

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

La cirugía fetal puede mejorar el pronóstico de los niños con mielomeningocele

González de Dios J¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

²Àrea Bàsica de Salut Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

Palabras clave en inglés: meningomyelocele: treatment; fetoscopy; fetal diseases: surgery.

Palabras clave en español: mielomeningocele: tratamiento; fetoscopia; enfermedades fetales: cirugía.

Fecha de recepción: 14 de marzo de 2011 • **Fecha de aceptación:** 16 de marzo de 2011

Fecha de publicación en Internet: 23 de marzo de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:32.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

González de Dios J, Buñuel Álvarez JC. La cirugía fetal puede mejorar el pronóstico de los niños con mielomeningocele. Evid Pediatr. 2011;7:32.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:32>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

La cirugía fetal puede mejorar el pronóstico de los niños con mielomeningocele

González de Dios J¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

²Área Básica de Salud Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

Referencia bibliográfica: Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP; the MOMS Investigators. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011 Feb 9. [Epub ahead of print].

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la cirugía prenatal del mielomeningocele disminuye la necesidad de derivación y mejora el pronóstico motor a los 30 meses de seguimiento, si bien se asocia a un aumento de morbilidad materna y a una mayor prematuridad.

Comentario de los revisores: las modernas técnicas de cirugía fetal, como las llevadas a cabo en este estudio, parecen mejorar sensiblemente el pronóstico de estos niños, al disminuir la morbilidad asociada a la malformación. Serán necesarios estudios de seguimiento más allá de los 30 meses para determinar el impacto de la cirugía fetal sobre el desarrollo psicomotor a largo plazo.

Palabras clave: mielomeningocele: tratamiento; fetoscopia; enfermedades fetales: cirugía.

Fetal surgery can improve the prognosis of children with myelomeningocele

Abstract

Authors' conclusions: prenatal surgery for myelomeningocele reduced the need for referral and improved motor outcomes at 30 months but was associated with maternal and fetal risks.

Reviewers' commentary: modern techniques of fetal surgery as those carried out in this study seem to improve significantly the prognosis of these children, decreasing the morbidity associated to the malformation. More than 30 months follow-up studies are needed to determine the impact of fetal surgery on long term psychomotor development.

Keywords: meningomyelocele: treatment; fetoscopy; fetal diseases: surgery.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de la cirugía prenatal (Cpre) del mielomeningocele (MM) con el tratamiento quirúrgico estándar (Cpos).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico.

Emplazamiento: hospitalario. Tres centros con cirugía maternofetal de Estados Unidos.

Población de estudio: los criterios de inclusión fueron embarazo de un solo feto, MM cuyo límite superior estuviera entre las vértebras T1 y S1, evidencia de herniación del romboencéfalo, edad gestacional entre 19 y 25,9 semanas en el momento de la aleatorización, cariotipo normal, residencia en Estados Unidos y edad de la gestante ≥ 18 años. Los criterios

de exclusión fueron otras malformaciones no relacionadas con el MM, cifosis grave, riesgo de parto pretérmino, *abruptio placentae*, índice de masa corporal materno ≥ 35 y contraindicación para la cirugía (incluida histerotomía previa). Se incluyeron en el estudio 183 gestantes. El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar.

Intervención: existieron dos grupos de comparación, Cpre (n = 92) y Cpost (n = 91). El ensayo fue detenido al demostrarse eficacia de la cirugía fetal, mostrándose los resultados de 158 pacientes cuyos datos estaban disponibles a los 12 meses y de 134 cuyos resultados estaban disponibles a los 30 meses.

Medición del resultado: se evaluaron dos variables de resultado principales: variable 1) variable compuesta (medida a los 12 meses) resultado de sumar muertes fetales o neona-

tales y necesidad de colocar válvula de derivación (esta fue valorada de forma independiente y ciega por un grupo de neurocirujanos que desconocían a qué grupo pertenecía cada niño); variable 2) variable compuesta (medida a los 30 meses) formada por la valoración del desarrollo mental (Mental Developmental Index [MDI], Bayley Scales) y valoración de la función motora ajustando por el nivel de lesión. El nivel anatómico de la lesión fue determinado por un grupo de radiólogos de forma independiente, basándose en la radiografía practicada a los 12 meses. Un pediatra independiente evaluó el nivel funcional de la lesión, valoración que fue confirmada mediante revisión del vídeo por un experto independiente. La puntuación de la escala compuesta del desarrollo psicológico y la función motora se estimó mediante la suma de dos rangos¹. Como variables de resultado secundarias se determinó la mortalidad materna, el riesgo de parto pretérmino y las complicaciones uterinas (dehiscencia).

Resultados principales: para la variable 1, los hijos de las gestantes asignadas al grupo Cpre presentaron este evento en el 68% de los casos, frente a un 98% en el grupo Cpos (riesgo relativo [RR]: 0,70; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,58 a 0,84). Para la variable 2, la diferencia fue favorable al grupo Cpre: puntuación de la escala: $148,6 \pm 57,5$ frente a $122,6 \pm 57,2$ en Cpos. Ninguna gestante falleció. Pero la Cpre conllevó mayor morbilidad materna: diferencias significativas en dehiscencia uterina (10 frente a 0% en Cpos), transfusión materna (9 frente a 1%), oligoamnios (21 frente a 4%) y desprendimiento de placenta (6 frente a 0%) y fetal: diferencia significativa en mayor prematuridad (13% prematuros < 30 semanas de gestación frente a 0% en Cpos) y síndrome de distrés respiratorio (21 frente a 6%).

Conclusión: la Cpre reduce la necesidad de colocar derivaciones de líquido cefalorraquídeo y mejora los resultados motores a los 30 meses de edad. También se asocia a mayor morbilidad materna y a un mayor riesgo de parto prematuro.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: subvención del Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la espina bífida es la anomalía congénita más común del sistema nervioso central compatible con la vida, cuya forma de expresión principal es el MM. Según datos del ECEMC 2010 (correspondientes a datos de defectos congénitos registrados en los tres primeros días de vida en las maternidades de España), la frecuencia global de espina bífida ha descendido progresivamente de 4,73 por 10 000 recién nacidos (IC 95%: 4,07 a 4,45) en el periodo basal 1980-85, previo a la aprobación de la ley sobre aborto en España) hasta 2,29 (IC 95%: 2,09 a 2,50) en el periodo 1986-2008 y 0,51 (IC 95%: 0,17 a 1,19) en el año 2009. Este descenso se debe,

muy probablemente, a la mejor prevención primaria (ingesta de ácido fólico por la embarazada) y al diagnóstico precoz, frecuentemente seguido de aborto. La cirugía postnatal, si bien permite el cierre del tubo neural, está asociada a un variado rango de secuelas neurológicas. Este primer ensayo clínico aleatorizado, que compara el tratamiento quirúrgico prenatal y postnatal, permite analizar con rigor el posible papel de la cirugía fetal en esta patología.

Validez o rigor científico: se trata de un ECA con adecuados criterios primarios de validez, pero con limitaciones respecto a los criterios secundarios². Existió una pregunta claramente definida, la secuencia de aleatorización fue de 1:1 con estratificación según centro, el seguimiento de los pacientes fue completo (aunque el estudio se interrumpió tras el análisis intermedio de 158 pacientes, fundamentado en la eficacia de la Cpre) y el análisis de los resultados fue por intención de tratar. Respecto a los criterios secundarios, el enmascaramiento en la intervención (Cpre frente a Cpos) no fue posible, pero sí en el análisis de las variables de resultado a 12 y 30 meses, por parte de pediatras y psicólogos independientes; la aleatorización no produjo unos grupos totalmente similares (el grupo Cpre presentaba niveles de lesión del MM más graves). Las limitaciones en los criterios secundarios son propias de ECA sobre intervenciones quirúrgicas; además, el mayor grado de lesión del MM en el grupo de Cpre solo apoyará los resultados, pues favorece la hipótesis nula.

Importancia clínica: la Cpre conlleva una reducción absoluta de riesgo (RAR) de la variable principal compuesta 1 del 30% (IC 95%: 18 a 40), con un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 3 (IC 95%: 2 a 5)*. Respecto a la implantación de derivación, la Cpre conlleva una RAR del 40% (IC 95%: 29 a 56), con un NNT de 2 (IC 95%: 2 a 3)*. Y, respecto a la presencia de algún grado de herniación cerebelosa, la Cpre conlleva una RAR del 32% (IC 95%: 19 a 44), con un NNT de 3 (IC 95%: 2 a 5)*. En la variable principal compuesta 2 también existe una mejor puntuación en Cpre ($P = 0,007$) y, respecto a la deambulación independiente a los 30 meses, la Cpre conlleva un incremento absoluto del beneficio (IAB) del 21% (IC 95%: 5 a 37), con un NNT de 5 (IC 95%: 3 a 19)*. Investigadores del Children's Hospital of Philadelphia, que lidera este estudio MOMS, ya habían publicado resultados favorables similares sobre la Cpre del MM en la primera década del siglo XXI, pero eran estudios que comparaban los resultados con controles históricos (y, por tanto, sometidos a mayor probabilidad de sesgos)^{3,5}. Este ECA plantea una mejor valoración del balance entre beneficios (mejores resultados de la Cpre en las variables principales analizadas a los 12 y a los 30 meses) y riesgos (la Cpre conlleva mayor morbilidad materna –principalmente más dehiscencias uterinas– y más riesgo de prematuridad, si bien prematuridad límite con escasa morbilidad).

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de este estudio son esperanzadores, aunque probablemente altamen-

* Indicadores calculados a partir de los datos del estudio original.

te dependientes de la experiencia de los equipos implicados. Las modernas técnicas de cirugía fetal, como las llevadas a cabo en el estudio MOMS, parecen mejorar sensiblemente el pronóstico de estos niños, disminuyendo la morbilidad asociada a la enfermedad (con unos NNT con llamativo impacto clínico, que permitieron suspender el ECA antes de incluir el total de pacientes calculados en el diseño del tamaño muestral). Serán necesarios estudios de seguimiento más allá de los 30 meses del presente estudio para determinar el impacto de la cirugía fetal sobre el desarrollo psicomotor a largo plazo. Los riesgos asociados (más dehiscencias uterinas y prematuridad límite, con escasa morbilidad –solo diferencias en la presencia de enfermedad de membrana hialina, no en otras patologías propias del prematuro–) parecen asumibles para favorecer su implementación. A nivel institucional, es necesario favorecer unos equipos de cirugía fetal altamente especializados donde se centralicen las malformaciones congénitas tributarias de corrección quirúrgica prenatal. Un aspecto clave es la experiencia que se adquiera por el equipo quirúrgico en el desarrollo de esta técnica, lo que sin duda podrá ir mejorando el balance beneficios-riesgos. A nivel poblacional, además de recordar la importancia de la prevención (donde el ácido fólico juega un papel primordial), es importante que los futuros padres conozcan que, ante el embarazo de un feto con determinadas malformaciones congénitas tributarias de corrección quirúrgica, la cirugía fetal empieza a vislumbrarse ya como una posibilidad de mejora real.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Brien PC. Procedures for comparing simples with multiple endpoints. *Biometrics*. 1984;40:1079-87.
2. González de Dios J, González Rodríguez P. Evaluación de artículos científicos sobre intervenciones terapéuticas. *Evid Pediatr*. 2006;2:90.
3. Johnson MP, Sutton LN, Rintoul N, Crombleholme TM, Flake AV, Howell LJ *et al.* Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189:482-7.
4. Johnson MP, Gerdes M, Rintoul N, Pasquariello P, Melchionni J, Sutton LN *et al.* Maternal-fetal surgery for myelomeningocele: neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1145-50.
5. Danzer E, Gerdes M, Bebbington MW, Sutton LN, Melchionni J, Adzick NS *et al.* Lower extremity neuromotor function and short-term ambulatory potential following in utero myelomeningocele surgery. *Fetal Diagn Ther*. 2009; 25:47-53.