



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

---

---

**“Marcadores prenatales en fetos con espina bífida y su correlación con neurodesarrollo infantil”**

Tesis que para obtener el grado de:

**MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD**

Presenta:

**M.C. STIVALITT ESMERALDA VALDEZ VARGAS**

Director(a) de Tesis

**DR. ROGELIO CRUZ MARTÍNEZ**

San Agustín Tlaxiaca Hgo. a 1 de agosto de 2022

20/09/2022

Asunto: Autorización de impresión

**Mtro. Julio César Leines Medécigo**  
**Director de Administración Escolar**  
**Presente.**

El Comité Tutorial del nombre del producto que indique el documento curricular del programa educativo de posgrado titulado "**Marcadores prenatales en fetos con espina bífida y su correlación con neurodesarrollo infantil**", realizado por la sustentante **Stivalitt Esmeralda Valdez Vargas** con número de cuenta **239225** perteneciente al programa de **Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

### **AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN**

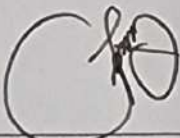
Por lo que el sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

**Atentamente**

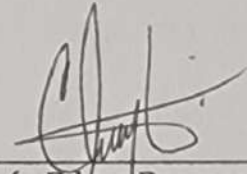
**"Amor, Orden y Progreso"**

**Pachuca, Hidalgo a 20 de septiembre de 2022**

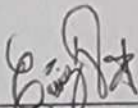
El Comité Tutorial



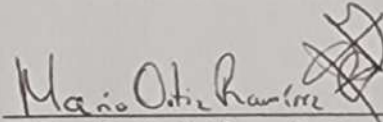
Dr. Rogelio Cruz  
Martínez  
Director



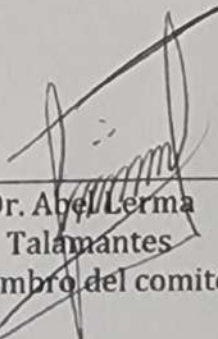
Dr. Jesús Edgar Barrera  
Resendiz  
Miembro del comité



Dra. Eréndira Leticia  
Chávez González  
Miembro del comité



Dr. Mario Isidoro Ortiz  
Ramírez  
Miembro del comité



Dr. Abel Lerma  
Talamantes  
Miembro del comité

Durante el desarrollo de estos estudios, se contó con una beca de manutención otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), número de beca 771944 (CVU 1077213).

Agradezco a la Fundación de Medicina Fetal A.C y a todas las personas involucradas por permitirme recabar los datos necesarios para la investigación y por apoyarme paso a paso para poder llegar a la culminación de este trabajo.

Quiero dar un agradecimiento especial a mi facultad, la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, mi alma mater, por abrirme las puertas y haberme permitido formarme en ella y brindarme la mejor educación posible, desde la licenciatura en médico cirujano hasta ahora en la maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud, ya que ha sido un pilar fundamental de mi crecimiento personal y profesional.

## **Agradecimientos**

Primero que nada, quiero agradecer a mi familia, mi mamá, mi papá y a mis 4 hermanos (Perla, Jazmín, Antonio y Brayan), porque mi vida es plena gracias a ellos, me han apoyado incansablemente y me han dado la energía que requería para continuar cuando estaba muy cansada o cuando el panorama no era lo mejor. Mis padres han sido el pilar de mi vida, siempre impulsándome a que sea más y mejor que el día anterior, gracias a ellos tengo las herramientas para poder seguir construyéndome.

Este momento es uno de los más importantes en mi carrera, no solo por el hecho de culminar un proyecto más, si no, porque para lograrlo tuve que pasar por muchas dificultades personales y académicas; es por ello que quiero agradecer profundamente a todos los maestros que me apoyaron y que no dudaron en dedicarme un poco de su tiempo (Dra. Jeannete, Dra. Teresita, Dr. Manuel, Dr. Talamantes, Dr. Mario, Dr. Carlos, Dra. Eréndira, sin ellos, esto no hubiera sido posible, gracias infinitas.

A mi novio (Fernando) y mis amigas (Mariana, Amairani, Eloisa) porque siempre me hicieron reír cuando más lo necesitaba, me escucharon cuando me quería quejarme de lo injusta que era mi situación y me daban motivos para no ceder y seguir adelante. A mis compañeros de maestría, gracias por convertir las salidas de descanso en sesiones de discusión de tesis, siempre dando comentarios para mejorar, siempre apoyando.

## ÍNDICE GENERAL

**ÍNDICE DE FIGURAS**

**ÍNDICE DE TABLAS**

**ABREVIATURAS**

**RESUMEN**

**SUMMARY**

**I INTRODUCCIÓN 1**

**II ANTECEDENTES 2**

2.1 Generalidades de espina bífida (EB) 2

2.1.1 Definición 2

2.1.2 Epidemiología 2

2.1.3 Prevención 2

2.1.4 Clasificación 3

2.1.5 Embriología 4

2.1.6 Etiopatogenia 6

2.1.7 Fisiopatología 9

2.1.8 Anomalías asociadas a espina bífida 10

2.1.9 Diagnóstico de espina bífida por ultrasonido 10

2.1.10 Diagnóstico por resonancia magnética (RM) 15

2.1.11 Tratamiento 19

2.2 Antecedentes de problema 21

2.2.1 Neurodesarrollo infantil 21

2.2.2 Escalas de evaluación de neurodesarrollo 21

2.2.3 Manifestaciones clínicas de la espina bífida. 23

2.2.4 Perfil neurocognitivo en pacientes con EB 26

2.3 Planteamiento del problema 28

**III JUSTIFICACIÓN 30**

**IV HIPÓTESIS 31**

**V OBJETIVOS 31**

5.1 Objetivo general	31
5.2 Objetivos específicos	31
<b>VI MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>32</b>
6.1 Tipo y diseño de estudio	32
6.2 Selección de la población, criterios de inclusión y exclusión	32
6.3 Tamaño de la muestra y muestreo	33
6.4 Definición operacional y conceptual de variables	33
6.5 Diagrama de diseño experimental	37
6.6 Instrumentos de recolección	38
6.7 Análisis estadístico	40
<b>VII RESULTADOS</b>	<b>41</b>
<b>VIII ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>54</b>
<b>IX DISCUSIÓN</b>	<b>55</b>
<b>X CONCLUSIONES</b>	<b>61</b>
<b>XI RECOMENDACIONES</b>	<b>62</b>
<b>XII REFERENCIAS</b>	<b>63</b>
<b>XII ANEXOS</b>	<b>77</b>
7.1 Consentimiento informado del control ultrasonográfico del embarazo	77
7.2 Consentimiento informado del área de neurodesarrollo	80
7.3 Oficio de aprobación del protocolo por el comité de ética e investigación	81

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de la espina bífida	4
Figura 2. Neurulación primaria, formación del tubo neural	5
Figura 3. Neuroporo anterior y posterior	5
Figura 4. Fases del desarrollo vertebral	6
Figura 5. Metabolismo del folato y posibles intervenciones	7
Figura 6. Signo del limón	10
Figura 7. Fosa posterior en vista medio sagital en un feto normal	12
Figura 8. Vista sagital en un feto normal	13
Figura 9. Vista del cerebro posterior en un feto sano	14
Figura 10. Resonancia magnética vistas sagitales potenciadas en T2	16
Figura 11. Resonancia magnética fetal en segundo trimestre	17
Figura 12. Técnica para medir el ángulo clivus-supraoccipital	18
Figura 13. Vista axial T2 potenciada en un feto sano de 30 semanas de gestación	19
Figura 14. Flujograma para el tratamiento de mielomeningocele fetal	20
Figura 15. Página de puntuación e interpretación del cuestionario ASQ 3	22
Figura 16. Gráfico de neurodesarrollo cognitivo	23
Figura 17. Delimitación esquemática de los dermatomas	25
Figura 18. Diseño de la propuesta del estudio	37

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo para espina bífida	6
Tabla 2. Evidencia de la lesión progresiva de la médula espinal expuesta en el útero	9
Tabla 3. Repercusión motora de la Espina Bífida	24
Tabla 4. Características basales de las madres de los fetos con espina bífida	41
Tabla 5. Características de los fetos con espina bífida n (%)	42
Tabla 6. Características de los fetos con espina bífida por grupo n (%)	43
Tabla 7. Ventriculomegalia por grupos n (%)	44
Tabla 8. Mediciones neurosonográficas. Comparación entre grupo cirugía fetal (n=32) vs grupo cirugía posnatal (n=32)	45
Tabla 9. Desarrollo infantil con escala Bayley en pacientes con cirugía fetal (n=32)	46
Tabla 10. Desarrollo infantil con escala ASQ 3 en pacientes con cirugía posnatal (n=32)	46
Tabla 11. Odds ratio para presentar anormalidad en el desarrollo infantil según la presencia de ventriculomegalia en el grupo de pacientes con cirugía fetal (n=32)	47
Tabla 12. Odds ratio para presentar anormalidad en el desarrollo infantil según la presencia de ventriculomegalia en el grupo de pacientes con cirugía posnatal (n=32)	48
Tabla 13. Odds ratio para presentar anormalidad en el desarrollo infantil considerando el diámetro del cuerpo calloso respecto a la edad gestacional en el grupo de pacientes con cirugía fetal (n=32)	49
Tabla 14. Odds ratio para presentar anormalidad en el desarrollo infantil considerando el diámetro del cuerpo calloso respecto a la edad gestacional en el grupo de pacientes con cirugía posnatal (n=32)	50
Tabla 15. Odds ratio para presentar anormalidad en el desarrollo infantil considerando la altura del vermis respecto a la edad gestacional en el grupo de pacientes con cirugía fetal (n=32)	51



Tabla 16. Odds ratio para presentar anormalidad en el desarrollo infantil considerando la altura del vermis respecto a la edad gestacional en el grupo de pacientes con cirugía posnatal (N=32)

52

Tabla 17. Odds ratio para presentar anormalidad en el desarrollo infantil considerando el diámetro transversal del cerebelo respecto a la edad gestacional en el grupo de pacientes con cirugía posnatal (N=32)

53

## **ABREVIATURAS**

MMC: Mielomeningocele

ASQ 3: Cuestionario de edades y etapas 3 (por sus siglas en inglés)

DTN: defectos de tubo neural

SNC: sistema nervioso central

EB: espina bífida

CV: columna vertebral

RM: resonancia magnética

MOMS: Management of Myelomeningocele Study

TDFP: diámetro transversal máximo de la fosa posterior

## RESUMEN

La espina bífida (EB) forma parte de los defectos de tubo neural (DTN), se caracteriza por la fusión incompleta de los arcos vertebrales posteriores con protrusión variable de tejido, y es un importante problema de salud pública ya que tiene complicaciones multiorgánicas que reducen la calidad de vida de quien lo padece. El objetivo de este estudio es analizar la relación entre los hallazgos de neurosonografía fetal avanzada y la evaluación de neurodesarrollo infantil en pacientes con EB. Es un estudio no experimental, longitudinal, de cohortes prospectivo. La población de estudio se dividió en 2 grupos (pacientes con cirugía fetal y pacientes con cirugía posnatal), las evaluaciones ultrasonográficas se realizaron en la Fundación de Medicina Fetal en la ciudad de Querétaro al momento del diagnóstico; las evaluaciones de neurodesarrollo fueron llevadas a cabo de acuerdo al grupo de inclusión, la prueba Bayley para los pacientes con cirugía fetal y la prueba ASQ 3 para pacientes con cirugía posnatal. El análisis estadístico se efectuó con SPSS versión 25, obteniendo Odds Ratio. Se incluyeron 64 pacientes divididos en 2 grupos de 32 cada uno (cirugía fetal y cirugía posnatal). Los pacientes que presentaron ventriculomegalia en el grupo de cirugía posnatal tienen un riesgo mayor de presentar retraso en el desarrollo infantil: comunicación OR 9.9 (1.5-61.59)  $p=0.007$ , resolución de problemas OR 5.7 (1.06-30.08)  $p=0.03$ , motricidad fina OR 13.3 (2.1-84.1)  $p=0.02$  y motricidad gruesa OR 44 (3.8-505.1)  $p=0.001$ . Cuerpo calloso anormal: comunicación OR 7.28 (1.1-45.3)  $p=0.038$ , motricidad gruesa OR 18.3 (2.4-140.4)  $p=0.005$ . Vermis anormal: motricidad gruesa OR 5.3 (1.1-31.91)  $p=0.05$ . Estos resultados demuestran que los pacientes sin cirugía fetal tienen un riesgo mayor de obtener puntuaciones bajas en las evaluaciones de neurodesarrollo infantil, lo que se traduce en una disminución de la calidad de vida. Contar con este tipo de evidencia científica permitirá establecer nuevas estrategias en el abordaje de estos pacientes, permitiendo tener un impacto positivo tanto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, como en la disminución de los costos de atención a las complicaciones que presentan.

*Palabras clave:* espina bífida, diagnóstico prenatal, ultrasonografía, desarrollo infantil, mielomeningocele.

## **SUMMARY**

SB is part of the NTD, it is characterized by the incomplete fusion of the posterior vertebral arches with variable tissue protrusion, it is developed between third and fourth weeks of gestation and it is an important public health problem since it has multiorganic complications that reduce the quality of life of those who suffer from it. The objective is to analyze the relationship between the findings of advanced fetal neurosonography and the evaluation of childhood neurodevelopment in patients with SB. It is a non-experimental, longitudinal, prospective cohort study. The study population was divided into 2 groups (patients with fetal surgery and patients with postnatal surgery), ultrasonographic evaluations were performed at the Fetal Medicine Foundation in the city of Querétaro at the time of diagnosis; Neurodevelopmental assessments were performed according to inclusion group, Bayley test for fetal surgery patients, and ASQ 3 test for postnatal surgery patients. Statistical analysis was performed with SPSS version 25, obtaining Odds Ratio. 64 patients divided into 2 groups of 32 each (fetal surgery and postnatal surgery) are included. Patients who presented ventriculomegaly in the postnatal surgery group have a higher risk of presenting delay in childhood development: communication OR 9.9 (1.5-61.59)  $p=0.007$ , problem solving OR 5.7 (1.06-30.08)  $p=0.03$ , motor skills fine OR 13.3 (2.1-84.1)  $p=0.02$  and gross motor OR 44 (3.8-505.1)  $p=0.001$ . Abnormal corpus callosum: communication OR 7.28 (1.1-45.3)  $p=0.038$ , gross motor skills OR 18.3 (2.4-140.4)  $p=0.005$ . Abnormal vermis: gross motor skills OR 5.3 (1.1-31.91)  $p=0.05$ . These results show that patients without fetal surgery have a higher risk of obtaining low pressures in childhood neurodevelopment evaluations, which translates into a decrease in quality of life. Having this type of scientific evidence will allow new strategies to be established in the approach to these patients, allowing a positive impact both on the quality of life of patients and their families, and on reducing the costs of care for the complications they present.

*Keywords:* spina bifida, prenatal diagnosis, ultrasonography, child development, myelomeningocele.

# I INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de tesis tiene como principal objetivo analizar la relación entre los hallazgos de neurosonografía fetal avanzada y la evaluación de neurodesarrollo infantil en pacientes con espina bífida (EB). Asimismo, identifica el riesgo que puede presentar un paciente en su desarrollo infantil si presenta alteraciones en las mediciones neurosonográficas. El margen de beneficio es obtener mayor información acerca de esta patología y poder contar con los elementos necesarios para realizar diagnóstico e intervenciones pertinentes, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes.

En la sección 1 se abordan los aspectos teóricos de la EB desarrollando a profundidad las generalidades de la patología, se presentan los datos epidemiológicos más recientes a nivel mundial, nacional y estatal; los antecedentes del problema desarrollan la forma de realizar diagnóstico tanto por ultrasonido como por RM, así como los hitos del desarrollo; por último, se presenta el planteamiento del problema.

En la sección 2 se expone la justificación, hipótesis, objetivos generales y específicos de la investigación.

En la sección 3 se detalla las metodologías usadas, el tipo de estudio en el que se clasifica este trabajo, como fue la selección de la población con los criterios de inclusión y exclusión, la decisión para el tamaño de la muestra y el tipo de análisis estadístico de acuerdo a los objetivos, la definición operativa y conceptual de las variables y un diagrama general del diseño experimental.

En la sección 4 se presentan los resultados obtenidos en cada grupo de estudio, correlacionando las variables de neurosonografía con la de neurodesarrollo, destacando aquellos que presentan un riesgo válido; también se desarrolla la discusión, y conclusiones.

En la última sección se enumeran las referencias utilizadas para este trabajo y posteriormente en los anexos se incluyen los formatos de consentimiento informado para las neurosonografías avanzadas y las evaluaciones de desarrollo infantil, así como el oficio de aprobación del Comité de Ética e Investigación.

## **II ANTECEDENTES**

### *2.1 Generalidades de espina bífida*

#### *2.1.1 Definición*

Es una malformación del tubo neural, que se caracteriza por que uno o varios arcos vertebrales posteriores no se han fusionado correctamente entre la 3ra y 4ta semanas de gestación. Se acuñó por primera vez en 1652 por Nicolas Tulp. (1,2)

#### *2.1.2 Epidemiología*

Muchos estudios epidemiológicos incluyen a la EB con otras malformaciones en un grupo que denominan defectos del tubo neural (DTN).(2) La EB es la malformación no letal más frecuente dentro de los DTN y tiene una incidencia mundial de 33.8-48.4 por cada 100 000 nacimientos.(3) En EEUU la incidencia reportada al 2020 para cada 10,000 nacimientos es de 3.48-4.83.(4) En México la última actualización del Anuario de morbilidad de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud reportó a nivel nacional 478 casos de EB en 2018 y 282 en 2020.(5) Mientras que en la Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades no Transmisibles para Defectos del Tubo Neural y Craneofaciales 2021 reportó una incidencia de 16.52 casos por cada 100,000 recién nacidos (322 casos).(6) En Hidalgo la incidencia reportada para el 2018 fue de 26.6 casos por cada 100,000 nacimientos.(7)

Con respecto al sexo, la EB tiene una frecuencia ligeramente más alta para el sexo femenino 53.6 %.(8,9)

#### *2.1.3 Prevención*

Los defectos de tubo neural se conocen como una de las pocas patologías congénitas que se pueden prevenir por medio de estrategias primarias.(10) La primera evidencia que se tiene registrada es de estudios realizados por Smithells y colegas en Liverpool, los cuales demostraron la importancia de la ingesta de vitaminas durante el embarazo, especialmente del ácido fólico.(11) Actualmente en México desde 1992 se recomienda una ingesta de 0.4 mg por día de ácido fólico a mujeres en edad fértil, por lo menos 3 meses antes de la gestación hasta 3 meses

después de esta. Si por condiciones sociales, antecedentes de hijos con defectos de tubo neural o que presenten alto riesgo para las mismas, deberán consumir 4 mg por día en el mismo periodo de tiempo. (12–14) En 1995 se agregaron 0.140 mg de ácido fólico a los cereales, y en 1998 a las harinas (350 mg de ácido fólico /100mg de harina). Estudios posteriores realizados en el Instituto Mexicano del Seguro Social sugieren que los DTN disminuyeron un 40% en los 5 años posteriores al inicio de la suplementación, con mayor significancia para EB y anencefalia.(12)

#### *2.1.4 Clasificación*

Se conocen varias clasificaciones, para fines de este trabajo se usará la siguiente: (figura 1)

##### *2.1.4.1 Oculta*

Es la más común y más leve, resultado de la fusión incompleta de las vértebras y se asocia comúnmente a otras alteraciones del esqueleto como agenesia sacra (10). Se observan alteraciones en la piel que cubre la parte inferior de la columna lumbosacra, pudiendo ser hiperpigmentación, ovillos de pelo o senos dérmicos no visibles. No causan síntomas y por lo general se encuentran por hallazgo incidental cuando de adultos se les solicita una radiografía de la columna lumbosacra.(2,12)

##### *2.1.4.2 Defectos cerrados*

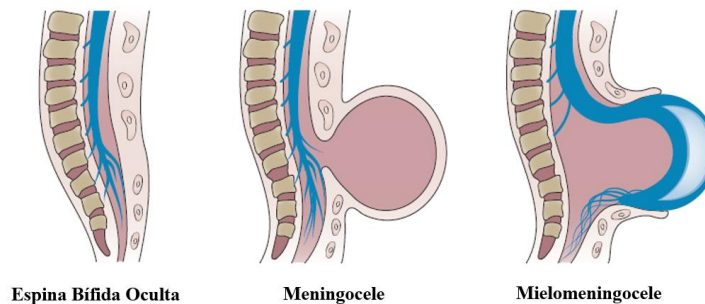
Componen el segundo tipo de EB, son un grupo diverso de defectos espinales en los que la CV está marcada por una malformación de grasa (lipomielomeningocele), hueso (diastematomelia) o membranas. El espectro de síntomas es muy variado, en algunos pacientes puede haber muy pocos o ningún síntoma y en otros causar parálisis incompleta con disfunción urinaria e intestinal.(1,15)

##### *2.1.4.3 Abierta (quística)*

Es el tipo más frecuente, y la incidencia se estima en 85% de los casos. En la mayoría de los casos aparece cubierta por una membrana en forma de quiste, dependiendo del contenido de este quiste podemos distinguir:

- Meningocele: es una protrusión de las meninges, y contiene líquido cefalorraquídeo.

- **Mielomeningocele:** es la más frecuente y grave de las alteraciones, se caracteriza por que la médula espinal está abierta en su parte dorsal y contiene tanto líquido cefalorraquídeo como tejido neural. En ocasiones no existe quiste que lo cubra, sino una sección completamente descubierta. Se asocia frecuentemente con la malformación de Arnold Chiari II.(1,13,16) Se acompaña de hidrocefalia en hasta un 90% de los casos debido a que se oblitera el 4to ventrículo.(16)



*Figura 1 Clasificación de la espina bífida. Fuente: Copp, 2015.*

### 2.1.5 Embriología

El desarrollo del sistema nervioso central comienza con la formación de una placa de ectodermo al inicio de la tercera semana (día 17-18), a esta placa se le denomina “placa neural” por medio del proceso de gastrulación la placa pasa de un disco bilaminar a un trilaminar.(1,17) Los bordes de esta placa se elevan para formar los pliegues neurales, dejando un surco neural, al elongarse se confrontan en la región cervical y se unen dando paso al tubo neural (figura 2), posteriormente la fusión avanza de forma bidireccional hacia el polo caudal y el cefálico; con ello se forman los neuroporos “craneal” o anterior, que se cierra definitivamente a las 18-20 somitas (día 25), y el neuroporo caudal o posterior, que lo hace 3 días después (figura 3).(18,19) La neurulación se termina en la 4ta semana, aproximadamente en el día 42 desde la última menstruación; en algunos casos el surco neural no se cierra por insultos tóxicos o errores en la neurulación primaria, si esta abertura se localiza en la región de la médula espinal, entonces se desarrolla la patología en cuestión.(15)

La osificación de una vértebra típica comienza en el periodo embrionario y termina aproximadamente a los 25 años de vida. Existen 2 centros de osificación primarios, ventral y



dorsal. Estos centros se fusionan para formar un solo centro (figura 4). Al final del periodo embrionario se encuentran 3 centros primarios:

- Uno en el cuerpo vertebral
- Uno en cada mitad del arco vertebral

La osificación se hace evidente en la semana 8. Cada vértebra está constituida de 3 partes unidas entre sí por cartílago: arco vertebral, cuerpo vertebral y apófisis transversas.(17)

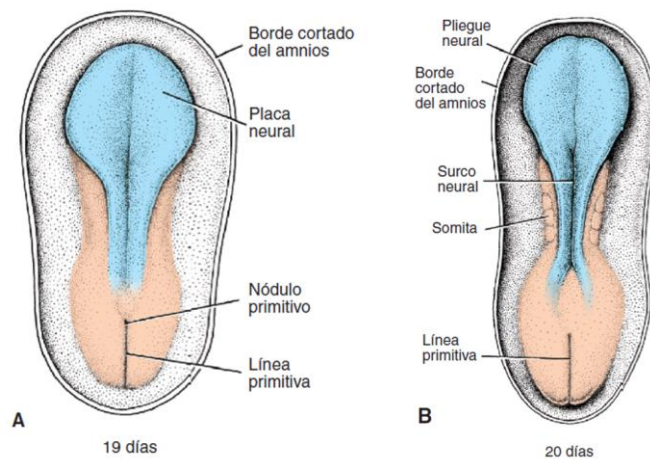


Figura 2 Neurulación primaria, formación del tubo neural. Fuente: Langman, 2016.

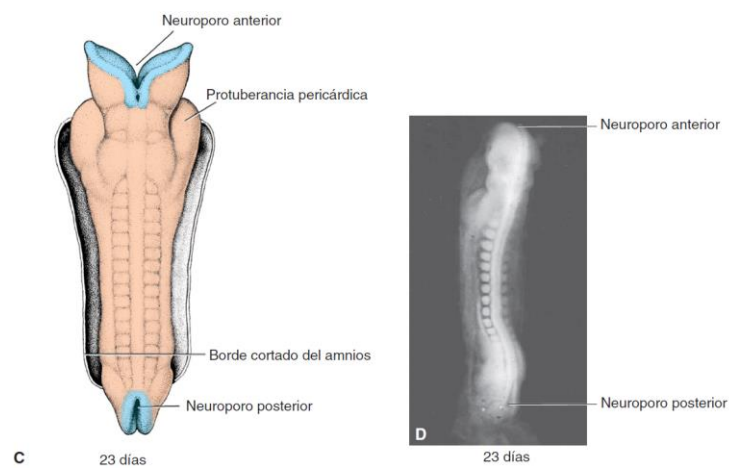


Figura 3 Neuroporo anterior y posterior. Fuente: Langman, 2016.

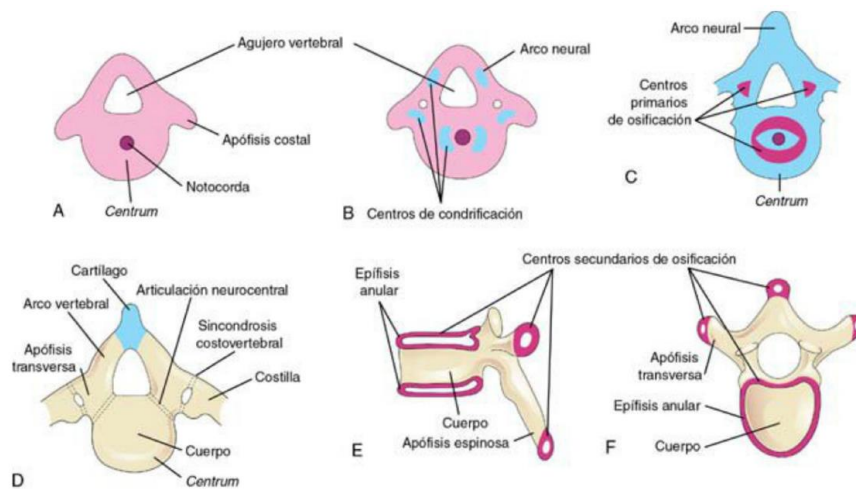


Figura 4 Fases del desarrollo vertebral. Fuente: Moore, 2013.

### 2.1.6 Etiopatogenia

Se desconoce la etiología concreta, sin embargo, se asocia a un origen multifactorial (tabla 1) en los cuales encontramos:

**Tabla 1 Factores de riesgo para espina bífida**

Ambientales

Nutricionales

Genéticos

Polimorfismo MTHFR C677TT

Fuente: Copp, 2015.

#### 1.6.1 Nutricionales

##### 1.6.1.1 Déficit de ácido fólico

Se reconoce de forma general que la ingestión inadecuada de folatos, o de su forma sintética, ácido fólico, en el primer trimestre del embarazo se asocia a un mayor riesgo de EB y anencefalia (20). Se han realizado diversos estudios en los que se encontró que el metabolismo de los folatos regula de forma importante a varias vías biológicas implicadas en el mantenimiento, crecimiento, diferenciación y proliferación de las células. El folato participa en 2 vías metabólicas importantes, una es para la síntesis de ácidos nucleicos, y la otra para reacciones de

metilación. La interrupción en el metabolismo del folato resulta en niveles elevados de homocisteína que son tóxicos para el desarrollo del tubo neural (figura 5).(16,21)

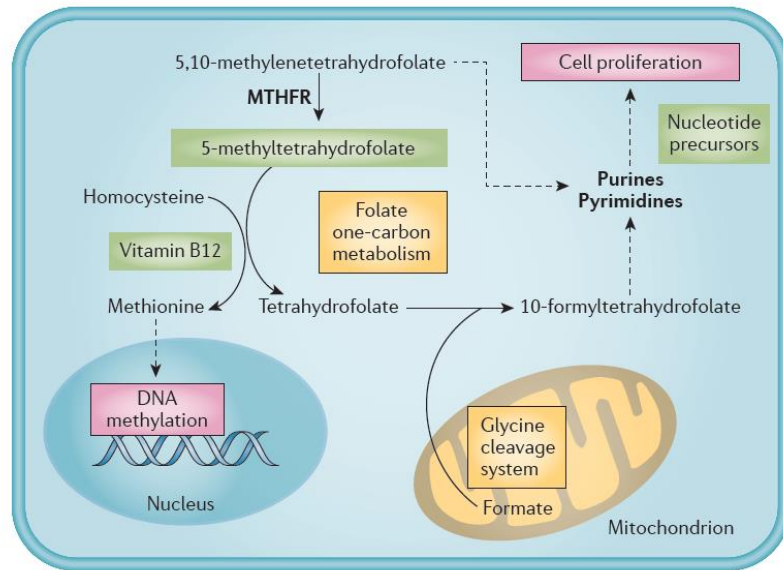


Figura 5 Metabolismo del folato y posibles intervenciones. Las flechas sólidas indican las reacciones metabólicas clave y las flechas punteadas indican vías metabólicas que involucran múltiples reacciones. Fuente: Copp, 2015.

### 1.6.1.2 Historia familiar

El tener un familiar de primer grado con EB o algún otro DTN se considera como un factor de riesgo importante para presentar el mismo defecto de nacimiento con un riesgo reportado que va del 3-8%; si se tienen 2 hermanos afectados este riesgo aumenta al 10% (18,21,22)

### 1.6.1.3 Diabetes materna

Las madres con diabetes pregestacional tienen de 2 a 10 veces más riesgo que la población general de tener un hijo con EB. El mecanismo subyacente no ha sido establecido, pero se relaciona con el control metabólico y el elevado nivel de glucosa en sangre durante el primer trimestre. (21,23,24)

#### *1.6.1.4 Medicamentos*

La ingesta materna de medicamentos que interfieren o agotan el ácido fólico como difenilhidantoína, aminopterina (antagonista del ácido fólico), carbamazepina, ácido valproico, u otros anticonvulsivantes aumentan el riesgo. (21,24)

En el caso especial del ácido valproico el riesgo es de aproximadamente 20 veces mayor si se consume en el primer trimestre del embarazo. La potente actividad del inhibidor de la histona deacetilasa de este medicamento interrumpe el balance de la acetilación y desacetilación de proteínas, llevando a un fallo en la neurulación. (25)

El riesgo de tener descendencia con defectos del tubo neural en madres que consumen antiepilépticos es 137% mayor a las que no lo consumen. (26)

#### *1.6.1.5 Otros*

Se han estudiado otros factores no genéticos como variables implicadas en el desarrollo de EB, entre los que destacan la obesidad materna, usualmente con un IMC >28kg/m<sup>2</sup>, que aumenta el riesgo del 1.5 al 3.5 veces. (27).

#### *1.6.2 Genéticos*

Las clases generales de genes que están implicados en el cierre del tubo neural incluyen aquellos que están relacionados con el metabolismo del folato, genes de polaridad celular planar que intervienen en el movimiento celular al momento del cierre del tubo neural y los que están implicados en el desarrollo de cilios, estos son esenciales para la señalización celular. (22).

La mutación en el gen que codifica la 5-10 metiltetrahidrofolato reductasa, es clave en el mal uso del folato.(2) Ésta es esencial para convertir la homocisteína en metionina. La variante MTHFR C677T que produce la conversión de valina en alanina en el codón 222 reduce la actividad de esta enzima. De hecho, esta mutación en las madres o el feto puede ser un factor de riesgo para defectos del tubo neural en población de origen no latino, especialmente cuando los niveles de folato materno son bajos. (28)

Otras causas conocidas son los síndromes genéticos, en anomalías cromosómicas como trisomía, 13, 18 y 21, así como síndromes de delección como el 22q11. (29)

### *2.1.7 Fisiopatología*

El daño que sufre la médula espinal en la EB abierta es un proceso que estriba en “2 golpes”; el primero es el fallo en el cierre del tubo neural en la región espinal, lo que lleva al segundo golpe que consiste en la exposición prolongada y permanente de la médula espinal al líquido cefalorraquídeo y el trauma directo con la pared del útero. Al principio el neuroepitelio experimenta una diferenciación neural relativamente normal, con el desarrollo motor y sensitivo funcional por debajo de la lesión, pero a medida que avanza la gestación, la médula espinal se vuelve hemorrágica y las células mueren por la toxicidad del LCR (tabla 2), las conexiones neuronales se interrumpen y por tanto la función se pierde (2,15,22)

Tabla 2 . Evidencia de la lesión progresiva de la médula espinal expuesta en el útero.

- Examen patológico de la médula espinal de fetos humanos nacidos muertos con (MMC) muestran diversos grados de pérdida de tejido neural en el sitio del defecto, pero los cuernos dorsal y ventral de apariencia normal, se encuentran proximales a la lesión.
- Las observaciones ecográficas seriadas de fetos humanos con MMC muestran un deterioro progresivo de los movimientos de las piernas durante la gestación.
- En el hemimielocelo, la mitad de la médula espinal disráfica está desprovista de duramadre y abiertamente expuesta al entorno intrauterino; la extremidad inferior correspondiente muestra alteración de la función, mientras que la función es normal o levemente disminuida en la extremidad conectada a la parte cubierta de la médula espinal.
- En modelos animales, las series por etapas de fetos con MMC han demostrado ganancia de la función neurológica incluso después de que se haya formado la lesión, seguida de pérdida de esta función. Este hallazgo se correlaciona con una pérdida progresiva de la integridad del tejido de la médula espinal.
- El líquido amniótico humano desarrolla una toxicidad repentina a las 34 semanas de gestación, a juzgar por muerte celular en cultivos organotípicos de médula espinal de rata.

Fuente: Copp, 2015.

### 2.1.8 Anomalías asociadas a espina bífida

Existen 2 tipos de anomalías asociadas a la EB.

- Defectos del SNC: malformación de Arnold-Chiari II, presente en casi todos los casos de EB abierta consistente en el desplazamiento caudal del cerebelo, protuberancia, bulbo raquídeo y IV ventrículo por el foramen magno hacia el canal espinal y la hidrocefalia de tipo obstructivo.
- Deformidades de la cadera y los pies como pie equino. (30,31)

### 2.1.9 Diagnóstico de espina bífida por ultrasonido

Los primeros signos para detección de EB fueron descritos por K. Nicolaidis a mitad de los 80s, el describió el “signo del limón” (figura 6) por la apariencia de la cabeza y el “signo de la banana” por la apariencia del cerebelo, en el segundo trimestre de la gestación. (32)

El ultrasonido prenatal representa el estándar de oro en la evaluación y diagnóstico de defectos del tubo neural, mientras que la RM es usada para refinar el diagnóstico. (33)

El objetivo de realizar un diagnóstico prenatal es ayudar a tomar decisiones tanto al equipo médico como a los padres para exponer los tratamientos terapéuticos disponibles y el pronóstico a corto y mediano plazo. (34)

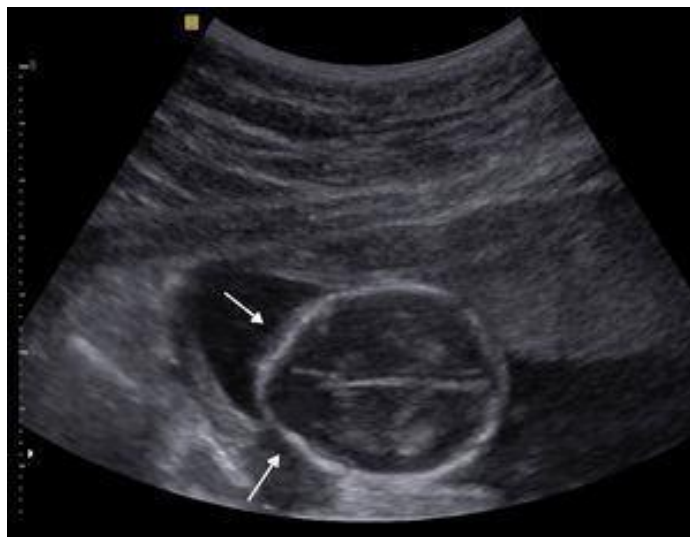


Figura 6 Signo del limón, corte axial del cráneo, a la altura de los ventrículos laterales se observa una impronta bifrontal (flechas). Fuente: Sepúlveda, 2017.

### 2.1.9.1 Signos ecográficos directos del defecto

Una de las técnicas para diagnosticar EB en el primer trimestre es observar directamente el defecto, que se puede observar en el 50% de los casos, pero solo se logra hasta la semana 13. (35)

Se basan en signos referidos al tejido óseo (corresponden a las anomalías vertebrales asociadas) y a tejidos blandos (ausencia de la piel a nivel del defecto y presencia de un saco que protruye que puede ser el MMC). La CV se puede identificar a partir de la semana 10-12 y con más especificidad en las semanas 15 y 16.

Existen 3 planos en los que se puede visualizar la CV. En el sagital la CV se observa como dos líneas paralelas que convergen en el sacro; estas líneas corresponden a las apófisis espinosas y al cuerpo vertebral. En algunas circunstancias se observa una tercera que representa a las apófisis transversas.

Cuando existe una EB la línea posterior desaparece en el sitio de la lesión y se puede observar protrusión de tejido blando. Este plano sirve para evaluar de igual forma las curvaturas normales de la CV que pueden presentar hiperlordosis e hipercifosis, estas corresponden a un signo indirecto de EB.

En el plano coronal, la CV se presenta como 2 o 3 líneas paralelas, aquí la EB se manifiesta por una separación entre las 2 líneas debido a la divergencia entre las partes laterales de las vértebras.

En el plano transversal el canal neural se observa como un círculo cerrado; por delante se limita por el punto de osificación del cuerpo vertebral y posteriormente por 2 puntos de osificación de las láminas vertebrales. En una EB, las láminas vertebrales están ausentes y los procesos laterales se separan, con lo que se observa un aspecto en “V”.

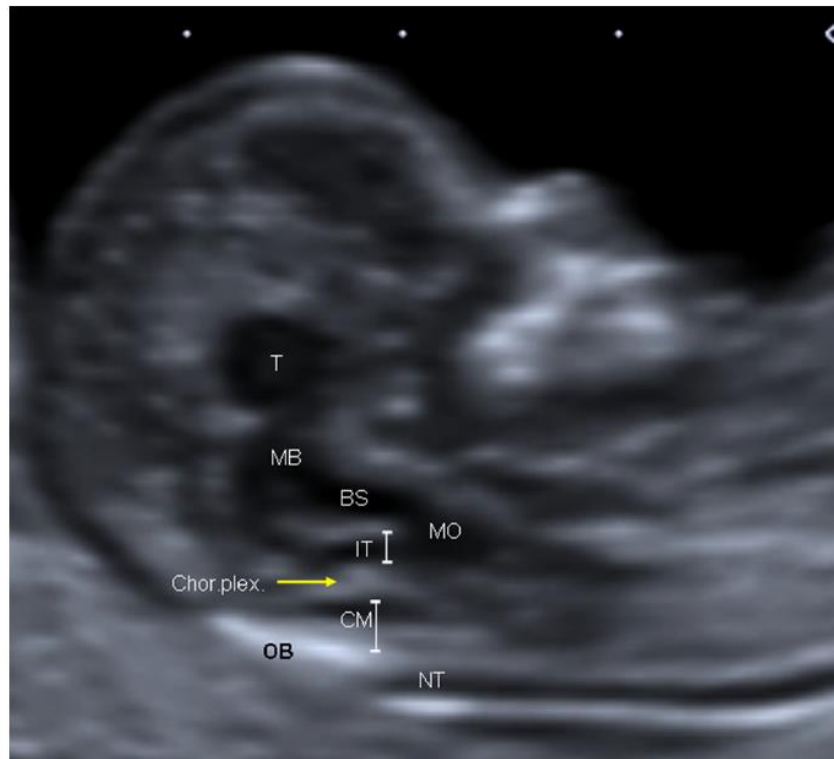
### 2.1.9.2 Signos ecográficos indirectos de la espina bífida

#### Plano sagital

#### *Translucencia intracraneal*

De la semana 11 a la 13 se pueden visualizar, en el plano medio sagital, a través de la translucencia nucal el tronco encefálico, el cuarto ventrículo y la cisterna magna.

El 4to ventrículo, también llamado translucencia intracraneal por Chaoui *et al.*, es un área llena de líquido por detrás del tronco encefálico, delimitada por 2 bordes ecogénicos: la parte dorsal del tallo cerebral anteriormente, y el plexo coroideo del 4to ventrículo posteriormente. En los fetos sin defecto se puede observar correctamente, pero en los que tienen EB abierta, no. También estableció un rango de referencia del diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo de acuerdo con la longitud cefalocaudal, en la semana 11 (LCC) la media es de 1.5 mm y en la semana 13.6 (LCC 84mm) la media es de 2.5 mm. (36). En estudios posteriores se comenta que la no visualización de la translucencia intracraneal tiene una sensibilidad de 50% y una especificidad del 99% para EB abierta. (37) (Figura 7)



*Figura 7 Fosa posterior en vista medio sagital en un feto normal. Muestra la translucencia nucal (NT), hueso occipital (OB), tálamo (T), mesencéfalo (M), tallo cerebral (BS), bulbo raquídeo (MO), 4to ventrículo o translucencia intracraneal (IT), el plexo coroideo del 4to ventrículo (Chor.plex) y la cisterna magna (CM). Fuente: Sepúlveda, 2017.*



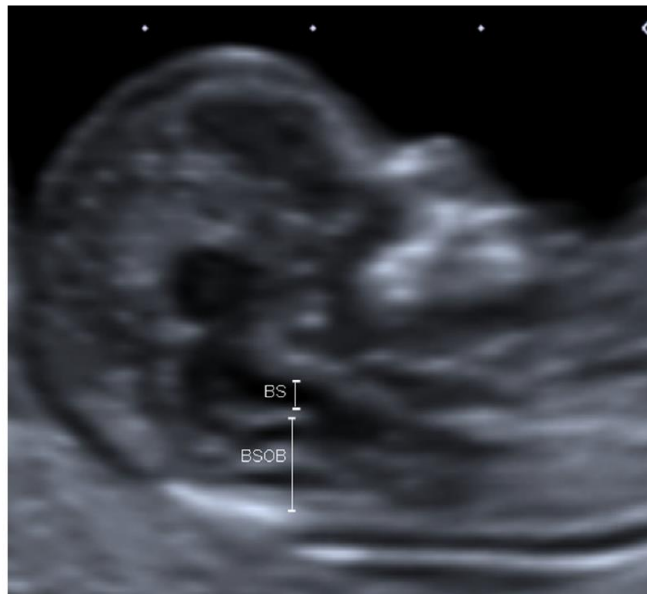
### *Cisterna magna*

El diámetro anteroposterior de esta estructura puede ser medido en la vista medio sagital y en el plano axial, pero es preferible la primera. La no visualización de la cisterna magna, o con una medida por debajo del percentil 5 muestra una sensibilidad para EB abierta de 50-73% (37,38). Los rangos de referencia de normalidad han sido reportados por diversos autores. (38,39)

### *Tallo cerebral y distancia hueso occipital-tallo cerebral*

La distancia entre el tallo cerebral-hueso occipital se limita anteriormente con el tallo cerebral y posteriormente en la combinación del 4to ventrículo y la cisterna magna. Se ha mostrado que en fetos con EB abierta el diámetro del tallo cerebral es mayor, la distancia entre tallo cerebral-hueso occipital es menor ya que está comprimido el 4to ventrículo y la cisterna magna, y el cociente de los dos valores es más alto. (Figura 8)

Los resultados con respecto a la sensibilidad de este signo indirecto varían según el autor, Lachmann *et al.*, reporta una sensibilidad de la siguiente forma (a) diámetro del tallo cerebral, S:96.7% si es mayor al percentil 95, (b) diámetro tallo cerebral-hueso occipital, S: 85.7% si está por debajo del percentil 5. Sin embargo en el estudio prospectivo Berlín IT-study los valores de sensibilidad bajan a 26.4% y 0% respectivamente. (38)

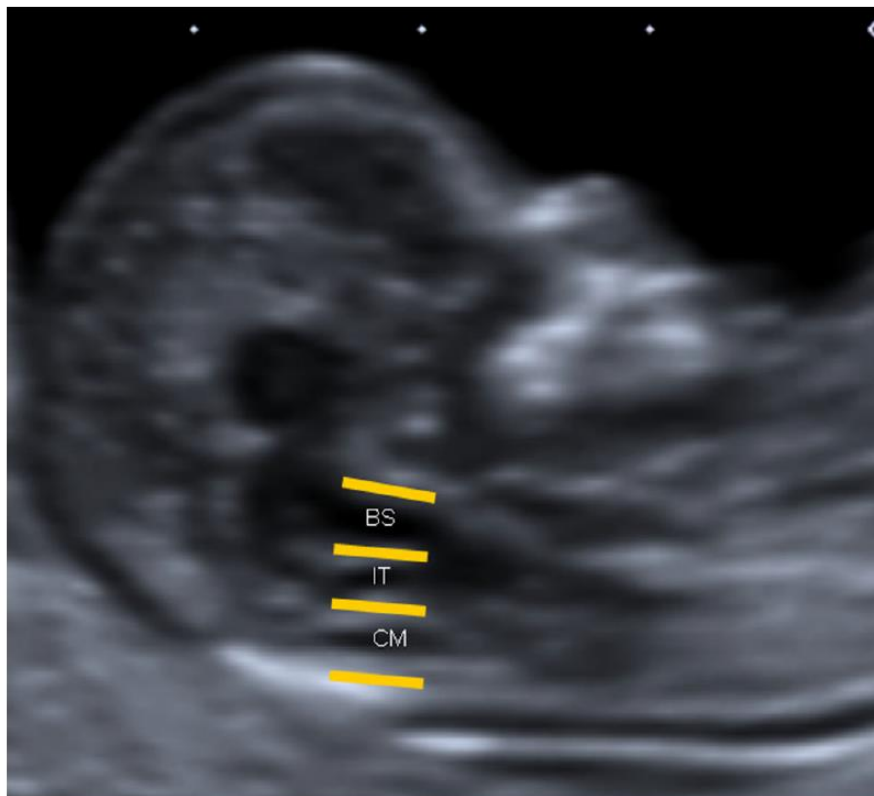


*Figura 8 Vista sagital en un feto normal, mostrando las medidas del tallo cerebral (BS), y el diámetro entre el hueso occipital al tallo cerebral (BSOB). Fuente: Sepúlveda, 2017.*

### *Vista de las 4 líneas/3 espacios hipoecoicos*

Consiste en visualizar 4 líneas casi paralelas: las 2 primeras son producidas por el borde superior e inferior del tallo cerebral, la tercera por el plexo coroideo del 4to ventrículo y la cuarta por el hueso occipital. Los 3 espacios hipoecoicos se dan entre estas 4 líneas y representan el tallo cerebral, la translucencia intracraneal y la cisterna magna. (Figura 9) Son enfoques prácticos ya que no requieren valores de referencia. La sensibilidad reportada es del 88%. (35)

Se dice que la patología del cerebro posterior puede ser diagnosticada a “primera vista” cuando las clásicas 4 líneas no pueden ser visualizadas aunada a la ausencia de uno de los espacios hipoecoicos. (38,40)



*Figura 9 Vista del cerebro posterior en un feto sano en la que se observan las 4 líneas y los 3 espacios hipoecoicos BS (tallo cerebral), IT (translucencia intracraneal) y CM (cisterna magna). Fuente: Sepúlveda, 2017.*

### Plano axial de la cabeza fetal

La visualización de este plano en la semana 11-13 tiene 3 propósitos: demostrar la forma normal de la cabeza, la medición del diámetro biparietal y excluir la mayoría de los casos de holoprosencefalia. (41)

#### *Signo del limón*

Es similar a lo que se observa en el segundo trimestre, los huesos frontales se observan festoneado, probablemente es un signo temprano de fuga de líquido cefalorraquídeo. (Figura 5) (37,42)

#### *Diámetro biparietal*

Para evitar variaciones, se debe medir en la vista axial más grande de la cabeza fetal. Aproximadamente un 45-55% de los fetos con EB abierta tendrán un diámetro biparietal por debajo del percentil. (37)

Simon *et al.*, realizó un estudio en el que determina que la relación entre el diámetro biparietal y el diámetro transversal del abdomen menor a 1 es más práctico ya que no requiere percentiles y la sensibilidad es de aproximadamente 70%. (43)

### *2.1.10 Diagnóstico por resonancia magnética*

La resonancia magnética (RM) es una herramienta útil para aportar información adicional al ultrasonido y tiene gran importancia para evaluar a pacientes que son candidatos potenciales a cirugía fetal. (20,44,45)

Debido a que no utiliza radiación ionizante es segura tanto para el feto como para la madre y se puede realizar en cualquier semana de gestación. El uso de contraste está contraindicado ya que atraviesa la barrera transplacentaria. (20,46,47)

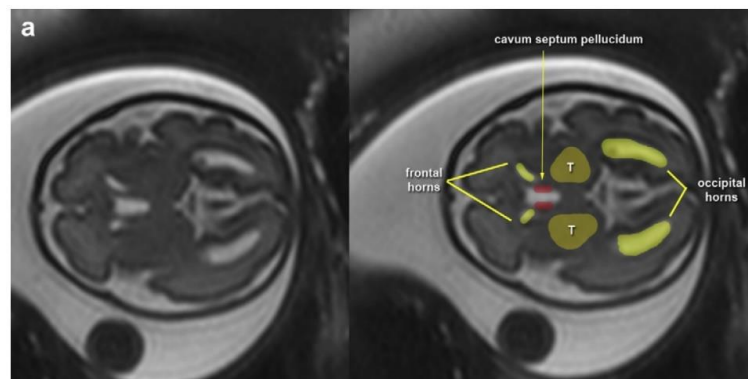
Desde la introducción de las secuencias ultrarrápidas se han podido eliminar los factores desfavorables de los movimientos fetales, obteniendo imágenes de gran calidad. (46,48) Una ventaja importante es que no depende de la posición fetal como el ultrasonido, por lo que el nivel de la lesión se establece con precisión. (20)

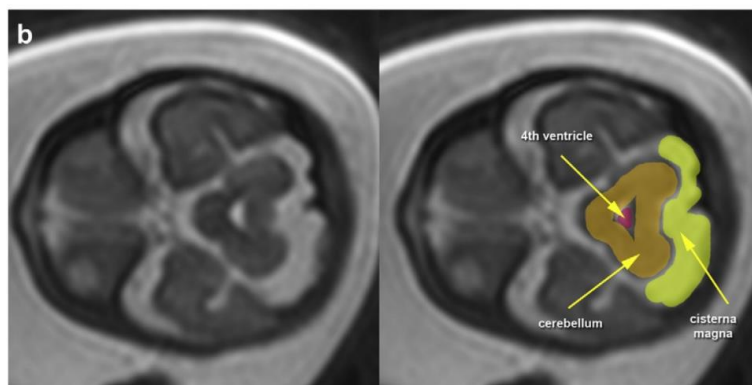


*Figura 10 Resonancia magnética vistas sagitales potenciadas en T2 en un feto de 28 semanas de gestación con diagnóstico de espina bífida y malformación de Chiari II. a) Flecha superior defecto de la columna, flecha inferior herniación del cerebelo. b) La flecha indica la herniación del cerebelo. C) se muestra la lesión lumbar entre las flechas. Fuente: Micu,2018.*

Se considera el estándar de oro para diagnóstico en casos con desventajas importantes para la visualización correcta del ultrasonido, por ejemplo, en mujeres obesas o en casos de oligohidramnios. Además de que es el mejor estudio para examinar y establecer la severidad de la herniación del cerebelo (Chiari II) que se presenta en hasta el 85% de los fetos con EB. (20,46)

Los parámetros utilizados frecuentemente para la realización de este estudio son: 1.5 o 3 teslas, adquisiciones potenciadas en T2 de los 3 planos (axial, coronal y sagital) para cabeza y para tronco de forma individual con secuencias HASTE (Half-Fourier single shot turbo spin-echo). (44–47). González-Pérez presentó un caso en 2018 en el cual se tenía duda diagnóstica de EB en la realización del ultrasonido por lo que usaron un resonador de 0.35 T con el que confirmaron el diagnóstico (48).





*Figura 11 Resonancia magnética fetal en 2do trimestre. Muestra las estructuras cerebrales principales en un plano axial; a) vista transventricular muestra los cuernos ventriculares frontales y occipitales, septum pellucidum y el tálamo; b) vista transcerebelar muestra las estructuras de la fosa posterior incluido el cerebelo, la cisterna magna y el 4to ventrículo. Fuente: Sepúlveda, 2021.*

La realización de un estudio de RM en pacientes con anomalías fetales es importante ya que aporta datos adicionales al ultrasonido hasta en un 28%, el diagnóstico cambia hasta en un 21% y el pronóstico en 19%. (49)

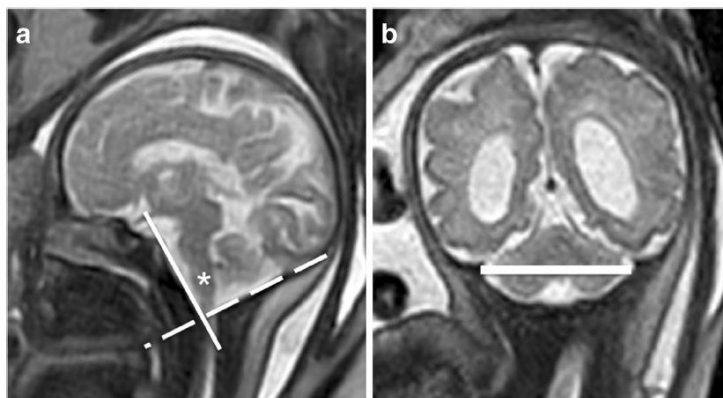
Debido a que se este tipo de estudio se realiza para confirmar el diagnóstico y valorar la cirugía fetal, el reporte de los hallazgos se debe centrar en: (47)

1. Descripción de la lesión espinal: abierta o cerrada y qué estructuras contiene
2. Nivel de la lesión espinal
3. Grado de hidrocefalia
4. Grado de herniación del cerebelo
5. Identificar lesiones asociadas

El análisis cuantitativo de la fosa posterior puede realizar de forma fiable el diagnóstico de EB abierta y cerrada. Los parámetros morfométricos utilizados son: el ángulo clivus-supraoccipital (CSA) y el diámetro transversal máximo de la fosa posterior (TDFP).

El CSA se mide en un corte sagital con 2 líneas: la primera se coloca a lo largo de la superficie posterosuperior del clivus, conectando el borde anterior del foramen magno y la parte más craneal del clivus, la segunda línea se coloca a lo largo de la superficie superior del

supraoccipucio, cortando el borde posterior del foramen magno. En fetos con EB el ángulo que se forma entre las 2 líneas es significativamente más pequeño que en fetos sin patología. (44,50)



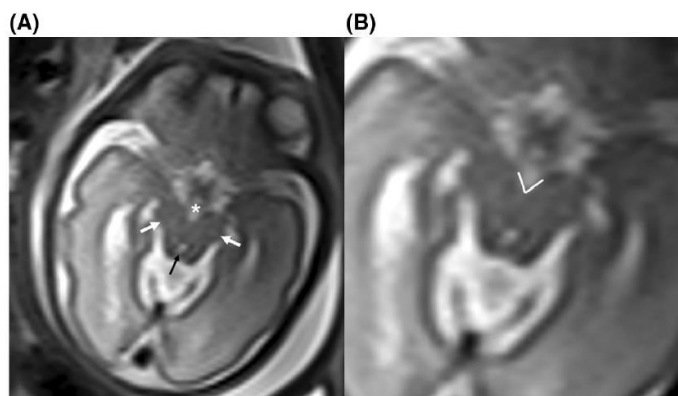
*Figura 12 Técnica para medir el ángulo clivus-supraoccipital. Línea continua a lo largo de la superficie posterosuperior del clivus, conectando el borde anterior del foramen magno y la parte más craneal del clivus. Línea discontinua a lo largo de la superficie superior del supraoccipucio, cortando el borde posterior del foramen magno. El ángulo entre estas 2 líneas es el CSA (asterisco). Fuente: Woitek, 2017.*

El diámetro transversal máximo de la fosa posterior (TDFP) se mide en una vista coronal, al nivel de la inserción del tentorium con una línea entre los bordes laterales de la fosa craneal posterior. Esta línea es útil para distinguir fetos con EB de los fetos sanos, pero no para saber si es una EB abierta o una cerrada. (50)

En el caso de la EB abierta, para poder distinguir entre un MMC y una mielocela se usa la placoda. En el primer caso se encuentra encima de la superficie cutánea (expansión de los espacios aracnoideos), mientras que las mielocelas se encuentran con la superficie cutánea; con lo cual el saco del MMC se observa hiperintenso en una imagen T2 potenciada e hipointensa en imagen T1 potenciada. (44,51)

Un marcador de descripción reciente fue realizado por Sepúlveda *et al.*, basado en los estudios de Wang *et al.*, en los cuales se describe que el ángulo interpeduncular (IPA), en pacientes adultos con fuga crónica de líquido cefalorraquídeo ya sea de forma primaria o secundaria es significativamente menor que el de los pacientes sanos, demostrando hipotensión intracraneal. Se define como el ángulo formado por la mitad posterior de los pedúnculos cerebrales en una imagen axial en T2 ponderada. (52)

Este mismo parámetro se estudió en fetos con EB, en donde se reportó una media de  $9.8^{\circ} \pm 18.5^{\circ}$  para el grupo de estudio vs.  $60.2^{\circ} \pm 5.9^{\circ}$ , para el grupo control ( $p < 0.005$ ) con lo que concluyeron que la medición del IPA sirve para determinar la gravedad de la hipotensión intracraneal en fetos con EB abierta, además de que puede detectar casos leves inclusive antes de que exista descenso de la amígdala cerebelosa por el foramen magno. (53)



*Figura 13 Vista axial T2 potenciada en un feto sano de 30 semanas de gestación. A) Identificación de los pedúnculos cerebrales (flechas blancas), a nivel de la cara posterior de la cisterna peduncular (asterisco). La flecha negra señala el acueducto de Silvio. B) Se muestra un ángulo interpeduncular normal  $>60^{\circ}$  en líneas blancas. Fuente: Sepúlveda, 2021.*

La resonancia fetal se ha utilizado cada vez más para complementar el estudio anatómico del sistema nervioso central, a pesar de ser una técnica más costosa es de gran importancia en casos de duda diagnóstica, valoración de los candidatos para cirugía intrauterina, y realizar comparaciones pre y post operatorias de las estructuras involucradas en la patología, ya que permite una evaluación con más detalle y precisa tanto de estructuras fetales como maternas.

### *2.1.11 Tratamiento*

La técnica actual con mejores resultados es la cirugía fetal, se realizó por primera vez en 1997 y para el 2003 ya se habían intervenido 200 fetos en México. (54) En 2011 se publicó el estudio MOMS (Management of Myelomeningocele Study), que es un ensayo clínico aleatorizado construido a partir de la evidencia científica probada de los beneficios de la cirugía intrauterina abierta.

En este se reportó que en el grupo de cirugía fetal solo el 42% requirió de la colocación de una válvula de derivación peritoneal a un año contra un 82% en el grupo de cirugía posnatal.

También encontraron que 42% de los niños que tuvieron cirugía fetal pudieron caminar sin ayuda, versus el 21% de los niños intervenidos posnatalmente. En el aspecto del rendimiento intelectual y función motora demostró un puntaje alto a los 30 meses de vida.

Asimismo, enfatiza los riesgos de la cirugía, que incrementan si la intervención se realiza fuera de las semanas de gestación sugeridas (19-25) e incluye: prematuridad extrema antes de las 30 semanas 13%, dehiscencia de la histerotomía 13% y muerte fetal 3%, así como ruptura prematura de membrana y oligohidramnios. (55)

Ventura *et al.*, propone un flujograma considerando su experiencia en cirugía fetal y los criterios de MOMS, se presenta en la figura 5. (54)

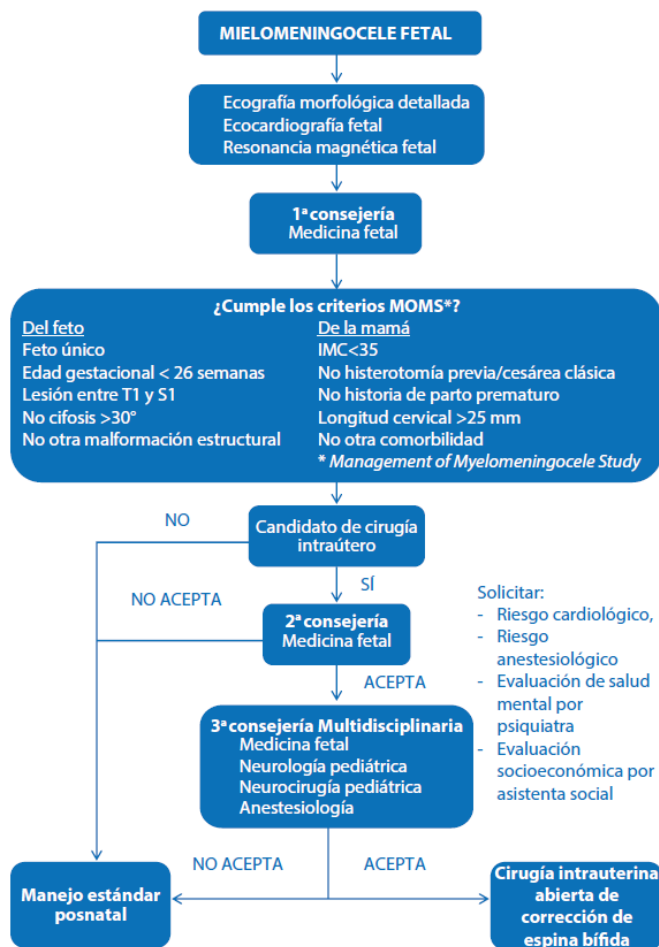


Figura 14 Flujograma para el tratamiento de mielomeningocele fetal. Fuente: Ventura, 2017.



## *2.2 Antecedentes de problema*

### *2.2.1 Neurodesarrollo infantil*

El neurodesarrollo infantil se define como un proceso dinámico de interacción entre el medio y el organismo, que da como resultado la maduración orgánica y funcional del SNC (56), el daño asociado a esta patología es importante por lo cual la neurohabilitación temprana es primordial, el impacto de no hacerlo resulta en una mala calidad de vida, pérdida de la individualidad e incluso dependencia para realizar actividades básicas de la vida diaria. Este aspecto, por tanto, tiene que ser evaluado en los primeros meses y años de vida para poder ofrecer alternativas terapéuticas y de rehabilitación en caso de un retraso; existen herramientas disponibles en nuestro medio para este fin. Las que utilizaremos en este documento son las siguientes: Bayley III y ASQ 3.

### *2.2.2 Escalas de evaluación de neurodesarrollo*

ASQ 3 (Ages and Stages Questionnaires) es un conjunto de cuestionarios sobre el desarrollo infantil. Evalúa 5 áreas: comunicación, resolución de problemas, socio-individual, motor fino y motor grueso (Figura 14). Los cuestionarios abarcan desde los 2 hasta los 60 meses. (57) Al ser autocontestado o por interrogatorio del pediatra o de profesionales de salud o educación, no requiere capacitación específica y es de administración rápida. No solo ahorra el tiempo de la consulta pediátrica, sino que, en más del 80% de los casos, las familias tienen mucho interés de completar un seguimiento estructurado del desarrollo de los niños.(58)

Bayley es una herramienta que debe ser aplicada por un profesional de la salud, el test tiene una duración de 30-90 min dependiendo de la edad del niño y se requieren artículos de uso común para su aplicación como dados, cubos, tarjetas, etc. Se puede aplicar en infantes de 15 días hasta 42 meses. Valora globalmente las áreas evolutivas más importantes, determinando de forma cuantitativa el nivel de desarrollo permitiendo detectar retrasos en el mismo (figura 15). Evalúa 3 escalas: motora (motor fino y grueso), lenguaje (expresivo y receptivo) y cognitivo. (58,59)



## ASQ-3: Compilación de datos 2 meses

1 mes 0 días a  
2 meses 30 días

Nombre del bebé: \_\_\_\_\_ Fecha de hoy: \_\_\_\_\_

# de identificación del bebé: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Nombre del programa/proveedor: \_\_\_\_\_ Para bebés prematuros, ¿seleccionó el cuestionario apropiado tomando en cuenta la edad ajustada del bebé?  Sí  No

1. **CALIFIQUE EL CUESTIONARIO Y PASE EL PUNTAJE TOTAL DE CADA SECCION AL GRAFICO DE ABAJO:** Véase ASQ-3 User's Guide para obtener más detalles, incluyendo la manera de ajustar el puntaje si faltan respuestas a algunas preguntas. Califique cada pregunta (SI = 10, A VECES = 5, TODAVIA NO = 0). Sume los puntos de cada pregunta, anotando el puntaje total en la línea provista al final de cada sección del cuestionario. En el gráfico de abajo, anote el puntaje total de cada sección, y rellene el círculo correspondiente.

Área	Límite	Puntaje Total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	22.77		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	41.84		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○
Motora fina	30.16		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	24.62		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Socio-individual	33.71		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

2. **TRANSFIERA LAS RESPUESTAS DE LA SECCION TITULADA "OBSERVACIONES GENERALES":** Las respuestas escritas en negrita o con mayúsculas requerirán un seguimiento. Véase el capítulo 6 del ASQ-3 User's Guide para obtener información sobre las pautas a seguir.

- |   |              |  |              |
|---|--------------|--|--------------|
| 1. ¿La evaluación auditiva indica que oye bien?<br>Comentarios:       | Sí <b>NO</b> | 4. ¿Hay problemas de salud recientes?<br>Comentarios:    | <b>SI</b> No |
| 2. ¿Mueve ambas manos y ambas piernas por igual?<br>Comentarios:      | Sí <b>NO</b> | 5. ¿Preocupaciones sobre comportamiento?<br>Comentarios: | <b>SI</b> No |
| 3. Historial: ¿Hay problemas auditivos en la familia?<br>Comentarios: | <b>SI</b> No | 6. ¿Otras preocupaciones?<br>Comentarios:                | <b>SI</b> No |

3. **INTERPRETACION DEL PUNTAJE Y RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO DEL ASQ:** Para determinar el nivel de seguimiento apropiado, hay que tomar en cuenta el Puntaje total de cada sección, las respuestas de la sección titulada "Observaciones generales", y también factores adicionales, tales como considerar si el bebé tiene oportunidades para practicar las habilidades.

Si el Puntaje total está dentro del área , el puntaje del bebé está por encima de las expectativas, y el desarrollo del bebé parece estar bien hasta ahora.

Si el Puntaje total está dentro del área , el puntaje está apenas por encima de las expectativas. Proporcione actividades adicionales para ayudarle al bebé y vigile su progreso.

Si el Puntaje total está dentro del área , el puntaje está debajo de las expectativas. Quizás se requiera una evaluación adicional más a fondo.

4. **SEGUIMIENTO DEL ASQ:** Marque todos los que apliquen.

- \_\_\_\_\_ Dar actividades adicionales y reevaluar en \_\_\_\_\_ meses.  
 \_\_\_\_\_ Compartir los resultados con su médico familiar (primary health care provider).  
 \_\_\_\_\_ Referirlo/la para una evaluación auditiva, visual, o de comportamiento. (Marque con un círculo todos los que apliquen.)  
 \_\_\_\_\_ Referirlo/la a un médico familiar u otra agencia comunitaria (favor de escribir la razón): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ Referirlo/la a un programa de intervención temprana/educación especial para niños preescolares para hacer una evaluación adicional.  
 \_\_\_\_\_ No tomar medidas adicionales en este momento.  
 \_\_\_\_\_ Medida adicional (favor de escribirla): \_\_\_\_\_

5. **OPCIONAL:** Anote las respuestas específicas (S = SI, V = A VECES, N = TODAVIA NO, R = falta esta respuesta).

	1	2	3	4	5	6
Comunicación						
Motora gruesa						
Motora fina						
Resolución de problemas						
Socio-individual						

P102020600

Ages & Stages Questionnaires® in Spanish, Third Edition (ASQ-3™ Spanish), Squires & Bricker  
© 2009 Paul H. Brookes Publishing Co. All rights reserved. Todos los derechos reservados.

Figura 15 Página de puntuación e interpretación del cuestionario ASQ 3. Fuente: ASQ 3, 2009.

### Gráfico de desarrollo cognitivo

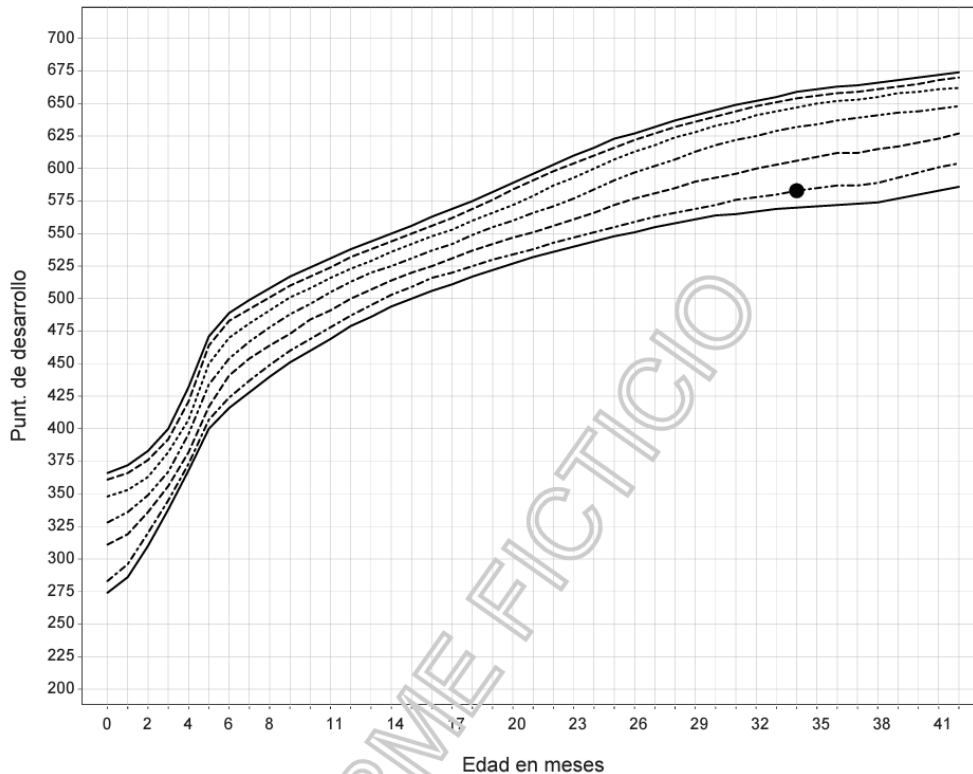


Figura 16 Gráfico de neurodesarrollo cognitivo. Fuente: Bayley III, 2006.

### 2.2.3 Manifestaciones clínicas de la espina bífida.

#### 2.4.1 Consecuencias subyacentes a la lesión

- Nivel sensitivo

Las zonas que tienen mayor afectación son las conformadas por la región plantar de ambos pies y la región perianal, con grados variables de hipoestesia, e incluso anestesia, que son un peligro para la aparición de úlceras por presión y complicarse con infección.

- Nivel motor

Este déficit depende del nivel de la lesión, de tal forma que, entre más superior sea el defecto, comprometerá más la capacidad de movimiento. Normalmente son déficits simétricos, pero

existe la posibilidad de encontrar asimetrías. Se considera a L3 como el nivel límite, entre lo que puede ser un déficit motor menor e incluso imperceptible si la lesión es por debajo de este; o bien, un déficit motor mayor y comprometer la marcha si la lesión es superior.

La asociación de EB en Estados Unidos pone a disposición una guía neuropsicológica en la muestra un patrón de fortalezas y debilidades que involucran funciones motoras, cognitivas académicas y adaptativas en los pacientes afectados con EB. (60)

- Deformaciones ortopédicas

Directamente relacionadas con el déficit motor. A priori las deformidades son en su mayoría reductibles, aunque se debe prestar atención a su desarrollo en relación con la lesión en sí, el nivel de la misma y el crecimiento y respuesta del niño. A depender del nivel motor, el nivel de la lesión es el factor clave a considerar, en la tabla 4 se presentan los niveles de lesión con el déficit motor y la repercusión que tendrá.(15,61) Se relacionan estrechamente con los dermatomas (figura 16).

**Tabla 3 Repercusión motora de la Espina Bífida**

Nivel de la lesión	Déficit motor	Repercusión
<b>S2-S1</b>	Glúteo mayor, bíceps femoral, tríceps sural, tibial posterior, musculatura intrínseca	Flexo de cadera y rodilla Talus valgas Dedos en garra Hiperlordosis lumbar
<b>L5-L4</b>	Glúteo mayor y medio, isquiosurales, tríceps sural, tibial anterior, musculatura intrínseca	Flexo de cadera y rodilla Coxa valga Pie oscilante
<b>L3</b>	Glúteo mayor y medio, cuádriceps, isquiosurales, tríceps sural, musculatura intrínseca	Flexo de cadera y rodilla Coxa valga Pérdida autonomía de marcha
<b>L2-L1</b>	Glúteo mayor y medio, aductores, cuádriceps, isquiosurales, tríceps sural, musculatura intrínseca	Flexo de cadera y rodilla Coxa valga Pérdida autonomía de marcha

Fuente: Gallo, 2014.

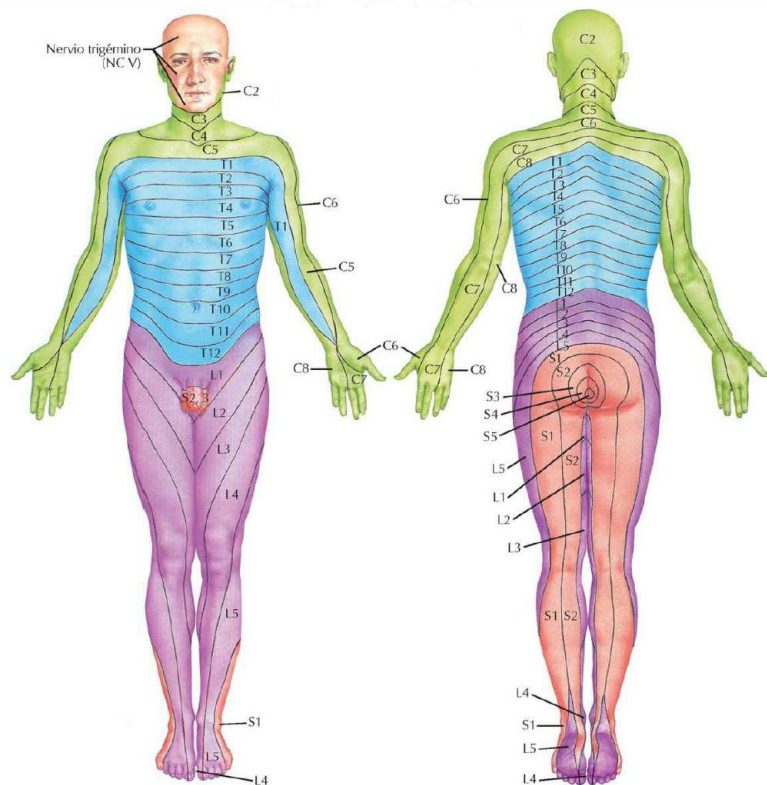


Figura 17 Delimitación esquemática de los dermatomas. Fuente: Netter, 2019.

- Alteraciones esfinterianas

#### Vejiga neurogénica

Se originan por la mielodisplasia, el carácter dinámico se establece por la hidrocefalia, la malformación de Arnold-Chiari y el posible anclaje medular. Debido a la ausencia de control esfinteriano en el recién nacido y primeros años de vida, este problema puede pasar desapercibido. Lo primordial es una adecuada valoración inicial constatando la ausencia o presencia de reflejo anal, valorar el tono de la musculatura perineal (micción) y la sensibilidad sacra (repleción). (15) El paciente puede presentar retención o incontinencia, en la primera es preocupante porque existe un aumento de la presión intravesical causando reflujo vesicoureteral y pielonefrosis o hidronefrosis deteriorando la función renal. (62) En el caso de la incontinencia el problema pasa a ser social teniendo muchas limitaciones en este campo, también predispone

a infecciones en la región perineal-genital. El tratamiento dependerá del cuadro de aparición. (63)

#### Anorrectales

En relación con la afectación de las raíces nerviosas sacras S2-S3 y S4 para el recto y S3-4 y S5 para el esfínter anal; este cuadro se relaciona con el anterior por lo que se deberá realizar una valoración completa. Lo más frecuente es que el paciente presente cuadros de incontinencia alternados con estreñimiento. (64)

#### Alteraciones sexuales

Predominantemente en la esfera masculina con problemas para lograr una erección y/o eyaculación. En este rubro se aporta apoyo psicológico, urólogos y ginecólogos que expliquen la situación. (15)

### *2.2.4 Perfil cognitivo en pacientes con EB*

Las investigaciones realizadas en este campo reportan variabilidad en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con EB. Los casos más graves son aquellos con MMC, por lo que nos enfocaremos en este grupo.

El rango cognitivo que presentan es entre fronterizo y normal promedio. Presentan trastornos en la coordinación motora, además de lentificación en el procesamiento de la información, este se refleja en un déficit en la velocidad, cantidad y calidad de producción frente a un estímulo en el menor tiempo posible. (65)

Fletcher *et al.*, y Tiruapu-Ustarroz *et al.*, reportaron déficits en el procesamiento matemático, dificultades en su rendimiento académico, así como déficits visoespaciales, grafomotores, atencionales, memorísticos y comprensión de textos. (66,67)

Favale *et al.*, realizó un estudio de casos y controles en Buenos Aires para caracterizar el perfil neurocognitivo y el rendimiento escolar en pacientes con diagnóstico de MMC, el grupo control con 44 participantes; se concluyó que los pacientes con MMC presentan mayores dificultades en los procesos pedagógicos relacionados con la resolución del cálculo aritmético, funciones

ejecutivas, fijación de metas, coeficiente intelectual, razonamiento verbal, memoria de corto plazo y procesamiento semántico. (65) Un estudio observacional en 47 niños con MMC de 6 a 20 años, realizado por Lundenberg *et al.*, en Sao Paulo describe una relación moderada entre la función motora gruesa, cognición, independencia funcional y calidad de vida. (68)

Referente a la hidrocefalia se sabe que la presencia de esta se relaciona con un alto riesgo de deterioro cognitivo y dificultades en la escuela.(69) Garne *et al.*, realizó un seguimiento a 9 pacientes con hidrocefalia congénita a los 3 años: 4 tenían un desarrollo normal los otros 5 tenían retraso mental y/o parálisis infantil. (70)

La ventriculomegalia ha sido estudiada por su prevalencia en trastornos aislados y asociados a otras patologías, se sabe que la historia natural consiste en resolverse en un 29% de los casos. Mantenerse estable en un 57% y progresar en un 14%. (71) También se sabe que existe una estrecha relación entre los pacientes con ventriculomegalia severa y alteraciones cromosómicas. (31) El pronóstico dependerá de la severidad y la presencia de anomalías asociadas. Este desenlace está altamente correlacionado con el tamaño de los ventrículos, siendo la ventriculomegalia leve aislada, la de mejor pronóstico. (72,73)

En términos de estado neurológico posterior al nacimiento, Kutuk realizó una serie de evaluaciones a los 45.9 meses y aproximadamente un tercio de los pacientes con ventriculomegalia leve tenía un grado medio de retraso del desarrollo en el aspecto motor. (74)

Varias revisiones sistemáticas de ventriculomegalias leves a moderadas demuestran un riesgo general de discapacidad que va del 10.4% al 36% con una tasa menor en ausencia de alteraciones cromosómicas o infección. (71,75,76). Paganini *et al.*, realizó un metaanálisis en pacientes con ventriculomegalia leve a moderada y el retraso en el desarrollo se presentó en un 8% a los 30 meses aproximadamente, mientras que en pacientes con ventriculomegalia severa el desarrollo normal solo estuvo presente en un 5-8%, demostrando la correlación tan importante entre estos 2 aspectos. (73,77,78)

Además, la progresión in útero de la ventriculomegalia está fuertemente asociada con un resultado neurológico deficiente, ya que en los pacientes con ventriculomegalia leve a moderada el riesgo de alteraciones fue menor en aquellos que se mantenían estables, contra los que progresaban con una OR 0.29 (IC 95% 0.15-0.85). (76)

### *2.3 Planteamiento del problema*

La EB forma parte de los defectos del tubo neural y es la patología no letal más frecuente dentro de este grupo, y la segunda causa de discapacidad física en la infancia, después de la parálisis cerebral. En México se reporta una incidencia de 7.85 casos por cada 10,000 nacimientos. (4) Abordaremos la problemática desde varios frentes, como referente de la historia natural de la enfermedad.

Para empezar el diagnóstico oportuno es la herramienta más importante para poder ayudar a tomar decisiones al equipo médico, así como para exponer el pronóstico a corto y mediano plazo a los padres y poder recomendar tratamientos terapéuticos disponibles. (34) Aquí aparece el primer problema que es el retraso en el diagnóstico ultrasonográfico oportuno, las razones pueden ser por falta de personal capacitado o mal control prenatal de las pacientes, se han reportado casos en los que el diagnóstico se realiza al momento del nacimiento con la observación directa del defecto.

La gravedad depende del tipo de la lesión, pero, en su forma más severa MMC un alto porcentaje tendrá déficit neurológico por debajo del sitio de la lesión, involucrando debilidad o parálisis en los miembros inferiores, causando problemas o incluso imposibilidad para caminar, incontinencia fecal y/o urinaria, hidrocefalia, así como problemas ortopédicos como escoliosis, xifosis y pie equino varo. (2,54)

Actualmente la cirugía fetal es el procedimiento con mejores resultados para el tratamiento de la EB, mejorando la calidad de vida y el pronóstico del paciente, con una tasa de complicaciones baja mientras se realice entre las semanas 19-25, sin embargo, a pesar de ser un tratamiento que detiene la progresión de la enfermedad es muy costoso, tanto la cirugía como las consultas de atención pre y post quirúrgica.

Posterior a la cirugía se requiere de neurohabilitación y neurorrehabilitación, estudios han recopilado información sobre el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes, en los que encontramos que quienes no reciben esta terapia tienen una tasa más baja de lo esperada en las áreas de independencia, obtención de empleo y acceso a la educación superior. (79) Sin embargo suele ser otro problema debido a que se tiene que invertir mucho tiempo para que esta rehabilitación sea efectiva, y existe pérdida de años productivos, además de que no en todos los



estados de la república tienen personal capacitado, motivo por el cual los tutores tienen que realizar viajes largos para obtener atención, situación por la que en muchas ocasiones abandonan el tratamiento; el costo aproximado de mantener a un hijo con MMC es de aproximadamente 600,000 dólares (12 millones de pesos) en comparación con 222,000 de un niño sano (4 millones). (54,80)

El beneficio que puede ofrecer este estudio, es establecer un pronóstico objetivo para orientar a los padres y presentar una opción terapéutica oportuna; la corrección por cirugía fetal puede detener la progresión, lograr la regresión de la obliteración de la fosa posterior y disminución de la ventriculomegalia, además el determinar en qué áreas del neurodesarrollo podrían estar más afectadas posnatalmente abre una ventana de oportunidad para que la neurohabilitación esté enfatizada en esas áreas, esto repercutirá directamente en la disminución de los costos de atención, mejores calificaciones en la evaluación de daño neurológico y a largo plazo, una mejor calidad de vida. (81,82)

### **III JUSTIFICACIÓN**

Aunque la EB es compatible con la supervivencia y presenta una tendencia lineal decreciente, presenta secuelas que afectan al sistema nervioso central y periférico, estas secuelas habitualmente son graves y afectan permanentemente la calidad de vida del paciente, así como a su entorno social. Hoy en día no existe cura definitiva, por lo que es importante conocer todas las implicaciones de esta enfermedad.

Actualmente la estrategia que ha demostrado mejores resultados es la corrección del defecto por medio de cirugía fetal ya que evita el proceso de exposición del tejido nervioso al líquido amniótico. Existen indicaciones muy precisas para que un paciente pueda ser candidato a esta cirugía, por lo que muchos de ellos quedan fuera de esta posibilidad y continúan con la progresión del daño in útero esperando a la resolución del embarazo para poder recibir una cirugía posnatal, esta puede llevarse a cabo desde el nacimiento hasta semanas después.

Al realizar la evaluación de desarrollo infantil a los 30 meses de vida posnatal se demostró que los pacientes con cirugía fetal tienen mejores resultados en sus puntuaciones que aquellos con cirugía posnatal, pero, aún con cirugía fetal un porcentaje presentó retraso cognitivo, por lo que este procedimiento no descarta la necesidad de rehabilitación y estimulación temprana.

Por tanto, nuestro estudio permitirá identificar a aquellos pacientes con riesgo alto de presentar retraso en el desarrollo infantil por medio de la neurosonografía avanzada (marcadores prenatales), independientemente de que obtengan cirugía fetal o no, podremos ofrecer de forma temprana y oportuna, una rehabilitación que disminuya o evite la presencia de las complicaciones y retrasos en el desarrollo, desencadenando en una mejor calidad de vida tanto para el paciente como para los cuidadores. Será un antecedente para poder modificar guías de tratamiento, protocolos de seguimiento universal y guías de práctica clínica. Los costos de atención para el sistema de salud y/o tutores del paciente se verán reducidos al disminuir la necesidad de intervenciones posnatales y rehabilitaciones tardías. Será un modelo aplicable para el estudio de otras patologías del sistema nervioso central que se puedan diagnosticar en la etapa fetal.

## **IV HIPÓTESIS**

Presentar mediciones de las estructuras intracraneales fuera de los percentiles de normalidad, establece un mayor riesgo de obtener puntajes bajos en las evaluaciones de neurodesarrollo infantil (Bayley y ASQ 3).

## **V OBJETIVOS**

### *5.1 Objetivo general*

Analizar la relación entre los hallazgos de la neurosonografía fetal (altura del vermis, ventriculomegalia, diámetro del cuerpo caloso, diámetro transverso del cerebelo) y la evaluación de neurodesarrollo en fetos con espina bífida.

### *5.2 Objetivos específicos*

1. Identificar y medir por medio de neurosonografía avanzada la altura del vermis, ventriculomegalia, diámetro del cuerpo caloso, diámetro transverso del cerebelo en el segundo trimestre de gestación en fetos con espina bífida.
2. Correlacionar las mediciones de neurosonografía en el grupo de cirugía fetal con el puntaje de neurodesarrollo obtenido mediante escala Bayley y obtener Odds ratio.
3. Correlacionar las mediciones de neurosonografía en el grupo de cirugía posnatal con el puntaje de neurodesarrollo obtenido mediante escala ASQ 3 y obtener Odds ratio.

## **VI MATERIALES Y MÉTODOS**

### *6.1 Tipo y diseño de estudio*

Alcance correlacional, no experimental, cohorte prospectivo.

### *6.2 Selección de la población, criterios de inclusión y exclusión*

Para este trabajo de investigación se seleccionaron pacientes que fueron referidos o diagnosticados con EB en la Fundación de Medicina Fetal de la Ciudad de Querétaro, en primer o segundo trimestre de la gestación.

#### Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico prenatal de EB
- Que tuvieron estudio de neurosonografía avanzada
- Que aceptaron participar en el estudio con la firma del consentimiento informado
- Que contaron con evaluación de desarrollo infantil, realizada en los primeros 6 meses de vida

#### Criterios de exclusión

- Pacientes que presentaron malformaciones asociadas
- Pacientes que obtuvieron resultado genético anormal

### 6.3 Tamaño de la muestra y muestreo

Tamaño de la muestra calculado con el coeficiente de correlación de Pearson (83):

$$N = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0.5 \ln \left[ \frac{(1+r)}{(1-r)} \right]} \right]^2 + 3$$

Con un poder estadístico de 0.8, un coeficiente de determinación de 0.8 y un alfa de 0.05 el tamaño de la muestra es de 64 pacientes.

El tipo de muestreo fue no probabilístico, por conveniencia.

### 6.4 Definición operacional y conceptual de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Unidad
<b>Independientes</b>				
Sexo del feto	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Identificación del sexo por parte del doctor usando ultrasonido.	Cualitativa nominal	1= hombre 2= mujer
Fecha de nacimiento	Tiempo, determinado por el día, el mes y el año, en que se hace u ocurre una cosa.	Fecha en la que se resuelve el parto.	Cuantitativa discreta	Fecha
Número de embarazo	El número de embarazos, completos o incompletos, experimentados por una mujer.	Número de gesta respecto al embarazo anterior, sin importar la resolución de este.	Cuantitativa discreta	Unidad

Edad de la madre	Contando desde su nacimiento, es el tiempo que ha vivido una persona.	Años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa discreta	Años
Estatura de la madre	Altura de una persona desde los pies a la cabeza.	Estatura de la madre presentada en metros	Cuantitativa continua	Metros
Peso de la madre	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad.	Peso de la madre presentada en kilogramos	Cuantitativa continua	Kilogramos
Edad de gestación al momento del diagnóstico	Número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto.	Semanas cumplidas desde la fecundación hasta el momento en que se realiza el diagnóstico.	Cuantitativa continua	Semanas
Edad de gestación al momento del nacimiento	Número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto.	Semanas cumplidas desde la fecundación hasta el momento en que se resuelve el parto.	Cuantitativa continua	Semanas
Realización de cirugía fetal	Procedimiento que se realiza en un feto en el útero para ayudar a mejorar el resultado a largo plazo para los niños con defectos congénitos específicos.	Realización de cirugía fetal para reparar el defecto de la columna	Cualitativa nominal	1=si 2=no
Semanas de gestación al momento de la cirugía fetal	Número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto.	Semanas cumplidas desde la fecundación hasta el momento en que se realiza la cirugía fetal.	Cuantitativa continua	Semanas

Realización de cirugía posnatal	Procedimiento para extirpar o reparar una parte del cuerpo, o para determinar la presencia de una enfermedad. Una operación.	Realización de cirugía posnatal para reparar el defecto de la columna.	Cualitativa nominal	1=si 2=no
Edad en días al momento de la cirugía posnatal	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Días cumplidos desde la resolución del parto hasta la realización de la cirugía posnatal.	Cuantitativa discreta	Días
Tipo de lesión	Alteración o daño que se produce en alguna parte del cuerpo a causa de un golpe, una enfermedad, etc.	Tipo de EB presente en el feto.	Cualitativa ordinal	1=mielocele 2=meningocele 3=mielomeningocele
Nivel anatómico vertebral	Nivel de complejidad o de organización que se enfoca en la anatomía de la columna.	Posición anatómica en la que se encuentra el defecto de EB	Cualitativa ordinal	1= L1 2= L2 3= L3 4= L4 5= L5 6= S1
Diámetro de los ventrículos laterales	Parte del sistema ventricular del cerebro.	Diámetro máximo transversal de los ventrículos laterales, medidos por ultrasonido.	Cuantitativa continua	mm
Altura del vermis	Estructura estrecha y en forma de gusano entre los hemisferios del cerebelo.	Diámetro máximo del vermis medido por ultrasonido.	Cuantitativa continua	mm

Diámetro del tallo cerebral	Estructura nerviosa que se encuentra en la fosa cerebral posterior, y continúa la dirección de la medula espinal	Longitud de la porción más ancha del tallo cerebral en el primer trimestre.	Cuantitativo continuo	mm
Diámetro biparietal	Distancia que existe entre los huesos parietales del cráneo.	Distancia que existe entre los huesos parietales del cráneo.	Cuantitativo continuo	mm
<b>Dependientes</b>				
Desarrollo infantil	Cambios biológicos psicológicos y emocionales que ocurren en el ser humano, desde la concepción hasta el inicio de la adolescencia. Es un proceso dinámico y progresivo.	Puntuación total obtenida en la escala de Bayley, reportados en los primeros 6 meses de vida.	Cuantitativa discreta	Puntos
Desarrollo infantil	Cambios biológicos psicológicos y emocionales que ocurren en el ser humano, desde la concepción hasta el inicio de la adolescencia. Es un proceso dinámico y progresivo.	Puntuación total obtenida en la escala de ASQ 3, reportados en los primeros 6 meses de vida.	Cuantitativa discreta	Puntos



### 6.5 Diagrama de diseño experimental

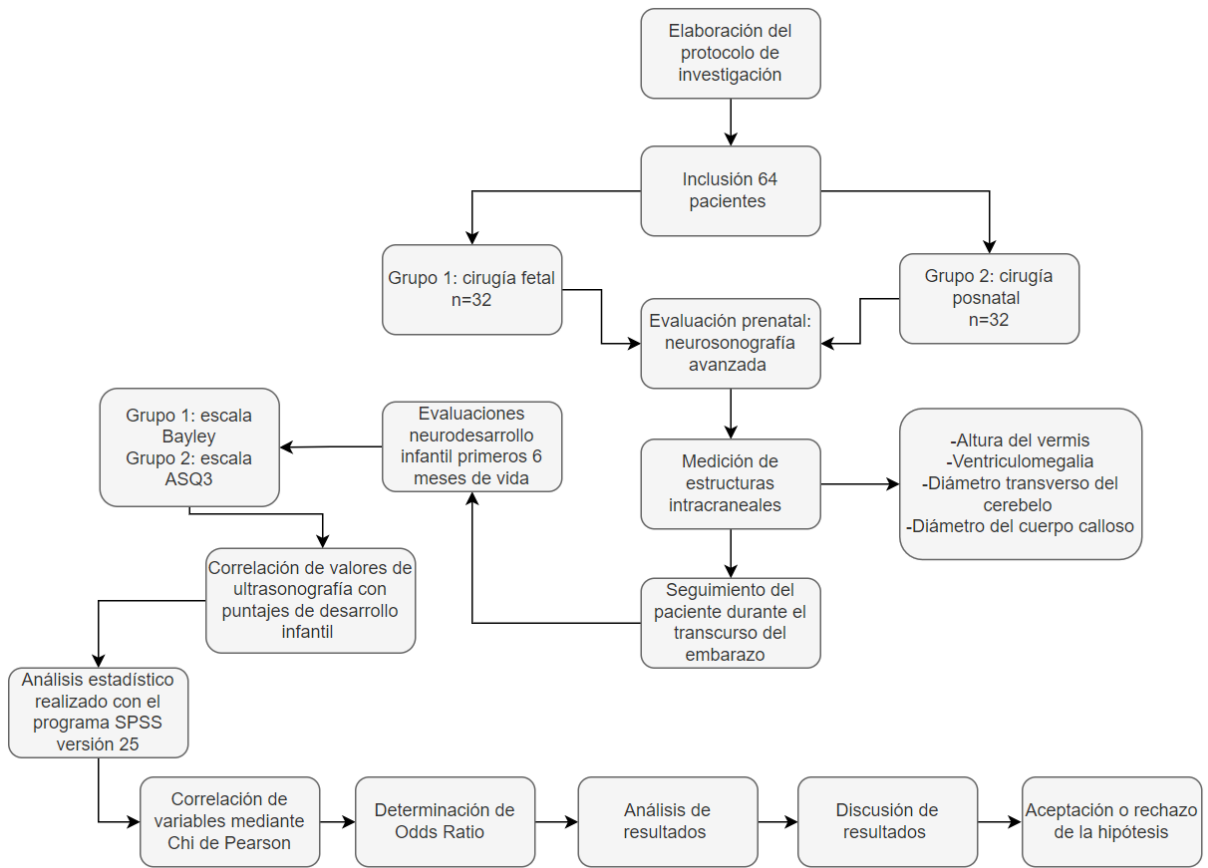


Figura 18 Diseño del estudio. Fuente: elaboración propia

## Neurosonografía avanzada

### Fundamento

El ultrasonido es una técnica de diagnóstico y tratamiento médico que se basa en la acción de ondas ultrasónicas. Las imágenes obtenidas son un procesamiento de haces ultrasónicos (ecos) que se reflejan en las estructuras internas del cuerpo.(84) El transductor se encarga de mandar ondas mecánicas longitudinales que al interactuar con los tejidos produce una alteración leve de las moléculas generando nuevas ondas recolectadas por el transductor, estas se transforman en corriente eléctrica que son traducidas a imágenes en escala de grises por el escáner. Las estructuras corporales están formadas por distintos tejidos, lo que da lugar a múltiples interfases que originan, en imagen digital, la escala de grises. Aquellas estructuras que en sus diferentes interfases reflejan más los ultrasonidos se denominan hiperecoicas (blanco a gris claro), mientras que aquellas que las propagan menos y producen una menor reflectividad se conocen como hipoecoicas (negro a gris oscuro); las estructuras que no reflejan el haz ultrasónico producen una imagen negra, como es el caso de algunos líquidos orgánicos, a estas se les denominan anecoicas. (85)

### Procedimiento

- 1.- Preparar el material para realizar el estudio, equipo de ultrasonido Generac Electric (GE) Voluson E10, transductor convexo C2-9, transductor volumétrico abdominal y endocavitario multifrecuencia, gel conductor para ultrasonido.
- 2.- Colocar a la paciente en decúbito prono, descubrir el abdomen y colocar gel transductor
- 3.- Colocar el transductor en el abdomen e iniciar el rastreo para identificar la cabeza fetal
- 4.- Evaluar el corte transventricular y realizar las mediciones pertinentes
- 5.- Evaluar el corte transtalámico y realizar las mediciones pertinentes
- 6.- Evaluar el corte transcerebral y realizar las mediciones pertinentes
- 7.- Evaluar la CV y realizar las mediciones pertinentes
- 8.- Evaluar la circulación cerebral y realizar las mediciones pertinentes

## Escala de neurodesarrollo infantil Bayley III

### Fundamento

---

Instrumento ecléctico desarrollado a partir de varias escalas de desarrollo infantil que evalúa el desarrollo cognitivo, de lenguaje y motor en infantes de 1 a 42 meses de edad. Consta de 3 ediciones, la primera fue lanzada en 1969, la segunda 1993 y la tercera 2006; esta última es la que usamos actualmente.(56) Es un instrumento frecuentemente utilizado en numerosos artículos. (86)

---

### Procedimiento

---

- 1.- Identificar la edad del infante y preparar el material requerido para esa edad conforme el manual Bayley III.
  - 2.- Colocar al infante en decúbito supino en una superficie plana.
  - 3.- Conforme el manual, aplicar los ítems indicados para la edad en las 5 escalas (cognitivo, lenguaje expresivo, lenguaje receptivo, motor fino, motor grueso).
  - 4.- Colocar en el cuadernillo de anotaciones 0 o 1, dependiendo si el infante logra o no realizar el ejercicio.
  - 5.- Sumar las puntuaciones en cada categoría y anotarlo en el cuadernillo; esta será la puntuación directa.
  - 6.- Identificar el percentil en el que se ubica el infante basándose en el cuadernillo de resultados y la puntuación directa que obtuvo.
-

## Escala de neurodesarrollo infantil ASQ 3

### Fundamento

---

ASQ 3 es un conjunto de cuestionarios cuyo propósito es evaluar el desarrollo infantil. Evalúa 5 áreas: comunicación, resolución de problemas, socio-individual, motor fino y motor grueso (Figura 14). Los cuestionarios abarcan desde los 2 hasta los 60 meses. (57) Al ser autocontestado o por interrogatorio del pediatra o de profesionales de salud o educación, no requiere capacitación específica y es de aplicación rápida. (58)

---

### Procedimiento

---

- 1.- Identificar la edad del infante y seleccionar el cuestionario correspondiente
- 2.- El padre/madre/tutor del infante deben estar presentes para poder contestar las preguntas
- 3.- Llenar la página frontal del cuestionario con los datos solicitados.
- 4.- Entrevistar cada uno de los ítems, pidiendo al padre/madre/tutor que responda si, no, a veces y anotarlo en el cuadernillo
- 5.- Una vez completada la encuesta se suman los puntos de cada categoría.
- 6.- En la página de compilación de resultados anotar las puntuaciones obtenidas y rellenar el círculo al que corresponda en el gráfico.
- 7.- Interpretar el puntaje con la escala proporcionada en el cuadernillo.

### *6.7 Análisis estadístico*

La recolección de datos se realizó mediante la combinación de una base de datos proporcionada por la Fundación de Medicina Fetal en años pasados y la evaluación de pacientes recién diagnosticados. La información fue registrada en una hoja de Excel y se utilizó el software estadístico SPSS versión 25 para realizar el análisis estadístico, Chi de Pearson con Odds Ratio.

## VII RESULTADOS

En la tabla número 4 se describen las características sociodemográficas de las madres por grupo de estudio; el porcentaje de pacientes con sobrepeso es de 34.4% y 40.6% en el grupo de cirugía fetal y posnatal respectivamente. La media de edad es de 31.3 años para el grupo de cirugía fetal y 31.6 para el grupo de cirugía posnatal. Se puede resaltar que el 40.6% de las pacientes con cirugía fetal presentaron el diagnóstico en el primer embarazo y 31.3% en el grupo de cirugía posnatal. Con respecto a las semanas de gestación la media de detección fue a las 26.2 semanas en el grupo de cirugía posnatal.

**Tabla 4 Características basales de las madres de los fetos con espina bífida.**

	<b>Cirugía fetal (n=32)</b>	<b>Cirugía posnatal (n=32)</b>
<b>IMC kg/m<sup>2</sup></b>	26.02 ± 4.5	26.79 ± 4.57
<b>IMC, categorías kg/m<sup>2</sup></b>		
Peso normal	16 (50%)	12 (37.5%)
Sobrepeso	11 (34.4%)	13 (40.6%)
Obesidad	5 (15.6%)	7 (21.9%)
<b>Edad, años</b>	31.1 ± 7.2	31.6 ± 7.4
<b>Grupos de edades, años</b>		
<30	12 (37.5%)	13 (40.6%)
31-40	18 (56.3%)	16 (50%)
>41	2 (6.3%)	3 (9.4%)
<b>Número de embarazo</b>		
1	13 (40.6%)	10 (31.3%)
2	11 (24.4%)	9 (28.2%)
3	7 (21.9%)	4 (12.5%)
4	1(3.1%)	5 (15.6%)
5	0 (%)	4 (12.5%)
<b>SDG al momento del diagnóstico</b>	22.1 ± 2.60	26.2 ± 1.18

IMC: índice de masa corporal. Análisis descriptivo: IMC, semanas de gestación y edad representado en media ± desviación estándar; IMC categorías, grupos de edades y número de embarazo representado en n (%).

En la tabla 5 se describen las características de los fetos con EB. El 100% de los pacientes en el grupo de cirugía fetal presenta una lesión abierta, mientras que en el grupo de cirugía posnatal el porcentaje es de 71.9% para el mismo tipo de lesión. Respecto a la clasificación el 78.1% y 68.8% respectivamente presentó MMC. El nivel anatómico vertebral en el que se presentó la lesión fue L5 con el 25% para ambos grupos; solo un paciente (1.6%) presentó una la lesión en T12 en el grupo de cirugía posnatal.

**Tabla 5 Características de los fetos con espina bífida n (%)**

	<b>Grupo cirugía fetal (n=32)</b>	<b>Grupo cirugía posnatal (n=32)</b>
<b>Tipo de lesión</b>		
Abierta	32 (100%)	23 (71.9%)
Cerrada	0	9 (28.1%)
<b>Clasificación</b>		
Meningocele	7 (21.9%)	10 (31.2%)
Mielomeningocele	25 (78.1%)	22 (68.8%)
<b>Nivel anatómico vertebral</b>		
T12	0 (0%)	1 (3.1%)
L1	3 (9.4%)	2 (6.3%)
L2	5 (15.6%)	4 (12.5%)
L3	3 (9.4%)	4 (12.5%)
L4	6 (18.8%)	7 (21.9%)
L5	8 (25%)	8 (25%)
S1	7 (21.9%)	6 (18.8%)
<b>Sexo</b>		
Hombre	16 (50%)	14 (43.8%)
Mujer	16 (50%)	18 (56.3%)

T1: vértebra torácica T1. L1-L5: vértebra lumbar 1-5. Datos representados en n (%)

En la tabla 6 se presentan las características de los fetos por grupo de estudio. Se realizó una prueba de Chi cuadrada en la que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 6 Características de los fetos con espina bífida por grupo n (%)**

	Cirugía fetal (n=32)	Cirugía posnatal (n=32)
Tipo de lesión		
Abierta	32 (100%)	23 (71.9%)
Cerrada	0	9 (28.1%)
Clasificación		
Mielocele	5 (15.6%)	2 (6.3%)
Meningocele	2 (6.3%)	8 (25%)
Mielomeningocele	25 (78.1%)	22 (68.8%)
Nivel anatómico vertebral		
T12	0 (0%)	1 (3.1%)
L1	3 (9.4%)	2 (6.3%)
L2	5 (15.6%)	4 (12.5%)
L3	3 (9.4%)	4 (12.5%)
L4	6 (18.8%)	7 (21.9%)
L5	8 (25%)	8 (25%)
S1	7 (21.9%)	6 (18.8%)
Sexo		
Hombre	16 (50%)	14 (43.8%)
Mujer	16 (50%)	18 (56.3%)

T(n): número de vértebra torácica. L(n): número de vértebra lumbar. S(n): número de vértebra sacra. Análisis descriptivo representado en n (%). Se realizó una prueba de Chi cuadrada: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 7 se puede apreciar la presencia de ventriculomegalia por grupos de estudio. Destaca que la ventriculomegalia severa es más prevalente en el grupo de cirugía posnatal con 6 sujetos, lo que representa un 18.8% vs 6.3% en el grupo de cirugía posnatal. En ambos la presentación más frecuente fue la moderada con 34.4% en el grupo cirugía fetal vs 40.6% en el grupo cirugía posnatal. Se realizó una prueba de Chi cuadrada en la que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

**Tabla 7 Ventriculomegalia por grupos n (%)**

<b>Grupo cirugía fetal (n=32)</b>		
	Si	No
	18 (56.2%)	14 (43.8%)
Leve 10-11.99 mm	5 (15.6%)	
Moderada 12-15 mm	11 (34.4%)	
Severa >15 mm	2 (6.3%)	
<b>Grupo cirugía posnatal (n=32)</b>		
	Si	No
	23 (71.9%)	9 (28.1%)
Leve 10-11.99 mm	4 (12.5%)	
Moderada 12-15 mm	13 (40.6%)	
Severa >15 mm	6 (18.8%)	

Se realizó prueba de chi cuadrada, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos



En la tabla 8 se presentan las mediciones neurosonográficas obtenidas de los fetos; éstas se separaron grupos de estudio, y categorizadas según el rango de percentil en el que se encontraban. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en las mediciones de diámetro del cuerpo calloso y transverso del cerebelo. Destaca que todos los pacientes en el grupo de cirugía fetal tienen un diámetro transverso del cerebelo por debajo del percentil 5.

**Tabla 8 Mediciones neurosonográficas. Comparación entre grupo cirugía fetal (n=32) vs grupo cirugía posnatal (n=32)**

	Grupo cirugía fetal			Grupo cirugía posnatal			p
	<percentil 5%	Entre percentil 5 y 95%	>percentil 95%	<percentil 5%	Entre percentil 5 y 95%	>percentil 95%	
Diámetro del cuerpo calloso	22 (68.8%)	8 (25%)	2 (6.2%)	14 (43.7%)	8 (25%)	10 (31.3%)	0.043*
Diámetro transverso del cerebelo	32 (100%)	-	-	21 (65.6%)	10 (31.3%)	1 (3.1%)	0.001*
Altura del vermis	13 (40.6%)	11 (34.4%)	8 (25%)	13 (40.6%)	9 (28.2%)	10 (31.2%)	NS
Diámetro biparietal	23 (71.9%)	8 (25%)	1 (3.1%)	18 (56.3%)	13 (40.6%)	1 (3.1%)	NS
Peso Fetal	2 (6.3%)	26 (81.3%)	4 (12.5%)	6 (18.8%)	22 (68.8%)	4 (12.5%)	NS

NS: no significativa; \*Prueba Chi cuadrada  $p < 0.05$

En la tabla 9 se encuentra el análisis descriptivo de las mediciones para neurodesarrollo infantil con escala Bayley en el grupo de cirugía fetal. En la variable motor fino y motor grueso Se encontró un mayor número de pacientes con anormalidad con 78.1% y 87.5% respectivamente.

**Tabla 9 Desarrollo Infantil con escala Bayley en pacientes con cirugía fetal (n=32)**

	<b>Normal</b>	<b>Anormal</b>
Desarrollo cognitivo	18 (56.2%)	14 (43.8%)
Lenguaje receptivo	17 (53.1%)	15 (46.9%)
Lenguaje expresivo	17 (53.1%)	15 (46.9%)
Motor fino	7 (21.9%)	25 (78.1%)
Motor grueso	4 (12.5%)	28 (87.5%)

Análisis descriptivo representado en n (%)

En la tabla 10 se encuentra el análisis descriptivo de las mediciones para neurodesarrollo infantil con escala ASQ 3 en el grupo de cirugía posnatal. En las 5 variables más del 50% de los pacientes presentan anormalidad como se observa en la tabla.

**Tabla 10 Desarrollo Infantil con escala ASQ 3 en pacientes con cirugía posnatal (n=32)**

	<b>Normal</b>	<b>Anormal</b>
Comunicación	13 (40.6%)	19 (59.4%)
Socio-individual	14 (43.7%)	18 (56.3%)
Resolución de problemas	12 (37.5%)	20 (62.5%)
Motor fino	9 (28.1%)	23 (71.9%)
Motor grueso	7 (21.9%)	25 (78.1%)

Análisis descriptivo representado en n (%)

En la tabla 11 se puede observar que no existe un mayor riesgo para presentar anormalidad en ninguna variable del desarrollo infantil si al paciente con ventriculomegalia se le realizó cirugía fetal.

**Tabla 11 Odds ratio para presentar anormalidad en el desarrollo infantil según la presencia de ventriculomegalia en el grupo de pacientes con cirugía fetal (N=32)**

	Ventriculomegalia (18)	Sin ventriculomegalia (14)	p	OR (IC 95%)
Desarrollo cognitivo				
Anormal (14)	10 (71.4%)	4 (28.6%)	0.165	3.1 (0.7-13.8)
Normal (18)	8 (44.4%)	10 (55.6%)		
Lenguaje receptivo				
Anormal (15)	8 (53.3%)	7 (46.7%)	0.75	0.8 (0.1-3.2)
Normal (17)	10 (58.8%)	7 (41.2%)		
Lenguaje expresivo				
Anormal (17)	10 (58.8%)	7 (41.2%)	0.75	0.8 (0.1-3.2)
Normal (15)	8 (53.3%)	7 (46.7%)		
Motricidad fina				
Anormal (25)	12 (48%)	13 (52%)	0.07	0.2 (0.01-1.47)
Normal (7)	6 (85.7%)	1 (14.3%)		
Motricidad gruesa				
Anormal (28)	14 (50%)	14 (50%)	0.05	0.7 (0.608-.96)
Normal (4)	4 (100%)	0 (0%)		

Las relaciones entre las variables fueron evaluadas con Chi de Pearson  $p < 0.05$ ; para evaluar riesgo se determinó Odds Ratio (IC 95%)

En la tabla 12 se observa que un paciente con ventriculomegalia al que se le realizó cirugía posnatal tiene 9.9 veces más de riesgo para tener comunicación anormal; 5.7 veces más para presentar anomalía en la resolución de problemas; 13.3 veces más de presentar motricidad fina anormal y 44 veces más de presentar motricidad gruesa anormal.

**Tabla 12 Odds ratio para presentar anomalía en el desarrollo infantil según la presencia de ventriculomegalia en el grupo de pacientes con cirugía posnatal (N=32)**

	<b>Ventriculomegalia (23)</b>	<b>Sin ventriculomegalia (9)</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Comunicación</b>				
Anormal (19)	17 (89.5%)	2 (10.5%)	0.007	9.9 (1.5-61.59)
Normal (13)	6 (46.2%)	7 (53.8%)		
<b>Socio individual</b>				
Anormal (18)	13 (72.2%)	5 (27.8%)	0.96	1.04 (0.22-4.9)
Normal (14)	10 (71.4%)	4 (28.6%)		
<b>Resolución de problemas</b>				
Anormal (20)	17 (85%)	3 (15%)	0.03	5.7 (1.06-30.08)
Normal (12)	6 (50%)	6 (50%)		
<b>Motricidad fina</b>				
Anormal (23)	20 (87%)	3 (13%)	0.02	13.3 (2.1-84.1)
Normal (9)	3 (33.3%)	6 (66.7%)		
<b>Motricidad gruesa</b>				
Anormal (25)	22 (88%)	3 (12%)	0.001	44 (3.8-505.1)
Normal (7)	1 (14.3%)	6 (85.7%)		

Las relaciones entre las variables fueron evaluadas con Chi de Pearson  $p < 0.05$ ; para evaluar riesgo se usó Odds Ratio (IC 95%)

**Tabla 13 Odds ratio para presentar anormalidad en el desarrollo infantil considerando el diámetro del cuerpo calloso respecto a la edad gestacional en el grupo de pacientes con cirugía fetal (N=32)**

	<b>Cuerpo calloso anormal (24)</b>	<b>Cuerpo calloso normal (8)</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Desarrollo cognitivo</b>				
Anormal (18)	14 (77.8%)	4 (22.2%)	0.7	0.7 (0.143-3.59)
Normal (14)	10 (71.4%)	4 (28.6%)		
<b>Lenguaje receptivo</b>				
Anormal (17)	14 (82.4%)	3 (17.6%)	0.3	0.4 (0.08-2.21)
Normal (15)	10 (66.7%)	5 (33.3%)		
<b>Lenguaje expresivo</b>				
Anormal (17)	14 (82.4%)	3 (17.6%)	0.3	0.4 (0.08-2.21)
Normal (15)	10 (66.7%)	5 (33.3%)		
<b>Motricidad fina</b>				
Anormal (25)	19 (76%)	6 (24%)	0.8	1.2 (0.19-8.2)
Normal (7)	5 (71.4%)	2 (28.6%)		
<b>Motricidad gruesa</b>				
Anormal (28)	21 (75%)	7 (25%)	1	1 (0.89-11.2)
Normal (4)	3 (75%)	1 (25%)		

Las relaciones entre las variables fueron evaluadas con Chi de Pearson  $p < 0.05$ ; para evaluar riesgo se usó Odds Ratio (IC 95%)

En la tabla 13 se puede observar que no existe un mayor riesgo para presentar anormalidad en ninguna variable del desarrollo infantil si al paciente con diámetro del cuerpo calloso fuera de los percentiles de normalidad se le realizó cirugía fetal.

En la tabla 14 se observa que presentar diámetro del cuerpo caloso fuera de los percentiles de normalidad al que se le realizó cirugía posnatal tiene 7.28 veces más de riesgo para tener comunicación anormal y 18.3 veces más de presentar motricidad gruesa anormal.

**Tabla 14 Odds ratio para presentar anomalía en el desarrollo infantil considerando el diámetro del cuerpo caloso respecto a la edad gestacional en el grupo de pacientes con cirugía posnatal (N=32)**

	Cuerpo caloso anormal (24)	Cuerpo caloso normal (8)	p	OR (IC 95%)
<b>Comunicación</b>				
Anormal (19)	17 (89.5%)	2 (10.5%)	0.038	7.28 (1.1-45.3)
Normal (13)	7 (53.8%)	6 (46.2%)		
<b>Socio Individual</b>				
Anormal (18)	12 (66.7%)	6 (33.3%)	0.41	0.333 (0.6-1.9)
Normal (14)	12 (85.7%)	2 (14.3%)		
<b>Resolución de problemas</b>				
Anormal (20)	16 (80%)	4 (20%)	0.43	2 (0.4-10.1)
Normal (12)	8 (66.7%)	4 (33.3%)		
<b>Motricidad fina</b>				
Anormal (23)	19 (82.6%)	4 (17.4%)	0.17	3.8 (0.6-20.8)
Normal (9)	5 (55.6%)	4 (44.4%)		
<b>Motricidad gruesa</b>				
Anormal (25)	22 (88%)	3 (12%)	0.005	18.3 (2.4-140.4)
Normal (7)	2 (28.6%)	5 (71.4%)		

Las relaciones entre las variables fueron evaluadas con Chi cuadrada  $p < 0.05$ ; para evaluar riesgo se usó Odds Ratio (IC 95%)

En la tabla 15 se observa que un paciente con altura del vermis fuera de los percentiles de normalidad al que se le realizó cirugía fetal tiene 1.1 veces más de riesgo para tener retraso en el desarrollo del lenguaje receptivo y 2.3 veces más de presentar retraso en el lenguaje receptivo.

**Tabla 15 Odds ratio para presentar anormalidad en el desarrollo infantil considerando la altura del vermis respecto a la edad gestacional en el grupo de pacientes con cirugía fetal (N=32)**

	Vermis anormal (21)	Vermis normal (11)	p	OR (IC 95%)
<b>Desarrollo cognitivo</b>				
Anormal (14)	8 (57.1%)	6 (42.9%)	.37	0.5 (.1-2.2)
Normal (18)	13 (72.2%)	5 (27.8%)		
<b>Lenguaje receptivo</b>				
Anormal (17)	14 (82.4%)	3 (17.6%)	.03	1.1 (1.01-19.3)
Normal (15)	7 (46.7%)	8 (53.3%)		
<b>Lenguaje expresivo</b>				
Anormal (17)	14 (82.4%)	3 (17.6%)	.03	2.3 (1.7-23.5)
Normal (15)	7 (46.7%)	8 (53.3%)		
<b>Motricidad fina</b>				
Anormal (25)	17 (68%)	8 (32%)	.53	1.5 (.2-8.8)
Normal (7)	4 (57.1%)	3 (42.9%)		
<b>Motricidad gruesa</b>				
Anormal (28)	19 (67.9%)	9 (32.1%)	.48	2.1 (.2-17.4)
Normal (4)	2 (50%)	2 (50%)		

Las relaciones entre las variables fueron evaluadas con Chi cuadrada  $p < 0.05$ ; para evaluar riesgo se usó Odds Ratio (IC 95%)

En la tabla 16 se observa que un paciente con altura del vermis fuera de los percentiles de normalidad al que se le realizó cirugía posnatal tiene 4.6 veces más de presentar retraso en el desarrollo de la comunicación; se obtuvo un resultado marginal en motricidad gruesa anormal, 5.3 veces más con  $p=0.05$ .

**Tabla 16 Odds ratio para presentar anomalía en el desarrollo infantil considerando la altura del vermis respecto a la edad gestacional en el grupo de pacientes con cirugía posnatal (N=32)**

	Vermis anormal (23)	Vermis normal (9)	p	OR (IC 95%)
<b>Comunicación</b>				
Anormal (19)	16 (84.2%)	3 (15.8%)	0.04	4.6 (0.8-23.7)
Normal (13)	7 (53.8%)	6 (46.2%)		
<b>Socio Individual</b>				
Anormal (18)	13 (72.2%)	5 (27.8%)	0.07	2.44 (0.22-1.91)
Normal (14)	10 (71.4%)	4 (28.6%)		
<b>Resolución de problemas</b>				
Anormal (20)	15 (75%)	5 (25%)	0.09	3.7 (0.3-7.2)
Normal (12)	8 (66.7%)	4 (33.3%)		
<b>Motricidad fina</b>				
Anormal (23)	18 (78.3%)	5 (21.7%)	0.22	2.8 (0.6-14.9)
Normal (9)	5 (55.6%)	4 (44.4%)		
<b>Motricidad gruesa</b>				
Anormal (25)	20 (80%)	5 (20%)	0.05	5.3 (1.1-31.91)
Normal (7)	3 (42.9%)	4 (57.1%)		

Las relaciones entre las variables fueron evaluadas con Chi cuadrada  $p<0.05$ ; para evaluar riesgo se usó Odds Ratio (IC 95%)



En la tabla 17 se observa que un paciente con diámetro transverso del cerebelo fuera de los percentiles de normalidad al que se le realizó cirugía posnatal tiene 10 veces más riesgo de presentar retraso en el desarrollo de la motricidad gruesa y 6.2 veces más de presentar retraso en la motricidad fina.

**Tabla 17 Odds ratio para presentar anomalía en el desarrollo infantil considerando el diámetro transverso del cerebelo respecto a la edad gestacional en el grupo de pacientes con cirugía posnatal (N=32)**

	<b>Diámetro anormal del cerebelo (22)</b>	<b>Diámetro normal del cerebelo (10)</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Comunicación</b>				
Anormal (19)	15 (78.9%)	4 (21.1%)	0.24	3.2 (0.7-15.2)
Normal (13)	7 (53.8%)	6 (46.2%)		
<b>Socio individual</b>				
Anormal (18)	11 (61.1%)	7 (38.9%)	0.44	0.4 (0.08-2.1)
Normal (14)	11 (78.6%)	3 (21.4%)		
<b>Resolución de problemas</b>				
Anormal (20)	15 (75%)	5 (25%)	0.43	2.1 (0.4-9.9)
Normal (12)	7 (58.3%)	5 (41.7%)		
<b>Motricidad fina</b>				
Anormal (23)	17 (73.9%)	6 (26.1%)	0.04	6.2 (1.2-11.4)
Normal (9)	5 (55.6%)	4 (44.4%)		
<b>Motricidad gruesa</b>				
Anormal (23)	20 (90.9%)	3 (9.1%)	0.01	10 (1.4-67.5)
Normal (9)	2 (28.6%)	7 (71.4%)		

Las diferencias entre variables fueron evaluadas con Chi cuadrada  $p < 0.05$ ; para evaluar riesgo se usó Odds Ratio (IC 95%)

## **VIII ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo con los criterios del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, en su artículo 17, fracción 2, con respecto a investigaciones en materia de salud, se considera a este estudio como una investigación con riesgo mínimo ya que se obtienen datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos de diagnóstico rutinarios.

Se garantiza la confidencialidad y anonimato de la información y uso de esta solo con fines estadísticos según el artículo 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación.

Este protocolo fue aprobado por el comité de ética e investigación del Instituto de Ciencias de la Salud, el cual se encuentra en el apartado de anexos.

## IX DISCUSIÓN

Este trabajo nos permitió conocer la relación entre los hallazgos de la neurosonografía fetal avanzada (altura del vermis, ventriculomegalia, diámetro del cuerpo caloso, diámetro transversal del cerebelo) y la evaluación de neurodesarrollo en fetos con EB en divididos en 2 grupos (cirugía fetal vs cirugía posnatal). En nuestra población existe poca evidencia científica sobre esta patología y no hay estudios que exploren esta relación; por tanto, los datos epidemiológicos que se reportan en este trabajo son mayoritariamente de otras poblaciones que probablemente puedan tener diferencias genéticas (87–89) y ambientales que contribuyan a una mayor prevalencia de la EB.

Dentro de los factores sociodemográficos reportados en este estudio, el sobrepeso y la obesidad han mostrado que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad(90–92), (OR=2.24, IC 95%, 1.86-2.69 p=0.01)(93), en nuestro trabajo se encontró que el 56.3% de las pacientes presentaban esta comorbilidad, dentro de los potenciales mecanismos de esta relación se encuentra la asociación de la obesidad con deficiencias nutricionales, específicamente niveles reducidos de folatos(94,95), además de que el efecto protector de esta vitamina para evitar desarrollo de defectos de tubo neural no se observa en estas pacientes (96). Con respecto a la edad más del 50% de la muestra tenían 30 años o más al momento del diagnóstico, correspondiendo a las tendencias encontradas en estudios previos (8,97), esto puede ser explicado por la reducción del potencial de fertilidad, a medida que las mujeres se acercan a la menopausia debido a la asociación entre el envejecimiento, el agotamiento de los folículos, la disminución de la calidad de los ovocitos y la reparación defectuosa del ADN (98,99).

En cuanto a los fetos, la lesión más prevalente fue MMC seguido de meningocele, en niveles lumbares L4-S1, siguiendo la tendencia reportada en trabajos previos, internacional (3,4,10,61,100) y nacionalmente (6,7,101). Se ha descrito que la prevalencia es mayor en fetos del sexo femenino que en el sexo masculino(8,9), no se ha podido dilucidar con exactitud la etiología de esta relación, pero en nuestro estudio encontramos la misma razón.

Los criterios de inclusión para la realización de una cirugía fetal son muy precisos y consideran los factores de riesgo maternos y fetales, por lo que muchos pacientes pierden la posibilidad de obtener este tipo de tratamiento; uno de los aspectos relevantes a considerar es el periodo en el que se puede realizar la cirugía para disminuir las complicaciones del procedimiento, este

periodo comprende entre las 19 y 26 semanas de gestación(55), la NOM-007-SSA2-2016 para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida establece que se realice un ultrasonido obstétrico por trimestre como mínimo, el primero de las 11 a 13.6 semanas de gestación, de acuerdo a las guías internacionales el diagnóstico de EB se puede realizar desde ésta evaluación por personal especializado (12,102,103); el segundo ultrasonido entre las 18 y 22 semanas, en ésta etapa se puede observar el defecto de forma directa y los signos indirectos son más evidentes (20,104) y el tercero, entre las 29 y 30 semanas o más de gestación(105). A pesar de que el diagnóstico se puede realizar de forma prenatal, aún se reporta que el diagnóstico se hace al momento del nacimiento cuando se observa el defecto *in vivo*(106) esto puede ser explicado por condiciones de idiosincrasia, falta de personal adecuadamente capacitado en los centros de atención primaria para realizar el diagnóstico y de las posibilidades de las pacientes para costear estas evaluaciones(107). En nuestro estudio encontramos que el diagnóstico se realizó en promedio a las 26 semanas de gestación, coincidiendo con el promedio nacional(6), este resultado difiere de lo encontrado en otras poblaciones, en Europa por ejemplo el promedio de diagnóstico es antes de las 21-22 semanas (108) mientras que en China, más del 90% de los casos se detectan en el primer trimestre (109). La primera propuesta del protocolo en este estudio incluía la evaluación Bayley III como instrumento de evaluación del neurodesarrollo para ambos grupos de estudio; sin embargo, debido a la emergencia sanitaria por SARS-COV-2, nos encontramos ante la disminución en el apego y asistencia a consulta en diferentes patologías y áreas de la salud a nivel mundial (110–113) y nacional(114); nuestro caso no fue la excepción, pese a que se les informó a los padres la importancia de acudir a las revisiones periódicas para evaluar el neurodesarrollo de los bebés y las consecuencias de no hacerlo, la mayoría expresaban rechazo a este seguimiento por miedo al contagio, situación que interfirió en las valoraciones, por lo que atendiendo a las necesidades y cuidado prioritario de nuestras pacientes decidimos aplicar la evaluación ASQ 3 en el grupo de pacientes con cirugía posnatal permitiendo que las entrevistas fueran de forma remota por medio de llamada y/o videollamada promoviendo las medidas de seguridad sanitaria y disminuyendo la probabilidad de contagio tanto de las pacientes, sus acompañantes y nuestro personal de salud. Esta herramienta ha sido comparada contra Bayley III sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas, por lo que se considera que el uso de cualquiera de los 2 instrumentos tiene suficiente validez para detectar retraso en el desarrollo

(115–118). Esta estrategia nos permitió trabajar con una n de 64 pacientes, los cuales fueron divididos en 2 grupos, cada uno de 32 (cirugía fetal vs cirugía posnatal).

### ***Relación entre marcadores prenatales y puntuaciones de neurodesarrollo en el grupo cirugía fetal***

El presente estudio evaluó a 32 fetos que tuvieron una cirugía fetal para la reparación de EB, esta técnica aparece por primera vez en 1994 (119) con el uso de accesorios endoscópicos, pero, al no ser satisfactoria se abandonó, posteriormente en 1997 (120) se realizó la primera cirugía fetal abierta exitosa y a partir de ese momento se ha innovando para ofrecer a los pacientes un mejor pronóstico con el mínimo de complicaciones (55).

En este grupo los pacientes con una altura del vermis anormal tenían mayor riesgo de presentar retraso en el desarrollo del lenguaje expresivo (OR 2.3, IC 95% 1.7-23.5,  $p=0.03$ ) y receptivo (OR 1.1, IC 95% 1.01-19.3,  $p=0.03$ ) en la evaluación de Bayley, pero no en la función motora. En la última década se ha acumulado evidencia que sugiere que el cerebelo está involucrado no solo en la motricidad, sino también en funciones cognitivas, del lenguaje (121,122) y de propiocepción(123), y más allá de eso se ha descrito que específicamente el vermis está más ligado con las funciones del lenguaje que con las funciones motoras (124,125), coincidiendo con lo encontrado en este trabajo. En otras patologías los resultados son similares, por ejemplo, en el síndrome alcohólico fetal, las lesiones principalmente del vermis cerebeloso anterior producen alteraciones funcionales en el equilibrio, la coordinación manual, la atención y en el aprendizaje verbal, desempeñando un papel importante en el déficit neurocognitivo (126).

También se estudió la ventriculomegalia y la longitud del cuerpo caloso como posibles marcadores pronósticos de daño en el neurodesarrollo infantil, pero, no se encontró que aumentaran el riesgo aunque estuvieran en percentiles fuera de la normalidad al momento del diagnóstico, esto se puede explicar por el beneficio de la cirugía fetal, como se reportó en el estudio Management of Myelomeningocele study (MOMS) del 2011 en el que una puntuación derivada del índice de neurodesarrollo de Bayley y la diferencia entre el nivel funcional y anatómico de la lesión a los 30 meses, fue significativamente mejor en el grupo de cirugía prenatal que en el grupo de cirugía posnatal ( $p = 0.007$ )(55).

Sin embargo, como se observó que la altura del vermis si es un marcador pronóstico a pesar de tener cirugía fetal, podemos sugerir que el daño en esta estructura no se revierte como pasa con

los otros marcadores (diámetro transverso del cerebelo, ventriculomegalia y diámetro del tallo cerebral).

### ***Relación entre marcadores prenatales y puntuaciones de neurodesarrollo en el grupo cirugía posnatal***

El tratamiento quirúrgico posnatal de la EB comenzó en 1960 y consiste en cerrar el defecto en las primeras horas de vida para disminuir el riesgo de infección(127). Sin embargo, ya existía evidencia científica en la que se demostraba el deterioro progresivo del neurodesarrollo infantil y más aún si la neurohabilitación y neurorrehabilitación se retrasaba, implicando una mayor morbilidad y secuelas más severas(128). Por ello es importante conocer con precisión el pronóstico de estos pacientes desde la etapa prenatal.

El diámetro transverso del cerebelo por debajo del percentil 5 se encontró en el 90% de nuestros pacientes, este dato es similar a lo reportado previamente, una revisión sistemática publicada en 2020, la cual tenía como objetivo determinar el espectro y la frecuencia de los hallazgos craneales detectados por ultrasonido en pacientes con MMC, reportó que el diámetro transcerebelar pequeño aparecía entre el 82-96% de los pacientes(129). Respecto a la relación entre este marcador y el neurodesarrollo encontramos que existe un mayor riesgo de presentar retraso en el desarrollo de la motricidad fina (OR 6.2, IC 95% 1.2-11.4, p=0.04) y motricidad gruesa (OR 10, IC95% 1.4-67.5, p=0.01) en la evaluación de ASQ 3 si el paciente presentaba un diámetro transverso del cerebelo por debajo del percentil 5, estos valores son mayores a los reportados en otros trabajos como mencionamos adelante. Las personas con EB tienen déficits motores generalizados que son ampliamente congruentes con la función y la neuroanatomía de daño en lesiones cerebelosas adultas(130), en relación a la comunicación se ha demostrado que tanto en niños como en adultos diagnosticados con EB comparados contra controles presentan más déficit en el habla motora, incluida la falta de fluidez, ataxia, disartria y velocidad del habla(130,131), en otras patologías se han encontrado resultados similares: en bebés prematuros se encontró una fuerte asociación entre un diámetro transverso de cerebelo pequeño y un pobre desarrollo motor, cognitivo y discapacidad neurológica importante ( $r=0.5843$ ,  $p=0.0002$ )(132,133), en estos pacientes el diámetro transcerebelar pequeño se ha sugerido como un marcador de imagen para detectar un resultado cognitivo adverso(134); en malformaciones cerebrales se ha demostrado que un volumen disminuido se relaciona con deterioro del

desarrollo global ( $p=0.002$ ), la cognición ( $OR=4.172$ , IC 95% 0.38–5.96,  $p<0.001$ ), el lenguaje expresivo ( $OR= 3.11$ , IC95% 1.25–4.97,  $p=0.002$ ) y las habilidades motoras gruesas ( $OR=3.40$  IC95% 1.71-5.03,  $p=0.001$ ) y finas ( $OR=2.01$ , IC95% 0.49–3.54,  $p<0.01$ ), así como problemas de comportamiento(135,136). Con esta evidencia pudiéramos sugerir que se considere al diámetro trasverso del cerebelo por debajo del percentil 5 como un marcador pronóstico de retraso en el neurodesarrollo en pacientes con EB.

En cuanto a la longitud del cuerpo caloso el 56.25% de nuestros pacientes presentó una medición por debajo del percentil 5, lo que difiere con estudios previos en los que se encontró que el 60% de los pacientes con EB abierta presentaron anomalía en el cuerpo caloso, pero estos incluían cuerpo caloso largo 7%, cuerpo caloso corto pero incompleto 17%, ausencia total del cuerpo caloso 1% y el patrón más común fue la longitud corta aislada en el 35%(129), esta diferencia puede deberse a que nosotros incluimos pacientes con EB cerrada y ellos solo evaluaron a fetos con EB abierta. En relación a su efecto el neurodesarrollo se encontró que el presentar parámetros por debajo del percentil 5 de normalidad aumenta del riesgo de tener retraso en el desarrollo de la comunicación ( $OR 7.28$ , IC 95% 1.1-45.3,  $p=0.038$ ) y motricidad gruesa ( $OR 18.3$ , IC 95% 2.4-140.4,  $p=0.005$ ). El rol del cuerpo caloso en funciones cognitivas está bien documentado en la literatura y se menciona que tiene participación en las funciones ejecutivas, de interacción social y lenguaje(137). Existe discrepancia de opiniones respecto a la alteración del neurodesarrollo, en algunos estudios se respalda que existe una correlación entre las alteraciones del cuerpo caloso y cambios en la integración de procesos sensoriales y motores realizados, así como el desarrollo de trastornos del lenguaje y de la coordinación(138), coincidiendo con los resultados encontrados en nuestro estudio. Mientras que en otros se concluye que el diagnóstico prenatal de cuerpo caloso corto según las tablas de referencia no influyó en el resultado del desarrollo neurológico(139), estas diferencias pueden deberse a la presencia o ausencia de alteraciones en otras estructuras cerebrales.

Además, en nuestro estudio se encontró que el presentar ventriculomegalia aumenta el riesgo de tener un desarrollo anormal de la comunicación ( $OR 9.9$ , IC 95% 1.5-61.59,  $p=0.007$ ), resolución de problemas ( $OR 5.7$ , IC 95% 1.06-30.08,  $p=0.03$ ), motricidad fina ( $OR 13.3$ , IC 95% 2.1-84.1,  $p=0.02$ ) y motricidad gruesa ( $OR 44$ , IC 95% 3.8-505.1,  $p=0.001$ ), siendo este el marcador que afecta a más aspectos del neurodesarrollo, representando a este marcador como un factor de

riesgo en detrimento de la función cognitiva coincidiendo con estudios previos (140), algunos de ellos comparan el nivel de ventriculomegalia aislada con su impacto en el neurodesarrollo, si es leve o moderada el retraso se presenta en un 7.9% de los pacientes, por el contrario, si es severa este porcentaje sube a 95-98% en la evaluación a 30 meses. (73,74)

Con esto podemos sugerir que la ventriculomegalia es el mejor marcador comparado con la altura de vermis, diámetro transversal del cerebelo y longitud del cuerpo calloso para establecer el pronóstico global del retraso en el desarrollo, ya que afectó a 4 de los 5 ítems evaluados; las intervenciones de esta lesión deben de ser tempranas e individualizadas para disminuir el riesgo de presentar puntuaciones bajas en las evaluaciones de neurodesarrollo.

De acuerdo a nuestros datos, las alteraciones en la neuroimagen permiten establecer un pronóstico del neurodesarrollo en aquellos pacientes a los que se les realiza cirugía posnatal y se corrobora el beneficio de la cirugía prenatal.



## **X CONCLUSIONES**

- Las mediciones prenatales de estructuras intracraneales por ultrasonografía avanzada (diámetro transversal del cerebelo, altura del vermis, diámetro transversal del cuerpo calloso y ventriculomegalia) pueden usarse como marcador de riesgo para el neurodesarrollo en los primeros 6 meses de vida, en pacientes con cirugía posnatal.
- La cirugía prenatal tiene como objetivo evitar la progresión de las alteraciones en las estructuras intracraneales, reflejándose en la disminución de las complicaciones posnatales referentes al neurodesarrollo en los primeros 6 meses de vida, sin embargo, en algunos casos el daño ya se ha establecido y se requiere tanto de neurohabilitación y neurorrehabilitación.
- En el caso de la cirugía posnatal, solo la altura del vermis aumentó el riesgo de retraso en el neurodesarrollo del lenguaje expresivo y receptivo.
- La ventriculomegalia es el mejor marcador prenatal para establecer riesgo de retraso en el neurodesarrollo infantil.

## **XI RECOMENDACIONES**

Se recomienda para seguimiento de este estudio tomar en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Incluir una muestra más amplia.
- Realizar la evaluación de neurosonografía avanzada en la misma edad gestacional para todos los pacientes.
- Hacer más de una evaluación a cada paciente (2, 6, 18 y 30 meses) para evaluar el neurodesarrollo.
- Utilizar ambas escalas de neurodesarrollo (Bayley y ASQ 3) en ambos grupos de tratamiento.

## XII REFERENCIAS

1. Langman T. W. Sadler. Embriología Médica de Langmann. Vol. 13, Wolters Kluwer Health, S.A., Lippincott Williams & Wilkins. 2015. 426 p.
2. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:15007.
3. Atta CAM, Fiest KM, Frolkis AD, Jette N, Pringsheim T, St Germaine-Smith C, et al. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 106, *American Journal of Public Health.* Am J Public Health; 2016 [cited 2022 Feb 16]. p. e24–34.
4. Feldkamp M, Sanchez E. International Clearinghouse For Birth Defects Surveillance And Research. *Issues Sci Technol.* 2014;6–12, 94, 163–86.
5. Dirección General de Epidemiología (DGE). Anuarios de Morbilidad 1984 - 2020 [Internet]. Anuarios de Morbilidad “Información Epidemiológica” - Dirección General de Epidemiología. 2021 [cited 2022 Feb 25].
6. Dirección General de Epidemiología (DGE). DTN Defectos del Tubo Neural y Craneofaciales 2021 [Internet]. Publicación Trimestral a cargo de la Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades no Transmisibles. 2022 [cited 2022 Feb 25].
7. Camacho AG, Campos JFM, Vázquez EB, Ledezma JCR, Pérez VMM. Tendencia de los Defectos de Tubo Neural en el Estado de Hidalgo México del 2013-2018. *J Negat No Posit Results.* 2020;5(11):1444–63.
8. Perdomo Henríquez KA, Santamaría Mises RE. Perfil clínico y epidemiológico de recién nacidos con defectos del tubo neural ingresados en la unidad de neonatología del Hospital Infantil Doctor Robert Reid Cabral Julio-Septiembre 2019 [Internet]. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña; 2019 [cited 2022 Apr 7].
9. Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Neural tube defects: Prevalence, etiology and prevention. *Int J Urol.* 2009;16(1):49–57.
10. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante G Pietro, Finnell RH. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics [Internet].

- Vol. 111, Birth Defects Research. John Wiley and Sons Inc.; 2019 [cited 2020 Aug 25]. p. 1455–67.
11. Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet*. 1965;285(7398):1254.
  12. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de práctica clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento de la espina bífida en niños [Internet]. México; 2013 [cited 2020 Aug 24].
  13. Centros para el control y la prevención de enfermedades. Datos sobre espina bífida | CDC [Internet]. 2019 [cited 2020 Aug 25].
  14. Organización Panamericana de la Salud. La prevención de los defectos de tubo neural con ácido fólico. 2009;6.
  15. Gallo M, Miguélez C. Espina bífida. AMOLCA; 2014.
  16. Mohd-Zin SW, Marwan AI, Abou Chaar MK, Ahmad-Annuar A, Abdul-Aziz NM. Spina Bífida: Pathogenesis, Mechanisms, and Genes in Mice and Humans. *Scientifica (Cairo)*. 2017;2017.
  17. Moore KL, Persaud TVN, Torchia TVN. Embriología Clínica. 11th ed. Elsevier, editor. *Embriologia Clínica*. Elsevier; 2020. 520 p.
  18. Song RB, Glass EN, Kent M. Spina Bífida, Meningomyelocele, and Meningocele [Internet]. Vol. 46, *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. W.B. Saunders; 2016 [cited 2020 Aug 25]. p. 327–45.
  19. Scan.Academy. Spina Bífida: Prenatal screening, diagnosis, prognosis, management. 2020.
  20. Micu R, Lucia Chicea A, Georgian Bratu D, Nita P, Nemeti G, Chicea R, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of open spina bifida. *Med Ultrason*. 2018;20(2):221–7.
  21. Mitchell LE, Scott Adzick N, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. In: *Lancet*. Lancet; 2004 [cited 2020 Aug 26]. p. 1885–95.
  22. Practice Bulletin No. 187: Neural Tube Defects. *Obstet Gynecol*. 2017;130(6):e279–90.

23. Nikolopoulou E, Galea GL, Rolo A, Greene NDE, Copp AJ. Neural tube closure: Cellular, molecular and biomechanical mechanisms [Internet]. Vol. 144, Development (Cambridge). Company of Biologists Ltd; 2017 [cited 2020 Aug 25]. p. 552–66.
24. Flores Sandi G. “Defectos del Tubo Neural: Factores de Riesgo Etiológico.” Rev Clínica la Esc Med UCR–HSJD. 2019;9(1):65–71.
25. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone Deacetylase is a Direct Target of Valproic Acid, a Potent Anticonvulsant, Mood Stabilizer, and Teratogen. *J Biol Chem*. 2001;276(39):36734–41.
26. Arteaga-Vázquez J, Luna-Muñoz L, Mutchinick OM. Malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas con y sin tratamiento con anticonvulsivantes . Vol. 54, Salud Pública de México . scielomx ; 2012. p. 579–86.
27. Kerr SM, Parker SE, Mitchell AA, Tinker SC, Werler MM. Periconceptional maternal fever, folic acid intake, and the risk for neural tube defects. *Ann Epidemiol*. 2017;27(12):777-782.e1.
28. Amorim MR, Lima MAC, Castilla EE, Orioli IM. Non-Latin European descent could be a requirement for association of NTDs and MTHFR variant 677C > T: A meta-analysis. *Am J Med Genet Part A*. 2007;143(15):1726–32.
29. Lupo PJ, Agopian AJ, Castillo H, Castillo J, Clayton GH, Dosa NP, et al. Genetic epidemiology of neural tube defects. Brei T, Houtrow A, editors. *J Pediatr Rehabil Med*. 2017;10(3–4):189–94.
30. Haridas, A. Tomita T. Hydrocephalus in children: Physiology, pathogenesis, and etiology - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2020 Sep 2]. p. 1–22.
31. Pisapia JM, Sinha S, Zarnow DM, Johnson MP, Heuer GG. Fetal ventriculomegaly: Diagnosis, treatment, and future directions. *Child’s Nerv Syst*. 2017;33(7):1113–23.
32. Nicolaidis KH, Gabbe SG, Campbell S, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet*. 1986;328(8498):72–4.
33. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Cucinella G, Orlandi F. Prospective sonographic detection of spina bifida at 11-14 weeks and systematic literature review. *J Matern Neonatal Med*.

2016;29(14):2363–7.

34. Scheier M, Lachmann R, Pětroš M, Nicolaides KH. Three-dimensional sonography of the posterior fossa in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):625–9.
35. Meller C, Aiello H, Otaño L. Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature. *Child's Nerv Syst.* 2017;33(7):1101–6.
36. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):249–52.
37. Engels AC, Joyeux L, Brantner C, De Keersmaecker B, De Catte L, Baud D, et al. Sonographic detection of central nervous system defects in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2016;36(3):266–73.
38. Chen FCK, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening - Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study. *Ultraschall der Medizin.* 2017;38(2):151–7.
39. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Cucinella G, Orlandi F. Prospective sonographic detection of spina bifida at 11-14 weeks and systematic literature review. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29(14):2363–7.
40. Kappou D, Papastefanou I, Pilalis A, Kavalakis I, Kassanos D, Souka AP. Towards Detecting Open Spina Bifida in the First Trimester: The Examination of the Posterior Brain. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(4):294–300.
41. Chaoui R, Nicolaides KH. Detecting open spina bifida at the 11-13-week scan by assessing intracranial translucency and the posterior brain region: mid-sagittal or axial plane? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):609–12.
42. Sebire NJ, Noble PL, Thorpe-Beeston JG, Snijders RJM, Nicolaides KH. Presence of the “lemon” sign in fetuses with spina bifida at the 10-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(6):403–5.
43. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perrotin F. Biparietal/transverse

- abdominal diameter ratio=1: Potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):267–72.
44. Sepulveda W, Wong AE, Sepulveda F, Alcalde JL, Devoto JC, Otayza F. Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery. *Child's Nerv Syst.* 2017;33(7):1083–99.
  45. Nagaraj UD, Bierbrauer KS, Zhang B, Peiro JL, Kline-Fath BM. Hindbrain herniation in Chiari II malformation on fetal and postnatal MRI. *Am J Neuroradiol.* 2017;38(5):1031–6.
  46. Sepulveda W, Wong AE, Sepulveda F, Martinez-Ten P, Ximenes R. Fetal magnetic resonance imaging and three-dimensional ultrasound in clinical practice: General aspects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(5):575–91.
  47. Ortega X, Otayza F, Araneda D, Moenne K, Pérez C, Escaffi JA, et al. Resonancia magnética fetal en el estudio prequirúrgico de disrafia espinal. *Rev Chil Radiol.* 2016;22(3):133–9.
  48. González Pérez F, Águila Hernández Y, Ibáñez Palacio V, Jiménez Hernández L. Diagnóstico de mielomeningocele en un feto mediante resonancia magnética de bajo campo. Presentación de un caso. *MediSur.* 2018;16:85–9.
  49. Verburg B, Fink AM, Reidy K, Palma-Dias R. The Contribution of MRI after Fetal Anomalies Have Been Diagnosed by Ultrasound: Correlation with Postnatal Outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(3):186–94.
  50. Woitek R, Dvorak A, Weber M, Seidl R, Bettelheim D. MR-Based Morphometry of the Posterior Fossa in Fetuses with Neural Tube Defects of the Spine. *PLoS One.* 2014;9(11):112585.
  51. Robinson AJ, Blaser S, Vladimirov A, Drossman D, Chitayat D, Ryan G. Foetal “black bone” MRI: Utility in assessment of the foetal spine. *Br J Radiol.* 2015;88(1046).
  52. Wang DJ, Pandey SK, Lee DH, Sharma M. The interpeduncular angle: A practical and objective marker for the detection and diagnosis of intracranial hypotension on brain MRI. *Am J Neuroradiol.* 2019;40(8):1299–303.

53. Sepulveda F, Quezada F, Montoya F, Sepulveda W. Interpeduncular angle: A new parameter for assessing intracranial hypotension in fetuses with spinal dysraphism. *Prenat Diagn.* 2021;pd.5905.
54. Ventura Laveriano W, Sepúlveda López W, Mejía Tupa M, Otayza Montagnon F, Saldaña Montes P, Devoto Garces JC, et al. Cirugía intrauterina para la corrección de espina bífida: a propósito del primer caso exitoso reportado en el Perú. *Rev Peru Ginecol y Obstet.* 2017;63:627–33.
55. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993–1004.
56. Torras Maña M. Evaluación cognitiva y del lenguaje en el diagnóstico precoz de los trastornos de la comunicación y el espectro del autismo: Aportación de las “Bayley Scales of Infants Toddler Development, third edición.” [Barcelona ]: Universidad Autónoma de Barcelona ; 2015.
57. Squires J, D B. *Ages & Stages Questionnaires, Third Edition (ASQ-3): A Parent Complete Child Monitoring System.* Balt Paul H Brookes Publ Co, Inc. 2009;
58. Romero Otalvaro AM, Grañana N, Gaeto N, Torres M de los Á, Zamblera M, Vasconez M, et al. ASQ-3: validación del Cuestionario de Edades y Etapas para la detección de trastornos del neurodesarrollo en niños argentinos. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(1):7–13.
59. Torras-Mañá M, Gómez-Morales A, González-Gimeno I, Fornieles-Deu A, Brun-Gasca & C. Assessment of cognition and language in the early diagnosis of autism spectrum disorder: usefulness of the Bayley Scales of infant and toddler development, third edition. 2016;
60. Turek J, Barnes MA, Castillo HA, Castillo J, Fletcher JM. *Neuropsychology.* 2018.
61. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1.
62. Martín JA, Sánchez B. Vejiga neurógena. *An Pediatría Contin.* 2009;7(5):270–4.



63. Ambartsumyan L, Rodriguez L. Bowel management in children with spina bifida. *J Pediatr Rehabil Med*. 2018;11(4):293–301.
64. Díaz Sanhueza C, Pardo Vargas RA, Bustos P. Neurological manifestations associated with spina bifida in adults. *Semergen*. 2018;44(4):276–80.
65. Favale A, Iturry M, Gonzalez R BL. Perfil neurocognitivo y rendimiento escolar en niños con diagnóstico de mielomeningocele. *Med Infant*. 2015;XXII:286–95.
66. Fletcher JM, Levin HS, Butler IJ. Neurobehavioral effects of brain injury on children: Hydrocephalus, traumatic brain injury, and cerebral palsy. In: *Handbook of pediatric psychology*, 2nd ed. New York, NY, US: The Guilford Press; 1995. p. 362–83.
67. Tirapu-Ustarroz J. Neuropsychological deficits associated with hydrocephalus and spina bifida. *Rev Neurol*. 2001;32(5):489–97.
68. Luz CL, De Moura MCDS, Becker KK, Teixeira RAA, Voos MC, Hasue RH. Relação entre função motora, cognição, independência funcional e qualidade de vida em pacientes com mielomeningocele. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(8):509–14.
69. Vinchon M, Rekate H, Kulkarni A V. Pediatric hydrocephalus outcomes: a review. *Fluids Barriers CNS*. 2012;9(1):1.
70. Garne E, Loane M, Addor MC, Boyd PA, Barisic I, Dolk H. Congenital hydrocephalus - prevalence, prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in four European regions. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(2):150–5.
71. McKechnie L, Vasudevan C, Levene M. Neonatal outcome of congenital ventriculomegaly [Internet]. Vol. 17, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. *Semin Fetal Neonatal Med*; 2012 [cited 2020 Sep 3]. p. 301–7.
72. Melchiorre K, Liberati M, Celentano C, Domizio S, Puglielli C, Buoni S, et al. Neurological outcome following isolated 10-12 mm fetal ventriculomegaly. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(4).
73. Pagani G, Thilaganathan B, Prefumo F. Neurodevelopmental outcome in isolated mild fetal ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):254–60.

74. Kutuk MS, Ozgun MT, Uludag S, Dolanbay M, Poyrazoglu HG, Tas M. Postnatal outcome of isolated, nonprogressive, mild borderline fetal ventriculomegaly. *Child's Nerv Syst.* 2013;29(5):803–8.
75. Leung WC, Pandya P, Seaward G, Windrim R, Ryan G. Mild ventriculomegaly in the fetus, natural history, associated findings and outcome of isolated mild ventriculomegaly: A literature review [Internet]. Vol. 21, *Prenatal Diagnosis*. Prenat Diagn; 2001 [cited 2020 Sep 5]. p. 697–700.
76. Devaseelan P, Cardwell C, Bell B, Ong S. Prognosis of isolated mild to moderate fetal cerebral ventriculomegaly: A systematic review [Internet]. Vol. 38, *Journal of Perinatal Medicine*. J Perinat Med; 2010 [cited 2020 Sep 5]. p. 401–9.
77. Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombrò M, Cardaropoli S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: Outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(4):372–7.
78. Breeze ACG, Alexander PMA, Murdoch EM, Missfelder-Lobos HH, Hackett GA, Lees CC. Obstetric and neonatal outcomes in severe fetal ventriculomegaly. *Prenat Diagn.* 2007;27(2):124–9.
79. Liptak GS, Kennedy JA, Dosa NP. Youth with spina bifida and transitions: Health and social participation in a nationally represented sample. *J Pediatr.* 2010;157(4):584–588.e1.
80. Yi Y, Lindemann M, Colligs A, Snowball C. Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: A literature review. *Eur J Pediatr.* 2011;170(11):1391–400.
81. Diehl D, Belke F, Axt-Fliedner R, Degenhardt J, Khaleeva A, Öehmke F, et al. Intrauterine total percutaneous fetoscopic repair of myelomeningocele: 30 months follow up data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;uog.22116.
82. Inversetti A, Van der Veecken L, Thompson D, Jansen K, Van Calenbergh F, Joyeux L, et al. Neurodevelopmental outcome of children with spina bifida aperta repaired prenatally vs postnatally: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet*

- Gynecol. 2019;53(3):293–301.
83. Santabárbara J. Cálculo del tamaño de muestra necesario para estimar el coeficiente de correlación de Pearson mediante sintaxis en SPSS. REIRE Rev d'Innovació i Recer en Educ. 2021;14(1).
  84. Kossoff G. Basic physics and imaging characteristics of ultrasound. World J Surg. 2000;24(2):134–42.
  85. Vargas A, Amescua-Guerra LM, Bernal MA, Pineda C, Subdirector V. Principios físicos básicos del ultrasonido, sonoanatomía del sistema musculoesquelético y artefactos ecográficos. Acta Ortopédica Mex. 2008;22(6):361.
  86. Visser L, Ruiter SAJ, Meulen BF van der, Ruijsenaars WAJMM, Timmerman ME. A Review of Standardized Developmental Assessment Instruments for Young Children and Their Applicability for Children With Special Needs. J Cogn Educ Psychol. 2012;11(2):102–27.
  87. van der Put NMJ, Trijbels FJM, van den Heuvel LP, Blom HJ, Steegers-Theunissen RPM, Eskes TKAB, et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. Lancet. 1995;346(8982):1070–1.
  88. Guéant-Rodriguez RM, Guéant JL, Debard R, Thirion S, Lu XH, Bronowicki JP, et al. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298C alleles and folate status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. Am J Clin Nutr. 2006;83(3):701–7.
  89. Mutchinick OM, López MA, Luna L, Waxman J, Babinsky VE, Berlanga OM, et al. High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in Mexico: a country with a very high prevalence of neural tube defects. Mol Genet Metab. 1999;68(4):461–7.
  90. Johnson CY, Honein MA, Rasmussen SA, Howards PP, Strickland MJ, Flanders WD. Prepregnancy body mass index and spina bifida: Potential contributions of bias. Birth defects Res. 2021;113(8):633–43.
  91. Benjamin RH, Ethen MK, Canfield MA, Hua F, Mitchell LE. Association of

- interpregnancy change in body mass index and spina bifida. *Birth defects Res.* 2019;111(18):1389–98.
92. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz AM, et al. Prepregnancy Obesity as a Risk Factor for Structural Birth Defects. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(8):745–50.
  93. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(6):636–50.
  94. Hötzel D. Suboptimal nutritional status in obesity (selected nutrients). *Bibl Nutr Dieta.* 1986;(37):36–41.
  95. Casanueva E, Regil LM de, Flores-Campuzano MF. Anemia por deficiencia de hierro en mujeres mexicanas en edad reproductiva: historia de un problema no resuelto. *Salud Publica Mex.* 2006;48(2):166–75.
  96. MM W, C L, S S, AA M. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA.* 1996;275(14):1089.
  97. Fernando Sejias E. Factores de riesgo asociados al desarrollo de defectos del tubo neural en recién nacidos en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo de enero del año 2009 a diciembre del año 2018. [Internet]. Universidad Ricardo Palma; 2019 [cited 2022 Apr 7].
  98. Pereira Calvo J, Pereira Rodríguez Y, Quirós Figueroa L. Infertilidad y factores que favorecen su aparición. *Rev Medica Sinerg.* 2020;5(5):e485.
  99. Chiang JL, Shukla P, Pagidas K, Ahmed NS, Karri S, Gunn DD, et al. Mitochondria in Ovarian Aging and Reproductive Longevity. *Ageing Res Rev.* 2020;63.
  100. Masini L, De Luca C, Noia G, Caruso A, Lanzzone A, Rendeli C, et al. Prenatal diagnosis, natural history, postnatal treatment and outcome of 222 cases of spina bifida: experience of a tertiary center. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(3):302–8.
  101. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov

3].

102. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). Screening for open spina bifida at 11-14 weeks: a practical guide. 2019.
103. Douglas Wilson R, Van Mieghem T, Langlois S, Church P. Guideline No. 410: Prevention, Screening, Diagnosis, and Pregnancy Management for Fetal Neural Tube Defects. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2021;43(1):140–57.
104. Bahlmann F, Reinhard I, Schramm T, Geipel A, Gembruch U, von Kaisenberg CS, et al. Cranial and cerebral signs in the diagnosis of spina bifida between 18 and 22 weeks of gestation: a German multicentre study. *Prenat Diagn*. 2015;35(3):228–35.
105. Secretaría de Salud S. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. | Comisión Nacional de los Derechos Humanos - México [Internet]. Diario Oficial de la Federación 2016.
106. Campaña H, Ermini M, Aiello HA, Krupitzki H, Castilla EE, López-Camelo JS. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. *J Ultrasound Med*. 2010;29(2):203–12.
107. Geneti SA, Dimsu GG, Sori DA, Amente LD, Kurmane ZM. Prevalence and patterns of birth defects among newborns in southwestern Ethiopia: a retrospective study. *Pan Afr Med J*. 2021;40.
108. Bodin CR, Rasmussen MM, Tabor A, Westbom L, Tiblad E, Ekelund CK, et al. Ultrasound in Prenatal Diagnostics and Its Impact on the Epidemiology of Spina Bifida in a National Cohort from Denmark with a Comparison to Sweden. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
109. Liao Y, Wen H, Luo G, Ouyang S, Bi J, Yuan Y, et al. Fetal Open and Closed Spina Bifida on a Routine Scan at 11 Weeks to 13 Weeks 6 Days. *J Ultrasound Med*. 2021;40(2):237–47.
110. Toro L, Parra A, Alvo M, Toro L, Parra A, Alvo M. Epidemia de COVID-19 en Chile: impacto en atenciones de Servicios de Urgencia y Patologías Específicas. *Rev Med Chil*.

2020;148(4):558–60.

111. Bozovich GE, DE LIMA AA, Fosco M, Burgos LM, Martínez R, DE LÔME RD, et al. Collateral damage of covid-19 pandemic in private healthcare centres of Argentina [Daño colateral de la pandemia por covid-19 en centros privados de salud de Argentina]. *Med.* 2020;80:37–41.
112. Tullo JE, Lerea MJ, López P, Alonso L. Impacto de la COVID-19 en la prestación de los servicios de salud esenciales en Paraguay. *Rev Panam Salud Pública.* 2020;44:1.
113. Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, Fisher RI. A War on Two Fronts: Cancer care in the time of COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(11):759–60.
114. López-Briones H, Villalobos-Gómez R, Chávez-González E, Martínez-Rodríguez M, Helue-Mena A, Gámez-Varela A, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome and coronavirus disease 2019: impact on diagnosis, referral, eligibility for fetoscopic laser therapy, and outcomes. *AJOG Glob reports.* 2022;2(1):100040.
115. Mackin R, Fadel N Ben, Feberova J, Murray L, Nair A, Kuehn S, et al. ASQ3 and/or the bayley-III to support clinicians' decision making. *PLoS One.* 2017;12(2).
116. Agarwal PK, Shi L, Daniel LM, Yang PH, Khoo PC, Quek BH, et al. Prospective evaluation of the Ages and Stages Questionnaire 3rd Edition in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(5):484–9.
117. Steenis LJP, Verhoeven M, Hessen DJ, van Baar AL. Parental and professional assessment of early child development: The ASQ-3 and the Bayley-III-NL. *Early Hum Dev.* 2015;91(3):217–25.
118. Noeder MM, Logan BA, Struempf KL, Condon N, Mueller I, Sands B, et al. Developmental screening in children with CHD: Ages and Stages Questionnaires. *Cardiol Young.* 2017;27(8):1447–54.
119. Bruner JP, Tulipan NE, Richards WO. Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(1 Pt 1):256–7.
120. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina

- bifida. *Lancet* (London, England). 1998;352(9141):1675–6.
121. Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage*. 2012;59(2):1560–70.
  122. Hernáez-Goñi P, Tirapu-Ustárroz J, Iglesias-Fernández L, Luna-Lario P. The role of the cerebellum in the regulation of affection, emotion and behaviour. Vol. 51, *Revista de Neurologia*. *Revista de Neurologia*; 2010. p. 597–609.
  123. Basson MA, Wingate RJ. Congenital hypoplasia of the cerebellum: developmental causes and behavioral consequences. *Front Neuroanat*. 2013;7(SEP).
  124. Hodge SM, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, Howard J, McGrath L, et al. Cerebellum, language, and cognition in autism and specific language impairment. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(3):300–16.
  125. Fabbro F, Moretti R, Bava A. Language impairments in patients with cerebellar lesions. *J Neurolinguistics*. 2000;13(2–3):173–88.
  126. Spadoni AD, McGee CL, Fryer SL, Riley EP. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(2):239–45.
  127. Laurent JP, Cheek WR, Cech DA. Repair of myelomeningocele. *J Neurosurg*. 1984;60(5):1117.
  128. McLone DG. Results of treatment of children born with a myelomeningocele. *Clin Neurosurg*. 1983;30:407–12.
  129. Kunpalin Y, Richter J, Mufti N, Bosteels J, Ourselin S, De Coppi P, et al. Cranial findings detected by second-trimester ultrasound in fetuses with myelomeningocele: a systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2021;128(2):366–74.
  130. Dennis M, Salman MS, Juranek J, Fletcher JM. Cerebellar motor function in spina bifida meningomyelocele. *Cerebellum*. 2010;9(4):484–98.
  131. Huber-Okraínec J, Dennis M, Brettschneider J, Spiegler BJ. Neuromotor speech deficits in children and adults with spina bifida and hydrocephalus. *Brain Lang*. 2002;80(3):592–602.

132. Park HW, Yoon HK, Han SB, Lee BS, Sung IY, Kim KS, et al. Brain MRI Measurements at a Term-Equivalent Age and Their Relationship to Neurodevelopmental Outcomes. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(3):599–603.
133. Hüning B, Storbeck T, Bruns N, Dransfeld F, Hobrecht J, Karpienski J, et al. Relationship between brain function (aEEG) and brain structure (MRI) and their predictive value for neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1181–9.
134. Hammerl M, Zagler M, Griesmaier E, Janjic T, Gizewski ER, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Reduced Cerebellar Size at Term-Equivalent Age Is Related to a 17% Lower Mental Developmental Index in Very Preterm Infants without Brain Injury. *Neonatology*. 2020;117(1):57–64.
135. Bolduc ME, Du Plessis AJ, Sullivan N, Khwaja OS, Zhang X, Barnes K, et al. Spectrum of neurodevelopmental disabilities in children with cerebellar malformations. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(5):409–16.
136. Bolduc ME, Du Plessis AJ, Sullivan N, Guizard N, Zhang X, Robertson RL, et al. Regional cerebellar volumes predict functional outcome in children with cerebellar malformations. *Cerebellum*. 2012;11(2):531–42.
137. Wahl M, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, Jung P, Singer O, Volz S, et al. Human motor corpus callosum: topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *J Neurosci*. 2007;27(45):12132–8.
138. Paul LK. Developmental malformation of the corpus callosum: a review of typical callosal development and examples of developmental disorders with callosal involvement. *J Neurodev Disord*. 2011;3(1):3.
139. Meidan R, Bar-Yosef O, Ashkenazi I, Yahal O, Berkenstadt M, Hoffman C, et al. Neurodevelopmental outcome following prenatal diagnosis of a short corpus callosum. *Prenat Diagn*. 2019;39(6):477–83.
140. Wille DA, Padden B, Moehrlen U, Latal B, Schauer S, Kottke R, et al. Impact of Brain Malformations on Neurodevelopmental Outcome in Children with a History of Prenatal Surgery for Open Spina Bifida. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(8):588–95.



## **XII ANEXOS**

### *7.1 Consentimiento informado del control ultrasonográfico del embarazo*

El ultrasonido obstétrico es una herramienta de diagnóstico que puede ser realizada por vía vaginal o abdominal (dependiendo de las semanas de embarazo y condiciones específicas de cada paciente). Este estudio permite la visualización del feto y su entorno (placenta, líquido amniótico, cordón umbilical, etc) e idealmente debe ser realizada por un especialista en el área de Medicina Fetal.

Si bien el ultrasonido permite detectar anomalías morfológicas fetales, la precisión del estudio depende de diferentes factores como son: las semanas de embarazo, la posición del feto dentro del útero, del tipo de anomalías (ya que algunas tienen poca o nula expresividad ultrasonográfica), de las características propias de la embarazada que pueden dificultar la exploración (obesidad, poca cantidad de líquido amniótico, cicatrices abdominales, cirugías uterinas previas, miomas u otras). La tasa de detección de anomalías fetales mediante este estudio según evidencia actual puede llegar a ser hasta del 90%, en los casos en que el ultrasonido es realizado en condiciones óptimas. Además, es necesario tomar en cuenta que el ultrasonido sólo puede informar de la existencia de posibles anomalías físicas, por lo que los defectos congénitos de otra naturaleza (i.e. bioquímicos, metabólicos, genéticos, cromosómicos) sólo pueden ser sospechados y deberán diagnosticarse con otras técnicas, así mismos el ultrasonido fetal no puede predecir la aparición de las anomalías que tienen su origen después del nacimiento. Por tanto, un ultrasonido fetal con resultado normal no garantiza al 100% que el niño nazca sano.

En algunos casos, la detección de una anomalía puede ser tardía (i.e. infecciones fetales, algunas anomalías digestivas, obstrucciones urinarias o intestinales, trastornos del desarrollo del esqueleto, sistema nervioso central o corazón), dado que tales patologías se originan o manifiestan en una etapa avanzada del embarazo, por lo cual es recomendable realizar al menos tres estudios, uno en cada trimestre del embarazo.

Por \_\_\_\_\_ lo \_\_\_\_\_ anterior, yo

---

manifiesto voluntariamente que:

He sido informada por el equipo médico que me atiende de la conveniencia de efectuar un control ultrasonográfico periódico de mi embarazo, de sus resultados y sus limitaciones. La información me ha sido facilitada de forma comprensible y mis preguntas han sido contestadas, por lo que tomo libremente la decisión de autorizar dicho estudio de acuerdo con el protocolo realizado en este centro, aceptando que la frecuencia y tipo de los exámenes dependerán de las condiciones específicas de mi embarazo, y pudiendo revocar mi consentimiento para el seguimiento en cualquier momento si esa es mi voluntad.

Santiago de Querétaro, Querétaro; a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 .

---

Nombre y firma de paciente

Este estudio está realizado bajo las normas internacionales establecidas en “Guidelines for performance of the antepartum obstetrical ultrasound examination” propuestas para la realización de un examen ecográfico prenatal, siguiendo las pautas para la ejecución y documentación de ecografía obstétrica.

### **Aviso de Privacidad**

El Centro de Diagnóstico Prenatal Avanzado y Cirugía Fetal, Medicina Fetal México, es el responsable para efectos de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y sus disposiciones reglamentarias (la “Ley de Datos”), con domicilio en Blvd.

Bernardo Quintana No. 4060 Int. 709 Col. San Pablo C.P 76125 en la Ciudad de Querétaro, le informa que tratará los datos personales que recabe de Usted con las siguientes:

Finalidades

- Brindarle la atención médica que requiera, así como a las políticas, procedimientos, protocolos y demás normatividad institucional del Centro de Diagnóstico Prenatal Avanzado y Cirugía Fetal, Medicina Fetal México
- Incorporar sus datos a nuestras bases de atención de pacientes;
- Integrar su expediente clínico;
- Compartir sus datos con sus médicos tratantes e interconsultantes, quienes son profesionistas independientes al Centro de Diagnóstico Prenatal Avanzado y Cirugía Fetal, Medicina Fetal México

Finalidades secundarias

Ocupar sus datos para fines estadísticos, de mejora de procesos de atención, académicos o investigación, para lo cual se tendrá el cuidado de que Usted no podrá ser identificado

---

**Nombre y Firma**

**He leído y acepto el aviso de privacidad**

---

**Nombre y Firma**

**He leído y no acepto el aviso de privacidad**

*7.2 Consentimiento informado del área de neurodesarrollo del centro de fundación medicina fetal México.*

Mi bebé: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ Meses/Días de edad ha sido aceptado y beneficiado para el ingreso al programa de seguimiento del área de neurodesarrollo del centro de Fundación Medicina Fetal México. La Fundación Medicina Fetal México está comprometida con el desarrollo de tu(s) bebé(s) desde los inicios de su vida hasta la infancia, realizando procedimientos de terapia fetal (cirugías fetales) y el diagnóstico temprano de manera exitosa (comprobado científicamente a nivel mundial) reduciendo el porcentaje de riesgo de muerte prenatal, pero debido a la patología desarrollada en vida fetal el riesgo de alteraciones de neurodesarrollo es una realidad.

El programa de Neurodesarrollo de la Fundación Medicina Fetal México ofrece valoraciones de neurodesarrollo a los bebés intervenidos por cirugía fetal o a los que asistieron a su seguimiento ecográfico materno en el centro de Fundación Medicina Fetal México.

Me han informado, notificado y estoy al tanto de la manera de trabajar de la “Fundación Medicina Fetal México” la cual está registrada y autorizada para realizar, promover y generar investigación. Por lo tanto, los datos de las evaluaciones, fotografías y videos que se tomen dentro del área de neurodesarrollo se utilizaran para fines de investigación, difusión y educación.

También se me informo y tengo el conocimiento del objetivo educativo de la “Fundación Medicina Fetal México” para formar y capacitar estudiantes, practicantes, alumnos de servicio social y voluntarios que están autorizados por parte de la encargada del área (LTF Andrea Castelo).

Acepto todos los términos y condiciones que se sugieren por el programa de seguimiento del área de Neurodesarrollo de la “Fundación Medicina Fetal México”, me comprometo a acudir a todas las valoraciones y citas que se desarrollan por el programa de seguimiento del área de Neurodesarrollo, las cuales benefician en su totalidad al desarrollo de mi hijo/a.

San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo; a 7 de enero del 2021

Oficio Comiteei.icsa 2021/26

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN.

Rogelio Cruz Martínez  
Investigador Principal

Título del Proyecto: **“Marcadores prenatales en fetos con espina bífida y su correlación con daño neurológico”**

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

<b>Decisión</b>
<b>Aprobado con modificaciones</b>

Este protocolo tiene vigencia del del 07 de enero del 2021 al 06 de enero del 2022.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso de avance de su proyecto al menos 60 días antes de la fecha de término de su vigencia.

Atentamente

Dra. María del Refugio Acuña Gurrola  
**Presidenta del Comité**

Para la validación de este documento, informe el siguiente código en la sección Validador de documentos del sitio web del

Comité: **#z2aDL=LcCTcBJW**

<https://sites.google.com/view/comiteei-icsa/validador-de-documentos>