



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Departamento de Anatomía y Embriología**  
**Facultad de Medicina de Málaga**  
**Universidad de Málaga**

# **TRATAMIENTO NEUROQUIRÚRGICO DE LOS DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL**

**Tesis Doctoral**

**Sandra Irene Pérez da Rosa**

**Licenciada en Medicina**

**Enero 2017**

**Director de Tesis: Profesor Víctor M. Smith Fernández**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Sandra Irene Pérez da Rosa

 <http://orcid.org/0000-0002-4480-0945>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

## CERTIFICADO DEL TUTOR



**Víctor Manuel Smith Fernández, Profesor Titular del  
Departamento de Anatomía Humana, Medicina Legal e  
Historia de la Ciencia de la Facultad de Medicina de la  
Universidad de Málaga,**

CERTIFICA:

Que Dña. Sandra Irene Pérez da Rosa, ha realizado bajo mi dirección el trabajo que ha llevado a la redacción de la presente memoria de Tesis Doctoral, titulada: TRATAMIENTO NEUROQUIRÚRGICO DE LOS DEFECTOS DE CIERRE DE TUBO NEURAL. Considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizo su presentación para optar el Grado de Doctor

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente documento en Málaga a trece de noviembre de dos mil diez y seis

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis Padres, Sergio Pérez e Ilda da Rosa, que me dieron la vida.

A mi Patria, la República Oriental del Uruguay, y a mis maestros, que brindaron educación y me inculcaron los valores humanos.

Mis hijos, Elianne, Angelo, Leon, Petra, Justo, Sergio y Nazareno, que son la razón de mi vida.

A mi tutor, Don Victor Smith.

Al Dr. Carlos Miguelez Lago, pionero en el estudio y tratamiento de la Espina Bífida en Málaga.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **FRASE CÉLEBRE**

«El Señor es mi Pastor, nada me faltará...» (Salmo, 23).

«Más vale prevenir que curar» (Erasmus de Rotterdam, humanista, filósofo, filólogo y teólogo holandés).

## **ACRONIMOS**

DVP: Derivación ventrículo peritoneal

DTN: Defectos del cierre del Tubo Neural

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LLS: Lipomas Lumbosacros

MMC: Mielomeningocele

RM: Resonancia Magnética

SNC : Sistema Nervioso Central

TC: Tomografía Computada

TN: Tubo Neural

## **PALABRAS CLAVES**

Malformaciones del Sistema Nervioso Central. Defectos del Cierre del Tubo Neural. Mielomeningocele. Hidrocefalia. Cefaloceles. Lipomas Lumbosacros. Tratamiento Neuroquirúrgico. Neuroendoscopia. Acido Fólico.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## Contenido

Prefacio.....	3
1. Introducción .....	7
1.1 Reseña Historica .....	20
1. 2 Epidemiología .....	32
1.3 Embriología.....	35
1.4 Fisiopatología .....	46
1.5 Factores de Riesgo.....	49
1.6 Prevención.....	54
1.7 Diagnostico Prenatal .....	55
1.8 Tratamiento quirúrgico .....	58
2. Hipótesis y objetivos.....	69
2.1 Hipótesis .....	69
2.2 Objetivos.....	70
3. Metodología .....	73
3.1 Metodología de la publicación 1 .....	73
3.2 Metodología de la publicación 2 .....	74
3.3 Metodología de la publicación 3 .....	74
Recopilación de las publicaciones: .....	77
5. Limitaciones.....	85
6. Resultados .....	89
6.1 Resultados de la publicacion 1 .....	89
6.2 Resultados de la publicacion 2 .....	92
6.3 Resultados de la publicacion 3 .....	94
7. Discusión .....	99
7.1 Discusión de la publicación 1.....	99
7.2 Discusion de la publicacion 2.....	104

7.3 Discusion de la publicacion 3.....	106
8.Conclusiones:.....	113
8.1 Conclusión de la publicación 1: .....	113
8.2 Conclusion de ls publicacion 2: .....	113
8.3 Conclusion de la publicacion 3: .....	114
10. Bibliografia.....	117



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## ***Resumen***



## Resumen

**Objetivos:** La presente Tesis Doctoral por compendio de publicaciones revisa la experiencia del doctorando en tres Centros Hospitalarios Europeos en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con Defectos del Cierre del Tubo Neural: Hospital La Timone de Marseille Francia, Hospital Materno Infantil de Málaga España y Hospital Alder Hey de Liverpool UK.

**Material y Métodos:** Se presentan tres artículos publicados en revistas de alto Impacto dentro de la Especialidad de Neurocirugía: "MRI findings of Intracranial anomalies associated with cephaloceles a case series", "Endoscopic Third ventriculostomy in Children with Myelomeningocele : A case Series", y "Results of prophylactic surgery of lumbosacral lipomas 20 years of experience in the Paediatric Neurosurgery Department La Timone Enfants Hospital, Marseille, France".

**Discusión y Conclusiones:** En el artículo sobre los hallazgos en la Resonancia Magnética en los cefalocelos se muestra la importancia de realizar las secuencias de fase venosa de la RM para evidenciar la relación de la lesión con los senos venosos intracraneales a fin de evitar el daño de las mismas durante la cirugía.

En el trabajo sobre tercer ventriculostomía endoscópica en pacientes con Mielomeningocele queda reflejado la utilidad de éste procedimiento en el tratamiento de la Hidrocefalia vinculada al MMC, y se muestra las dificultades encontradas durante el procedimiento debido a las alteraciones anatómicas intraventriculares asociadas.

Por último en el artículo sobre los resultados de la cirugía profiláctica en pacientes con Lipomas Lumbosacros, se muestran los resultados favorables obtenidos y se propone dicho tratamiento el cual debería realizarse preferentemente antes del año de vida, tendiendo a una resección total del lipoma bajo Monitoreo Neurofisiológico Intraoperatorio.



## ***Prefacio***



## Prefacio

El presente documento que lleva por título “Defectos del cierre del tubo neural” compone una tesis doctoral en formato “compendio de publicaciones” y resume un proyecto original de investigación desarrollado durante un período aproximado de tres años. Se presenta para su aceptación por parte de la Comisión de Doctorado de la Universidad de Málaga (UMA) y su posterior evaluación por parte del tribunal asignado. El objetivo final es, en caso de que el tribunal así lo considere, la obtención del título de Doctor en Medicina por parte de la licenciada Sandra Irene Pérez da Rosa.

El marco legal vigente actualmente en la UMA en lo que respecta a los estudios de doctorado está definido por la regulación del Real Decreto 1393/2007 de 29 de Octubre de 2007 (BOE-A-2007-18770) y más en concreto por la consolidación del mismo con fecha 3 de junio de 2016.

La presente tesis doctoral, de acuerdo con el informe correspondiente, autorizado por los directores de tesis y el Órgano Responsable del Programa de Doctorado, se presenta como un compendio de tres trabajos previamente publicados. Las referencias completas de los artículos que constituyen el cuerpo de la tesis son los siguientes:

1. Sandra Pérez da Rosa, Christopher Paul Millward, Muhammad Imran Bhatti, Andrew Healey, Sasha Clare Burn,

Ajay Sinha(2014). MRI findings of intracranial anomalies associated with cephalocele - a case series. Childs Nerv Syst 30: 89-895. DOI 0.1007/s00381-013-2319-x.

2. Sandra Pérez da Rosa, Christopher Paul Millward, Vanessa Chiappa, María Martínez de León, Guillermo Ibáñez Botella, Binevenido Ros López (2014). Endoscopic Third Ventriculostomy in Children with Myelomeningocele: a case series. Pediatric Neurosurgery 15; 50: 113-118 DOI:10.1159/000381747.

3. Sandra Pérez da Rosa, Didier Scavarda, Maurice Choux (2016). Results of the profilactic surgery of lumbosacral lipomas 20 years of experience in the Paediatric Neurosurgery Department La Timone Enfants Hospital, Marseille, France. Childs Nerv Syst. DOI 10.1007/00381-016-3198-8.

## ***Introducción***



## 1. Introducción

En los últimos 50 años, los padecimientos no transmisibles, como las malformaciones del nacimiento, se han convertido en la primera causa de mortalidad en los recién nacidos, pudiendo causar en los sobrevivientes diferentes grados de discapacidad (1).

Los Defectos del Cierre del Tubo Neural (DTN) son las malformaciones más frecuentes y suponen un importante problema en la Salud Pública, por la elevada tasa de mortalidad y morbilidad en los pacientes que las padecen, provocando graves secuelas: discapacidad, carga emocional y económica para la familia y la sociedad (2).

Los DTN se originan en el primer mes de embarazo, cuando generalmente la mujer ni siquiera sabe que está embarazada, alterando las estructuras embrionarias que dan protección al Sistema Nervioso Central (SNC) y también el desarrollo del mismo.

Estas malformaciones constituyen una amplia gama de alteraciones morfológicas que están presentes en el nacimiento de manera aislada o forman parte de un Síndrome Malformativo.

Actualmente, gracias a los avances en los estudios de imágenes como la ecografía y Resonancia Magnética (RM)

prenatal, se puede llegar al diagnóstico prenatal y, en algunos casos, al tratamiento quirúrgico para el cierre del defecto durante la gestación.

Pueden clasificarse, de acuerdo a la localización del defecto, en:

- 1) Totales: craneorraquisquisis.



Foto 1 Craneorraquisquisis

2) Parciales, por defectos del cierre del:

a) Neuroporo anterior, originando una anencefalia o un cefalocele.



Foto 2 Anencefalia



Foto 3 Cefalocele.

b) Neuroporo posterior, originando un mielomeningocele o un meningocele.



Foto 4 Mielomeningocele

También pueden clasificarse los DTN en abiertos o cerrados, dependiendo de si están recubiertos de piel o no.

Los DTN son de carácter permanente y su corrección espontánea es imposible, requiriendo tratamiento quirúrgico para mejorar la función, evitar el deterioro neurológico, la infección, o con fines estéticos.

Su tratamiento consiste en el cierre quirúrgico del defecto y, cuando están acompañadas de hidrocefalia, el tratamiento de la misma mediante sistemas de derivación desde el Sistema Ventricular a una cavidad del cuerpo (peritoneo, pleura,

corazón, etc) o una derivación interna , que se realiza mediante neuroendoscopia, entre el III Ventrículo a las cisternas de la base del cráneo : III Ventriculostomía Endoscópica.



Foto 5 Hidrocefalia.

El pronóstico depende de la gravedad del defecto y va desde la incompatibilidad con la vida, como en el caso de la craneorraquisquisis, con grados variables de discapacidad neurológica, como en el caso del mielomeningocele, hasta ser asintomáticos, con riesgo de deterioro neurológico a medida que pasa el tiempo, como en pacientes con Espina Bífida Oculta.

En la presente Tesis por Compendio de Publicaciones se verá reflejado el manejo neuroquirúrgico de las Malformaciones del Cierre del Tubo Neural.

Esta labor de investigación se ha llevado a cabo durante la práctica diaria del autor en su profesión como Neurocirujano Pediátrico tratando pacientes con malformaciones del sistema nervioso central entre los cuales los defectos del cierre del tubo neural son los más frecuentes.

Entre los años 2013 al 2016, período en el cual el doctorando realizó la formación investigadora, se realizaron las tres publicaciones que forman parte de la tesis, y que corresponden a su trabajo de investigación en tres Hospitales Europeos de renombre: Hospital Materno Infantil de Malaga España, Hospital Alder Hey de Liverpool UK y Hospital La Timone Enfants en Marseille Francia. (Foto 1, 2, 3 )



Foto 6: Hospital Materno Infantil. Malaga. España



Foto 7: Hospital Alder Hey. Liverpool. UK



Foto 8: Hospital La Timone Enfants . Marseille. Francia

La Tesis refleja la experiencia del autor en este campo, con el fin de transmitir los conocimientos.

Desde el 2008 hasta el 2012 el autor formó parte del Equipo de Neurocirugía del Hospital Regional Carlos Haya, Málaga, España, realizando principalmente funciones en el Hospital Materno Infantil tratando pacientes nacidos con mielomeningocele e hidrocefalia asociada, presenciando las complicaciones relacionadas con las derivaciones del líquido cefalorraquídeo (DVP).

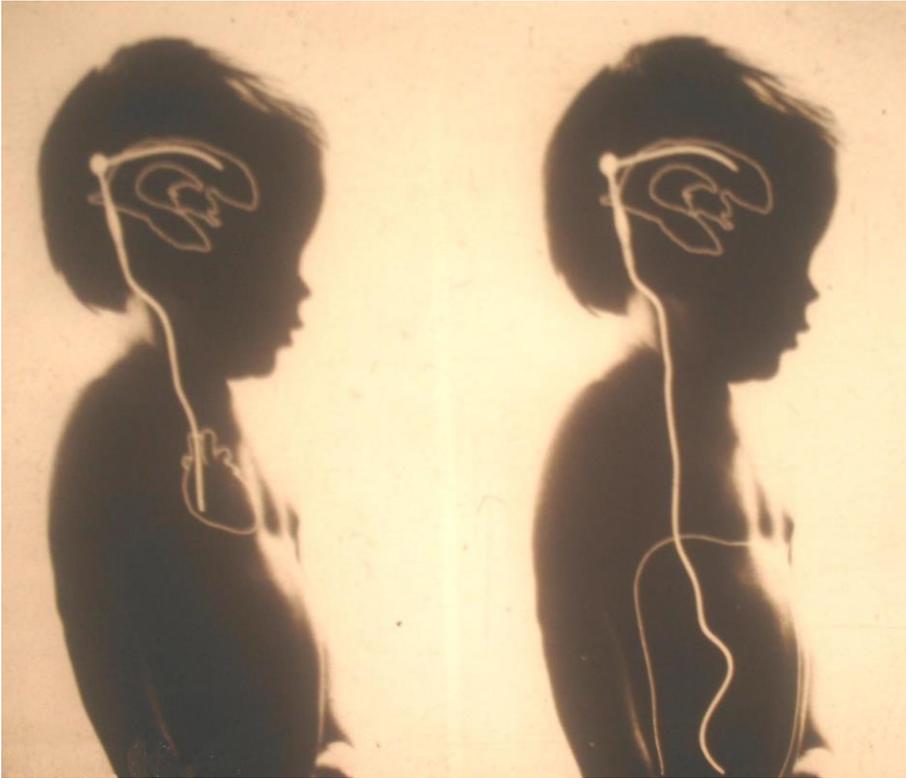


Foto 9 DVA (Atrial), DVP (Peritoneal)

En casos seleccionados de difícil manejo mediante DVP, se optó por el tratamiento endoscópico de la hidrocefalia para la realización de una tercer ventriculostomía. Durante el tratamiento endoscópico, se encontraron alteraciones de la anatomía ventricular que se documentaron en el primer artículo (Endoscopic Third Ventriculostomy in Children with Myelomeningocele: a case series), publicado en agosto de 2014, el cual refleja las dificultades encontradas durante el procedimiento, debidas a la falta de reparos anatómicos

secundarios a la alteración de la anatomía ventricular en estos pacientes. Requiriendo el uso de neuronavegación en los casos más complicados.

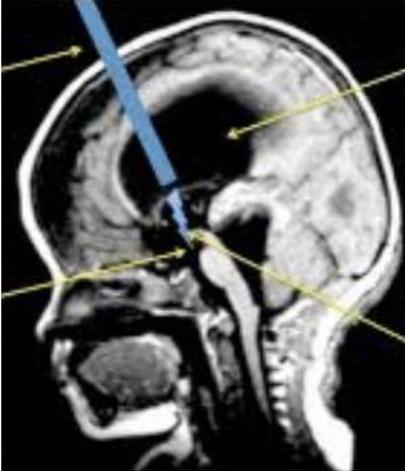


Foto 10 Endoscopia



Foto 11 Neuronavegación.

En el año 2014 el autor realizó una pasantía en el Hospital de Niños Alder Hey de Liverpool, UK, dicho hospital, es el más importante del norte de Inglaterra, cuenta con un Servicio de Neurocirugía Pediátrica de Referencia Mundial y tecnología de última generación. Durante esa estadía, el autor se dedicó al estudio de una serie de pacientes con cefalocelos (un tipo poco frecuente de DTN) los cuales, dada su localización en la línea media y su relación con el seno longitudinal superior, presentan un alto riesgo de sangrado. Por tanto, se realizó un estudio minucioso de las historias clínicas y de los estudios de Imágenes junto el Servicio de Neurorradiología Pediátrica de dicho Hospital para documentar la relación entre los cefalocelos y el sistema de drenaje venoso intracraneal, la cual queda reflejada en la segunda publicación (MRI findings of Intracranial anomalies associated with cephalocele-a case serie) fue publicada en la revista Childs Nerv Syst en el año 2014, y evidencia la presencia de un sinus falcine y otras anomalías venosas que deben ser tenidas en cuenta en la planificación preoperatoria para prevenir un sangrado masivo intraoperatorio.



Foto 12 Cefalocelo en relación con un seno Falcine .

Entre los años 2005 y 2008 el autor realizó su formación en Neurocirugía Pediátrica en el Hospital de Marsella, Francia, uno de los pioneros en el Mundo en el tratamiento quirúrgico de los lipomas lumbares (que corresponden a la forma más frecuente de los DTN ocultos), donde adquirió una amplia experiencia en ésta patología, y en el año 2015 regresó a dicho hospital dedicándose a la recopilación de los resultados de la cirugía en los pacientes asintomáticos en el período comprendido entre el 1995 y el 2015. El resultado de este estudio esta reflejando en la tercera publicación: Results of the prophylactic surgery of Lumbosacral lipomas 20 years of Experience in the Paediatric Neurosurgery Department La

Timone Enfants Hospital, Marseille, France, en el que se muestra la diversidad anatómica de este tipo de DTN oculto y cómo el tratamiento quirúrgico puede prevenir el futuro deterioro neurológico del paciente.



Foto 13 Lipoma Lumbosacro.

Una de las mayores motivaciones en el estudio de las DNT es la comprensión de esta patología, desde su origen embriológico, los factores que favorecen su aparición a fin de prevenirlos, y su tratamiento quirúrgico, para poder brindar los cuidados adecuados a estos pacientes, y responder a las interrogantes de los colegas y padres y familias que se enfrentan a este dilema del nacimiento de un niño con esta

patología, y, que el neurocirujano pediátrico acompaña desde antes del nacimiento hasta la etapa adulta.

### 1.1 Reseña Historica

Los defectos del tubo neural han acompañado al ser humano durante toda su historia. Se tiene evidencia paleontológica y arqueológica de individuos con defectos del nacimiento, los cuales en su momento fueron considerados como monstruos o dioses y posteriormente quedaron plasmados en el arte o en el folklore de los pueblos antiguos.

Así como han llegado a nuestros días ejemplos como los sátiros de los pueblos grecorromanos: sujetos mitad hombre mitad cabra con rabo y pezuñas sugestivos de un individuo con espina bífida y pie equino bilateral, una asociación frecuente.

Esos escritos sugieren la falta de conocimiento de esta patología y también del tratamiento.

Dado que la Espina Bífida es el defecto del cierre del Tubo Neural más frecuente describiremos a continuación cómo ha ido evolucionando su tratamiento integral a lo largo de la historia.

La primera descripción de un DTN se puede encontrar en los escritos del Dr. Peter Van Forest, en el siglo XVI . Sus notas describen un procedimiento quirúrgico en el cual se realiza una

exéresis de una tumoración en el cuello (cefalocele?), con la consecuente muerte del paciente (3).

El Dr Tulp fue el primero en utilizar el término Espina Bífida en el libro “Observaciones Médicas” escrito a principios del 1600. En éste texto Tulp describe 6 pacientes con espina bífida (4).

El Dr Tulp es recordado por la pintura de Rembrandt “The Anatomy Lesson del Dr. Tulp”, pintado en 1632. La ilustración representa uno de sus pacientes, un niño con un gran mielomeningocele (MMC) lumbar.



Foto 14 Ilustración del libro de Nicolas Tulp.

La historia quirúrgica de la Espina Bífida llevó al menos 200 años, desde principios del 1600 a mediados del 1800, en los que cirujanos alrededor del mundo probaron diferentes tratamientos, y al final concluyeron que esta patología era intratable quirúrgicamente (5).

A mediados del siglo XIX, el Dr. James Morton empezó a utilizar inyecciones de una solución de Yodo y Glicerina dentro del saco dural, la cual se utilizó en toda Europa durante 50 años (6).

Con la introducción de las técnicas asépticas en el 1870, se comenzaron a realizar los primeros tratamientos quirúrgicos para el cierre del MMC. Las cirugías previamente eran fatales debido a la septicemia.

Charles Frazier (un profesor de cirugía de Filadelfia) uno de los pioneros en la Neurocirugía Americana, describe el cierre neuroquirúrgico del MMC liberando los elementos neurales, y recolocándolos en el canal vertebral, seguido por el cierre por capas, usando duramadre, fascia, musculos y piel en su libro: "Cirugía de la columna y la médula espinal", su técnica se transformó en una de las más usadas en la primera mitad del Siglo XX (7).

Con el cierre del mielomeningocele se logró una alta tasa de supervivencia, pero alrededor del 80% de los pacientes desarrollaban una hidrocefalia con consecuencias fatales.

En 1950, los médicos comenzaron a insertar agujas a través de zonas blandas del cráneo para drenar el exceso de Líquido Cefaloraquídeo (LCR).

En 1955 nació un niño llamado Casey (hijo del Ingeniero Hidráulico estadounidense John Holter). Casey tenía hidrocefalia asociada a MMC y los médicos le dijeron a sus padres que el niño tenía “agua en el cerebro”. El Ingeniero Holter trabajó días y noches tratando de inventar un sistema para salvar a su hijo. Afortunadamente se encontró con el Dr. Spitz y juntos desarrollaron la válvula Spitz-Holter. Desafortunadamente no pudieron salvar a Casey, pero el trabajo de su padre ha ayudado a millones de niños desde entonces (8).

Fue en ese momento que el tratamiento de la Espina Bífida tuvo un cambio significativo. La mortalidad temprana disminuyó rápidamente, desde el 90% a un 20%. Sin embargo esa supervivencia tiene su precio, y los shunts requirieron frecuentes revisiones.

Otra anomalía vinculada a la Espina Bífida es la vejiga neurogénica ya que en esta patología se ven afectadas las raíces lumbosacras.

Los efectos a largo plazo de la vejiga neurogénica, desencadenan un fallo renal, siendo la mayor causa de muerte en individuos con MMC en 1970. La cateterización intermitente, permitió una continencia “social” en los pacientes, preservando la función renal y eliminando la mortalidad asociada a las complicaciones urológicas (9).

Entre los años 1970 y 1980 surgen los debates acerca de la calidad de vida y la discapacidad de los pacientes, y la posibilidad del aborto terapéutico, el cual perdura hasta el día de hoy (10).

En 1967, un panel de doctores evaluaron 522 casos de MMC nacidos en un período de 7 años (entre 1955 y 1962) y concluyeron que no había razón para seleccionar a los pacientes para un tratamiento conservador dependiendo del grado de parálisis, deformidad, o hidrocefalia presentes al momento del nacimiento (11).

Como resultado la mayoría de los centros en Gran Bretaña y Estados Unidos adoptaron la práctica del cierre del MMC dentro de las 12 a 48 horas después del nacimiento.

El establecimiento de la Clínica de Espina Bífida, donde los niños pueden recibir un cuidado contínuo por un equipo multidisciplinario de médicos produce una generación de niños cuya inteligencia es normal y pueden alcanzar una movilidad y continencia esfinteriana social. Los derechos de los discapacitados moviliza a educar al público a abrir oportunidades para una vida independiente y empleo.

Estudios de investigación demostraron que el líquido anmiótico produce un daño en la placa neural y tras experimentos con animales se comprobó que la cirugía fetal mejoraba el pronóstico de los casos operados, por lo tanto en 1998 en el Hospital de Niños de Filadelfia se realizó la primera cirugía fetal para el cierre del MMC (12).

En 2003 se comenzó un estudio sobre “Manejo de MMC”, participaron tres hospitales, Vanderbilt, CHOP y UCSF, en el estudio de 183 fetos que fueron randomizados, 91 para reparación fetal y 92 para reparación postnatal. El estudio llevo 8 años para completarse. La cirugía prenatal fue realizada entre las semanas 19 y 25 de embarazo. Los partos de los dos grupos fueron realizados por cesárea, aproximadamente a la semana 37 de la gestación. Los resultados mostraron que: 1) Los niños que tuvieron cirugía fetal necesitaron shunt en un 50 %. 2) La malformación de Chiari era menos común en los

pacientes con cirugía fetal 3) Los niveles de test de habilidades motoras eran superiores en niños con cirugía fetal. El doble de niños estaban caminando independientemente a los 30 meses. Basado en esos resultados, la cirugía fetal para reparar el MMC es considerada estándar en algunos centros (13).

La fracaso del shunt es un riesgo de por vida, requiriendo tratamiento urgente, frecuentemente para la revisión o remplazo valvular, éste riesgo no ha cambiado desde 1950 (a pesar de que la tecnología del shunt a evolucionado) teniendo un 30% de fracaso en el primer año y casi un 100% a los 10 años (14).

Actualmente se cuenta con un nuevo procedimiento neuroquirúrgico llamado “III Ventriculostomía Endoscópica”, por la cual se crea una comunicación interna para la circulación del LCR, permitiendo la absorción del LCR y eliminando la necesidad de un shunt (15).

En cuanto a los déficits de los miembros inferiores, los pacientes con Espina Bífida presentan un grado variable de trastornos motores y sensitivos que van desde leves trastornos de la marcha, secundarios a alteraciones ortopédicas, espasticidad, hasta la parálisis completa.

En Montpellier, Francia, fué desarrollado por el Dr. Rabischong, neurólogo, el sistema SUAW mediante el cual el paciente lleva una computadora portátil que regula los musculos de los miembros inferiores, éstos reciben impulsos eléctricos que generan movimientos en las piernas y logran que el paciente se levante y camine trayectos cortos (16).

A continuación se enumeran los principales textos publicados: (Tomado del Tratado de Espina Bífida de la A a la Z) (17).

- **“Europa clásica**, Grecia y Roma, se recogen descripciones de Hipócrates y Galeno, asociando la hidrocefalia con la malformación sacro lumbar propia de MMCL.
- **1632.** Publicación del libro de Patología Quirúrgica *De Recóndita Abscessum Natura*, de Marco Antonio Severino, profesor en Nápoles. Aporta una representación gráfica y una descripción de un MMCL cervical. Este autor no consideraba el MMCL como susceptible de tratamiento quirúrgico.
- **1641.** En el libro *Observationes Medicae* de Nicholaas Tulp se encuentra posiblemente la primera descripción dibujada conocida, del estudio anatómico post mortem de la EB. Nicholas Tulp parece ser el padre del término **Espina Bífida**.

- **1691.** Publicación de la primera serie de diez casos de MMCL conocida, por Frederich Ruysch, profesor alemán en Leiden y Ámsterdam que considera esta malformación como intratable.
- **1761.** Publicación del libro sobre *Causas de las Enfermedades* de Giovanni Baptiste Morgagni, profesor de anatomía de Padua. Parece ser el primero en describir con detalle la asociación de EB con la **Hidrocefalia**, aportando varios casos de acúmulo del líquido (Hidrops) en cerebro y médula. No refiere ningún tratamiento.
- **1819.** Capurón, *Doctor en Medicina de la facultad de París, Profesor de Medicina y Cirugía Latina, del arte de parterar y de enfermedades de mujeres y niños* tal como consta en su libro *Tratado de las enfermedades de los niños hasta la pubertad*. Define la EB como **Hidroraquis** que significa colección de serosidad en el canal vertebral con separación de las vértebras correspondientes. También refiere el nombre de **Hernia espinal**. En los estudios de las autopsias **describe la comunicación entre el tumor de la EB y los ventrículos cerebrales**. Congénito y pediátrico, rara vez visible en adultos. De etiología desconocida. Se complica con el Hidrocéfalo y puede ser una consecuencia de él. Describe de manera detallada y elegante la clínica de las secuelas neurológicas, urológicas, digestivas esfinterianas y ortopédicas y hace un diagnóstico diferencial con otras tumoraciones.

- **1829.** Se empieza publicar una serie de fascículos de Anatomía Patológica de Jean Cruveilhier, profesor de Anatomía Descriptiva de París. Refiere múltiples casos de EB describiendo la Hidrocefalia como un problema de orificios cerebrales, tal como actualmente se conoce como Chiari II. Relaciona la ***Pio-Ventriculitis*** con una infección ascendente desde la EB Abierta. Distingue entre la EB abierta con pronóstico fatal y la cerrada con mejor pronóstico.
- **1875.** Rudolf Virchow, profesor del Instituto de Patología de Berlín, es el autor del término ***Espina Bífida Oculta***.
- **1880.** Friederich Ahlfeld publica que la etiología se debe a un exceso de Líquido Cefalo Raquídeo resultando un ***Hidrops Espinal***. Además publica un famoso Atlas de Malformaciones ilustrado con litografías. Una de ellas representando la anatomía de un ***Mielomeningocele anterior***, probablemente el primer caso descrito.
- **1881.** Lebedeff publica una asociación entre EB y anencefalia.
- **1882.** Ledebeff orienta la etiología de la EB hacia un ***defecto del cierre del tubo neural en las primeras etapas del desarrollo fetal***.
- **1883.** John Cleeland, cirujano escocés y profesor de anatomía en Glasgow, describe hallazgos cerebro espinales de autopsia de un niño con EB e hidrocefalia de lo que años más

tarde se denominaría una malformación Chiari II, con ***Herniación del IV ventrículo*** en canal raquídeo espinal.

- **1886.** Von Recklinghausen, discípulo de Virchow establecido en Estrasburgo, publica una monografía muy completa sobre EB. En ella describe un adulto con EB oculta más hipertriosis sacra y defectos locomotores periféricos, pies zambos y una úlcera de presión que le ocasiona la muerte por sepsis.
- Estudia la autopsia y relaciona todo el proceso con un tumor graso con EB oculta sacra, que actualmente sería catalogado como un ***Lipomeningocele***. Postula que la **etiología es congénita en época fetal temprana**. También describe que el Líquido Cefalo Raquídeo en la EB proviene del espacio subaracnoideo y describe la formación del neuroaxis en MMCL y EB. Empieza a usar la terminología de ***Mielomeningocele*** y ***Meningocele*** diferenciando las dos principales formas anatómicas y clínicas.
- **1894.** Bohnstedt profundiza en la descripción de la **EB Oculta** como entidad diferente a la forma de EB Abierta.
- **1896.** Hans Chiari, anatomopatólogo en Praga, realizó importantes estudios del sistema nervioso, clasificando las malformaciones en 3 tipos denominados **Chiari I, II, III**. La malformación Chiari II la describió en niños que tenían todos Hidrocefalia y EB con prolongación del IV ventrículo en el canal raquídeo, tal como había sido descrito por John Cleland.

- **1910.** Aparece el término **Mielodisplasia**, descrito por Fuchs, asociando EB, enuresis, y deformidad de los pies otorgando una orientación de síndrome a la EB como anomalía multimalformativa.
- **1923.** Ombredanne es autor del libro *Precis clinique et operatoire de Chirurgie Infantile*. Una de las primeras joyas de la escasa bibliografía de la época en Cirugía Pediátrica. Dedicar un capítulo con 17 páginas a la EB. Destaca el concepto de doble malformación: **La Aplasia regional medular y la Neoformación quística**. La Aplasia regional medular puede ser completa o incompleta. El Tumor quístico congénito puede ser: premedular o anterior a la medula (Mielomeningocele), centromedular (Mielocistocele o Siringomielia), o retromedular (Meningocele); además hay Quistes múltiples. Define la Espina bífida oculta como la Aplasia sin quiste. También puede haber Quiste sin Aplasia aunque son lesiones muy raras. El Quiste puede tener la placa medular extrofiada o puede tener un recubrimiento epidérmico generalmente con hipertriosis o angioma. Estos últimos con mejor pronóstico por ser retromedulares y respetar más la médula.
- **1930.** Samuel Cooper, cirujano inglés, describe la evolución clínica de los niños con EB sin tratamiento eficaz. **Diferencia dos grupos clínicos diferentes:** la mayoría con,

incontinencia, parálisis, evolución enfermiza y fatal, y algunos perfectamente sanos pero con el tumor dorsal.

- **1940.** Lichtenstein describió los efectos neuro anatómicos periféricos de la EB, en zonas distales al Sistema Nervioso Central. A él se debe el término de **Disrafismo Espinal** para describir el defecto cutáneo, mesodérmico y neural. “

## 1. 2 Epidemiología

### **Incidencia y Prevalencia**

La incidencia mundial de los DTN oscila entre 4-10 casos por cada 10.000 nacido vivos (18), con un aumento de dicha incidencia en individuos caucásicos y los niveles socioeconómicos bajos, existiendo variaciones geográficas en relación a la frecuencia de aparición de la Espina Bífida (la incidencia más alta se encuentra en Gales y la más baja en la costa oeste de EE.UU.), mientras que en España la prevalencia de os DTN es de 8 por cada 10.000 nacidos vivos (19).

La espina bífida es uno de los defectos congénitos más comunes, con una incidencia promedio mundial de 1,2 casos por cada 10.000 nacimientos, pero en ciertas poblaciones tienen un riesgo significativamente mayor (20).

Cada año nacen en el mundo cerca de 500.000 niños con un DTN. Aunque en España la prevalencia de los DTN al nacer ha disminuído en los últimos 20 años es poco probable que tal hecho sea la consecuencia de su prevención primaria, más parece ser debido al diagnóstico prenatal de la enfermedad y a la interrupción del embarazo (21).

En España, según los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), la prevalencia de recién nacidos con DTN es de 8-10 por cada 10.000 recién nacidos, por lo tanto se estima un número aproximado de nacimientos en España de 400.000 recién nacidos al año, de los cuales más de la mitad serán casos con Espina Bífida. Se estima que los gastos médicos y quirúrgicos anuales que ocasiona este tipo de defectos en USA son superiores a 200 millones de dólares (22).

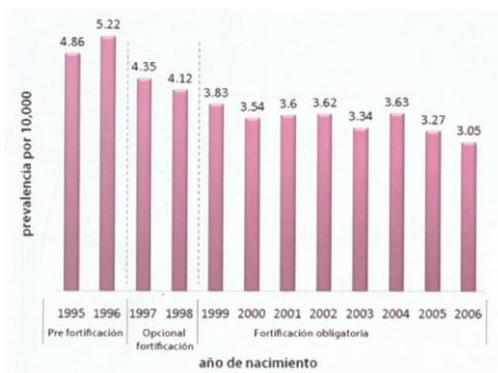


Foto 14: Se muestra la dismunución de la Incidencia con la administración de Acido Fólico

Los defectos del tubo neural son, fundamentalmente, la espina bífida, la anencefalia y el encefalocele, el hecho de que la anencefalia sea una malformación mayor incompatible con la vida y el encefalocele sea el menos frecuente de ellos, hace que la espina bífida sea la mas frecuente de éstas malformaciones fetales con gran repercusión perinatal, pediátrica, social y económica, y es sobre éstos que se tiene datos más precisos sobre incidencia y prevalencia.

Según datos del ECEMC, La Prevalencia de espina bífida en España en el año 1993 ha sido de 3,1 por 10.000 recién nacidos vivos, siendo la prevalencia correspondiente al período de tiempo comprendido entre 1980 y 1993 de 4,31 por 10.000 recién nacidos vivos. La incidencia en la población de Málaga es 0,35 por mil recién nacidos, según un estudio realizado sobre 97.096 fetos desde el 1 de Enero de 1982 al 31 de abril de 1992 (23).

La espina bífida se presentó en forma aislada en el 78% de los casos y dentro de un síndrome polimalformativo en un 16,6% de los casos (24).

Las cifras presentadas como prevalencia de los DTN son en muchos casos inferiores a la incidencia real de los DTN, justificando éstas diferencias encontradas por los casos en que se ha realizado la interrupción del embarazo al ser detectada la malformación, circunstancia esta variable en los distintos

países en función del desarrollo del diagnóstico parental y las leyes de la interrupción legal de la gestación (25).

### 1.3 Embriología

El sistema nervioso central humano se forma por dos procesos llamados NEURULACIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

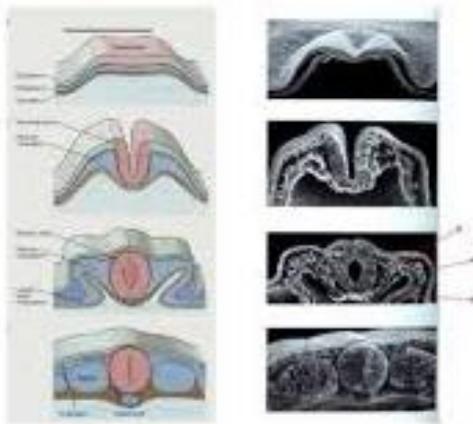


Foto 15 Neurulación

NEURULACIÓN PRIMARIA. El SNC se desarrolla a partir de una zona engrosada del ectodermo embrionario, llamada placa neural que aparece a partir del día 18 de la gestación, en el período de embrión trilaminar, como respuesta a la inducción por parte de la notocorda y del ectodermo circundante.

Aproximadamente en el día 18 del desarrollo la placa neural se invagina a lo largo del eje longitudinal del embrión para formar el surco neural con los pliegues neurales a ambos lados.

Hacia el final de la tercera semana los pliegues neurales se comienzan a fusionar de modo que la placaneural se convierte en el tubo neural alrededor de los días 22 y 23. Los dos tercios craneales el TN representan el futuro encéfalo y el tercio caudal, lo que será la médula espinal. La fusión de los pliegues neurales se desarrolla de manera irregular a partir del área que será la unión del tallo cerebral con la médula espinal y en dirección craneal y caudal simultáneamente.

Por ello el TN se encuentra temporalmente abierto en ambos extremos y se comunica libremente con la cavidad amniótica. Sin embargo recientemente se ha presentado evidencia experimental sobre la presencia de múltiples sitios de cierre a lo largo del tubo neural.

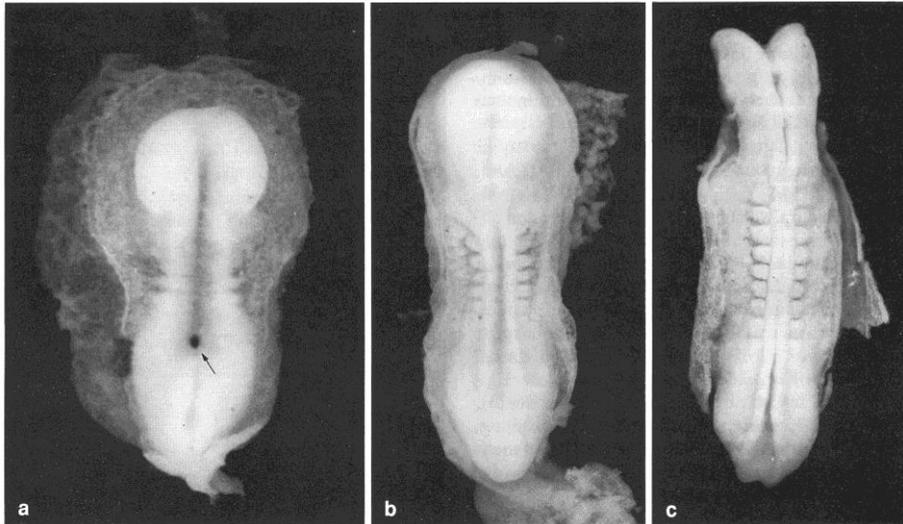


Foto 16 Embrión tomado de: “Human Embryologie. K.V.Hinrichsen”. Pg 130. Abb.6-10 a-c

Esta nueva teoría ha dado lugar a un nuevo tipo de clasificación en donde los defectos se agrupan de acuerdo con el punto de cierre en donde fallaron los mecanimos celulares y tisulares de adhesión. (26)

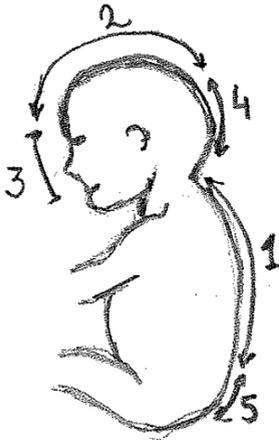


Foto 17 Esquema de nueva teoría del proceso de cierre del TN

En la foto 17 se muestra la localización de los somitas (zona donde comienza el cierre del tubo neural), el cierre 1 comienza a nivel de los somitas 1-3 y procede bidireccionalmente, caudalmente progresa hacia el neuroporo posterior y forma la médula espinal, el cierre 2 se inicia en la porción cefálica a nivel del somita 2-4 (proscencéfalo- mescencéfalo) y progresa a nivel bidireccional, el cierre 3 progresa unidireccionalmente y caudalmente para encontrarse con el cierre 2, el cierre 4 se sitúa en el somita 5 (romboencéfalo), pero de forma diferente.

El orificio craneal llamado neuroporo anterior se cierra alrededor del día 25 y el neuroporo caudal llamado neuroporo posterior un par de días más tarde, alrededor del día 27. Las paredes del TN se engrosan para formar el encéfalo y la

médula espinal, y la luz del tubo se convierte en el sistema ventricular del encéfalo y el conducto del epéndimo de la médula espinal.

La mayor parte de las malformaciones congénitas del encéfalo resultan del cierre defectuoso del neuroporo anterior y afecta a los tejidos que descansan sobre esa zona: meninge, cráneo y cuero cabelludo.

La mayor parte de las malformaciones congénitas de la médula espinal se producen como consecuencia de defectos del cierre del neuroporo posterior hacia el final de la cuarta semana de desarrollo e involucran también a los tejidos que descansan sobre la médula: meninges, arcos vertebrales, músculos dorsales y piel.

**NEURULACIÓN SECUNDARIA:** Este proceso comprende la condensación de la población de las células derivadas del brote de la cola del embrión (en la región baja sacrocoxígea) formando una barra epitelial que sufre una canalización (27).

Las malformaciones que ocurren durante la neurulación secundaria son cerradas (cubiertas por piel) y frecuentemente comprenden la médula anclada con un material lipomatoso asociado.

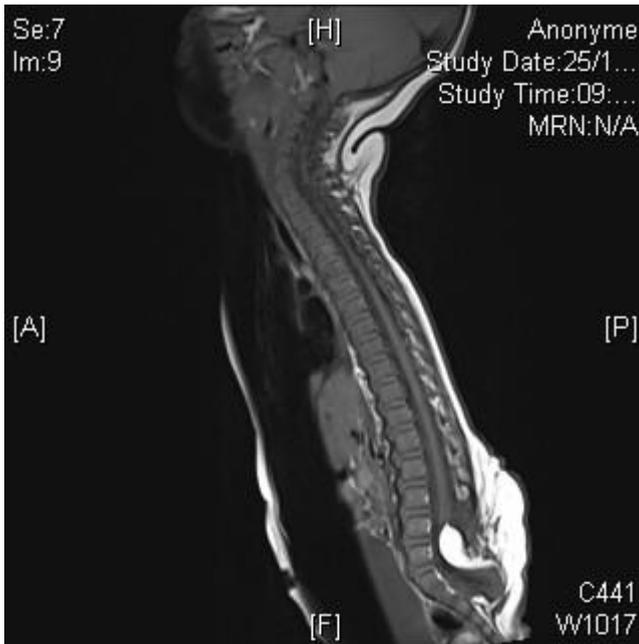


Foto18 Lipoma del cono medular tipo Caudal.

## **Embriogénesis de los lipomas de tipo dorsal y transicional (28)**

En el embrión existe una disparidad progresiva entre la medula espinal y la columna vertebral como resultado del rápido crecimiento de ésta última. El extremo caudal del cordón asciende gradualmente desde el nivel del cóccix en el embrión humano de 30 mm hasta el nivel L1-L2 al nacer. El ascenso adecuado de la médula requiere un tubo neural bien formado y una cubierta pia-aracnoide lisa. Si existe un defecto dorsal en la dura y en el tubo neural durante el desarrollo temprano, los

elementos mesodermicos del mesénquima circundante entran en el saco dural y formaran una unión con el tubo neural en forma de un tallo fibrograsoso , que provoca compresión y anclaje medular.

Esta teoría muestra un defecto fundamental en el cierre del tubo neural durante la neurulación primaria (la neurulación secundaria no implica cierre dorsal del pliegue neural) por lo cual solo se aplica a los lipomas dorsal y transicional . Es compatible con la observación que estos dos tipos de lipomas están siempre asociados con el disrafismo espinal.

Se han propuesto varias teorías para explicar el error embriológico que conduce a la invasión mesodérmica del tubo neural en la génesis del lipoma del cono medular. Se cree que el error radica en la disyunción prematura entre los ectodermos cutáneo y neural, es decir, la separación uno del otro ocurre antes de que los pliegues neurales convergentes se fusionen entre si. Esto permite que el mesénquima paraxial se desplace sobre los pliegues neurales todavía abiertos y entre en el canal central. Una vez realizado el contacto entre el mesénquima y el neurorotodermo endimario, se evita permanentemente el cierre del tubo neural.

Una teoría alternativa afirma que hay una insuficiencia primaria del mesodermo paraxial al proporcionar las principales fuerzas extrínsecas que normalmente impelen la flexion dorsal y la

convergencia de los pliegues neurales ,causando un retraso en la fusión del pliegue neural .

Por ultimo la fusión defectuosa de los pliegues neurales causada por una alteración metabólica de los glicosaminoglicanos unidos a la membrana celular, que son vitales para el reconocimiento de célula a célula y adhesión podría del mismo modo revertir la relación temporal entre disyunción y fusión neural.

Estudios experimentales muestran que el mesénquima pluripotencial forma derivados de acuerdo con las propiedades inductivas de los neuroectodermos adyacentes , el lado endodermico del tubo neural induce al mesénquima a formar grasa, músculos, colágeno y ocasionalmente hueso y cartílago. La superficie externa del tubo neural, por el contrario, induce al mesénquima a formar meninges pero no se puede formar duramadre sobre la porción dorsal abierta del tubo neural. El defecto dural, por lo tanto rodea la unión entre el tejido neural y un lipoma intramedular. A través de este defecto dorsal dural, el lipoma intramedular se vincula con la adiposidad extramedular, extracanalicular para completar el tallo lipomatoso, por el cual el cordón está ahora atado a los tejidos subcutáneos. De manera similar, las deficiencias de las capas miofasciales (desde el mesodermo miotomal) y los arcos

neurales (desde el escleromesodermo) también rodean cuidadosamente el tallo lipomatoso.

Mientras tanto, el ectodermo cutáneo desprendido del neuroectodermo, cicatriza sobre la línea media dorsal para formar una piel sana sobre el lipoma subcutáneo.

**En los lipomas de transicionales** (más complejos) son mucho más que un defecto de un segmento aislado del tubo neural primario, a pesar de que su parte rostral se asemeja al lipoma dorsal, la implicancia de toda la medula espinal dorsal significa que no solo la neurulación primaria sino la secundaria ha sido profundamente perturbada por la invasión mesodérmica.

Esto se apoya en las observaciones de que en muchos lipomas transicionales el filum se incorpora a la grasa distal, y a menudo dentro de los lipomas hay espacios vacíos que se asemejan a los ventrículos terminales del tubo neural secundario. Además aunque la parte rostral del lipoma transicional es siempre dorsal y refleja adecuadamente la disyunción prematura de la neurulación primaria, la parte distal a veces se involucra tanto los aspectos dorsal como ventral del cono, una situación que es compatible con la inclusión mesenquimática durante los mucho menos ordenados eventos de neurulación secundaria. El mesénquima intramedular puede migrar dentro del tubo neural después de la invasión y viajar caudalmente a través de la frontera desde el canal neural

primario al canal neural secundario ya que los dos canales neurales están en continuidad .

### **Embriogenesis del Lipoma caótico (Lipomielomeningocele de la clasificación de Choux).**

Los lipomas caóticos no encajan bien en el esquema dorsal o transicional. La interfase lipoma y médula es irregular y mal definida, con grasa que atraviesa la placa neural al lado ventral en cantidades grandes e desordenadas. Este grado de impredecibilidad anatómica en los lipomas caóticos y su fuerte asociación con la agenesia caudal sugieren que el error embriogénico se produce durante al fase temprana de la neurulación secundaria como parte de un fracaso en el desarrollo de la masa caudal . La neurulación secundaria comprende 3 etapas distintas: 1) condensación del material neural de la masa caudal al tubo neural primario para formar el cordón neural sólido. 2) Canalización de este cordón neural en cavitaciones intramedulares que se unen en un único canal central secundario grande . Y la integración de este cordón neural secundario cavitado con el tubo neural primario y 3) diferenciación retrograda del cordón neural terminal dentro de la delgada lámina terminal. Es posible que la formación del lipoma caótico en el fondo de la agenesia caudal involucre el enmarañamiento de la células madres mesenquimatosas lipogénicas con células de la masa de las células caudales

durante la condensación del cordón neural secundario, lo que resulta en una mezcla inseparable de tejido neural y grasa, con las raíces nerviosas proyectándose al azar.



Foto 19 Lipoma del Cono medular tipo Dorsal.

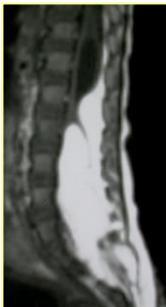


Foto 20 Lipoma del Cono medular tipo Transicional.

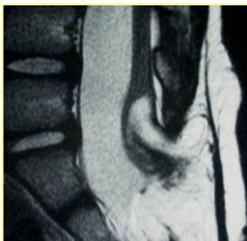


Foto 21 Lipoma del Cono medular tipo Caótico  
(Lipomielomeningoce en la Clasificación de Choux)

## 1.4 Fisiopatología

### **Mecanismos celulares y tisulares de adhesión (29)**

Para conocer los mecanismos subyacentes que ocurren en el cierre del tubo neural, nos basamos en estudios de embriones en etapa de Neurulación, tanto en los que se están desarrollando normalmente , como en los que tienen defectos del cierre, lo cual nos muestra las claves de los procesos moleculares y celulares que llevan a los movimientos tisulares necesarios para el cierre del TN.

La presencia de un DTN aislado a nivel craneal o caudal en humanos y ratones sugiere la presencia de un compromiso regional-específico que depende de los productos de diferentes genes , sumado a la falta de requerimientos ambientales que son esenciales.

#### **La configuración Placa neural:**

Concomitantemente con el comienzo del cierre del TN, la placa neural presenta un estrechamiento en la parte medial del eje (convergencia) y elongación en el eje rostrocaudal (extensión)

Debido a células que se van intercalando a nivel de la línea media. La extensión-convergencia depende de la actividad de un no-canónico Wnt , homólogo a la vía de la **polaridad celular planar (PCP)** descrita en *Drosophila* que regula la

polaridad celular en el plano del epitelio. La señalización ocurre mediante receptores de membrana y receptores citoplasmáticos Dishevelled (DVL) pero sin estabilización de la b-catenina.

### **PCP: Polaridad celular planar:**

Los mediadores de la disrupción funcional del PCP detienen la extensión y la convergencia y la placa neural permanece separada en *Xenopus* y en los embriones de ratón. Por lo tanto el fallo del cierre 1, lleva a la craneoquisquisis en ratones homocigotos por mutación de los genes *Vangl2* y *Celsr3*, o doble mutación del *Dvl-1* y *2*, o *FZD-3* y *6*.

El fallo del inicio del cierre resulta en una aproximación insuficiente de las crestas neurales.

### **Plegamiento de las Crestas Neurales**

Para lograr el cierre, el neuroepitelio debe plegarse para llevar las puntas de las crestas neurales a unirse en la línea media. El plegamiento ocurre en una manera estereotipada en los extremos más altos: el punto de bisagra medial (MHP) y a ambos lados en los puntos de bisagra dorsolaterales (DLHPs) que llegan desde las zonas laterales.

La morfología varía a lo largo del eje del cuerpo de diferente manera en la parte alta (solo MHP), media (MHP y DLHPs) y caudal (DLHPs solo) de la primitiva columna vertebral.

El mecanismo que subyace en el plegamiento del neuroepitelio no es completamente conocido, pero un hecho notable del MHP es que está compuesto predominantemente por células en forma de cuña ( más anchas basalmente que apicalmente) comparado con las regiones que no se pliegan. En el estadio del placa neural, el neuroepitelio es pseudoestratificado, en el cual el núcleo se mueve al polo basal durante la fase S, progresando a una migración nuclear interquinética. La prolongación de la fase S en el MHP provee una posible explicación de cómo la regulación del ciclo celular puede contribuir al acuñamiento de la célula y por lo tanto a la formación del MHP.

El plegamiento es regulado por señales que emanan del tejido no-nervioso dorsal y ventral a a las crestas neurales. El MHP es inducido por señales que vienen desde la notocorda, localizada inmediatamente ventral a la línea media del neuroepitelio. A nivel molecular, los derivados de la notocorda SHH inducen la base del Tubo Neural a nivel del MHP. Sin embargo ésta acción no es esencial para el cierre de la parte espinal del tubo neural, que se completa en ausencia de la zona basal de la placa neural en embriones de ratones los cuales carecen de SHH o Fox A2. Por lo tanto, el MHP puede ser funcionalmente importante en el desarrollo del placa neural pero no es esencial en el cierre del tubo neural.

En contraste con el MHP, los DLHPs parecen ser esenciales para el cierre del tubo neural en la parte baja de la columna espinal. Por ejemplo el embrión mutante Zic 2, en el cual el Zic 2 está ausente, desarrolla una espina bífida severa. La formación del DLHPs es regulado activamente, la interacción de señales inhibitorias e inductivas determinan su aparición a diferentes niveles del eje del embrión.

Estas señales incluyen efectos inhibitorios del Shh desde la notocorda y señales BMP 4 (bone morfogenic proteína 4) desde la superficie del ectodermo en los extremos dorsales de las crestas neurales.

En contraste con el efecto de la ausencia de la señal Shh, los DTN resultan de mutaciones que aumentan la señal Shh. Mutantes que tienen una señal Shh aumentada desarrollan un DTN a nivel craneal espinal . Sin embargo la espina bífida parece asociarse con la supresión del plegamieto dorsolateral de los pliegues neurales.

## 1.5 Factores de Riesgo

Los fallos de cierre del tubo neural se deben a la acción de factores multifactoriales: genéticos y/o ambientales.

Los factores genéticos no son bien conocidos, y no serían

suficientes para producir la malformación .

Aunque una historia familiar de Espina Bífida aumente el riesgo de tener un niño con defectos del tubo neural, este defecto no sigue los patrones sencillos de herencia (30).

Existe evidencia suficiente de que la deficiencia de ácido fólico, el tratamiento materno con ácido valproico, carbamacepina y etetrinato, la exposición a los rayos X durante el embarazo, así como ciertos factores ambientales (madres adolescentes, bajo nivel socioeconómico y antecedentes de aborto anterior) incrementan el riesgo de tener hijos con defectos del cierre del tubo neural (31).

A continuación haremos una breve descripción de estos factores: (Tomado del Tratado de Espina Bífida de la A a la Z)

- **“Ácido Valproico:** Es un fármaco anticonvulsivante muy utilizado en el tratamiento de la epilepsia. Es quizás el único fármaco en el que se ha probado su relación con la espina bífida (32) encontrándose que la exposición prenatal a ácido valproico implica un riesgo, para la aparición de espina bífida de alrededor de 20 veces más que en la no exposición.
- **Etetrinato:** Es un fármaco que se emplea en el tratamiento de la psoriasis y el acné y entre otras malformaciones puede producir defectos del tubo neural (33).
- **Carbamacepina:** Últimamente están apareciendo cada vez

más evidencias de que éste fármaco también incrementa el riesgo de espina bífida (34).

- **Aminopterina:** Este antagonista del ácido fólico es reconocido como agente teratógeno y produce defectos el tubo neural en ratones y gatos (35).

- **Hormonas sexuales:** Existen evidencias epidemiológicas de que la utilización de hormonas sexuales durante el embarazo a altas dosis, pueden producir un aumento del riesgo poblacional de producir DTN. Según los datos del ECEMC (36) el 4,3% de las embarazadas han ingerido hormonas sexuales durante el embarazo y de éstas, el 61%, es decir el 2,6% de todas las gestantes, han utilizado progesterona para proteger su embarazo. La mayor relación entre estas hormonas y la espina bífida podría existir en los casos en que utilizan las pruebas hormonales del embarazo, a base de progestágenos y estrógenos a altas dosis, que se administraban en la 3ª y 4ª semana del desarrollo fetal, coincidiendo con el cierre del tubo neural. Afortunadamente la población es cada vez más responsable y estas pruebas hormonales automedicadas van desapareciendo.

- **Déficit de folatos en la madre:** Fueron Hibbard y Smithells los primeros autores que demostraron que las madres de recién nacidos con DTN tenían ciertos niveles de ácido fólico en sangre, disminuidos en relación con pacientes controles

(37). La relación folatos-DTN se está haciendo cada vez más fuerte, gracias a los estudios epidemiológicos observacionales y también a los ensayos clínicos, que han demostrado que la prevención de los DTN con ácido fólico, es una medida eficaz y de una gran repercusión sanitaria, siendo el punto clave de un programa de prevención de los defectos del tubo neural (38). Es imprescindible educar a nuestras gestantes en su dieta, ya que las frutas y verduras frescas que no necesitan ser cocinadas para consumirse, son las responsables del mayor aporte de folatos en la dieta diaria del ser humano (39).

- ***Déficit de vitaminas en la madre:*** Smithells observó un descenso en los niveles de vitaminas y ácido fólico en embarazadas durante el primer trimestre de gestación e incluso niveles más bajos en pacientes que tenían niños con defectos del tubo neural (40).

- ***Clase socioeconómica baja, con pobre nutrición:*** Los defectos del tubo neural se han relacionado con pacientes pertenecientes a clases socioeconómicas bajas y con una deficiente nutrición (41).

- ***Gripe materna en el I Trimestre del embarazo:*** El grupo el ECEMC estudiando la influencia de la gripe materna y de la fiebre, ambas en el primer trimestre el embarazo, sobre las malformaciones del tubo neural, encuentran que la gripe tiene una cifra de riesgo relativo de 3,27 para los DTN, mientras que

no se pudo demostrar ninguna relación entre la fiebre y los DTN (42). De este trabajo se puede deducir que cuando se baraja el binomio gripe-fiebre, solamente parece estar relacionado con los DTN el proceso gripal y no el aumento de temperatura materno..

- **Causa Genética:** Aunque hasta la fecha no se han localizado los genes, estudios en animales de experimentación tales como ratón, han identificado diferentes genes mutantes que causan defectos del tubo neural (43). Otro dato a tener en cuenta es que en el estudio de Mullinare (44) se observó que entre la población negra, las vitaminas no tenían efecto protector, al contrario de lo que ocurría con la población blanca. Esto podría ser debido a que el gen que causa los defectos del tubo neural en los negros es diferente al gen de los blancos y que solo este gen en los blancos permitiría el efecto beneficioso de la suplementación periconcepcional con multivitaminas. Algunos investigadores han encontrado que las espina bífidas altas tienen una tasa de recurrencia mayor en hermanos que las espina bífidas bajas (45), sugiriendo la posibilidad de que existan diferentes anomalías genéricas en relación con estos fenotipos. No obstante, otros autores no encontraron estas diferencias. "

## 1.6 Prevención

Los defectos del cierre del tubo neural son de carácter permanente, por lo tanto la prevención mediante la atención en los períodos preconceptivo, con el consejo y pruebas genéticas y de compatibilidad de la pareja, es primordial con el objetivo de reducir el número de casos.

Existen en el momento actual evidencias científicamente probadas de que la utilización de ácido fólico durante el período preconcepcional y en los primeros meses del embarazo, puede disminuir el riesgo de aparición de recién nacidos con defectos del tubo neural.

La suplementación con folatos debe comenzar al menos un mes antes de la concepción y continuar durante las primeras 10-12 semanas de gestación. La dosis óptima de folatos es desconocida. Hasta que exista otra evidencia, parece prudente recomendar al menos, las dosis utilizadas en los ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de la suplementación:

- 1) En la mujer con bajo riesgo de tener un feto con defecto del tubo neural, con el objetivo de prevenir la ocurrencia, al menos 0,8 mg/día, además de una dieta equilibrada, y
- 2) En la mujer con alto riesgo (como en el caso de antecedentes de hijos con espina bífida, o la toma de Acido Valproico o Carbamazepina por parte de la madre), la dosis debe ser de 4mg al día con el objetivo de prevenir la recurrencia, al menos 4 mg/día, además

de una dieta equilibrada (46). “

## 1.7 Diagnóstico Prenatal

En el período preconceptivo, las pruebas genéticas pueden servir para identificar a las personas en riesgo de padecer determinados trastornos o de transmitirlos a sus hijos. Para ello es importante conocer los antecedentes familiares y la detección del estado de portador. Particularmente valiosa en países en los que el matrimonio consanguíneo es frecuente (47).

También existen riesgos asociados a determinadas características maternas, tales como la desnutrición, la edad temprana o avanzada o el consumo de alcohol, tabaco o medicamentos anti epilépticos como el Acido Valproico y la Carbamazepina.

El **diagnóstico** prenatal de los defectos del tubo neural, puede realizarse por métodos bioquímicos y de imágenes.

Entre los marcadores bioquímicos, la determinación de **Alfafetoproteína**, ha sido empleada con éxito en diversos países desde hace más de 30 años, para la detección de defectos del tubo neural. Cualquier defecto abierto del tubo neural permite que se filtren cantidades anormalmente altas de alfafetoproteína hacia el líquido amniótico, lo que se refleja a su

vez en un aumento proporcional en el suero materno.

Con unos niveles de alfafetoproteína altos, se recomienda un examen ecográfico de alto nivel para el estudio de toda la anatomía fetal. Otra investigación prenatal es la amniocentesis, útil para la determinación de alfafetoproteína en líquido amniótico, presencia de la acetilcolinesterasa y un análisis cromosómico fetal.

El **diagnóstico ecográfico** de los defectos del tubo neural puede ser muy precoz, gracias sobre todo al uso generalizado de la sonda vaginal. Los tres defectos básicos (anencefalia, encefalocele y espina bífida), pueden ser diagnosticados en su mayoría ya en el primer trimestre. Tan sólo entre un 3 al 5% siguen sin ser diagnosticados después de la semana 20 (48).

El diagnóstico ecográfico de la anencefalia debe ser efectuado lo más precoz posible, especialmente desde el momento en que se puede visualizar el cráneo fetal, a partir de la 10-12 semana.

Se comprueba entonces la ausencia de la típica imagen esférica u ovoide de este cráneo junto a escaso tejido cerebral, que por otra parte el líquido amniótico suele ser abundante por el defecto de deglución que presentan estos fetos. Si el diagnóstico se efectúa ya en el segundo trimestre, puede observarse la cara con un aspecto muy típico, con las órbitas oculares globulosas anchas y separadas, junto a movimientos fetales muy bruscos al ser estimulados.

La imagen ecográfica del encefalocele consiste en la presencia de una masa de tejido paracraneal asociada siempre a un defecto óseo a través del cual se produce la herniación y como hemos comentado, generalmente a nivel occipital.

Con ayuda del doppler color, podemos confirmar que esta masa es encefálica, al apreciar estructuras vasculares en su interior, a diferencia de otros procesos, como el higroma quístico, edema de la calota, teratomas, etc (49).

A diferencia de los anteriores defectos ya comentados, el diagnóstico ecográfico de la espina bífida, puede ser muy difícil de realizar en la exploración del embarazo, pues algunas lesiones sólo se traducen en cambios sutiles en las imágenes fetales.

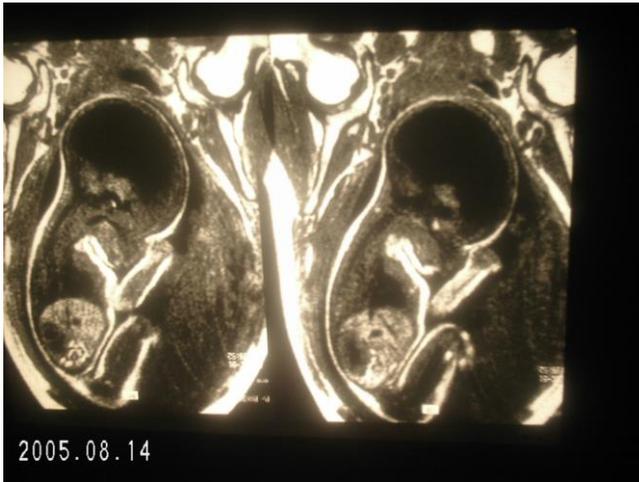


Foto 22 Diagnóstico prenatal.

## 1.8 Tratamiento quirúrgico

### Tratamiento quirúrgico del MMC

El tipo más frecuente de DTN es el MMC, el tratamiento quirúrgico para el cierre del defecto se debe realizar a las 24-48 hs del nacimiento.



Foto 23 Cirugía MMC. Tomado del Tratado de Espina Bífida de la A a la Z. Apartado F-2, Pag 98.

El propósito de la cirugía es colocar las estructuras en una posición anatómica lo más normal posible, esto es:

1. Liberar la médula espinal expuesta, de sus adherencias a la piel: Iniciamos la cirugía con una incisión entre el epitelio de transición y la placa medular, generalmente desde los costados, siendo cuidadosos cuando nos acercamos a la línea media, tanto cefálico donde se encuentra la unión del tejido nervioso malformado con la médula espinal, como caudal donde pueden estar las raíces de la cauda equina

2. El siguiente paso se realiza con la ayuda del microscopio para cerrar la médula “abierta”, de forma que tome la forma habitual (cilíndrica)

Continuamos la cirugía dando puntos en los laterales de la placa medular, siendo conscientes de no dejar fragmentos de epitelio de transición o piel, pues de hacerlo estos más tarde darán lugar a quistes dermoides. Por otro lado deja las raíces nerviosas de la parte malformada en una posición más fisiológica disminuyendo la posibilidad de anclaje

3. Reponer las cubiertas: Meninges y músculo: una vez reconstruido el cilindro medular se disecciona el plano dural y se sutura con puntos no reabsorbibles. A continuación se realiza el cierre adecuado del plano muscular y de la piel por encima del defecto.

### **Tratamiento de la hidrocefalia: Derivaciones del LCR.**

El MMC se asocia en un 90% a hidrocefalia después del cierre del mismo. La hidrocefalia se trata con más frecuencia mediante la colocación quirúrgica de un sistema de derivación. Este sistema desvía el flujo del líquido cerebroespinal de un lugar dentro del sistema nervioso central a otra zona del cuerpo donde pueda ser absorbido como parte del proceso circulatorio. Un sistema de derivación consiste en un catéter proximal (ventricular), una válvula, y un catéter distal que se coloca normalmente dentro de la cavidad peritoneal (abdominal), pero también puede colocarse en otros lugares dentro del cuerpo, tales como la aurícula derecha del corazón o en la cavidad pleural donde el líquido cerebroespinal puede drenar y ser absorbido. Una válvula situada a lo largo del catéter mantiene el flujo en una dirección y regula la cantidad de flujo del líquido cerebroespinal.



Foto 24 Tratamiento quirurgico de la Hidrocefalia (Shunt)

## **Tratamiento neuroendoscópico de la hidrocefalia**

Un número limitado, y cuidadosamente seleccionado de pacientes pueden ser tratados con un procedimiento distinto llamado tercer ventriculostomía.

La técnica quirúrgica de la III ventriculostomía endoscópica se lleva a cabo con el paciente bajo anestesia general en posición supina, con la cabeza fija en posición neutral utilizando un cabezal de Mayfield. Se administra una dosis profiláctica de antibióticos (Cefazolina 30mg/kg) durante la inducción anestésica. Se realiza un orificio de trépano en la región frontal derecha del cráneo a 3 cm lateral a la línea media y un centímetro anterior a la sutura coronal, se coagula la duramadre y la piamadre con coagulación bipolar para prevenir el sangrado, posteriormente se inserta una cánula de Cushing con la finalidad de medir la distancia entre el manto cortical y la cavidad ventricular. Luego se procede a la introducción del Neuroendoscopio Wolf de 0 grados, 2,7mm hasta llegar al ventrículo lateral derecho, visualizando el agujero de Monro, a través del cual se pasa al tercer ventrículo. donde se indentifica la región premamilar en el piso de este donde se realiza la perforación. A continuación se avanza un catéter con balón Fogarty 3 French, u ocasionalmente 4 French a través de la ventriculostomía y se infla para dilatar suficientemente la ostomía. La apertura se inspecciona con el endoscopio para

asegurarse que la membrana de Lilliquist has sido fenestrada, si no es asi, se realiza la fenestracion en ese momento. Finalmente re retira el endoscopio asegurandose la hemostasia con irrigacion. A nivel de la cortisectomia se coloca un tapon realizado con Surgicel y Tissucol. El orificio de trepano se rellena con hueso obtenido durante el abordaje , y se cierra la galea , tejido subcutaneo y piel por planos.

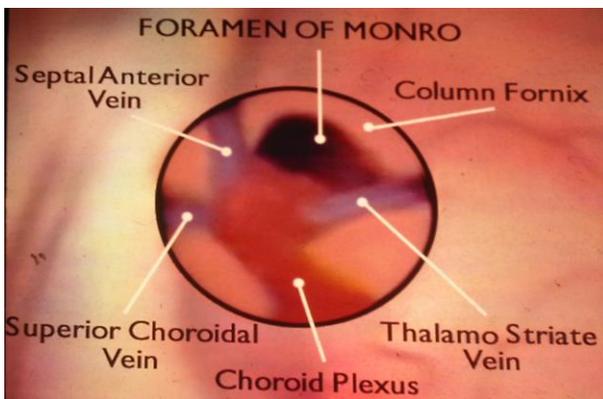


Foto 25 Neuroendoscopia. Vista endoscópica del Agujero de Monro.

## **Tratamiento neuroquirúrgico del cefalocele**

El tratamiento neuroquirúrgico del Cefalocele se realiza bajo anestesia general, se procede a la disección y excéresis del tejido herniado con especial interés en evitar el daño del Seno Longitudinal Superior que se encuentra en íntima relación con éste tipo de lesión. Hemostasia rigurosa y cierre hermético de los planos anatómicos (duramadre, hueso, pericráneo, tejido celular subcutáneo y piel).



Foto 26 Cirugía del cefalocele

## **Tratamiento neuroquirurgico de los lipomas**

El tratamiento quirúrgico de los Lipomas Lumbosacros se realiza en un quirófano libre de latex, bajo anestesia general con el paciente en decúbito ventral, bajo monitoreo

neurofisiológico intraoperatorio. Se realiza una incisión estética de la piel, se procede a la excéresis amplia del tejido lipomatoso (tendiendo a la receción total o casi total del mismo) respetando el tejido nervioso, placa neural y raíces nerviosas liberando la parte terminal de la médula espinal con sección del filum terminal cuando es posible y realizando una amplia plastia de duramadre seguida de cierres por planos.



Foto 26 Cirugia de Lipomas Lumbosacro con Monitoreo Neurofisiológico Intraoperatorio.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## ***Hipótesis y objetivos***



## 2.Hipótesis y objetivos

### 2.1 Hipótesis

#### 2.1.1 Hipótesis Publicación 1

Los niños con MMC desarrollarán una Hidrocefalia asociada en un 80% -90 % después del cierre del defecto. El tratamiento de la misma mediante una III Ventriculostomía endoscópica se vería dificultado por las variaciones de la anatomía ventricular que presentan estos pacientes.

#### 2.1.2 Hipótesis Publicación 2

Los cefalocelos son una malformación muy poco frecuente definida como un DTN craneal ubicado en la línea media en relación con el Seno Longitudinal superior. Los estudios de Imágenes preoperatorios, serían indispensables para la planificación preoperatorias a fin de prevenir un sangrado masivo.

#### 2.1.3 Hipótesis Publicación 3

Los lipomas lumbosacros son el tipo más frecuente de DTN. En los pacientes asintomáticos la cirugía preventiva con el fin de reseca el lipoma y desanclar la médula podría prevenir futuros deterioros neurológicos.

## 2.2Objetivos

### 2.2.1 Objetivo publicación 1

Estudiar retrospectivamente las historias clínicas, estudios de imágenes preoperatorios y los videos de las cirugías realizadas en pacientes sometidos a una III Ventriculostomía Endoscópica y describir las variaciones anatómicas de las cavidades ventriculares en los niños con MMC, tratados en el Hospital Materno Infantil de Málaga (España)

### 2.2.2 Objetivo publicación 2

Analizar los estudios de imágenes en conjunto con los neuroradiólogos del Hospital de Niños AlderHey de Liverpool (UK) de una serie de niños con cefalocele para documentar la relación del sistema nervioso cerebral con dicha lesión.

### 2.2.3 Objetivo publicación 3

Estudiar retrospectivamente las historias clínicas y los estudios de imágenes de una serie de 321 pacientes con lipomas lumbosacos tratados en el Servicio de Neurocirugía Pediátrica de Niños de Marsella (Francia) y documentar los resultados de la cirugía Preventiva en el período comprendido entre el 1995 y el 2015.

## ***Material y método***



---

## 3. Metodología

### 3.1 Metodología de la publicación 1

Se trata de un estudio retrospectivo de pacientes con mielomeningocele e hidrocefalia en los cuales se realizó una III Ventriculostomía endoscópica en la Unidad de Neurocirugía pediátrica del Hospital Carlos Haya. Las historias clínicas y los estudios de imágenes: RM pre y postoperatorios, y los videos archivados de las cirugías fueron re-analizados.

Todos los pacientes fueron estudiados con RM con planos ortogonales, las secuencias utilizadas fueron T1 T2 y Flair, en algunos casos se completaron los estudios con secuencias de difusión. En el postoperatorio se realizaron secuencias T2 sagital centradas en la línea media para obtener la fase cine-RM con sincronización cardíaca, a fin de evaluar la presencia de flujo a través de la ventriculostomía.

La primera RM con secuencia T2 sagital y LCR flujo se realiza a la semana para evaluar el éxito de la ventriculostomía, el seguimiento se realiza al mes y luego cada 6 meses.

### **3.2 Metodología de la publicación 2**

Se estudiaron retrospectivamente 4 pacientes tratados en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Alder Hey desde el año 2010 con cefalocelos, se analizaron las historias clínicas y los estudios de imágenes. La cirugía fue realizada por dos cirujanos de la Unidad.

Los estudios de imágenes analizados fueron: resonancia magnética realizada con un equipo Phillips 3 Tesla. En adición a las secuencias de rutina se realizaron secuencias T1 y T2 y resonancia magnética venograma (MRV) y tomografía computada con reconstrucción 3D.

### **3.3 Metodología de la publicación 3**

Se realizó un estudio retrospectivo de 321 historias clínicas de pacientes tratados en el Departamento de Neurocirugía Pediátrica del Hospital La Timone entre los años 1995 y 2015. Se incluyeron en el estudio solo los niños operados lipomas del cono medular que eran asintomáticos al momento de la cirugía, y que se habían beneficiado de RM de columna lumbosacra y estudios urodinámicos pre y postoperatorios .

Los niños con lipomas del filum terminal fueron excluidos , ya que representan las formas menos complejas , con un 100 % de buenos resultados luego de la cirugía

El seguimiento se realiza a los 2 meses despues de la cirugía y luego anualmente. Los estudios de imágenes fueron analizados por los neurocirujanos del servicio en conjunto con los Neurorradiólogos .

Las variables estudiadas fueron: **la edad** ( los pacientes fueron divididos en dos grupos : menos de un año y mayores de un año), **altura del cono medular** ( nivel alto a nivel L2 y L3, lumbar medio , a nivel L4 y L 5 y nivel bajo , por debajo de L5 , **el tipo anatomico del lipoma** ( siguiendo la clasificacion de Choux : caudal, dorsal , trasisional y lipomielomeningocele), **la presencia de lipoma residual en la RM postoperatoria** (cuando el residuo esta rodeado de LCR que no esta en contacto con el saco dural), y **complicaciones postoperatorias** (inmediatas : infección o fistula de LCR, o a largo plazo: reanclaje sintomático).



---

## Recopilación de las publicaciones:

En el Primer artículo sobre los hallazgos en la Resonancia Magnética en los cefalocelos se muestra la importancia de realizar las secuencias de fase venosa de la RM para evidenciar la relación de la lesión con los senos venosos intracraneales a fin de evitar el daño de las mismas durante la cirugía.

“MRI findings of Intracranial anomalies associated with cephaloceloma case series”. Childs Nerv Syst (2014) 30:891-895. DOI: 10.1007/s00381-013-2319-x.

En el segundo artículo sobre tercer ventriculostomía endoscópica en pacientes con Mielomeningocele queda reflejado la utilidad de éste procedimiento en el tratamiento de la Hidrocefalia vinculada al MMC, y se muestra las dificultades encontradas durante el procedimiento debido a las alteraciones anatómicas intraventriculares asociadas.

“Endoscopic Third ventriculostomy in Children with Myelomeningocele : A case Series”. Pediatr Neurosurg 2014-15;50:113-118. DOI: 10.1159/000381747.

Por último en el tercer artículo sobre los resultados de la cirugía profiláctica en pacientes con Lipomas Lumbosacros, se muestran los resultados favorables obtenidos y se propone dicho tratamiento el cual debería realizarse preferentemente antes del año de vida, tendiendo a una resección total del lipoma bajo Monitoreo Neurofisiológico Intraoperatorio.

“Results of prophylactic surgery of lumbosacral lipomas 20 years of experience in the Paediatric Neurosurgery Department La Timone Enfants Hospital, Marseille, France”. Child Nerv Syst. DOI: 10.1007/s00381-016-3198-8











## ***Limitaciones del estudio***



## 5.Limitaciones

- 1) La falta de información en los registros de las historias clínicas de los pacientes en estos estudios retrospectivos.
- 2) La diferencia en tecnología, formación y criterios de manejo del paciente en los 3 diferentes Hospitales.
- 3) Periodo de tiempo para la recolección de datos, confección de los artículos y publicación de los mismos en revistas de alto impacto, el cual fue de 3 años.
- 4) La rápida evolución de los estudios de Imágenes a través de los años, lo que dificulta la comparación de los mismos a través de los años



## ***Resultados***



## 6.Resultados

### 6.1 Resultados de la publicación 1

La serie esta compuesta por 7 pacientes, 3 niñas y 4 varones, con edades comprendidas entre los 3 y 13 años de edad. 6 pacientes eran portadores de una derivación ventriculo peritoneal, los cuales presentaban diferentes manifestaciones de disfunción del sistema. En total se realizaron 10 procedimientos ( en 3 casos se realizó una segunda cirugía para la re-apertura de la ventriculostomía)

5 pacientes presentaron síntomas de disfunción aguda o subaguda, solo uno presento una infección del shunt (con un pseudoquistes peritoneal con clínica de abdomen agudo). En un paciente la presentación tuvo una presentación crónica, con una escoliosis progresiva, identificandose en la RX de abdomen una rotura del cateter distal. Otro caso se manifestó como macrocefalia en un paciente de 3 años virgen de tratamineto, con vejiga neurogénica, alteraciones de la marcha, escoliosis y presencia de siringomielia en la RM.

Todos los pacientes demostraron una mejoría clínica (tanto en los casos agudos como en los subagudos) o estabilización (en los casos crónicos) en el período postoperatorio, con una MR postquirúrgica que mostraba en las imagenes T2 sagital flujo

de LCR a través de la ventriculostomía y presencia de la ventriculostomía en las secuencias Cine-MR. 3 casos revelaron una pérdida del flujo del LCR en las imágenes realizadas en los controles, sin deterioro clínico (a los 16, 28 y 32 meses postoperatorio, respectivamente). Los registros de presión intracranial , epidural (realizados con un microsensor Codman, ICP Expres-Power Lab-Chart 5) realizados en éstos pacientes, detectaron ondas B de gran amplitud, predominantemente durante la noche. Una exploración neuronoscópica en estos pacientes revelaron el cierre de la ventriculostomía en los 3 casos, realizándose la re-apertura en el mismo procedimiento, los tres pacientes mostraron estabilidad clínica con evidencia radiológica de ventriculostomía funcionando en el seguimiento luego de las reintervenciones.

La perforación del suelo del III ventrículo fue posible en todos los pacientes, incluso en las re-intervenciones, sin embargo en varias ocasiones el procedimiento presentó complicaciones debido a la alteración de la anatomía ventricular

Las alteraciones de la anatomía ventricular fueron las siguientes:

Hipertrofia de las columnas del fornix 1 caso

Foramen de Monro pequeño 1 caso

Masa intertalámica hipertrofiada 2 casos

Aracnoiditis de la cisterna prepuncular 2 casos

Umbilicación del piso del III ventriculo 3 casos

Verticalización del piso de III ventriculo 4 casos

Fenestración del Sptum Pelucidum 2 caso

Ausencia de cuerpos mamilares 1 caso

Ausencia de plexo coroideo 1 caso

Ausencia de vena septal 1 caso

En una ocasión la alteración de la anatomía llevo a que la perforación se realizara posterior a los cuerpos mamilares ( en vez de anterior) este error se detectó en el intraoperatorio, y una segunda apertura que fue realizada en la región premamilar , lo que permitió completar el procedimiento de manera satisfactoria. En el postoperatorio un paciente sufrió una paresia del III par craneal del lado izquierdo que se resolvió espontaneamente tras un mes del post-operatorio, Otro paciente presentó una colección subdural de LCR en relación con la herida quirurgica que se resolvió espontáneamente en el correr de los días.

## 6.2 Resultados de la publicación 2

La serie esta compuesta por 4 pacientes con cefaloceles :

**El primer caso** un niño de 9 meses que presentaba una tumoración occipital, asociado a un retardo en el desarrollo psicomotor, ataxia y dificultad para deglutir.

La RM cerebral mostró una continuidad de la tumoración con la cavidad intracranial , un tentorio orientado hacia arriba hacia el punto de comunicación . La Resonancia en su fase venosa mostró la persistencia de un seno Falcino y un seno sagital superior bífido a nivel de la anomalía extracranial.

El seno transversal derecho estaba ausente .

No había una comunicación vascular directa entre los vasos intracraniales y la masa extracranial .

La tumoración fue resecada por razones cosméticas , no encontrándose estructuras vasculares. La anatomía patológica mostro que se trataba de un cefalocele atrético.

**El segundo caso** un niño de un día de vida con una lesión de 10 x 5 mm ,en la línea media de la región parietal cerca del vértex, clínica y neurológicamente normal, la lesión presentó una epitelialización espontánea por lo cual los padres rechazaron el tratamiento quirúrgico.

La RM de cerebro mostro una lesión de señal heterogénea que producía una indentación en la parte izquierda del seno sagital superior en la fase venosa indicando la comunicación de la lesión de cuero cabelludo con la cavidad intracranial. La RM venosa tambien mostro la ausencia del seno recto y la persistencia del seno falcino. La Tomografía Computada (TC) de cráneo confirmo el defecto cranial en el sito donde se ubicaba la lesión.

**El tercer caso** un niño de 6 meses de vida con una lesión quística cubierta por piel a niver del vértex. Con un desarrollo psicomotor normal. La TC 3D mostraba el defecto craneal a nivel de la sutura sagital en relación con la lesión. La RM comfirmo la presencia de la lesión de 8 mm de diámetro cubierta de piel quistica con contenido de LCR que protruía a traves de la boveda cranial en la región parietal posterior a nivel del vórtex en relacion con el seno sagital superior. La fase venosa de la RM mostró la persistencia de un seno falcino. El paciente recibió tratamiento quirúrgico para exéresis de la lesión, no encontrándose comunicación directa con estructuras venosas, el diagnóstico histopatológico demostró que se trataba de una meningoencefalocele.

**El cuarto caso** una niña de 7 dias de vida que presentaba una lesión quística cubierta por piel. Con una clínica de episodios compatibles con ausencias , con un EEG normal. La RM de

cerebro mostro un lesión extracraneal quística en comunicación con la cavidad intracraneal. El tentorio estaba orientado hacia arriba , y se evidenció un seno falcino persistente .

Se realizo la resección quirúrgica de la lesión con confirmación histológica de Meningocele.

### 6.3 Resultados de la publicacion 3

La serie esta compuesta por 66 pacientes, todos presentaban un estigma cutaneo al nacimiento, el promedio de edad al momento de la cirugía era de 13 meses. La distribución entre generos fue de 1:1.

El resultado mas importante es que 86,4% de los pacientes se mantubieron asintomáticos en un follow up de 380.6 pacientes/meses ( promedio 5.1, min-max: 0.2-18.2). El 13.6 % restante que presentaron una evolución menos favorable corresponde a 9 pacientes, 5 con desordenes urológicos, 3 con incontinencia urinaria , y dos con infecciones urinaria a repeticion, todos con estudios urodinámicos patológicos .

4 pacientes tuvieron un reanclaje sintomático y necesitaron cirugía de desanclaje medular, dos pacientes con desordenes motores, con deformaciones neuro-ortopédicas, uno con dolor neuropático, y un paciente con una combinación de síntomas

motores , sensitivos y urológicos. Luego de la cirugía los síntomas de los pacientes se estabilizaron. Vale la pena mencionar que dos de los pacientes re-operados tenían plastia sintética de duramadre.

6 pacientes presentaron complicaciones postoperatorias inmediatas : 5 infecciones de la herida quirúrgica , dos además presentaron fístula de LCR, y un paciente un pseudomeningocele relacionado con la herida quirúrgica .

Cuando comparamos los resultados con la edad, altura del cono , tipo anatómico del lipoma , presencia de lipoma residual, se ve que: los pacientes mayores de un año, con cono medular por debajo de L5, con tipos anatómicos mas complejos, y con resección parcial del lipoma, se correlacionan con peores resultados.



## ***Discusión***



## 7.Discusión

### 7.1 Discusión de la publicación 1

La incidencia de hidrocefalia al nacimiento en niños con MMC es del 15 al 20%, la incidencia aumenta después del cierre del defecto al 80 al 90 % (50). El desarrollo de la hidrocefalia está relacionado con la asociación de la Malformación de Chiari tipo II (51). La RM en éstos pacientes revela un descenso caudal del vermis cerebeloso, del IV Ventrículo y de la parte caudal del tronco encefálico así como las amígdalas cerebelosas, a través del foramen Magno dentro del canal espinal, habitualmente por debajo del nivel de C2 (segunda Vertebra Cervical). El descenso caudal del troco encefálico trae como consecuencia un aumento de la resistencia del flujo del LCR a través del hiato del tentorio, y una estenosis del Acueducto de Silvio (51). La Obstrucción del Foramen Magno lleva a la oclusión de la salida de los forámenes del IV Ventrículo (Luschka y Magendi), que, unidos a una fosa posterior pequeña, tienen como consecuencia un aumento de la presión en la fosa posterior que provoca un aumento en la resistencia de la reabsorción del LCR a nivel de los senos venosos debido a hipertensión venosa (60).

La variantes anatómicas asociadas al MMC se ponen de manifiesto en los estudio de imágenes. En los estudios de RM se han descrito múltiples variaciones de SNC asociadas al MMC que pueden clasificarse según su localización (61). A

nivel infratentorial, por ejemplo, una fosa posterior pequeña, una inserción baja del tentorio, una incisura tentoria amplia , un clivus cóncavo, un foramen Magno grande , platisbasia, invaginación basilar , un IV Ventrículo en posición baja y deformado , una fusión del tectum o con forma en pico, una desaparición de la Cisterna Magna , y deformación del Cerebelo.

A nivel supratentorial , la hidrocefalia puede llevar a cambios neuropatológicos con consecuencias neurocognitivas, que pueden ser o no reversibles luego del tratamiento (62). Los cambios estructurales incluyen: Malformación del Cuerpo Calloso (hipoplasia, displasia, adelgazamientos focales posteriores o anteriores), una Masa Intermedia aumentada de tamaño, heterotopías de la sustancia gris ( en la posición interna de los lobulos occipitales), ausencia de Septum Pellucidum, estenosis del Foramen de Monro, fusión y engrosamiento de las Columnas del Fornix, engrosamiento de los Plexos Coroideos, adhesiones hipotalámicas, engrosamiento o distorsión del piso del III Ventrículo (el cual puede complicar la visualización de las estructuras anatómicas como el Infundíbulo o los Cuerpos Mamilares) (63,64), cuernos occipitales dilatados y desplazados posteriormente , quistes interhemisféricos y protrusión del techo del III Ventrículo en forma de diamante

hacia arriba dirigiéndose al Velum Interpósitum y la Cisterna Cuadrigeminal.

A nivel de las cisternas, se puede encontrar un desplazamiento anterior del tope de la Arteria Basilar y un engrosamiento de la membrana de Lilliquist. A nive del Bulbo puede haber una siringomielia asociada (65).

En el manejo de la hidrocefalia asociada a MMC, tradicionalmente, el tratamiento de primera línea es la colocación de una Derivación de LCR(66), con una tasa de suceso de prácticamente un 100% en todos los casos. Antes de la aparición del los sistemas de derivación (llamados comúnmente shunts), solo un 20 % de los pacientes con MMC alcanzaban la edad adulta, y aquellos que lo lograban, tenían significantes secualas a largo plazo. En este momento, la mayoría de las muerte ocurren en el primer año de vida y están relacionadas con complicaciones renales o respiratorias. Actualmente más de un 70% de los paciente que nacen con MMC llegan a la edad adulta (50). Sin embargo, hay que tener presente la morbimortalidad debido a complicaciones asociadas a la disfunción del shunt (67). El porcentaje de revisión valvular debido a disfunción o infección puede alcanzar al 50% en el primer año de vida, y a más del 80% en los 10 años siguientes a la primera cirugía. Cuando pensamos en estas estadísticas, la Endoscópia en una opción para

independizarse del shunt mediante la creación de una comunicación interna del LCR (68,69) reduciendo así, la morbimortalidad asociada a la disfunción valvular y otras serias complicaciones como el síndrome de ventrículos colapsados y la craneostenosis secundaria al shunt.

La III Ventriculostomía endoscópica (TVE) tiene un rol muy limitado como primera línea de tratamiento de la hidrocefalia asociada a MMC; una comunicación del LCR del compartimiento intraventricular al espacio subaracnoideo podría ser de un beneficio limitado en un recién nacido con un sistema dereabsorción del LCR inmaduro (68,70,71,72). Sin embargo, la TVE podría ofrecer más posibilidades de Shunt independencia en pacientes mayores que ya tienen un shunt, quizás en relación con aparición de una estenosis secundaria del Acueducto de Sylvio . La morbilidad asociada al acto quirúrgico en la TVE es similar a la de la colocación del shunt, con la ventaja que la TVE es más efectiva en cuanto costo-efecto (73). En estudios realizados por Teo y Jones (58), el suceso de una TVE llega al 72% en pacientes sin shunt previo, y a más del 80% en pacientes con un shunt previo. La explicación que hay detrás de ese aumento en la tasa de éxito, podría explicarse por el hecho de que, al reducir el tamaño ventricular tras la colocación del shunt, el espacio subaracnoideo aumentaría de tamaño, permitiendo una mejor

reabsorción del LCR a través de las granulaciones aracnoideas, y además provocaría una estenosis secundaria del Acueducto de Silvio, la cual ya es un buen factor pronóstico para el suceso de la TVE (58)

Algunos autores se cuestionan el rol de la TVE en pacientes con MMC debido a la existencia de otros factores implicados en el desarrollo de la hidrocefalia, como la hipertensión venosa asociada a la malformación de Chiari tipo II, la ausencia de comunicación con el espacio subaracnoideo espinal, la presencia de aracnoiditis secundaria a la entrada de líquido amniótico en el espacio subaracnoideo en el período fetal, y la alteración de la anatomía del suelo del III ventrículo, el cual puede complicar el procedimiento quirúrgico y la existencia de obstrucciones a varios niveles (cisternas) y el posible riesgo infeccioso que puede llevar a una meningitis (74). Otros autores apuntan al hecho de que sería más fácil diagnosticar una disfunción valvular que una disfunción de la TVE (síntomas como alteraciones urodinámicas, empeoramiento de una escoliosis, alteraciones de la marcha, dolor, parestesias pueden estar en relación a un fracaso de la TVE) poniendo en riesgo la vida del paciente con muerte súbita por compresión del tronco encefálico debido a la herniación en la fosa posterior (57).

Luego de la TVE, la normalización de la presión intracraneal puede llevar varios días posteriores al procedimiento, debido al aumento del flujo a través de la III ventriculostomía (75), y el paciente puede presentar síntomas de hipertensión intracraneal por un período de tiempo, hasta que el cerebro adapta al LRC a tomar una nueva ruta a través del espacio subaracnoideo hacia las áreas de reabsorción en el sistema venoso (51). Algunos autores han sugerido que la combinación de la TVE y la cauterización de los plexos coroideos podría ser el tratamiento más adecuado en estos pacientes (76).

### 7.2 Discusión de la publicación 2

Los Cefalocelos son un tipo de DTN muy poco frecuente que resulta de una disyunción anormal del mesencéfalo desde el ectodermo superficial (83). La sospecha clínica de un DTN craneal aumenta al observar una lesión de la línea media en el cuero cabelludo que están presentes al nacimiento.

Ante la sospecha de cefalocelo, es necesaria la investigación mediante una RM para establecer el diagnóstico y evidenciar la asociación de éstos al sistema venoso y la presencia de anomalías parenquimatosas.

Muchos autores han reportado anomalías venosas asociadas con los cefalocelos (77,78,82, 83, 85, 87,90). Es importante

conocer la presencia de éstas anomalías cuando se requiere el tratamiento quirúrgico de éstas lesiones. Una serie de 8 niños con cefalocele reportada por Patterson et al. En 1998 demostraba una posición vertical ( embrional) del seno recto, fenestración del Seno Longitudinal Superior (SLS) y un tentorio apuntando hacia arriba (89). Brunelle et al. sugieren que las anomalías venosas están presentes sólo cuando el cefalocele se encuentra localizado por encima de la Tórcula , reportando imágenes con alteraciones como: ausencia de un Seno recto y una duplicación del SLS en su serie de 31 pacientes con cefalocelos (77). Por lo tanto, la RM debe ser mandatoria cuando se sospecha un DTN craneal, incluyendo la secuencia vascular , en especial la fase venosa. La RM es también importante para investigar otros defectos asociados, como un senus pericranii, o un aumento de tamaño del foramen parietal, cuando se planea la cirugía (79, 89).

En los 4 pacientes de nuestra serie, se encontró que el principal drenaje venoso circulaba como en la etapa fetal a través de un Sinus falcine persistente (87). Además, el tentorio también estaba dirigido hacia arriba en 3 casos (caso 1, 3 y 4). La cirugía está indicada cuando hay riesgo de infección secundaria a un defecto abierto ,o al posible riesgo de ruptura cuando el defecto está recubierto por piel, o al manejo del

dolor (cuando la duramadre está involucrada) o por razones cosméticas (77).

El tratamiento quirúrgico en nuestros pacientes se realizó sin complicaciones relacionadas con el daño de las estructuras venosas. Un paciente fue tratado de manera conservadora (caso 2), ya que los padres rechazaron el tratamiento quirúrgico, dicha lesión fue gradualmente atrofiándose, hasta transformarse en una pequeña cicatriz. Dos pacientes demostraron también otras anomalías venosas frecuentemente reportadas en la literatura, como bifurcación del Seno Longitudinal Superior (SLS) y ausencia de Seno Transverso (caso1) y la comunicación del cefalocelo con el SLS y ausencia del seno recto (caso 2)

### 7.3 Discusion de la publicacion 3

Los lipomas lumbosacros (LLS), son el tipo más frecuente de DTN oculto y representa la causa más frecuente de síndrome de médula anclada (95). Actualmente es posible realizar un diagnóstico prenatal de éstas lesiones (105), pero la situación más frecuente en la práctica clínica, es la sospecha de un DTN oculto cuando un recién nacido tiene un estigma cutáneo en la región lumbosacra.

La historia natural de los LLS no es totalmente conocida (98), pero es sabido que el lipoma causa un anclaje de la médula espinal en una posición baja, produciendo un estiramiento y/o una compresión del sistema nervioso, como lo describe Chapman en su artículo (94), esto aumenta a medida que el niño crece y se desarrolla, él recomienda la cirugía preferentemente antes del año de vida para prevenir un futuro deterioro neurológico.

Yamada (110), en estudios experimentales, mostraron que la tensión en la médula espinal, produce isquemia debido a los defectos de la perfusión, y que, la alteración de los potenciales evocados era reversible después del desanclaje medular.

El anclaje medular también podría limitar la movilidad de la médula espinal, quien tendría que absorber el estrés de las pulsaciones del LCR. En el caso de la sospecha de DTN oculto

En un recién nacido que presenta un estigma cutáneo en la región lumbosacra, una RM debe ser realizada para planificar la cirugía, (101). La RM es también útil en el período postoperatorio para evaluar el grado de resección del lipoma (102). El objetivo de la cirugía es liberar el cono medular de la compresión y el estiramiento causados por el lipoma, ya que éstos pacientes desarrollan frecuentemente un deterioro neurológico progresivo durante su crecimiento. (94). Mc Lone en 1997, ya recomendaba la cirugía preventiva, mostrando que

la evolución de los pacientes después del desanclaje era mejor que la historia natural de la enfermedad (100).

Factores de mal pronóstico mencionados en la literatura son : la edad (mayor de un año, ya que el niño está expuesto a repetidos traumatismos cuando comienza la marcha, sumado al estiramiento causado por el crecimiento del mismo); que el paciente presente estudios urodinámicos con resultados patológicos en el preoperatorio, el tamaño del lipoma , la posición baja del cono medular, la complejidad anatómica del lipoma, la presencia de déficits neurológicos, una cirugía previa, la presencia de lipoma residual en el postoperatorio, y el reanclaje (97, 98, 96, 91, 92, 99,93,102,106)

En el Hospital la Timone Enfants en Marseille, Francia, siempre se optó por la cirugía preventiva; durante los 10 primeros años de este estudio, el tratamiento quirúrgico era menos agresivo, realizando una resección parcial del lipoma con una amplia plastia de duramadre, siguiendo la escuela de Paris (103).

Luego de los trabajos de Pang en 2010 (102), la tendencia fue a realizar una resección total-casi total, la cual requiere un monitoreo neurofisiológico intraoperatorio (108), y realizando una plastia doble de duramadre con Duragen y Tachosil, a fin de prevenir el reanclaje (104).

Para prevenir la fístula de LCR, los autores recomiendan, dejar el paciente en posición prona en Trendelenburg durante los primeros 2 a 3 días después de la cirugía.

El seguimiento debe llevarse anualmente de por vida (111)

.

## ***Conclusiones***



## 8.Conclusiones:

### 8.1 Conclusión de la publicación 1:

Debido a reportes previos donde se menciona la asociación de anomalías venosas con cefalocele, sugerimos la necesidad de realizar una MRI preoperatoria para investigar la presencia de estas anomalías para evitar complicaciones durante la cirugía.

Se presentan cuatro casos de cefalocele, todos ellos estaban asociados con anomalías venosas. Durante la cirugía no se encontraron estructuras venosas que pueda contraindicar o crear un riesgo adicional a este procedimiento. Durante la cirugía se vió el defecto óseo y se resecó la porción extradural de la lesión manteniendo la integridad de la duramadre en todos los casos.

### 8.2 Conclusión de la publicación 2:

A pesar de que el tratamiento neuroendoscópico es usado rutinariamente para el manejo de la hidrocefalia obstructiva, en el caso de pacientes con MMC la dificultades anatómicas y el desafío en la evaluación del éxito del procedimiento endoscópico son factores que sugieren que la tercer ventriculostomía endoscópica debe ser usada solamente en casos seleccionados, por ejemplo fallos valvulares repetidos.

Los pacientes deberán tener un seguimineto estricto tanto

clínico como radiológico para detectar el cierre de la ventriculostomía.

El uso de la neuronavegación puede ser de gran beneficio en casos con una anatomía compleja.

### **8.3 Conclusión de la publicación 3:**

En vista a los resultados obtenidos se recomienda la cirugía preventiva.

Preferentemente esta debe ser realizada antes del primer año de vida y se debe intentar la resección total o casi total del lipoma para evitar el reanclaje medular.

## ***Bibliografía***



## 10. Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in Infants mortality attributable to birth defects. Unites States; 1980- 1995. MMWR. 1998;47: 773-8
2. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa. Nota descriptiva N 370. Abril 2015.
3. Van Forestus P, Observation um et Curationum Chirurgicarum. Libri Quinque Lugduni Batavorum (i.e Leyden) Ex. Officina Platinianna Raphelengii 1610.
4. Tulpius N. Observaciones Madicae Libre III. Amsterdam Elzevirium 1641 Pg 231.
5. Goodrich JT. A historical review of the surgical treatment of Spina Bifida. En Spina Bifida: Ozek MM., Cinalli G, Maixner WJ. Eds. Springer-Verlag. Milan 2008. Pg 3.
6. Morton J. Treatment of Spina Bifida by a new method. Maclehose. Glasgow 1877.
7. Frazier CH. Surgery of Childhood. Boerickand Runyon. New York 1909.
8. Spitz EB. 1952. Neurosurgery in the Prevention of Exogenous Mental retardation: *Pediatr Clin North AM.* 6 : 1215-1235.

9. Filler G. et al. Prevention of chronic Kidney disease in Spina Bifida. *Int. Urol. Nephrol.* 2012. Jun; 44(3): 817-27.
10. Trudel AS, Odibo AO. Diagnosis of Spina Bifida on Ultrasound: Always termination?. *Best Pract. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014 April 28 (3): 367-77.
11. Brocklehurst G, Gleave JR., Lewin W. Early Closure of Myelomeningocele, with special reference to leg movement. *BR med J.* 1967. Mar 18. 1(5541) 1666-9.
12. Saadai P, farmer DL. Clinics in perinatology: fetal surgery for Myelomeningocele. *Clin. Perinatol* 2012; 39 (2): 279-88.
13. Adzick NS, et al. MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of Myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011; 364 (11): 993-1004.
14. Tomlinson PI., Sugarman ID. Complications with shunt in adults with spina Bifida. *BMJ* 1995. Jul 29, 311 (7000): 286-7.
15. Kahle, Kristopher T, Kulkarni, Abhaaya V, et al. Hydrocephalus in Children. *The lancet.* Vol 387 N 10020. P 788-799. 20 Feb 2018.
16. Aaron M. Dollar, Hugh Herr. Lower Extremity Exoskeletons and Active Orthoses: Challengers and State- Of The Art. *IEE Transaction on Robotics.* Vol 24. N 1- Feb 2008.

17. Miguelez- Lago C., Gallo Vallejo M. Historia de la Espina Bífida, Tratado de Espina Bifida de la A a la Z". p 17-21. Abril 2015.
18. National Birth Defect. Prevention Network. Congenital Malformations. Surveillance Report. Teratology 1997; 56(1/2):116-75.
19. A Sachis Calvo, M L Martínez- Frias. Anales Pediatría 2001; 54:165-73. Vol 54. Num 2.
20. National Center on birth defects and developmental Disabilities, CDC. State Birth Defects Surveillance programme directory, Birth Defects Res. Part A Clin Mal Teratol 2006; 76: 837-93.
21. Martinez Frías ML. Defectos congénitos en España, Diez años de Vigilancia epidemiológica. Estudios sanitarios. Direccion General de Planificación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y consumo. Madrid 1989.
22. CDC. Economic Burden of Spina Bifida in United States 1980-1991.MMWR 1989; 38:284-7.
23. Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas. Boletín ECMC: Resultados de Dismorfología y Epidemiología 1994;5:37-78.
24. Romero R. et al. Prenatal diagnosis of Congenital anomalies. Appleton & large (ed),1998. Neurol Fetal

- defects, pp 36-43.
25. Department of Economic and Social Affairs, United Nations Population Division, 2007, *World Abortion Policies 2007, United Nations*, on line [[http://www.un.org/esa/population/publications/2007\\_Abortion\\_Policies\\_Chart/2007AbortionPolicies\\_wallchart.htm](http://www.un.org/esa/population/publications/2007_Abortion_Policies_Chart/2007AbortionPolicies_wallchart.htm)].
  26. Bruce M. Carlson. Embriología Humana y Biología del desarrollo. 3ª Edición. 2005. Capítulo 11. Sistema Nervioso. Pp 233-275.
  27. Coop AJ, Greene NDE, Murdoch JN. The Genetic basis of mammalian neurulation. *Nat. Rev. genet.* 2003; 4:748-93. William J. Larsen. Embriología Humana. Cap IV. La cuarta semana. Pp 79.
  28. Pang D, Zovickian J, Oviedo A (2009) Long-term outcome of total and near-total resection of spinal cord lipomas and radical reconstruction of the neural placode: part I- surgical technique. *PediatrNeurosurg* 65(3):511–527.
  29. Nicholas D.E, Greene and Andrew J Copp. Neural Tube Defects. *Annu Rev Neurosci* 2014; 37:221-342.
  30. Finnell RH, Gould A, Spiegelstein O. Pathobiology and genetic of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 3: 14-23.
  31. Cañada E y col. Factores socioeconómicos de los defectos

- del tubo neural en la provincia de Sevilla. Progr Diagn Prenatal 1992. 4: 9-17.
32. Martínez Fías ML et al. Valproate and spina Bífida. Lancet 1989; 1:611-12.
33. Martínez Frías ML. Prevención de los defectos del tubo neural. Progr Diag Pren 1992; 4:76-78.
34. Keith L. Moore, T.V.N. Persaud. Embriología Clínica del Desarrollo del ser Humano, 7 Edición 2004. Cap 18: El sistema nervioso. Pp 428-463.
35. Chescheir, N., & Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos . Boletines de Comité de Práctica-Obstetricia. (2003). Neural tube defects. Number 44. International Journal of Gynecology and Obstetric 83: 123-133.
36. Hall JG et al. Adjusting recurrence risk for neural tube defects based on B.C data. AM J Hum Genet 1986; 39-64.
37. Abramsky L., Botting B, Chapple J, Stone D. Has advice on Periconcepcional folate supplementation reduced neural tube defect?. Lancet 1999; 354: 998-9
38. Recomendaciones sobre suplementación con ácido fólico para la prevención de los defectos del tubo neural. Inf Ter Sist Nac Salud 2001; 25: 1-2.

39. Aparicio M, JM. Espina ífida. Sección de Neuropediatría. Protocolos Diagnóstico Terapéutico de la AEP: Neurología Pediátric. Hospital Ramón y Cajal. Madrid España.
40. Holmes JB. Does taking vitamins at the time of conception prevent neural tube defects? JAMA 1988; 260: 3181.
41. Fraser FC et al. Family patters for neural tube defects in high prevalence population. Teratology 1987; 35:52.
42. Cereijo AI y cols. Gripe maternal y defectos del cierre del tubo neural en el recién nacido. Progr Obstet Ginecol 21985; 28: 279-85.
43. Sección de Genética Médica de la Asociación Española de Pediatría. Prevención de las Malformaciones del Sistema Nervioso Central. An Esp Pediatr 1982: 16:283-9.
44. Mulinare J et al. Periconceptional use of multivitamins and occurrence of neural tube defects. JAMA 260: 3141-3145. 1988.
45. Nazer H, Julio Cifuentes O, Lucía RodríguezC, Mariela et al. Malformaciones del Sistema Nervioso Central en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y maternidades chilenas participantes en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénicas (ECLAMC). Rev Med. Chile, oct. 2001, vol 129. No 10, p 1163-1170.

46. ECEMC. Utilización peri-concepcional del ácido fólico y prevención de defectos del tubo neural. Informe de Septiembre de 1993.
47. Romero R et al. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Appleton & Large (ed) , 1988. Neural tube defects, pp36-43.
48. Soler P. et al. Utilidad de los signos indirectos en el diagnóstico de los defectos del tubo neural. *Toko Gin Pract* 2001; 60:65-8.
49. Pérez Ramírez, et al. Diagnóstico ultrasonográfico de malformaciones congénitas. Nuestra experiencia en el periodo 1983-1995. *Rev Cubana Obst Ginecol* 1995; 23 (1): 53-58.
50. Sgouros S: Hydrocephalus with myelomeningocele; in Cinalli G, Maixner WJ, Sainte-Rose C(eds): *Pediatric Hydrocephalus*, ed 1. Milan, Springer, 2005, pp133-144.
51. Cinalli G, Spennato P, Consiglio M, Cianciulli E, Vinchon M, Sgouros S: Pathophysiology of Hydrocephalus, in Ozek MM, Cinalli G, Maixner WJ (eds) : *Spina Bifida Management and Outcome*, ed 1. Milan, Springer, 2008, pp 203-214.
54. Deck P: Endoscopic anatomy of the ventricles; in Cinalli G, Maixner WJ, Sainte-Rose C (eds): *Pediatric*

- Hydrocephalus, ed 1. Milan, Springer, 2005, pp 351-360.
55. Cinalli G: Endoscopic third ventriculostomy; in Cinalli G, Maixner WJ, Sainte-Rose C (eds): Pediatric Hydrocephalus, ed 1. Milan, Springer, 2005, pp 361-389.
56. Kulkarni AV, Drake JM, Armstrong DC, Dirks PB: Imaging correlates of successful endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurg* 2000; 92:915-919.
57. Marlin AE: Management of Hydrocephalus in the patient with myelomeningocele: an argument against third ventriculostomy. *Neurosurg Focus* 2004; 16 :E4.
58. Teo C, Jones R: Management of Hydrocephalus by endoscopic third ventriculostomy in patient with myelomeningocele. *Pediatric Neurosurg* 1996; 25:57-63.
59. Bargalló N, Olondo L, García AI, Capurro S, Caral L, Rumia J: Functional analysis of third ventriculostomy patency by quantification of CSF stroke volume by using cine phase-contrast MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2514-2521.
60. Stivaros SM, Sinclair D, Bromiley PA, Kim J, Thorne J, Jackson A: Endoscopic third ventriculostomy: predicting outcome with phase-contrast MR imaging. *Radiology* 2009; 252:825-832.
61. Miller E, Widjaja E, Blaser S, Dennis M, Raybaud C: The

- old and the new: supratentorial MR findings in Chiari II malformations. *Childs Nerv Syst* 2008; 24:563-575.
62. Del Bigio MR: Neuropathology and structural changes in hydrocephalus. *Dev Disabil Res Rev* 2010 ; 16:16-22.
63. Mori H, Oi S, Nonaka Y, Tamogami R, Muroi A: Ventricular anatomy of hydrocephalus associated with myeloschisis and endoscopic third ventriculostomy. *Childs Nerv Syst* 2008; 24:717-722.
64. Pavez A, Salazar C, Rivera R, Contreras J, Orellana A, Guzman C, Iribarren O, Hernandez H, Elzo J, Moraga D: Description of endoscopic ventricular anatomy in myelomeningocele. *Minim Invasive Neurosurg* 2006; 49:161-167.
65. Juranek J, Salman MS: Anomalous development of brain structure and function in spina bifida myelomeningocele. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16: 23-30.
66. Vinchon M, Dhellemmes P: Hydrocephalus in myelomeningocele: shunts and problems with shunts; in Ozek MM, Cinalli G, Maixner WJ (eds): *Spina Bifida. Management and Outcome*, ed 1. Milan, Springer, 2008, pp 215-224.
67. Buxton N, Macarthur D, Robertson I, Punt J: Neuroendoscopic third ventriculostomy for failed shunts.

- Surg Neurol 2003; 60:203-204.
68. O'Brien DF, Javadpuor M, Collins DR, Spenato P, Mallucci CL: Endoscopic third ventriculostomy: an outcome analysis of primary cases and procedures performed after ventriculoperitoneal shunt malfunction. *J Neurosurg* 2005; 103 (suppl): 393-400.
69. Punt J: Third ventriculostomy in shunt malfunction: in Cinalli G, Maixner WJ, Sainte-Rose C (eds): *Pediatric Hydrocephalus*, ed 1. Milan, Springer, 2005, pp 389-396.
70. Elgamal EA, El-Dawlatly AA, Murshid WR, El-Watidy SM, Jamjoom ZA: Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus in children younger than 1 year of age. *Childs Nerv Syst* 2011; 27:111-116.
71. Lipina R, Reguli S, Dolezilova V, Kuncikova M, Podesvova H: Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus in children younger than 6 months of age: is it a first-choice method? *Childs Nerv Syst* 2008; 24:1021-1027.
72. Mohanty A, Biswas A, Satish S, Vollmer DG: Efficacy of endoscopic third ventriculostomy in four ventricular outlet obstruction. *Neurosurgery* 2008; 63:905-913.
73. Jiménez-León JC, Jiménez CS, Betancourt YM: Neuroendoscopy: its usefulness in the management of

- hydrocephalus in children in developing countries. *Medicina (BA)* 2007; 67:665-673.
74. Rekate H: Challenging problems of shunt management in spina bífida: in Ozek MM, Cinalli G, Maixner WJ (eds): *Spina Bifida. Management and Outcome*, ed 1. Milan, Springer, 2008, pp 249-255.
75. Jones RF, Kwok BC, Stening WA, Vonau M: The current status of endoscopic third ventriculostomy in the management of non-communicating hydrocephalus. *Minim Invasive Neurosurg* 1994; 37:28-36.
76. Warf BC, Campbell JW: Combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization as primary treatment of hydrocephalus for infants with myelomeningocele: long term results of a prospective intent-to-treat study in 115 East African Infants. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 2:310-316.
77. Brunelle F, Baraton J, Renier D, Teillac D, Simon I, Sonigo P, Hertz-Pannier L, Emond S, Boddaert N, Chigot V, Lellouch-Tubiana A (2000) Intracranial venous anomalies associated with atretic cephaloceles. *Pediatr Radiol* 30(11): 743–747.
78. Gulati K, Phadke RV, Kumar R, Gupta RK (2000) Atretic cephalocele: contribution of magnetic resonance imaging

- in preoperative diagnosis. *Pediatr Neurosurg* 33(4): 208–210
79. Hsu SW, Chaloupka JC (2012) Atretic parietal cephalocele associated with sinus pericranii: embryological consideration. *Brain Dev* 34(4): 325–328.
80. Inoue Y, Hakuba A, Fujitani K, Fukuda T, Nemoto Y, Umekawa T, Kobayashi Y, Kitano H, Onoyama Y (1983) Occult cranium bifidum. Radiological and surgical findings. *Neuroradiology* 25(4):217–223.
81. Martinez-Lage JF, Poza M, Sola J, Soler CL, Montalvo CG, Domingo R, Puche A, Ramon FH, Azorin P, Lasso R (1996) The child with a cephalocele: etiology, neuroimaging, and outcome. *Childs Nerv Syst* 12(9): 540–550.
82. Martinez-Lage JF, Sola J, Casas C, Poza M, Almagro MJ, Girona DG (1992) Atretic cephalocele: the tip of the iceberg. *J Neurosurg* 77(2):230–235.
83. McLone D, De Leon G (1998) Atretic encephalocele. *Pediatr Neurosurg* 28(6):326.
84. McLaurin RL.(1964) Parietal cephaloceles. *Neurology* 14(8): 764.
85. Morioka T, Hashiguchi K, Samura K, Yoshida F, Miyagi Y, Yoshiura T, Suzuki SO, Sasaki T (2009) Detailed anatomy

- of intracranial venous anomalies associated with atretic parietal cephaloceles revealed by high-resolution 3D. CISS and high-field T2-weighted reversed MR images. *Childs Nerv Syst* 25(3): 309–315.
86. Otsubo Y, Sato H, Sato N, Ito H (1999) Cephaloceles and abnormal venous drainage. *Childs Nerv Syst* 15(6–7): 329–332.
87. Patterson RJ, Egelhoff JC, Crone KR, Balls WS Jr (1998) Atretic parietal cephaloceles revisited: an enlarging clinical and imaging spectrum? *Am J Neuroradiol* 19(4): 791–795.
88. Peters J, Raab P, Marquardt G, Zanella FE (2002) Intradiploic meningoencephalocele. *Eur Radiol* 12(3): 25–27.
89. Reddy AT, Hedlund GL, Percy AK (2000) Enlarged parietal foramina: association with cerebral venous and cortical anomalies. *Neurology* 54 (5): 1175–1178.
90. Yamazaki T, Enomoto T, Iguchi M, Nose T (2001) Atreticcephalocele-report of two cases with special reference to embryology. *Child's Nerv Syst* 17( 11): 674–678.
91. Arai H, Sato K, Okuda O, Miyajima M, Hishii M, Nakanishi H, Ishii H (2001) Surgical experience of 120 patients with lumbosacral lipomas. *Acta Neurochir* 143:857–864.

92. Bulsara KR, Zomorodi AR, Villavicencio AT, Fuchs H, George TM(2001) Clinical outcome differences for lipomyelomeningoceles, intraspinal lipomas, and lipomas of the filum terminale. *Neurosurg Rev* 24:192–194.
93. Byrne RW, Hayes EA, George TM, McLone DG (1995) Operative resection of 100 spinal lipomas in infants less than 1 year of age. *Pediatr Neurosurg* 23: 182–186.
94. Chapman PH, Davis KR (1993) Surgical treatment of spinal lipomas in childhood. *Pediatr Neurosurg* 19 (5): 267–275.
95. Choux M, Lena G, Genitori L, Foroutan M (1994) The surgery of occult spinal dysraphism. *Adv Tech Stand Neurosurg* 21:183–238.
96. Dorward NL, Scatliff JH, Hayward RD (2002) Congenital lumbosacral lipomas: pitfalls in analysing the results of prophylactic surgery. *Childs Nerv Syst* 18(6–7):326–332.
97. Kang HS, Wang KC, Kim KM, Kim SK, Cho BK (2006) Prognostic factors affecting urologic outcome after untethering surgery for lumbosacral lipoma. *Childs Nerv Syst* 22 (9): 1111–1121.
98. Kasliwal MK, Mahapatra AK (2007) Surgery for spinal cord lipomas. *Indian J Pediatr* 4 : 357–362.
99. Kayanagi I, Iwasaki Y, Hida K, Abe H, Isu T, Akino M, Aida T (2000) Factors in neurological deterioration and role of

- surgical treatment in lumbosacral spinal lipoma. *Childs Nerv Syst* 16: 143–149.
100. La Marca F, Grant JA, Tomita T, McLone DG (1997) Spinal lipomas in children: outcome of 270 procedures. *Pediatr Neurosurg* 26 (1): 8–16.
101. Medina S, al-Orfali M, Zurakowski D, Poussaint TY, DiCanzio J, Barnes PD (1999) Occult lumbosacral dysraphism in children and young adults: diagnostic performance of fast screening and conventional MR imaging. *Radiology* 211 (3): 767–771.
102. Pang D, Zovickian J, Oviedo A (2009) Long-term outcome of total and near-total resection of spinal cord lipomas and radical reconstruction of the neural placode: part I- surgical technique. *PediatrNeurosurg* 65(3):511–527.
103. Pierre-Kahn A, Zerah M, Renier D, Cinalli G, Saint Rose C, et al.(1997) Congenital lumbosacral lipomas. *Childs Nerv Syst* 13(6): 298–335.
104. Samuels R, McGirt MJ, Attenello FJ, Garces Ambrossi GL, et al. (2009) Incidence of symptomatic retethering after surgical management of pediatric tethered cord syndrome with or without duraplasty. *Childs Nerv Syst* 25(9): 1085–1089.
105. Thorne A, Pierre-Kahn A, Sonigo P (2001) Antenatal

- diagnosis of spinal lipomas. *Childs Nerv Syst* 17(12): 697–703.
106. Tseng JH, Kuo MY, Kwang Tu Y, Tseng MY (2008) Outcome of untethering for symptomatic spina bifida occulta with lumbosacral spinal cord tethering in 31 patients: analysis of preoperative prognostic factors. *Spine J* 8 (4) : 630–638.
107. Van Calenbergh F, Vanvolsem S, Verpoorten C, et al. (1999) Results after surgery for lumbosacral lipoma: the significance of early and late worsening. *Childs Nerv Syst* 15(9): 439-443.
108. Von Koch CS, Quinones-Hinojosa A, Gulati M, et al. (2002) Clinical outcome in children undergoing tethered cord release utilizing intraoperative neurophysiological monitoring. *Pediatr Neurosurg* 37(2):81–86.
109. Wykes V, Desai D, Thompson DN (2012) Asymptomatic lumbosacral lipomas-a natural history study. *Childs Nerv Syst* 28(10): 1731–1739.
110. Yamada S, Won DJ, Yamada SM (2004) Pathophysiology of tethered cord syndrome: correlation with symptomatology. *Neurosurg Focus* 6(2):1–5.
111. Zerah M, Roujeau T, Di Rocco F (2008) Transition from childhood to adulthood and lumbosacral dysraphism.

Neurochirurgie 54 (5): 615–617.