Actualización del diagnóstico prenatal y cirugía fetal del mielomeningocele

Update on prenatal diagnosis and fetal surgery for myelomeningocele

Dr. César Meller^a, Dra. Delfina Covini^b, Dr. Horacio Aiello^a, Dr. Gustavo Izbizky^a, Dr. Santiago Portillo Medina^c y Dr. Lucas Otaño^a

RESUMEN

A partir del estudio seminal Management of Myelomeningocele Study en el año 2011, el cual demostró que la reparación prenatal del defecto del mielomeningocele antes de la semana 26 mejoraba los resultados neurológicos, la cirugía fetal fue incorporada dentro de las opciones de estándar de cuidado. Así, el diagnóstico prenatal del mielomeningocele dentro de la ventana terapéutica se convirtió en un objetivo obligatorio y, por ello, se intensificó la investigación de estrategias de tamizaje, sobre todo, en el primer trimestre. Además, se desarrollaron distintas técnicas de cirugía fetal para mejorar los resultados neurológicos y disminuir los riesgos maternos. El objetivo de la siguiente revisión es actualizar los avances en tamizaje y diagnóstico prenatal en el primer y segundo trimestre, y en cirugía fetal abierta y fetoscópica del mielomeningocele.

Palabras clave: mielomeningocele, terapias fetales, espina bífida, fetoscopía, atención prenatal.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e215 Texto completo en inglés: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e215

Cómo citar: Meller C, Covini D, Aiello H, Izbizky G, et al. Actualización del diagnóstico prenatal y cirugía fetal del mielomeningocele. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e215-e228.

 a. Servicio de Obstetricia.

- b. Servicio de Diagnóstico por Imágenes.
- c. Servicio de Neurocirugía Infantil.Hospital Italiano de

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. César H. Meller: cesar.meller@ hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-9-2020 Aceptado: 12-11-2020

INTRODUCCIÓN

Hasta el año 2011, las estrategias de tamizaje y diagnóstico prenatal de mielomeningocele tenían como objetivo el asesoramiento adecuado a los padres en función del pronóstico para brindarles las alternativas de manejo, sea seguimiento obstétrico adecuado y nacimiento en un centro con capacidad de cirugía neonatal o, dependiendo de la legislación local, la interrupción del embarazo. ^{1,2} A partir del estudio seminal *Management of Myelomeningocele Study (MOMS)*, ³ el cual demostró que la reparación

prenatal del defecto antes de la semana 26 mejoraba los resultados neurológicos, la cirugía fetal fue incorporada dentro de las opciones de estándar de cuidado para el manejo del mielomeningocele.^{2,4-7}

Esto impulsó la investigación en dos áreas fundamentales. Por un lado, el diagnóstico prenatal de mielomeningocele dentro de la ventana terapéutica se convirtió en un objetivo obligatorio y, por ello, se intensificó la investigación de estrategias de tamizaje, sobre todo, en el primer trimestre. Por otro lado, se comenzaron a evaluar distintas técnicas de cirugía fetal para mejorar los resultados neurológicos y disminuir los riesgos maternos. El objetivo de la siguiente revisión es actualizar los avances en tamizaje y diagnóstico prenatal y en cirugía fetal del mielomeningocele.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de espina bífida tiene, a nivel mundial, una marcada variación étnica y geográfica. ^{8,9} En la Argentina, desde la implementación de la ley de fortificación de harinas con ácido fólico, la prevalencia disminuyó, aproximadamente, un 60 %. En la actualidad, es de alrededor de 1 cada 2000 nacidos vivos. ¹⁰ La prevalencia durante el embarazo es mayor y disminuye hacia el término debido a la letalidad intrauterina de la patología, en especial, en los casos sindrómicos. ¹¹

La mayor parte de los mielomeningoceles son aislados. Existen algunas anomalías que se toman como parte del espectro de la enfermedad y, por ende, se sigue considerando un defecto aislado, como la ventriculomegalia, la malformación de Arnold-Chiari tipo II, la hipoplasia del cuerpo calloso y el pie equinovaro.^{2,10-12}

TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO PRENATAL DE MIELOMENINGOCELE

La detección prenatal de espina bífida ha aumentado en las últimas décadas y es incluso posible desde el primer trimestre. El registro europeo de anomalías congénitas (*European Surveillance of Congenital Anomalies*, EUROCAT) reportó, para el período 2012-2017, una sensibilidad prenatal cercana al 90 %, es decir que, aproximadamente, en un 10 % de los casos, las ecografías eran catalogadas como normales en forma errónea (falsos negativos). A su vez, en regiones con menores recursos, como América Latina, la detección prenatal es menor y en edades gestacionales más avanzadas. 8,14

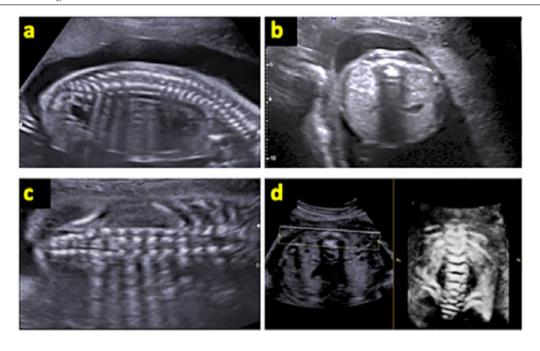
En la década de los setenta, se realizó el primer diagnóstico prenatal de espina bífida por ecografía¹⁵ y se introdujo la alfafetoproteína en sangre materna para el tamizaje durante el segundo trimestre.¹⁶ El análisis bioquímico casi ha dejado de utilizarse y, en la actualidad, el tamizaje y el diagnóstico suelen realizarse durante el segundo trimestre y, más recientemente, también durante la ecografía de las 11-14 semanas.¹⁷⁻¹⁹

1. Ecografía del segundo trimestre

1. a. Evaluación directa de la columna: se realiza dentro de la ecografía detallada de rutina, alrededor de la semana 18-24. La Sociedad Internacional de Ultrasonografía en Obstetricia y Ginecología (International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, ISUOG) sugiere evaluar la columna en cortes axiales, sagitales y coronales (Figura 1). 20,21 Los signos directos de espina bífida abierta incluyen la visualización del defecto óseo y la protrusión del saco (meningocele o mielomeningocele) (Figura 2). Evidenciarlos puede resultar técnicamente difícil, por ejemplo, en los fetos con el dorso posterior (columna alejada del transductor) o con la columna pegada a la placenta o al útero. Por esto, es fundamental conocer los signos indirectos de espina bífida, descritos en la década de los ochenta, verdaderos pilares del tamizaje de mielomeningocele.²²

1. b. Evaluación de signos intracraneales de espina bífida: existen signos indirectos a nivel craneano que funcionan como tamizaje y ayudan al diagnóstico de espina bífida. Estos son, durante el segundo trimestre, la disminución del diámetro biparietal (DBP) y de la circunferencia cefálica, el aplanamiento o concavidad de los huesos frontales ("signo del limón"), la ventriculomegalia, la obliteración de la cisterna magna y la visualización de anomalías

Figura 1. a) Sección sagital, b) sección axial, c) sección coronal y d) reconstrucción 3D de una columna vertebral normal a las 20 semanas de gestación



cerebelosas, que incluyen la ausencia de cerebelo en la fosa posterior, cerebelo pequeño o cerebelo con concavidad anterior ("signo de la banana") (Figura 3).23 En los fetos con mielomeningocele menores de 24 semanas, el "signo del limón" está casi invariablemente presente (en el 98 %), y el "signo de la banana" se visualiza en el 70-80 % de los casos, pero, en los fetos de mayor edad gestacional, el "signo del limón" es infrecuente, y, en la fosa posterior, el hallazgo más frecuente es la ausencia de cerebelo debido al descenso de este a través del foramen magno. 11,23,24 La disminución del tamaño cefálico, con un DBP o una circunferencia cefálica menor del percentil 5, también tiende a normalizarse hacia el tercer trimestre,11 en tanto que la ventriculomegalia (atrio > 10 mm) tiende a progresar a lo largo de la gestación, tanto en los fetos con manejo habitual como en aquellos en los que se realiza la cirugía prenatal.11,25

FIGURA 2. Signos directos de espina bífida abierta. a) Sección sagital y b) axial en la que se observa un defecto de la columna a través del cual se exterioriza el saco meníngeo (flechas). c) Corte coronal que muestra la separación de los procesos laterales de las vértebras lumbares

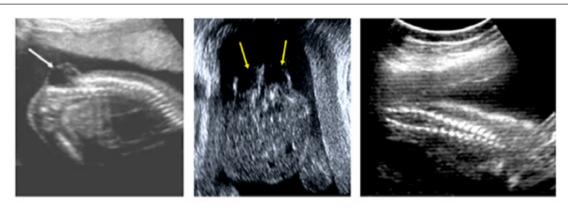
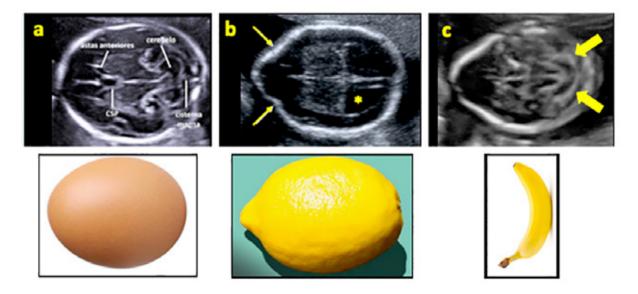


Figura 3. a) Corte transversal del polo cefálico en el que se visualiza la fosa posterior de un feto normal a las 21 semanas de gestación: nótese la forma ovoidea del cráneo, el complejo anterior formado por las astas anteriores de los ventrículos laterales y el cavum del septum pellucidum (CSP), y, en la fosa posterior, la apariencia del cerebelo en forma de mariposa y la presencia de la cisterna magna. b) Feto de 20 semanas con espina bífida abierta lumbosacra: se observa ventriculomegalia (*) y una concavidad del hueso frontal (flechas finas) que da al cráneo un formato particular (signo del limón). c) Imagen de la fosa posterior de un feto de 20 semanas con mielomeningocele: se observa una obliteración de la cisterna magna debido a una anomalía de la posición y forma del cerebelo, el cual muestra una convexidad posterior (flechas gruesas), denominada signo de la banana.



2. Ecografía del primer trimestre

- **2. a. Evaluación directa de la columna:** si bien el diagnóstico prenatal basado en la visualización directa del defecto es posible a las 11-14 semanas, es extremadamente difícil.²⁶ Por ello, se han descrito signos indirectos intracraneales.
- 2. b. Evaluación de signos intracraneales: en el mismo corte donde se mide la translucencia nucal (TN), es posible evaluar la normalidad de la fosa posterior (*Figura 4*). Nuestro grupo publicó recientemente una revisión de la literatura sobre la detección de espina bífida abierta en el primer trimestre, en la que se detallan los múltiples signos indirectos intracraneales descritos, tanto en cortes medio-sagitales como en cortes axiales. ²⁶ La evaluación de la fosa posterior puede detectar anomalías que consisten en la disminución o ausencia de la translucencia intracraneana (o cuarto ventrículo fetal), ^{17,27} de la cisterna

magna, ^{17,27,28} o en la alteración de la relación entre la distancia del tronco del encéfalo y la distancia del tronco del encéfalo-hueso occipital (*Figura 5*). Este espacio puede analizarse a través de mediciones o "a simple vista" mediante la visualización de 4 líneas ecogénicas que delimitan 3 espacios hipoecoicos. ^{26-27,29-31} Las anomalías en los cortes axiales incluyen la visualización del "signo del limón", ^{27,32} la disminución del DBP^{33,34} y su relación con el diámetro transverso abdominal, que, si es < 1, detecta, aproximadamente, el 70 % de los fetos con mielomeningocele para una tasa de falsos positivos del 5 %, ³⁵ o la visualización de apariencia "seca" del sistema ventricular, ^{19,36} o distintas medidas producto del desplazamiento posterior de las estructuras encefálicas. ^{37,38}

El desempeño de estos signos es variable entre estudios y entre observadores.²⁶ Sin embargo, utilizando el mismo corte medio-

FIGURA 4. a) Corte medio-sagital de un feto normal que muestra la translucecia nucal (TN), el diencéfalo (D) y el mesencéfalo (M). b) Se observan 4 líneas ecogénicas (en amarillo) que delimitan los 3 espacios hipoecoicos: tronco encefálico (TE), el cuarto ventrículo o translucencia intracraneana (TI) y la cisterna magna (CM)

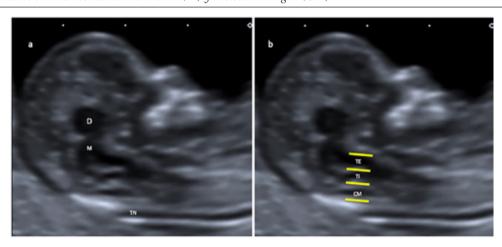
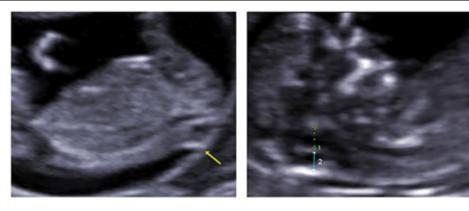


Figura 5. a) Visualización directa de una espina bífida abierta (flecha) en un feto de 12 semanas y b) fosa posterior que muestra solo 2 espacios hipoecoicos, en lugar de tres, el tronco del encéfalo (1) y el cuarto ventrículo/cisterna magna (2)



sagital que se realiza de rutina para la evaluación de la TN y evaluando "a simple vista" la fosa posterior, se podrían detectar la mayoría de los mielomeningoceles.24,26

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA PRENATAL DE UN MIELOMENINGOCELE

Ante la sospecha prenatal de un mielomeningocele, se debe, en primer lugar, completar la evaluación diagnóstica y, en segundo lugar, brindar asesoramiento con relación al pronóstico y a las alternativas de manejo, que incluyen cirugía posnatal, cirugía prenatal en casos seleccionados o, dependiendo de la legislación local, la terminación del embarazo.^{1,2} Al igual que para otras anomalías congénitas, es crucial determinar si se trata de un defecto aislado o asociado a algún otro defecto o forma parte de un síndrome genético, por lo cual se deben realizar estudios por imágenes detalladas y evaluación genética.

a. Evaluación genética: entre el 5 % y el 20 % de los mielomeningoceles presentan anomalías de cromosomas. La más frecuente es la trisomía 18.1,12,39,40

Todos los programas de cirugía fetal contemplan, dentro de los criterios de inclusión, al menos, un cariotipo estándar o una reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa (Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction; QF-PCR, por sus siglas en inglés) normal. Algunos centros exigen, además, un estudio de microarrays normal,2,41 técnica cuyo acceso en nuestro medio es limitado por su elevado costo y baja disponibilidad.

b. Estudios por imágenes: incluyen una ecografía morfológica detallada, un ecocardiograma fetal y, si está disponible o si es candidato a cirugía fetal, una resonancia magnética fetal (RMF).

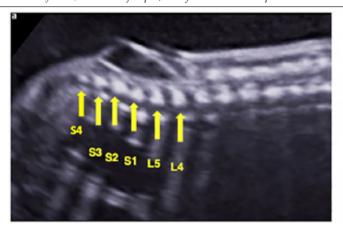
La ecografía detallada permitiría descartar malformaciones asociadas, la presencia de cifosis y determinar el nivel anatómico y funcional de la lesión. Cuanto más bajo es el defecto, mejor es el pronóstico (Tabla 1).42 El nivel anatómico está dado por el nivel más alto del defecto óseo y se establece mediante ecografía (Figura 6) y/o RMF. El nivel motor funcional se define,

Tabla 1. Determinación del nivel funcional motor de la lesión

Nivel	Función	Pronóstico de ambulación y tipo de ortesis requerida Deambulación interior con ortesis de rodilla-tobillo-pie y muletas		
L1-L2	Cadera: flexión y abducción (abducción no evaluable en forma prenatal)			
L3	Rodilla: extensión	Deambulación comunitaria con ortesis de tobillo-pie con/sin muletas		
L4 L5	Rodilla: flexión Tobillo/pie: flexión dorsal	Deambulación comunitaria con ortesis de tobillo-pie sin muletas		
S1	Tobillo/pie: flexión plantar	Deambulación comunitaria sin ortesis		

(Adaptado de E. Carreras et al.).42.

FIGURA 6. Determinación del nivel anatómico de la lesión en un feto de 22 semanas con una espina bífida abierta. Para determinar la altura de la lesión, se puede comenzar el recuento desde la región caudal (a), sabiendo que, en el segundo trimestre, la última vértebra osificada en el feto es S4, o (b) desde la última vértebra torácica, reconocible por la presencia de la última costilla (flecha). En este ejemplo, el defecto comienza aproximadamente en L4



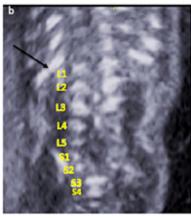


Figura 7. Cortes sagitales de resonancia magnética (RM) fetal que muestra la clasificación de Sutton y col. con la gradación de la herniación del tronco encefálico y cerebelo en relación con el foramen magno (línea amarilla). A. Grado 0: normal. B. Grado 1: cuarto ventrículo y cisterna magna visibles, sin descenso del cerebelo por foramen magno. Puede haber tentorio verticalmente orientado y pico del tectum. C. Grado 2: cisterna magna visible sin descenso del cerebelo por foramen magno. Cuarto ventrículo no visible. D.Grado 3: descenso del cerebelo por foramen magno y obliteración de los espacios de líquido cefalorraquídeo (LCR) de la fosa posterior. La cabeza de flecha marca el límite inferior de las amígdalas cerebelosas.

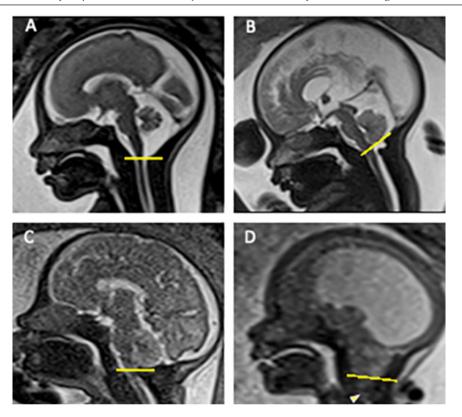
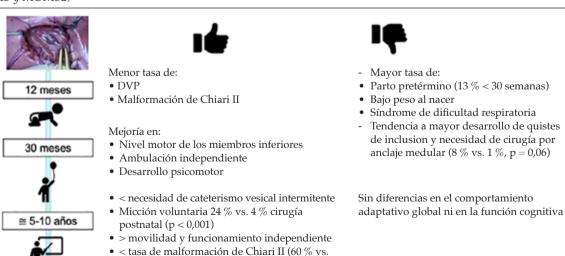


Figura 8. Pros y contras pediátricos de la cirugía fetal abierta de mielomeningocele comparada con la cirugía posnatal (MOMS y MOMS2)



MOMS: Management of Myelomeningocele Study. MOMS2: Follow-up of the Management of Myelomeningocele Study. DVP: Derivación ventriculoperitoneal.

87 %, p < 0,001), < tasa de DVP (49 % vs. 85 %, p < 0,001) y < revisión de la DVP (47 % vs.

(Datos extraídos de Adzick y col., ³ Joyeux y col., ⁶⁸ Brock y col., ⁴⁸ Mazzola y col., ⁶ tab y Houtrow y col.). ⁵⁰

70 %, p< 0,02)

principalmente, por ecografía, evaluando la motilidad de la cadera, la rodilla y el tobillo/ pie, similar a un examen neurológico posnatal (Tabla 1).42

Otro aspecto evaluable por ecografía y RMF es la presencia y magnitud de ventriculomegalia. Cuando es grave (≥ 15 mm), es un factor predictor de hidrocefalia y de necesidad de derivación ventriculoperitoneal (DVP), aun en los fetos operados intraútero.25

La RMF permite detectar otras anomalías intracraneales asociadas, así como también evaluar y cuantificar la magnitud de la herniación del tronco y cerebelo a través del foramen magno (clasificación de Sutton) (Figura 7).43 Finalmente, se debe medir la longitud del cuello del útero como tamizaje de riesgo de parto pretérmino (< 20 mm es criterio de exclusión para cirugía fetal).

CIRUGÍA POSNATAL O CIRUGÍA FETAL

Se ha demostrado que el daño intraútero del sistema nervioso es progresivo.44 La "teoría de los 2 golpes" sugiere que hay una primera lesión, el defecto anatómico en sí, y luego una segunda, dada por la continua exposición del tejido nervioso al líquido amniótico. 45-47 Por ello, con la hipótesis de que el cierre precoz del defecto podría asociarse a mejores resultados posnatales al disminuir la exposición del tejido neural al líquido amniótico durante un período prolongado, se introdujo el concepto de la corrección prenatal.3,44,46

En el año 2011, se publicó el MOMS, el cual comparó los resultados de la cirugía prenatal abierta con la posnatal.³ El estudio fue interrumpido precozmente debido a los claros beneficios en la rama de la cirugía prenatal, que mostró, en el seguimiento a 12 meses, una reducción de la necesidad de colocación de DVP (el 40 % en el grupo de cirugía prenatal vs. el 82 % en el grupo posnatal; riesgo relativo -RR- = 0.48; intervalo de confianza -IC- del 97,7 %: 0,36-0,64; p < 0,001) y, en el seguimiento a 30 meses, una mejoría en el resultado compuesto de desarrollo mental y función motora.3 Además, duplicó la capacidad de deambulación independiente (el 42 % vs. el 21 %, p < 0.01) y aumentó la proporción de reversión completa de Chiari II (el 36 % vs. el 4 %, p < 0,001). Por ello, y en función de diferentes series posteriores con seguimiento hasta la edad escolar, 48-50 distintas sociedades coinciden en que la cirugía fetal abierta de mielomeningocele debe ser ofrecida dentro de las opciones de manejo (Figura 8).^{2,4-7}

Tanto en el MOMS como en series posteriores, se registró morbilidad materna significativa, como adelgazamiento/dehiscencia o ruptura uterina (el 35 % en el MOMS), 47 no solo en el embarazo índice, sino también en los subsiguientes. Un registro prospectivo internacional mostró que el riesgo de ruptura uterina en embarazos posteriores a una cirugía abierta de mielomeningocele fue del 9,6 % (5/52), con una mediana de edad gestacional de 28 (26,0-31,5) semanas y con 2 muertes fetales dentro de los 5 casos de ruptura uterina.^{51,52} Con el objetivo de reducir dichos riesgos maternos, diferentes grupos introdujeron variantes a la cirugía original, con histerotomías de menor tamaño53,54 y estrategias de cirugía fetoscópica del mielomeningocele.55

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión del Management of Myelomeningocele Study (Adzick y col.)3

Inclusión	Exclusión		
Embarazo único	Anomalía fetal no relacionada con el mielomeningocele		
Edad materna ≥ 18 años	Cifosis > 30 grados		
Tipo de lesión: mielomeningocele o mielosquisis	Riesgo incrementado de parto pretérmino espontáneo (historia de parto pretérmino, longitud cervical acortada < 20 mm, cerclaje) o iatrogénico (por ej., HTA mal controlada, diabetes pregestacional insulinodependiente)		
19-25 ⁺⁶ semanas	Anomalías placentarias (placenta previa, sospecha de trastorno adherencial) o anomalías uterinas (por ejemplo, útero bicorne)		
Nivel de la lesión: T1-S1	Índice de masa corporal > 35		
Cariotipo normal	Aloinmunización materna		
Malformación de Chiari II presente	Madre con test de VIH, hepatitis B o C positivo		
Poder permanecer cerca del centro tratante	Antecedente de histerotomía en el segmento Limitaciones psicosociales		

CIRUGÍA FETAL DEL MIELOMENINGOCELE

a. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión clásicos se describen en la *Tabla* 2. Estos han ido sufriendo algunas modificaciones luego de la publicación del *MOMS*, como el incremento del límite superior de edad gestacional (27-28 semanas) o del índice de masa corporal (> 35 en el *MOMS* y luego aumentado a 40), entre otros. ^{41,56} Series recientes describen que el 40-60 % de los casos con diagnóstico prenatal de espina bífida serían candidatos a cirugía fetal. ^{57,58}

b. Aspectos técnicos de la cirugía fetal abierta

La técnica quirúrgica descrita en el *MOMS* es una cirugía a cielo abierto que consiste en una laparotomía, exteriorización del útero, histerotomía amplia, de 6-8 cm, que expone el dorso fetal para el cierre del defecto y posterior histerorrafia (*Figura 9*).^{3,56} La técnica de cierre del defecto es similar a la utilizada en la etapa posnatal: identificación y separación de la placoda neural del epitelio que la rodea, cierre de la duramadre, cierre del plano miofacial y cierre de la piel.⁵⁹

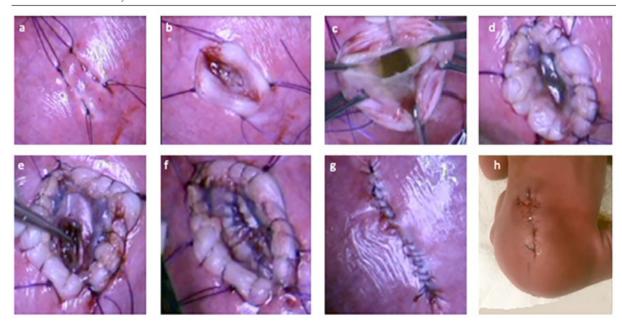
Luego del MOMS, distintos grupos

propusieron modificaciones a la estrategia quirúrgica. Para disminuir las complicaciones de la histerotomía, hay centros que realizan el cierre en tres capas en lugar de dos.⁶⁰ Se introdujo el concepto de "minihisterotomías", que medían alrededor de 3 cm o menos,^{53,54} y se fueron probando alternativas en el instrumental utilizado, como la incorporación de distintos tipos de retractores,⁵³ que incluyeron un retractor plástico (Alexis).⁶¹ Otra modificación está dada por el uso de atosiban como tocolítico, no disponible en Estados Unidos, pero adoptado por varios centros, ya que demostró ser un mejor relajante uterino que el sulfato de magnesio y con mejor perfil de seguridad.⁶²⁻⁶⁴

c. Aspectos técnicos de la cirugía fetoscópica

El abordaje fetoscópico puede ser percutáneo⁶⁵⁻⁶⁷ o a través de una laparotomía con exposición del útero, ^{5,47,55,68} en la que se utilizan dos, ⁶⁹ tres (*Figura 10*) o cuatro puertos. ⁶⁷ Dada la heterogeneidad de las técnicas fetoscópicas y la ausencia de un estudio aleatorizado, como el *MOMS*, la reparación fetoscópica continúa en estudio. Con el objetivo de evaluar el desempeño de las distintas técnicas fetoscópicas, se creó un consorcio internacional (*International Fetoscopic*

Figura 9. Cirugía fetal de mielomeningocele a cielo abierto. a) Se colocan 4 suturas de tracción de monofilamento, 2 a cada lado, a través de todo el espesor de la pared uterina. b-d) Se realiza la histerotomía hasta abrir las membranas, que se fijan con un surget. e-f) Con analgesia y parálisis fetal previa, se expone el defecto fetal y se realiza su cierre a cargo del neurocirujano infantil. g) Finalmente, se restituye solución de Ringer lactato con vancomicina para reemplazar el líquido amniótico perdido y se realiza la histerorrafia en 2 planos. h) Recién nacido en la sala de recepción, desde donde fue trasladado con su madre a la sala de internación conjunta



Myelomeningocele Repair Consortium), del cual, en la Argentina, el Hospital Universitario Austral y el Hospital Italiano de Buenos Aires son miembros.

ALGUNAS PREGUNTAS FRECUENTES EN RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO PERINATAL DE LA CIRUGÍA PRENATAL **DE MIELOMENINGOCELE**

a. ¿Es mejor la cirugía fetal abierta o la fetoscópica?

La técnica avalada por un estudio clínico aleatorizado es la abierta, en tanto que la estrategia fetoscópica continúa en evaluación, motivo por el cual aún no se puede responder esta pregunta.⁴⁷ Hay alrededor de 50 centros en el mundo que ofrecen cirugía fetal de mielomeningocele. Su distribución, la vía de abordaje que utilizan y los resultados pueden verse en un mapa interactivo de la Sociedad Internacional de Diagnóstico Prenatal (ISPD) (https://ispdhome.org/ISPD/ SIGs/Fetal_Therapy_Map.aspx) (Figura 11). En la Argentina, se registran 2 centros, el Hospital Universitario Austral y el Hospital Italiano de Buenos Aires. 64,70 Además, fuera de este registro, se realiza también en el Centro de Educación

Figura 11. Mapa de los centros que ofrecen cirugía prenatal de mielomeningocele en el mundo (versión interactiva en https://ispdhome.org/ISPD/SIGs/Fetal_Therapy_Map.aspx)



Figura 10. Cirugía fetoscópica de mielomeningocele (placenta posterior). Luego de exteriorizar el útero, con el feto en la posición deseada, se colocan 4 puntos de fijación de membranas, a través de los cuales se introduce el primer puerto de trabajo bajo guía ecográfica (a). Luego se extrae líquido amniótico y se introduce CO, humidificado y caliente. b) El segundo y tercer puerto se colocan bajo guía fetoscópica. c) Se realiza la irrigación de las membranas cada 15 minutos. d) Tiempo neuroquirúrgico. e) Defecto fetal suturado. f) Recién nacido en la sala de recepción



Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), lugar donde, además, se llevó a cabo la primera cirugía fetal de mielomeningocele de la Argentina, en 2001, con la colaboración del Dr. Michael Harrison de la Universidad de San Francisco, California.

La cirugía fetoscópica impresionaría ser una estrategia más adecuada desde el punto de vista materno si demostrara resultados de neuroprotección similares (o mejores) que la vía abierta. El abordaje fetoscópico percutáneo es el menos invasivo, pero presenta múltiples desafíos técnicos, con una tasa de ruptura prematura de membranas (RPM) muy elevada (del 30-55 % en < 30 semanas) y una tasa de parto pretérmino elevada, con una edad gestacional al nacer de 32-33 semanas (*Tabla 3*).⁴⁷ La vía fetoscópica con exteriorización del útero, en cambio, presenta tasas de RPM similares a la

Tabla 3. Características y resultados de las distintas técnicas de cirugía fetal de mielomeningocele. Las cifras brindadas son aproximadas y están basadas en los trabajos publicados de los centros con más experiencia y por reportes de congresos, cursos o simposios (adaptado de Danzer y col.⁴⁷ y Joyeux y col.).⁷⁶

	Cirugía posnatal	Cirugía fetal abierta			Cirugía fetal fetoscópica		
Parámetro	MOMS rama posnatal³	MOMS rama fetal³	Histerotomía estándar ^{3,47,57,74,75,77-82}	Minihiste- rotomía ^{53,61}	Asistido con laparotomía ^{55,69,85}	Percutáneo ^{55,65-67,83,84}	
Histerotomía	-	6-8 cm		2,5-4 cm	2-3 puertos	3-4 puertos	
Ingreso al útero	-	Incisión con bisturí			Técnica de Seldinger, catéter 6 fr-12 fr		
En planos sobre placoda 2-3					1-3	1-2	
Vía de nacimiento		Cesárea	Cesárea electiva			Parto vaginal permitido	
Resultados quirúrgico	s						
Muertes maternas	0	0	0	0	0	0	
Muerte perinatal	~ 2 % de muertes neonatales	≈ 0-2 % de muerte intrauterina			≈ 2 % de muerte intrauterina	≈ 2-5 % de muerte intrauterina	
RPM < 30 semanas	No reportado	No reportado	≈ 10 %	≈ 2 %	≈ 10 %	30-55 %	
EG al nacer	37 semanas	34-35 semanas			38 semanas	32-33 semanas	
< 37 semanas	15 %	70-80 %		50-80 %	30-90 %	90 %	
< 30 semanas	0 %	12-13 %		0-5 %	2-25 %	10-20 %	
Útero adelgazado o deshicente	0 %		30-40 %	5 %	0 %	0 %	
Resultados de neuropi	rotección						
Necesidad de tratamier posnatal de la lesión	nto 6 %	13 %	3-7 %	9 %	* 6-36 %	~ 25 %	
Mejor función motora neonatal	No reportado	No reportado	≈ 55 %	≈ 35 %	70-80 %	55-100 %	
Reversión completa Chiari II a los 12 meses	4 %	36 % ≈ 70 %		70 %	40-45 %	* 55-95 %	
DVP a los 12 meses	82 %	44 %	≈ 40 %	≈ 40 %	≈ 40 %	30-60 %	
^ Deambulación con/sin ayuda	57 %	71 %	≈ 70 %	No reportado	90 %	70 %	

DVP: derivación ventriculoperitoneal; *MOMS: Management of Myelomeningocele Study*; RPM: ruptura prematura de membranas; EG: edad gestacional.

Hay grupos que están trabajando con histerotomías de 1,5 cm (comunicación en simposio y manuscrito aceptado para publicación, Rogelio Cruz Martínez, 2020).

^{*} El grupo con más experiencia en cirugía fetal asistida por laparotomía (Texas Children Hospital) comenzó realizando el cierre en un plano y luego modificó la técnica y cerró en 3 planos, lo que disminuyó la necesidad de revisión posnatal del lecho quirúrgico y aumentó la tasa de reversión del Chiari a los 12 meses (información presentada en el curso "Simulation Training of Fetoscopic Repair of Meningomyelocele", 14th-15th December 2019, Texas Children's Hospital, Texas, USA).

[^] Deambulación a los 24-30 meses en forma independiente o con ortesis y/o muletas versus no deambulación.

vía abierta (~ 10 % en < 30 semanas), resultados neurológicos aparentemente similares, con una edad gestacional al nacer mayor que la vía abierta.⁴⁷ La desventaja es que se asocia a mayor necesidad de tratamiento neonatal por una mayor tasa de dehiscencia o pérdida de líquido cefalorraquídeo a través de la herida, 47 aunque pareciera que el cierre en 3 planos en lugar de uno disminuiría esta complicación (Tabla 3).

b. ¿Se puede disminuir el riesgo de ruptura prematura de membranas?

La RPM es el "talón de Aquiles" de la cirugía fetal. En la cirugía de mielomeningocele, es posible disminuir el riesgo de RPM considerando algunos factores:

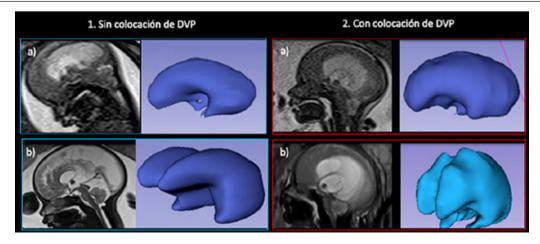
- La edad gestacional al momento de la cirugía: el riesgo parece disminuir a mayor edad gestacional del procedimiento. Soni y col.,71 encontraron una tasa de RPM en la cirugía fetal abierta significativamente mayor si la cirugía se realizaba a las 20-21 semanas en comparación con las realizadas luego de las 25 semanas.
- La prevención de separación corioamniótica: es uno de los principales factores de riesgo para parto pretérmino.^{72,73} Corroenne y col.,⁷³ analizaron 91 cirugías fetales, 52 fetoscópicas y 39 abiertas, y encontraron el 34 % de separación corioamniótica, sin diferencias entre las vías de abordaje. Las pacientes con

separación corioamniótica presentaron mayor riesgo de RPM (el 48 % vs. el 12 %, p < 0,01) v de parto pretérmino (el 68 % vs. el 38 %, p < 0.01), con una diferencia significativa entre aquellas en las que se evidenciaba la separación corioamniótica antes de las 30 semanas (el 90 % de parto pretérmino) vs. las tardías, a partir de las 30 semanas (el 36 %).73 En las cirugías fetoscópicas, se cree que podrían influir aspectos como la deshidratación de las membranas por efecto del dióxido de carbono (CO₂), para lo cual, actualmente, se utiliza CO₂ humidificado y se realiza la hidratación de las membranas cada 15 minutos (Figura 10), o la separación de las membranas durante la introducción de los puertos, por lo cual se propuso realizar 4 puntos de fijación de las membranas al miometrio por cada puerto en lugar de 2 (Figura 10).73

c. ¿Cuáles son los factores pronósticos de necesidad de DVP en los fetos en los que se realiza cirugía prenatal?

Se describen numerosos factores predictores de necesidad de DVP dentro del primer año de vida.²⁵ Entre los más significativos, se encuentran la ventriculomegalia grave preoperatoria (> 15 mm), la persistencia del Chiari II en la RMF a las 6 semanas posoperatorias y un incremento mayor al esperado del volumen de los ventrículos luego de la cirugía (Figura 12).25

FIGURA 12. RM y reconstrucción ventricular volumétrica 3D en fetos con corrección intrauterina de mielomeningocele que no requirieron y sí requirieron DVP. El caso 1 presentaba, antes de la cirugía, ventriculomegalia leve (12 mm), con malformación de Chiari tipo II, grado 3 (a). b) 6 semanas poscirugía. Se evidencia la resolución del Chiari y crecimiento ventricular de 3 ml/semana. En este caso, no fue necesaria la colocación de DVP. El caso 2, en cambio, presentaba, antes de la cirugía, ventriculomegalia grave (17 mm), con malformación de Chiari tipo II, grado 3 (a). 6 semanas poscirugía (b), se evidenció la persistencia de la obliteración de los espacios de LCR de la fosa posterior y crecimiento ventricular de 15 ml/ semana. En este caso, se colocó DVP. DVP: derivación ventriculoperitoneal.



d. ¿La ventriculomegalia grave es contraindicación para la cirugía fetal?

No. Si bien los fetos que se operan con ventriculomegalias > 15 mm no muestran disminución de la necesidad de DVP, se mantendría el efecto beneficioso sobre la función motora. 25,47,74,75

CONCLUSIONES

La presencia de signos indirectos de mielomeningocele como método de tamizaje ha permitido, en los últimos años, incrementar la detección prenatal realizando el diagnóstico a edades gestacionales más precoces. El manejo óptimo de los pacientes con mielomeningocele incluye el diagnóstico prenatal oportuno, un seguimiento pre- y posnatal adecuado, y, en casos seleccionados, la opción de cirugía fetal.

Si bien la cirugía fetal abierta convencional demostró beneficios, se asocia a riesgos maternos que deben ser considerados. La cirugía fetoscópica presenta menores riesgos maternos y no contraindica el parto vaginal, pero las técnicas utilizadas son variables y sus resultados heterogéneos y aún en evaluación. Probablemente, en los próximos años, se irán definiendo las estrategias más adecuadas que combinen los mayores beneficios fetales con los menores riesgos maternos.

Agradecimientos

A Alejandro Figar-Gutiérrez, Alejo Adrover, Daniel Deluca Bisurgi y Gustavo García Fornari (Servicio de Anestesiología), Micaela Iglesias y Maximiliano Arias (Servicio de Obstetricia), Carina Maineri (Servicio de Neurocirugía Infantil), Mariano Uzal (Servicio de Ginecología), Cristina Cortines (Servicio de Pediatría y Clínica de Mielomeningocele), Facundo Nahuel Díaz y Marcelo Pietrani (Servicio de Diagnóstico por Imágenes), Carolina Giudice, Silvia Fernández Jonusas y Gonzalo Mariani (Servicio de Neonatología) por su contribución al desarrollo y funcionamiento del *Programa de Cirugía Fetal de Mielomeningocele del Hospital Italiano de Buenos Aires*.

REFERENCIAS

- Wilson RD; SOGC Genetics Committee; Special Contributor. Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. J Obstet Gynaecol Can. 2014; 36(10):927-39.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 187: Neural Tube Defects. Obstet Gynecol. 2017; 130(6):e279-90.
- 3. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, et al. A

- randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011; 364(11):993-1004.
- Bauer DF, Beier AD, Nikas DC, Assassi N, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on the Management of Patients With Myelomening ocele: Whether Prenatal or Postnatal Closure Affects Future Ambulatory Status. *Neurosurgery*. 2019; 85(3):E409-11.
- Kabagambe SK, Jensen GW, Chen YJ, Vanover MA, et al. Fetal Surgery for Myelomeningocele: A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes in Fetoscopic versus Open Repair. Fetal Diagn Ther. 2018; 43(3):161-74.
- Mazzola CA, Assassi N, Baird LC, Bauer D, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for Pediatric Myelomeningocele: Executive Summary. Neurosurgery. 2019; 85(3):299-301.
- Tamber MS, Flannery AM, McClung-Smith C, Assassi N, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on the Incidence of Shunt-Dependent Hydrocephalus in Infants With Myelomeningocele After Prenatal Versus Postnatal Repair. Neurosurgery. 2019; 85(3):E405-8.
- Sargiotto C, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, et al. Descriptive study on neural tube defects in Argentina. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2015; 103(6):509-16.
- Campaña H, Pawluk MS, López Camelo JS; Grupo de Estudio del ECLAMC. Prevalencia al nacimiento de 27 anomalías congénitas seleccionadas, en 7 regiones geográficas de la Argentina. Arch Argent Pediatr. 2010; 108(5):409-17.
- RENAC. Reporte Anual 2018: Análisis epidemiológicos obre las anomalías congénitas en recién nacidos, registradas durante 2017 en la República Argentina. [Acceso: 24 de agosto de 2020]. Disponible en: http://www.anlis.gov. ar/cenagem/wp-content/uploads/2018/12/1-REPORTE-RENAC-2018-formato-web.pdf.
- Bianchi D, Crombleholme TM, D'Alton ME, Malone FD. Myelomeningocele. In: Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient. 2nd ed. Hong Kong: McGraw-Hill Education; 2010.Págs.151-65.
- 12. Timbolschi D, Schaefer E, Monga B, Fattori D, et al. Neural tube defects: the experience of the registry of congenital malformations of Alsace, France, 1995-2009. *Fetal Diagn Ther*. 2015; 37(1):6-17.
- 13. EUROCAT. European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies. Prenatal detection rates charts and tables. [Acceso: 20 de julio de 2020]. Disponible en: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis_en.
- Campaña H, Ermini M, Aiello HA, Krupitzki H, et al. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. *J Ultrasound Med.* 2010; 29(2):203-12.
- Campbell S, Pryse-Davies J, Coltart TM, Seller MJ, et al. Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. *Lancet*. 1975; 1(7915):1065-8.
- Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, et al. Maternal serumalpha-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):1323-32.
- 17. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, et al. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34(3):249-52.
- Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies:

- a systematic review. Obstet Gynecol. 2013; 122(6):1160-17.
- 19. Van Mieghem T, Hindryckx A, Van Calsteren K. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? Curr Opin Obstet Gynecol. 2015; 27(2):143-50.
- 20. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, et al. Practice guidelines for performance of the routine midtrimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 37(1):116-26.
- 21. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 29(1):109-
- 22. Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. Lancet. 1986; 2(8498):72-4.
- 23. Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162(2):322-7.
- 24. Sepulveda W, Wong AE, Sepulveda F, Alcalde JL, et al. Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery. Childs Nerv Syst. 2017; 33(7):1083-99.
- 25. Zarutskie A, Guimaraes C, Yepez M, Torres P, et al. Prenatal brain imaging for predicting need for postnatal hydrocephalus treatment in fetuses that had neural tube defect repair in utero. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019; 53(3):324-34.
- 26. Meller C, Aiello H, Otaño L. Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature. Childs Nerv Syst. 2017; 33(7):1101-6.
- 27. Engels AC, Joyeux L, Brantner C, De Keersmaecker B, et al. Sonographic detection of central nervous system defects in the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn. 2016; 36(3):266-73.
- 28. Garcia-Posada R, Eixarch E, Sanz M, Puerto B, et al. Cisterna magna width at 11-13 weeks in the detection of posterior fossa anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 41(5):515-
- 29. Iuculano A, Zoppi MA, Piras A, Arras M, et al. Brain stem/ brain stem occipital bone ratio and the four-line view in nuchal translucency images of fetuses with open spina bifida. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;1-4.
- 30. Kappou D, Papastefanou I, Pilalis A, Kavalakis I, et al. Towards detecting open spina bifida in the first trimester: the examination of the posterior brain. Fetal Diagn Ther. 2015; 37(4):294-300.
- 31. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, et al. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011; 31(1):103-6.
- 32. Sebire NJ, Noble PL, Thorpe-Beeston JG, Snijders RJ, et al. Presence of the 'lemon' sign in fetuses with spina bifida at the 10-14-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997; 10(6):403-5.
- 33. Karl K, Benoit B, Entezami M, Heling KS, et al. Small biparietal diameter in fetuses with spina bifida on 11-13week and mid-gestation ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 40(2):140-4.
- 34. Bernard JP, Cuckle HS, Stirnemann JJ, Salomon LJ, et al. Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207(4):306.e1-5.
- 35. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, et al. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio≤1: potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 45(3):267-72.

- 36. Loureiro T, Ushakov F, Montenegro N, Gielchinsky Y, et al. Cerebral ventricular system in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 39(6):620-4.
- 37. Finn M, Sutton D, Atkinson S, Ransome K, et al. The aqueduct of Sylvius: a sonographic landmark for neural tube defects in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 38(6):640-5.
- 38. Buisson O, De Keersmaecker B, Senat MV, Bernard JP, et al. Sonographic diagnosis of spina bifida at 12 weeks: heading towards indirect signs. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19(3):290-2.
- 39. Shaer CM, Chescheir N, Schulkin J. Myelomeningocele: a review of the epidemiology, genetics, risk factors for conception, prenatal diagnosis, and prognosis for affected individuals. Obstet Gynecol Surv. 2007; 62(7):471-9.
- 40. Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, Zachary J, et al. Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies. Obstet Gynecol. 2014; 124(1):83-90.
- 41. Moise KJ Jr, Moldenhauer JS, Bennett KA, Goodnight W, et al. Current Selection Criteria and Perioperative Therapy Used for Fetal Myelomeningocele Surgery. Obstet Gynecol. 2016; 127(3):593-7.
- 42. Carreras E, Maroto A, Illescas T, Meléndez M, et al. Prenatal ultrasound evaluation of segmental level of neurological lesion in fetuses with myelomeningocele: development of a new technique. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016; 47(2):162-
- 43. Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, Johnson MP, et al. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. JAMA. 1999; 282(19):1826-
- 44. Corroenne R, Yepez M, Pyarali M, Fox k, et al. Longitudinal evaluation of motor function in patients who underwent a prenatal or postnatal neural tube defect repair. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;10.1002/uog.22165. [En prensa].
- 45. 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):987-92.
- 46. Blumenfeld YJ, Belfort MA. Updates in fetal spina bifida repair. Curr Opin Obstet Gynecol. 2018; 30(2):123-9.
- 47. Danzer E, Joyeux L, Flake AW, Deprest J. Fetal surgical intervention for myelomeningocele: lessons learned, outcomes, and future implications. Dev Med Child Neurol. 2020; 62(4):417-25.
- 48. Brock JW 3rd, Thomas JC, Baskin LS, Zderic S, et al. Effect of Prenatal Repair of Myelomeningocele on Urological Outcomes at School Age. J Urol. 2019; 202(4):812-8.
- 49. Inversetti A, Van der Veeken L, Thompson D, Jansen K, et al. Neurodevelopmental outcome of children with spina bifida aperta repaired prenatally vs postnatally: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019; 53(3):293-301.
- 50. Houtrow AJ, Thom EA, Fletcher JM, Burrows P, et al. Prenatal Repair of Myelomeningocele and School-age Functional Outcomes. Pediatrics. 2020; 145(2):e20191544.
- 51. Goodnight WH, Bahtiyar O, Bennett KA, Emery S, et al. Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele. Am J Obstet Gynecol. 2019; 220(5):494.e1-7.
- 52. Chmait RH, Kontopoulos EV, Quintero RA. Uterine legacy of open maternal-fetal surgery: preterm uterine rupture. Am J Obstet Gynecol. 2019; 221(5):535.
- 53. Botelho RD, Imada V, Da Costa KJR, Watanabe LC, et al. Fetal Myelomeningocele Repair through a Mini-Hysterotomy.

- Fetal Diagn Ther. 2017; 42(1):28-34.
- Peralta CFA, Botelho RD, Romano ER, Imada V, et al. Fetal open spinal dysraphism repair through a mini-hysterotomy: Influence of gestational age at surgery on the perinatal outcomes and postnatal shunt rates. *Prenat Diagn*. 2020; 40(6):689-97.
- 55. Sanz Cortes M, Lapa DA, Acacio GL, Belfort M, et al. Proceedings of the First Annual Meeting of the International Fetoscopic Myelomeningocele Repair Consortium. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(6):855-63.
- Moldenhauer JS, Flake AW. Open fetal surgery for neural tube defects. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;58:121-32
- 57. AlRefai A, Drake J, Kulkarni AV, Connor K, et al. Fetal myelomeningocele surgery: Only treating the tip of the iceberg. *Prenat Diagn*. 2019; 39(1):10-5.
- Pan ET, Pallapati J, Krueger A, Yepez M, et al. Evaluation and Disposition of Fetal Myelomeningocele Repair Candidates: A Large Referral Center Experience. Fetal Diagn Ther. 2020; 47(2):115-22.
- Gupta N. Surgical techniques for open fetal repair of myelomeningocele. Childs Nerv Syst. 2017; 33(7):1143-8.
- Zaretsky MV, Liechty KW, Galan HL, Behrendt N et al. Modified Hysterotomy Closure Technique for Open Fetal Surgery. Fetal Diagn Ther. 2018; 44(2):105-11.
- 61. Corral E, Sepulveda W, Ravera F, Muller J, et al. Use of plastic wound retractor at hysterotomy site in prenatal repair of myelomeningocele: a new technique. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(17):3010-5.
- Ochsenbein-Kölble N, Krähenmann F, Hüsler M, Meuli M, et al. Tocolysis for in utero Surgery: Atosiban Performs Distinctly Better than Magnesium Sulfate. Fetal Diagn Ther. 2018; 44(1):59-64.
- 63. Vercauteren M, Palit S, Soetens F, Jacquemyn Y, et al. Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53(6):701-9.
- Figar Gutiérrez A, Adrover A, Deluca D, Alvarez Calzaretta L, et al. Peri-operative considerations for in utero repair of myelomeningocele. *Int J Obstet Anesth.* 2019; 37:135-6.
- Kohl T. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I: surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 44(5):515-24.
- 66. Degenhardt J, Schürg R, Winarno A, Oehmke F, et al. Percutaneous minimal-access fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part II: maternal management and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44(5):525-31.
- Lapa DA. Endoscopic fetal surgery for neural tube defects. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019; 58:133-41.
- Joyeux L, Danzer E, Flake AW, Deprest J. Fetal surgery for spina bifida aperta. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018; 103(6):F589-95.
- Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Bateni ZH, et al. Fetoscopic open neural tube defect repair: development and refinement of a two-port, carbon dioxide insufflation technique. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(4):734-43.
- Etchegaray A, Palma F, De Rosa R, Russo RD, et al. Cirugía fetal de mielomeningocele: Evolución obstétrica y resultados perinatales a corto plazo de una cohorte de 21 casos. Surg Neurol Int. 2018; 9(Suppl 4):S73-84.
- 71. Soni S, Moldenhauer JS, Spinner SS, Rendon N, et al. Chorioamniotic membrane separation and preterm

- premature rupture of membranes complicating in utero myelomeningocele repair. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(5):647.e1-7.
- 72. Kahr MK, Winder F, Vonzun L, Meuli M, et al. Risk Factors for Preterm Birth following Open Fetal Myelomeningocele Repair: Results from a Prospective Cohort. *Fetal Diagn Ther*. 2020; 47(1):15-23.
- Corroenne R, Yepez M, Barth J, Pan E, et al. Chorioamniotic membrane separation following fetal myelomeningocele repair: incidence, risks factors and impact on perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 56(5):684-93.
- 74. Tulipan N, Wellons JC 3rd, Thom EA, Gupta N, et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 16(6):613-20.
- 75. Farmer DL, Thom EA, Brock JW 3rd, Burrows P, et al. The Management of Myelomeningocele Study: full cohort 30-month pediatric outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(2):256.e1-13.
- 76. Joyeux L, De Bie F, Danzer E, Russo FM, et al. Learning curves of open and endoscopic fetal spina bifida closure: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55(6):730-9.
- 77. Johnson MP, Bennett KA, Rand L, Burrows PK, et al. Management of Myelomeningocele Study I. The Management of Myelomeningocele Study: obstetrical outcomes and risk factors for obstetrical complications following prenatal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(6):778.e1-9.
- Zamlyniski J, Olejek A, Bohosiewicz J, Bodzek P, et al. [Perinatal results of intrauterine open fetal surgery of fetuses diagnosed with myelomeningocoele-the clinical report of ten cases]. Ginekol Pol. 2007; 78(8):647-51.
- 79. Moldenhauer JS, Soni S, Rintoul NE, Spinner SS, et al. Fetal myelomeningocele repair: the post-MOMS experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Fetal Diagn Ther*. 2015; 37(3):235-40.
- 80. Hisaba WJ, Cavalheiro S, Almodim CG, Borges CP, et al. Intrauterine myelomeningocele repair postnatal results and follow-up at 3.5 years of age-initial experience from a single reference service in Brazil. *Childs Nerv Syst.* 2012; 28(3):461-7.
- 81. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA*. 1999; 282(19):1819-25.
- 82. Bennett KA, Carroll MA, Shannon CN, Braun SA, et al. Reducing perinatal complications and preterm delivery for patients undergoing in utero closure of fetal myelomeningocele: further modifications to the multidisciplinary surgical technique. *J Neurosurg Pediatr*. 2014; 14(1):108-14.
- 83. Verbeek RJ, Heep A, Maurits NM, Cremer R, et al. Fetal endoscopic myelomening ocele closure preserves segmental neurological function. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54(1):15-22
- 84. Pedreira DAL, Acacio GL, Gonçalves RT, Sá RAM, et al. Percutaneous fetoscopic closure of large open spina bifida using a bilaminar skin substitute. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(4):458-66.
- 85. Baschat AA, Ahn ES, Murphy J, Miller JL. Fetal blood gas values during fetoscopic myelomeningocele repair performed under carbon dioxide insufflation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(3):400-2.