos MMC y MMC-R, con datos claramente favorables en el grupo en el que se practicó la reparación de la lesión. No obstante, estos parámetros deberían ser evaluados tras un periodo de vida del animal, puesto que Danzer publicó un estudio en el que encontró una mejora de la funcionalidad de las extremidades posteriores tras la cirugía reparadora a corto plazo, pero no la coordinación de los movimientos de las mismas(129).

En cuanto a la alteración de los reflejos osteotendinosos y del reflejo de retirada al dolor, todos los animales del grupo MMC presentaron alteración de ambos, mientras que de los especímenes del grupo MMC-R solamente uno presentó alteración de los reflejos osteotendinosos.

Igualmente puede decirse lo mismo en cuanto al control voluntario de los esfínteres, puesto que aparecieron diferencias significativas entre ambos grupos, puesto que en el grupo MMC todos presentaron incontinencia urinaria (100%) por uno sólo del grupo MMC-R (25%).

Se encontraron diferencias, aunque no significativas, en relación a los trastornos de la deglución, puesto que solamente apareció un caso en los animales del grupo MMC por ninguno en los del MMC-R, a pesar de que un espécimen sí presentó una leve malformación de Arnold-Chiari que podría ser causante de una alteración neurológica de la misma.

A parte del estudio clínico e histoquímico, se realizaron estudios de radiografía y de resonancia en algunos animales. Los estudios radiológicos no aportaron información relevante y los estudios de resonancia fueron poco claros ya que los aparatos utilizados en veterinaria tienen poca definición y las imágenes obtenidas no aportaron más datos que el estudio histoquímico.

5. Región lumbar

Todos los animales del grupo MMC, los no reparados, presentaron una clara lesión de mielomeningocele lumbar con exposición del tejido medular y con pérdida de líquido céfalo-raquídeo, acompañándose de alteraciones neurológicas caudales al MMC similares al humano con espina bífida, mientras que los animales pertenecientes al grupo MMC-R Sil/Cos mostraron un cierre de la lesión sin exposición medular y ausencia de fuga de líquido céfalo-raquídeo, con una situación neurológica normal o con alteraciones menores en las extremidades posteriores.

Este hecho puede confirmar el deterioro progresivo que padece el tejido neural al estar expuesto al medio intrauterino(71;74;162-164). De acuerdo con la literatura(71;163-165), las alteraciones neurológicas menores que mostraron algunos animales del grupo MMC-R pueden ser atribuidas al daño producido en las tres semanas de exposición medular; no obstante, no se pueden descartar lesiones puntuales acontecidas durante la realización de la cirugía productora del defecto.

Otro punto a señalar es que no se producen alteraciones neurológicas graves y ello puede ser debido al escaso tiempo de exposición al medio intrauterino, pues tan solo transcurren unos veinte días entre ambas cirugías, y a que la cirugía reparadora se practica en una etapa relativamente temprana de la gestación, conociendo que la lesión secundaria del MMC se produce al final de embarazo, momento en el que el líquido amniótico es más tóxico por su contenido en meconio(78) y a que también existe un posible efecto mecánico traumático sobre el feto(119).

Ningún animal del grupo MMC mostró cierre espontáneo del defecto generado quirúrgicamente como sí han descrito otros autores(165). Probablemente la causa de este hecho haya sido la creación de un amplio defecto. Sí se encontraron diferencias en cuanto al tamaño de la lesión tras el nacimiento, siendo claramente favorable en los especímenes reparados.

En otro orden de cosas, se encontraron evidentes diferencias entre ambos grupos en lo referente a las deformidades anatómicas de su zona lumbar, ya que ninguno de los animales reparados presentó anomalías anatómicas frente a una anormalidad en todos los especímenes del grupo de los no reparados (100%).

En cuanto al estudio histológico de los animales tras su nacimiento, cabe destacar que existe una evidente correlación con el estudio clínico. Los animales del grupo MMC mostraron gran destrucción tisular medular con aparición de detritus amnióticos que penetraban por el espacio peridural. Por el contrario, los animales del grupo MMC-R mostraron una conservación de la arquitectura medular, con cobertura completa de las estructuras neurológicas por la aparición de varias capas tisulares diferenciadas. En todos los animales se regeneró una capa tisular meníngea, en ocasiones claramente diferenciada y en otras en contacto o fusión con un tejido fibroconectivo.

Ninguna de las reparaciones realizadas presentó regeneración de las estructuras óseas vertebrales. El crecimiento fisiológico normal de los arcos posteriores se produce entre los cartílagos de crecimiento de la apófisis espinosa y los cartílagos neuroectodérmicos bipolares. Los primeros fueron completamente resecados en el momento de creación del MMC y los segundos no produjeron crecimiento de los arcos vertebrales, quedando estos como dos muñones óseos laterales. Es posible que el crecimiento óseo precise de la conjunción de ambos. La aparición de cifosis vertebral justifica futuros estudios en este punto.

La capa muscular también se regeneró pero con menor grosor respecto a la histología de los animales sanos y con un patrón desorganizado. Es probable que la ordenación en fascículos dependa del correcto asentamiento en la estructura ósea del arco posterior que aquí está ausente.

En cuanto a la dermis, ésta mostró un crecimiento alrededor de la lámina de Silastic®, mostrando zonas de epitelización y de queratinización. Se eligió un sellado con Silastic® por tratarse de un material inerte que no provocaría daño medular pero del que, no sin esperar el crecimiento de tejido epitelial, si asegurara el cierre del defecto, logrando un crecimiento dérmico suficiente. No obstante, no se desarrollaron anejos cutáneos en ninguno de los animales.

6. Malformación de Chiari

El desarrollo de la malformación de Arnold-Chiari en todos los animales del grupo MMC apoya la teoría etiológica de la fuga continua del LCR por el lugar de la lesión del MMC(22). La ausencia de esta malformación en tres de los cuatro animales del grupo MMC-R Sil/Cos coincide con los hallazgos obtenidos en estudios previos similares s(28;127;128;146;149;151;166-168). Es importante resaltar que los dos fetos sacrificados en el momento de la segunda cirugía, los integrantes del grupo MMCR2b, mostraron una Malformación de Arnold-Chiari, producida a lo largo del tiempo transcurrido desde la creación del defecto en la primera cirugía.

Se encontraron francas diferencias en lo referente a las deformidades anatómicas craneales entre ambos grupos, puesto que todos los especímenes no reparados presentaron deformidades craneales y Malformación de Arnold-Chiari en contraposición de los animales reparados, en que ninguno presentó deformidades anatómicas externas a este nivel, aunque uno si presentó una leve deformidad de Arnold-Chiari.

En este sentido, no puede establecerse si la deformidad morfológica de un animal con MMC también es debida a la malformación de Arnold-Chiari o a una pérdida del líquido amniótico a consecuencia de la cirugía fetal realizada y la consiguiente situación de oligoamnios.

7. Limitaciones del estudio

Una posible objeción al diseño del estudio podría ser la utilización en el mismo de un modelo de MMC inducido quirúrgicamente, en el cual la fuga o goteo del LCR comienza a la mitad del periodo de gestación, en contradicción con el MMC congénito, donde existe fuga de este elemento desde el comienzo de la gestación. Sin embargo, la amplia apertura de la duramadre y la laminectomía de tres niveles vertebrales aseguran una suficiente exposición del tejido noble medular al líquido amniótico y un escape de LCR suficiente para reproducir la terrible Malformación de Arnold-Chiari.

Una crítica al modelo ovino quirúrgico empleado es que parte de la creación, varias semanas antes, de una herida en la espalda que simula el defecto semejante al humano, pero sin olvidar que se realiza en un animal sano y que, por lo tanto, atesora una capacidad reparadora tisular intacta. La cobertura en un MMC en el que el defecto está establecido congénitamente no se podrá beneficiar de la capacidad regenerativa fisiológica de los tejidos. No obstante, el feto ovino es uno de los modelos animales más adecuados para experimentación en cirugía fetal del MMC(22;142-150;160;166), debido principalmente a que presenta un periodo de gestación lo suficientemente largo como para permitir crear un MMC quirúrgico y practicar una cirugía de cobertura varias semanas después, hablándose por tanto de un modelo ovino crónico de MMC. En nuestro caso, las manifestaciones clínicas halladas en los especímenes con una lesión de MMC creada y no reparada que llegaron a término, nos permiten corroborar que este modelo quirúrgico experimental reproduce las alteraciones existentes en este tipo de malformación congénita.

Otra posible limitación al empleo del modelo ovino para este estudio experimental lo constituye el hecho que las paredes del útero ovino son más delgadas que las del humano y con una capa muscular considerablemente menor, característica que facilita el abordaje fetoscópico y la creación de una cámara de aire con bajas presiones de gas (155). No obstante, a pesar de este mayor grosor del útero humano, la aspiración parcial del líquido amniótico y el empleo de fármacos relajantes del tono muscular posibilitan fácil distensión del útero humano y por lo tanto su aplicación en el humano.

Por último, debe tenerse en cuenta que el parche de material inerte colocado en la zona reparada durante la vida fetal estará presente al nacimiento, pero dado que se trata de un material inerte que no origina signos de rechazo tisular (169), no existe aparente necesidad de retirarlo. Sin embargo, un objetivo para futuros estudios podría ser el encontrar un material apropiado que sea remplazado por los tejidos durante el proceso de cicatrización.

CONCLUSIONES

Conclusiones

- ✓ La cobertura mediante parche y sellante de una lesión tipo mielomeningocele en feto de oveja es efectiva en términos de protección medular y prevención de Malformación de Arnold-Chiari.
- ✓ La tasa de supervivencia tras la cirugía fetoscópica no es diferente de la tasa de supervivencia descrita tras cirugía de reparación mediante laparotomía.
- ✓ El tipo de sellante utilizado tiene una influencia en la supervivencia del feto.
- ✓ La aplicación de esta técnica vía fetoscópica resulta en una cirugía rápida que iguala los resultados de la cirugía abierta pero disminuye la agresividad global de la cirugía.
- ✓ La mejora de la técnica endoscópica, utilizando un único trocar que permita a la vez la visualización y el manejo del parche y del adhesivo, podría minimizar el daño en el útero. Ulteriores estudios pueden ser orientados en este sentido.
- ✓ Las presiones de uso en el empleo de dióxido de carbono como gas insuflante pueden ocasionar problemas metabólicos en la madre y en el feto. La experimentación para encontrar sus niveles no patológicos o con otros gases, podrían suponer nuevas vías de investigación.
- ✓ El empleo de animales de experimentación con una lesión de MMC presente, podría corroborar o añadir nuevos datos, al evitar los sesgos de una cirugía de creación del defecto y por valorar el daño del tejido medular al LCR desde los primeros momentos de la gestación.
- ✓ Los resultados obtenidos por esta rápida y sencilla técnica constituyen una promesa en el tratamiento de esta patología en el humano, disminuyendo las complicaciones que estos pacientes padecen a lo largo de toda su vida y las necesidades asistenciales que precisan.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Sadler TW. Sistema nervioso central. In: Editorial Médica Panamericana SA, editor. Langman Embriología Médica. Baltimore - London - Sydney: 1985: 335-369.
- (2) Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1993; 47(5):723-743.
- (3) Van Allen MI. Multisite neural tube closure in humans. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1996; 30(1):203-225.
- (4) Etus V, Ilbay K, Akansel G, Ceylan S, Ceylan S. Double myelomeningocele in a neonate: Case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108(6):595-600.
- (5) Ahmad FU, Dwarakanath S, Sharma BS, Mahapatra AK. Multiple neural tube defects: a clinical series of seven cases and their embryological basis. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44(4):280-287.
- (6) Tekkok IH. Triple neural tube defect--cranium bifidum with rostral and caudal spina bifida--live evidence of multi-site closure of the neural tube in humans. *Childs Nerv Syst* 2005; 21(4):331-335.
- (7) Srinivas D, Sharma BS, Mahapatra AK. Triple neural tube defect and the multisite closure theory for neural tube defects: is there an additional site? Case report. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1(2):160-163.
- (8) Orts Llorca F. Anatomía Humana. 6ª ed. Barcelona: 1986.
- (9) Testut L, Latarjet A. Tratado de Anatomía Humana. In: Salvat Editores SA, editor. Tratado de Anatomía Humana. Lyon: 1977: 29-42.
- (10) Guyton AC. Fisiología de los líquidos corporales y riñón. In: McGraw-Hill - Interamericana de España SA, editor. Tratado de Fisiología Médica. Madrid: 1998: 373-3-76.
- (11) McLone DG, La Marca F. The tethered spinal cord: diagnosis, significance, and management. *Semin Pediatr Neurol* 1997; 4(3):192-208.
- (12) Laurence KM, Weeks R. Abnormalities in the central nervous system. In: Norman A.P., editor. Congenital Abnormalities in Infancy. Chicago: 1971.
- (13) Walsh DS, Adzick NS, Sutton LN, Johnson MP. The Rationale for in utero repair of myelomeningocele. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(5):312-322.
- (14) el Gammal T, Mark EK, Brooks BS. MR imaging of Chiari II malformation. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150(1):163-170.
- (15) Ciprero KL, Clayton-Smith J, Donnai D, Zimmerman RA, Zackai EH, Ming JE. Symptomatic Chiari I malformation in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 132A(3):273-275.

- (16) McLendon RE, Crain BJ, Oakes WJ, Burger PC. Cerebral polygyria in the Chiari Type II (Arnold-Chiari) malformation. *Clin Neuropathol* 1985; 4(5):200-205.
- (17) Venes JL, Black KL, Latack JT. Preoperative evaluation and surgical management of the Arnold-Chiari II malformation. *J Neurosurg* 1986; 64(3):363-370.
- (18) Tekkok IH. Triple neural tube defect-cranium bifidum with rostral and caudal spina bifida-live evidence of multi-site closure of the neural tube in humans. *Childs Nerv Syst* 2004; .
- (19) Mazzola CA, Fried AH. Revision surgery for Chiari malformation decompression. *Neurosurg Focus* 2003; 15(3):E3.
- (20) Williams B. Cerebrospinal fluid pressure-gradients in spina bifida cystica, with special reference to the Arnold-Chiari malformation and aqueductal stenosis. *Dev Med Child Neurol Suppl* 1975;(35):138-150.
- (21) Royo-Salvador MB, Sole-Llenas J, Domenech JM, Gonzalez-Adrio R. Results of the section of the filum terminale in 20 patients with syringomyelia, scoliosis and Chiari malformation. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147(5):515-523.
- (22) McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. *Pediatr Neurosci* 1989; 15(1):1-12.
- (23) Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, Johnson MP, Crombleholme TM, Flake AW. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA* 1999; 282(19):1826-1831.
- (24) Meadows J, Kraut M, Guarnieri M, Haroun RI, Carson BS. Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2000; 92(6):920-926.
- (25) Bradley Walter G, Robert B.Daroff, Gerald M.Fenichel, Joseph Jankovic. *Neurología clínica*. 4ª ed. Madrid: 2009.
- (26) Takigami I, Miyamoto K, Kodama H, Hosoe H, Tanimoto S, Shimizu K. Foramen magnum decompression for the treatment of Arnold Chiari malformation type I with associated syringomyelia in an elderly patient. *Spinal Cord* 2005; 43(4):249-251.
- (27) Dias MS, McLone DG. Hydrocephalus in the child with dysraphism. *Neurosurg Clin N Am* 1993; 4(4):715-726.
- (28) Hirose S, Farmer DL, Albanese CT. Fetal surgery for myelomeningocele. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13(2):215-222.
- (29) Ziegler DK, Mallonee W. Chiari-1 malformation, migraine, and sudden death. *Headache* 1999; 39(1):38-41.

- (30) Dillon CM, Davis BE, Duguay S, Seidel KD, Shurtleff DB. Longevity of patients born with myelomeningocele. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10 Suppl 1:33-34.
- (31) Cochrane DD, Adderley R, White CP, Norman M, Steinbok P. Apnea in patients with myelomeningocele. *Pediatr Neurosurg* 1990; 16(4-5):232-239.
- (32) Bell JE, Gordon A, Maloney AF. The association of hydrocephalus and Arnold--Chiari malformation with spina bifida in the fetus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1980; 6(1):29-39.
- (33) Copp AJ, Brook FA, Estibeiro JP, Shum AS, Cockroft DL. The embryonic development of mammalian neural tube defects. *Prog Neurobiol* 1990; 35(5):363-403.
- (34) Lemire RJ. Neural tube defects. *JAMA* 1988; 259(4):558-562.
- (35) McLaughlin JF, Shurtleff DB, Lamers JY, Stuntz JT, Hayden PW, Kropp RJ. Influence of prognosis on decisions regarding the care of newborns with myelodysplasia. *N Engl J Med* 1985; 312(25):1589-1594.
- (36) Shurtleff DB, Hayden PW, Loeser JD, Kronmal RA. Myelodysplasia: decision for death or disability. *N Engl J Med* 1974; 291(19):1005-1011.
- (37) Garland EM, Robertson D. Chiari I malformation as a cause of orthostatic intolerance symptoms: a media myth? *Am J Med* 2001; 111(7):546-552.
- (38) Stevenson KL. Chiari Type II malformation: past, present, and future. *Neurosurg Focus* 2004; 16(2):E5.
- (39) Pluta RM, Rak R, Wink DA, Woodward JJ, Khaldi A, Oldfield EH et al. Effects of nitric oxide on reactive oxygen species production and infarction size after brain reperfusion injury. *Neurosurgery* 2001; 48(4):884-892.
- (40) Grande C, Sancho MA, Conill J, Julia V, Albert A, Martínez A et al. [Creation of a model for myelomeningocele in rabbit embryos]. *Cir Pediatr* 2002; 15(3):101-106.
- (41) Hirose S, Meuli-Simmen C, Meuli M. Fetal surgery for myelomeningocele: panacea or peril? *World J Surg* 2003; 27(1):87-94.
- (42) Goodman RA. Economic burden of spina bifida--United States, 1980-1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38(15):264-267.
- (43) Hunt GM. Open spina bifida: outcome for a complete cohort treated unselectively and followed into adulthood. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32(2):108-118.
- (44) Worley G, Schuster JM, Oakes WJ. Survival at 5 years of a cohort of newborn infants with myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38(9):816-822.

- (45) Yates Z, Lucock M. G80A reduced folate carrier SNP modulates cellular uptake of folate and affords protection against thrombosis via a non homocysteine related mechanism. *Life Sci* 2005; 77(22):2735-2742.
- (46) Yates Z, Lucock M. Interaction between common folate polymorphisms and B-vitamin nutritional status modulates homocysteine and risk for a thrombotic event. *Mol Genet Metab* 2003; 79(3):201-213.
- (47) Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274(21):1698-1702.
- (48) Yates JR, Ferguson-Smith MA, Shenkin A, Guzman-Rodriguez R, White M, Clark BJ. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? *Clin Genet* 1987; 31(5):279-287.
- (49) Seller MJ, Perkins KJ. Prevention of neural tube defects in curly-tail mice by maternal administration of vitamin A. *Prenat Diagn* 1982; 2(4):297-300.
- (50) Seller MJ, Perkins KJ. Effect of hydroxyurea on neural tube defects in the curly-tail mouse. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1983; 3(1):11-17.
- (51) Seller MJ, Perkins KJ. Effect of hydroxyurea on neural tube defects in the curly-tail mouse. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1983; 3(1):11-17.
- (52) Seller MJ. The cause of neural tube defects: some experiments and a hypothesis. *J Med Genet* 1983; 20(3):164-168.
- (53) Manning SM, Jennings R, Madsen JR. Pathophysiology, prevention, and potential treatment of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6(1):6-14.
- (54) Kadir RA, Economides DL. Neural tube defects and periconceptional folic acid. *CMAJ* 2002; 167(3):255-256.
- (55) Kadir RA, Sabin C, Whitlow B, Brockbank E, Economides D. Neural tube defects and periconceptional folic acid in England and Wales: retrospective study. *BMJ* 1999; 319(7202):92-93.
- (56) Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet* 2004; 364(9448):1885-1895.
- (57) Nye JS, Balkin N, Lucas H, Knepper PA, McLone DG, Charrow J. Myelomeningocele and Waardenburg syndrome (type 3) in patients with interstitial deletions of 2q35 and the PAX3 gene: possible digenic inheritance of a neural tube defect. *Am J Med Genet* 1998; 75(4):401-408.
- (58) Luo J, Balkin N, Stewart JF, Sarwark JF, Charrow J, Nye JS. Neural tube defects and the 13q deletion syndrome: evidence for a critical region in 13q33-34. *Am J Med Genet* 2000; 91(3):227-230.

- (59) Rampersaud E, Bassuk AG, Enterline DS, George TM, Siegel DG, Melvin EC et al. Whole genomewide linkage screen for neural tube defects reveals regions of interest on chromosomes 7 and 10. *J Med Genet* 2005; 42(12):940-946.
- (60) Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP, Jr. Teratogen update: valproic acid. *Teratology* 1987; 35(3):465-473.
- (61) Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol* 2005; 25(8):555-556.
- (62) Hendricks KA, Nuno OM, Suarez L, Larsen R. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology* 2001; 12(6):630-635.
- (63) Campbell LR, Dayton DH, Sohal GS. Neural tube defects: a review of human and animal studies on the etiology of neural tube defects. *Teratology* 1986; 34(2):171-187.
- (64) Korenromp MJ, Vangool JD, Bruinse HW, Kriek R. Early Fetal Leg Movements in Myelomeningocele. *Lancet* 1986; 1(8486):917-918.
- (65) Luthy DA, Wardinsky T, Shurtleff DB, Hollenbach KA, Hickok DE, Nyberg DA et al. Cesarean section before the onset of labor and subsequent motor function in infants with meningomyelocele diagnosed antenatally. *N Engl J Med* 1991; 324(10):662-666.
- (66) Cochrane D, Aronyk K, Sawatzky B, Wilson D, Steinbok P. The effects of labor and delivery on spinal cord function and ambulation in patients with meningomyelocele. *Childs Nerv Syst* 1991; 7(6):312-315.
- (67) Anteby EY, Yagel S. Route of delivery of fetuses with structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106(1):5-9.
- (68) Lewis D, Tolosa JE, Kaufmann M, Goodman M, Farrell C, Berghella V. Elective cesarean delivery and long-term motor function or ambulation status in infants with meningomyelocele. *Obstet Gynecol* 2004; 103(3):469-473.
- (69) Hutchins GM, Meuli M, Meuli-Simmen C, Jordan MA, Heffez DS, Blakemore KJ. Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16(5):701-712.
- (70) Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Seller MJ, Harrison MR, Adzick NS. The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg* 1997; 32(3):448-452.
- (71) Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, Hutchins GM, Timmel GB, Harrison MR et al. In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. *J Pediatr Surg* 1996; 31(3):397-402.

- (72) McLone DG, Dias MS, Goossens W, Knepper PA. Pathological changes in exposed neural tissue of fetal delayed splotch (Spd) mice. *Childs Nerv Syst* 1997; 13(1):1-7.
- (73) Parkin FM, Lind T, Cheyne GA. Biochemical and cytological changes in liquor amnii with advancing gestation. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1969; 76(8):673-683.
- (74) Drewek MJ, Bruner JP, Whetsell WO, Tulipan N. Quantitative analysis of the toxicity of human amniotic fluid to cultured rat spinal cord. *Pediatr Neurosurg* 1997; 27(4):190-193.
- (75) Petzold A, Stiefel D, Copp AJ. Amniotic fluid brain-specific proteins are biomarkers for spinal cord injury in experimental myelomeningocele. *J Neurochem* 2005; 95(2):594-598.
- (76) Talabani H, Dreux S, Luton D, Simon-Bouy B, Le Fiblec B, Col JY et al. Fetal anal incontinence evaluated by amniotic fluid digestive enzyme assay in myelomeningocele spina bifida. *Pediatr Res* 2005; 58(4):766-770.
- (77) Olguner M, Akgur FM, Ozdemir T, Aktug T, Ozer E. Amniotic fluid exchange for the prevention of neural tissue damage in myelomeningocele: an alternative minimally invasive method to open in utero surgery. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33(5):252-256.
- (78) Correia-Pinto J, Reis JL, Hutchins GM, Baptista MJ, Estevao-Costa J, Flake AW et al. In utero meconium exposure increases spinal cord necrosis in a rat model of myelomeningocele. *J Pediatr Surg* 2002; 37(3):488-492.
- (79) Reis JL, Correia-Pinto J, Monteiro MP, Hutchins GM. In utero topographic analysis of astrocytes and neuronal cells in the spinal cord of mutant mice with myelomeningocele. *J Neurosurg* 2007; 106(6 Suppl):472-479.
- (80) Reis JL, Correia-Pinto J, Monteiro MP, Costa M, Ribeiro A, Hutchins GM. Immunocytochemical characterization of astrocytosis along the spinal cord of loop-tail/curly-tail mice with myelomeningocele. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44(4):288-295.
- (81) Sival DA, van Weerden TW, Vles JS, Timmer A, den Dunnen WF, Staal-Schreinemachers AL et al. Neonatal loss of motor function in human spina bifida aperta. *Pediatrics* 2004; 114(2):427-434.
- (82) Holzbeierlein J, Pope JC, IV, Adams MC, Bruner J, Tulipan N, Brock JW, III. The urodynamic profile of myelodysplasia in childhood with spinal closure during gestation. *J Urol* 2000; 164(4):1336-1339.
- (83) Asher M, Olson J. Factors affecting the ambulatory status of patients with spina bifida cystica. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65(3):350-356.

- (84) Warner WC. Trastornos del sistema nervioso en los niños - Trastornos paralíticos. In: Canale T, Elsevier, editors. Campbell Cirugía Ortopédica. 2004: 1281-1360.
- (85) Mazur J, Menelaus MB, Dickens DR, Doig WG. Efficacy of surgical management for scoliosis in myelomeningocele: correction of deformity and alteration of functional status. *J Pediatr Orthop* 1986; 6(5):568-575.
- (86) Menelaus MB. Orthopaedic management of children with myelomeningocele: a plea for realistic goals. *Dev Med Child Neurol Suppl* 1976;(37):3-11.
- (87) Maynard MJ, Weiner LS, Burke SW. Neuropathic foot ulceration in patients with myelodysplasia. *J Pediatr Orthop* 1992; 12(6):786-788.
- (88) Georgiadis GM, Aronson DD. Posterior transfer of the anterior tibial tendon in children who have a myelomeningocele. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72(3):392-398.
- (89) Fraser RK, Hoffman EB. Calcaneus deformity in the ambulant patient with myelomeningocele. *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73(6):994-997.
- (90) Bliss DG, Menelaus MB. The results of transfer of the tibialis anterior to the heel in patients who have a myelomeningocele. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68(8):1258-1264.
- (91) Gallien R, Morin F, Marquis F. Subtalar arthrodesis in children. *J Pediatr Orthop* 1989; 9(1):59-63.
- (92) Malhotra D, Puri R, Owen R. Valgus deformity of the ankle in children with spina bifida aperta. *J Bone Joint Surg Br* 1984; 66(3):381-385.
- (93) Shurtleff DB, Menelaus MB, Staheli LT, Chew DE, Lamers JY, Stillwell A et al. Natural history of flexion deformity of the hip in myelodysplasia. *J Pediatr Orthop* 1986; 6(6):666-673.
- (94) Barden GA, Meyer LC, Stelling FH, III. Myelodysplastics--fate of those followed for twenty years or more. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57(5):643-647.
- (95) Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(1 Pt 1):153-158.
- (96) Quinn TM, Hubbard AM, Adzick NS. Prenatal magnetic resonance imaging enhances fetal diagnosis. *J Pediatr Surg* 1998; 33(4):553-558.
- (97) Kalien B, Robert E, Harris J. Associated malformations in infants and fetuses with upper or lower neural tube defects. *Teratology* 1998; 57(2):56-63.
- (98) Aaronson OS, Hernanz-Schulman M, Bruner JP, Reed GW, Tulipan NB. Myelomeningocele: prenatal evaluation--comparison between transabdominal US and MR imaging. *Radiology* 2003; 227(3):839-843.

- (99) Bruner JP, Tulipan N, Dabrowiak ME, Luker KS, Walters K, Burns P et al. Upper Level of the Spina Bifida Defect: How Good Are We? *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60(4):214-215.
- (100) Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34(3):114-120.
- (101) Roberts HE, Moore CA, Cragan JD, Fernhoff PM, Khoury MJ. Impact of prenatal diagnosis on the birth prevalence of neural tube defects, Atlanta, 1990-1991. *Pediatrics* 1995; 96(5 Pt 1):880-883.
- (102) Velie EM, Shaw GM. Impact of prenatal diagnosis and elective termination on prevalence and risk estimates of neural tube defects in California, 1989-1991. *Am J Epidemiol* 1996; 144(5):473-479.
- (103) Smith GK. The history of spina bifida, hydrocephalus, paraplegia, and incontinence. *Pediatr Surg Int* 2001; 17(5-6):424-432.
- (104) Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurg Rev* 1999; 22(2-3):67-93.
- (105) Lorber J. Spina bifida cystica. Results of treatment of 270 consecutive cases with criteria for selection for the future. *Arch Dis Child* 1972; 47(256):854-873.
- (106) Smith GK, Smith ED. Selection for treatment in spina bifida cystica. *Br Med J* 1973; 4(5886):189-197.
- (107) Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972; 2(7770):197-199.
- (108) Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet* 1977; 1(8026):1323-1332.
- (109) Amniotic-fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. Second report of the U.K. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-tube Defects. *Lancet* 1979; 2(8144):651-662.
- (110) HIBBARD BM. The role of folic acid in pregnancy; with particular reference to anaemia, abruption and abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1964; 71:529-542.
- (111) Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R et al. Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch Dis Child* 1981; 56(12):911-918.
- (112) Smithells RW, Sheppard S, Wild J, Schorah CJ. Prevention of neural tube defect recurrences in Yorkshire: final report. *Lancet* 1989; 2(8661):498-499.

- (113) Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327(26):1832-1835.
- (114) Han SJ, Hwang EH. The development of fetal surgery. *Yonsei Med J* 2001; 42(6):602-608.
- (115) Michejda M. Intrauterine treatment of spina bifida: primate model. *Z Kinderchir* 1984; 39(4):259-261.
- (116) Housley HT, Graf JL, Lipshultz GS, Calvano CJ, Harrison MR, Farmer DL et al. Creation of myelomeningocele in the fetal rabbit. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15(5):275-279.
- (117) Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery* 1990; 26(6):987-992.
- (118) Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Yingling CD, Hoffman KM, Harrison MR et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med* 1995; 1(4):342-347.
- (119) Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, Hutchins GM, Hoffman KM, Harrison MR et al. Creation of myelomeningocele in utero: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg* 1995; 30(7):1028-1032.
- (120) LILEY AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J* 1963; 2(5365):1107-1109.
- (121) Coakley FV. Role of magnetic resonance imaging in fetal surgery. *Top Magn Reson Imaging* 2001; 12(1):39-51.
- (122) Harrison MR, Adzick NS. The fetus as a patient. Surgical considerations. *Ann Surg* 1991; 213(4):279-291.
- (123) Harrison MR. Fetal surgery. *West J Med* 1993; 159(3):341-349.
- (124) Bealer JF, Raisanen J, Skarsgard ED, Long SR, Wong K, Filly RA et al. The incidence and spectrum of neurological injury after open fetal surgery. *J Pediatr Surg* 1995; 30(8):1150-1154.
- (125) Flake AW, Harrison MR. Fetal surgery. *Annu Rev Med* 1995; 46:67-78.
- (126) Moise KJ, Jr. Maternal-fetal surgery for spina bifida: on the brink of a new era? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2):311.
- (127) Sutton LN. Fetal surgery for neural tube defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(1):175-188.
- (128) Adzick NS. Fetal myelomeningocele: Natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009.

- (129) Danzer E, Gerdes M, Bebbington MW, Sutton LN, Melchionni J, Adzick NS et al. Lower extremity neuromotor function and short-term ambulatory potential following in utero myelomeningocele surgery. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25(1):47-53.
- (130) Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, III, Burrows PK, Johnson MP et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011; 364(11):993-1004.
- (131) Adzick NS. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. 2011.
- (132) Adzick NS. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. 2011.
- (133) Sakata M, Hisano K, Okada M, Yasufuku M. A new artificial placenta with a centrifugal pump: long-term total extrauterine support of goat fetuses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(5):1023-1031.
- (134) Townsend C. Cicatrización de las heridas. In: Elsevier España SA, editor. Sabiston: Tratado de Cirugía. 2005.
- (135) Ferguson MW, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 359(1445):839-850.
- (136) Naik-Mathuria B, Gay AN, Zhu X, Yu L, Cass DL, Olutoye OO. Age-dependent recruitment of neutrophils by fetal endothelial cells: implications in scarless wound healing. *J Pediatr Surg* 2007; 42(1):166-171.
- (137) Colwell AS, Longaker MT, Lorenz HP. Fetal wound healing. *Front Biosci* 2003; 8:s1240-s1248.
- (138) Liechty KW, Kim HB, Adzick NS, Crombleholme TM. Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. *J Pediatr Surg* 2000; 35(6):866-872.
- (139) Beanes SR, Dang C, Soo C, Wang Y, Urata M, Ting K et al. Down-regulation of decorin, a transforming growth factor-beta modulator, is associated with scarless fetal wound healing. *J Pediatr Surg* 2001; 36(11):1666-1671.
- (140) Zuñiga JM, Tur Marí JA, Milocco SN., Piñeiro R. Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal. 1ª ed. Madrid: 2001.
- (141) Getty R. Sisson y Grossman - Anatomía de los animales domésticos. 5ª ed. Barcelona: 1982.
- (142) Adzick NS, Walsh DS. Myelomeningocele: prenatal diagnosis, pathophysiology and management. *Semin Pediatr Surg* 2003; 12(3):168-174.

- (143) Bruner JP, Tulipan NB, Richards WO, Walsh WF, Boehm FH, Vrabcak EK. In utero repair of myelomeningocele: a comparison of endoscopy and hysterotomy. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15(2):83-88.
- (144) Farmer DL, von Koch CS, Peacock WJ, Danielpour M, Gupta N, Lee H et al. In utero repair of myelomeningocele: experimental pathophysiology, initial clinical experience, and outcomes. *Arch Surg* 2003; 138(8):872-878.
- (145) Zambelli H, Barini R, Iscaife A, Cursino K, Braga AF, Marba S et al. Successful developmental outcome in intrauterine myelomeningocele repair. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(1):123-126.
- (146) Paek BW, Farmer DL, Wilkinson CC, Albanese CT, Peacock W, Harrison MR et al. Hindbrain herniation develops in surgically created myelomeningocele but is absent after repair in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(5):1119-1123.
- (147) Eggink AJ, Roelofs LA, Lammens MM, Feitz WF, Wijnen RM, Mullaart RA et al. Histological evaluation of acute covering of an experimental neural tube defect with biomatrices in fetal sheep. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21(2):210-216.
- (148) Sanchez e Oliveira Rde, Valente PR, Abou-Jamra RC, Araujo A, Saldiva PH, Pedreira DA. Biosynthetic cellulose induces the formation of a neoduramater following pre-natal correction of meningomyelocele in fetal sheep. *Acta Cir Bras* 2007; 22(3):174-181.
- (149) Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, Johnson MP, Crombleholme TM, Flake AW. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA* 1999; 282(19):1826-1831.
- (150) Barini R, Barreto MW, Cursino K, Zambelli H, Prando A, Sbragia L. Abruptio placentae during fetal myelomeningocele repair. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21(1):115-117.
- (151) Johnson MP, Sutton LN, Rintoul N, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ et al. Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2):482-487.
- (152) Fontecha CG, Peiro JL, Aguirre M, Soldado F, Anor S, Fresno L et al. Inert patch with bioadhesive for gentle fetal surgery of myelomeningocele in a sheep model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146(2):174-179.
- (153) Luks FI, Deprest J, Marcus M, Vandenberghe K, Vertommen JD, Lerut T et al. Carbon dioxide pneumoamnios causes acidosis in fetal lamb. *Fetal Diagn Ther* 1994; 9(2):105-109.
- (154) Till H, Yeung CK, Bower W, Shi Y, Tian Q, Chu W et al. Fetoscopy under gas amniodistension: pressure-dependent influence of helium vs nitrous oxide on fetal goats. *J Pediatr Surg* 2007; 42(7):1255-1258.

- (155) Kohl T, Tchatcheva K, Merz W, Wartenberg HC, Heep A, Muller A et al. Percutaneous fetoscopic patch closure of human spina bifida aperta: advances in fetal surgical techniques may obviate the need for early postnatal neurosurgical intervention. *Surg Endosc* 2009; 23(4):890-895.
- (156) Bilic G, Brubaker C, Messersmith PB, Mallik AS, Quinn TM, Haller C et al. Injectable candidate sealants for fetal membrane repair: bonding and toxicity in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(1):85-89.
- (157) Peiro JL, Carreras E, Guillen G, Arevalo S, Sanchez-Duran MA, Higuera T et al. Therapeutic indications of fetoscopy: a 5-year institutional experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19(2):229-236.
- (158) Fontecha CG, Peiro JL, Aguirre M, Soldado F, Anor S, Fresno L et al. Inert patch with bioadhesive for gentle fetal surgery of myelomeningocele in a sheep model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146(2):174-179.
- (159) Eggink AJ, Roelofs LA, Feitz WF, Wijnen RM, Mullaart RA, Grotenhuis JA et al. In utero repair of an experimental neural tube defect in a chronic sheep model using biomatrices. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(5):335-340.
- (160) von Koch CS, Compagnone N, Hirose S, Yoder S, Harrison MR, Farmer DL. Myelomeningocele: characterization of a surgically induced sheep model and its central nervous system similarities and differences to the human disease. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(4):1456-1462.
- (161) Kohl T, Hartlage MG, Kiehlitz D, Westphal M, Buller T, Achenbach S et al. Percutaneous fetoscopic patch coverage of experimental lumbosacral full-thickness skin lesions in sheep. *Surg Endosc* 2003; 17(8):1218-1223.
- (162) Eggink AJ, Roelofs LA, Feitz WF, Wijnen RM, Mullaart RA, Grotenhuis JA et al. In utero repair of an experimental neural tube defect in a chronic sheep model using biomatrices. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(5):335-340.
- (163) Fontecha CG, Peiro JL, Aguirre M, Soldado F, Paz P, Oria M et al. The effect of prenatal treatment with steroids and preterm delivery in a model of myelomeningocele on the rabbit foetus. *Pediatr Surg Int* 2007; 23(5):425-429.
- (164) Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NA, Hutchins GM, Freeman JM. Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. *Neurosurgery* 1993; 32(6):1005-1010.
- (165) Eggink AJ, Roelofs LA, Feitz WF, Wijnen RM, Mullaart RA, Grotenhuis JA et al. In utero repair of an experimental neural tube defect in a chronic sheep model using biomatrices. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(5):335-340.
- (166) Bouchard S, Davey MG, Rintoul NE, Walsh DS, Rorke LB, Adzick NS. Correction of hindbrain herniation and anatomy of the vermis after in utero repair of myelomeningocele in sheep. *J Pediatr Surg* 2003; 38(3):451-458.

- (167) Tulipan N, Hernanz-Schulman M, Lowe LH, Bruner JP. Intrauterine myelomeningocele repair reverses preexisting hindbrain herniation. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31(3):137-142.
- (168) Tulipan N, Hernanz-Schulman M, Bruner JP. Reduced hindbrain herniation after intrauterine myelomeningocele repair: A report of four cases. *Pediatr Neurosurg* 1998; 29(5):274-278.
- (169) Fontecha CG, Peiro JL, Aguirre M, Soldado F, Anor S, Fresno L et al. Inert patch with bioadhesive for gentle fetal surgery of myelomeningocele in a sheep model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146(2):174-179.

