

Tratamiento quirúrgico de la hidrocefalia fetal

MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA,^a SANDRA ACEVEDO GALLEGO,^b
JUAN MANUEL GALLARDO GAONA,^b BERENICE VELÁZQUEZ TORRES,^b
HERMISENDA MARÍA BEMÚDEZ TAPIA,^a LISBETH CAMARGO MARÍN^b

RESUMEN

Introducción: Avances tecnológicos han propiciado condiciones a la cirugía fetal para intervenir en patologías no letales.

El razonamiento que justificó la intervención quirúrgica paliativa de hidrocefalia fetal, en los años 80, fue prevenir el daño irreversible del sistema nervioso central.

Objetivos: 1) Describir indicaciones y tipo de tratamiento quirúrgico de hidrocefalia fetal. 2) Conocer mortalidad fetal asociada al procedimiento quirúrgico de hidrocefalia fetal. 3) Conocer morbilidad posnatal posterior al tratamiento quirúrgico de hidrocefalia fetal, métodos de evaluación y periodo de seguimiento.

Material y Métodos: Los artículos fueron identificados a través de búsqueda en la base MEDLINE, OVID: (1980-2006), búsqueda manual y comunicación con autores.

Resultados: Se identificaron cinco estudios (n=45), en 42 pacientes se realizó derivación ventrículo amniótica y a tres cefalocentesis. La etiología de hidrocefalia fue diversa. La mortalidad relacionada con el procedimiento es 25% (11). El 75% (34) de sobrevivientes fueron seguidos por 8.2 ± 5.8 meses. No se determinó proceso de estandarización en medición del volumen de hidrocefalia, características del catéter, técnica empleada para colocación, vigilancia y duración de terapia, ni grupo control, situaciones que tornan difícil la obtención de conclusiones.

Conclusiones: La descripción de la historia natural de hidrocefalia y ventriculomegalia fetal no es exacta. Los fetos diagnosticados tempranamente con hidrocefalia progresiva y aislada podrían beneficiarse de la descompresión *in utero*. Sin embargo, son necesarios diseños de investigación clínica adecuados y multicéntricos, tomando en cuenta técnicas diagnósticas y terapéuticas actuales, para que se integren a la práctica clínica diaria.

PALABRAS GUÍA: *Neurocirugía fetal, cirugía fetal, hidrocefalia fetal, derivación ventriculoamniótica.*

^a Médico Materno Fetal, Jefe del Departamento de Medicina Materno Fetal INPerIER.

^b Médicos Materno Fetales adscritos al Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER).

c Médico Materno Fetal.

Correspondencia:

Dr. Mario Estanislao Guzmán Huerta
Departamento de Medicina Fetal, InPer IER. Correo electrónico:
mguzmanhuerta@yahoo.com.mx

Recibido: 30 de noviembre de 2007.

Aceptado: 3 de diciembre de 2007.

INTRODUCCIÓN

La hidrocefalia neonatal es una de las anomalías congénitas más comunes que afectan el sistema nervioso y ocurre con una incidencia de 0.3 a 2.5 por 1,000 nacidos vivos. Desde principio de los años ochenta, con el uso de la ultrasonografía de alta resolución y de las imágenes de resonancia magnética (IRM), el diagnóstico de esta alteración es un



examen de rutina que puede realizarse en forma temprana entre la semana 17 a 21 y 8 a 21, respectivamente.

La etiología de la hidrocefalia fetal puede ser agrupada en tres categorías:

1. Obstructiva del sistema de drenaje ventricular.
2. Desarrollo cerebral anormal.
3. Por daño intrauterino.

La primera causa es generalmente a consecuencia de lesiones ocupativas. La segunda es debido a alteraciones en la neurogénesis, en algunos casos esporádicos y en otros defectos heredados genéticamente. La última categoría incluye agentes infecciosos, tales como toxoplasmosis, citomegalovirus, rubéola, varicela y parainfluenza. Rara vez la sobreproducción de líquido cefalorraquídeo (LCR) causará hidrocefalia, usualmente vista en tumores del plexo coroides. Se han observado ventriculomegalia e hidrocefalia en pacientes con anomalías de los cromosomas 1, 6, 9, 13, 18, 21, 22, o ligada al cromosoma X.

La hidrocefalia es el resultado del desequilibrio entre la producción y la absorción de LCR. Esta situación generalmente provoca el incremento del tamaño ventricular, asociado con el incremento de la presión del LCR. La ventriculomegalia se define, simplemente, como el agrandamiento de los ventrículos y puede ser una variante anatómica normal, o ser el resultado de un mecanismo que causa pérdida del tejido cerebral (alteraciones en el neurodesarrollo, destrucción vascular, anoxia o debido a causas infecciosas) o secundario a verdadera hidrocefalia, que es una condición patológica.^{6,7} La distinción entre hidrocefalia y ventriculomegalia sin hidrocefalia, frecuentemente causa confusión en la interpretación de imágenes, principalmente ultrasonográficas.⁸

En casos de hidrocefalia prolongada y progresiva, se ha observado degeneración neuronal, pérdida focal neuronal, disminución en la sinapsis y finalmente gliosis.⁹ En la hidrocefalia severa se presenta adelgazamiento

de la corteza cerebral y la sustancia blanca sufre hipoperfusión crónica.¹⁰ El mecanismo de la anormal mielinización es incierto y puede asociarse a isquemia y/o presencia de toxinas en el LCR. La mielinización retardada, puede ser observada en fetos humanos con hidrocefalia, a través de IRM. No es claro hasta que punto estos cambios histológicos son reversibles, sin embargo, la reducción de la presión intracraneal parece proveer de flujo sanguíneo al tejido cerebral, en modelos de conejos. En modelos de hidrocefalia perinatal en ratas, se restablece la laminación cerebral; sin embargo, las sinapsis y el tamaño neuronal son parcialmente restaurados después de la colocación temprana de drenaje. Idealmente, el drenaje de la hidrocefalia en útero debería prevenir estos cambios neuronales y ser una opción terapéutica racional.¹⁰

El desarrollo cerebral normal está estrechamente relacionado con la apropiada formación de las vías de drenaje del LCR embrionario y fetal. Una vez que desarrolla el plexo coroides, el techo del rombencéfalo se adelgaza y se piensa que esto permite el paso de fluido y de macromoléculas al espacio subaracnoidal. La perforación del techo forma, más tarde, el tracto de salida del cuarto ventrículo. En este momento la adecuada distensión ventricular por el LCR es crucial para el desarrollo cerebral. El espacio subaracnoidal se desarrolla independientemente de la circulación del LCR, como una condensación del tejido mesenquimal alrededor del tubo neural, a las cinco semanas de gestación. Una vez que el cuarto ventrículo ha establecido sus conexiones, el LCR llena el espacio subaracnoidal. El espacio subaracnoidal es más prominente durante el segundo trimestre y después disminuye gradualmente hasta el tamaño neonatal en el tercer trimestre. A las 26 semanas, el tejido de las vellosidades aracnoides llena depresiones en el seno sagital. Un buen desarrollo de las vellosidades aracnoides aparece hasta la semana 35 y no es completo hasta el término del embarazo. Se piensa que la temprana absorción de LCR no es realizado por las granulaciones aracnoides, más bien por

fenestraciones en vasos embrionarios perineurales.¹¹

DIAGNÓSTICO E IMÁGENES

Ultrasonido

Diferentes técnicas han sido usadas para medir el tamaño ventricular. El diámetro atrial transverso es comúnmente usado y medido a cada lado, perpendicular al axis ventricular. El atrio es la primera porción del sistema ventricular que se dilata a causa de la pérdida de constrictión del *striatum* y la ley de Laplace. Normalmente mide entre 4-8 mm, con 10-12 mm como límite superior normal. El tamaño del atrio es constante, de las 15 a las 35 semanas de gestación.

Otra medida es la proporción del ventrículo lateral, que es el ancho del ventrículo lateral (de la pared ventricular parietal lateral al eco medio), entre el ancho del hemisferio (de la tabla interna de huesos craneales al eco medio en el mismo plano transverso). El índice es aproximadamente 0.6 a las 16 semanas y progresivamente disminuye a 0.3 a las 24 semanas y permanece estable hasta el término. El límite superior es considerado 0.4 después de las 24 semanas de gestación. La variación de este índice en el embarazo temprano, lo hace menos útil que la medida del atrio.

La dilatación aislada de los ventrículos laterales y el tercer ventrículo, sugieren estenosis del acueducto de Silvio.

Imágenes de resonancia magnética (IRM)

En años recientes, las IRM fetal han sido usadas como un método adjunto al ultrasonido fetal. La IRM proporciona resolución anatómica superior del cerebro, incluyendo la corteza, espacio subaracnoideo y el sistema ventricular. Comúnmente no se necesita sedación materna. Estudios comparativos entre ultrasonidos e IRM, han identificado alteraciones adicionales con IMR, tales como: porencefalia, polimicrogiria, agenesia del *septum* pelúcido, e hipoplasia cerebelar. El campo magnético no parece dañar al feto. La IRM proporciona diagnósticos más completos de

las anormalidades cerebrales y, por tanto, fortalece a la clínica en la selección de opciones terapéuticas.¹²

Modelos animales

Varios modelos animales de hidrocefalia fetal han sido desarrollados en monos y ovejas. Principalmente para valorar la factibilidad del tratamiento *in utero*.¹³ Estos estudios en general han aportado, además, los siguientes datos:

1. La piel fetal y otros tejidos sanan rápidamente y con mínima formación de cicatriz.
2. El tejido cerebral fetal tiene extraordinaria capacidad de recuperarse del daño en comparación con daños similares inflingidos a neonatos o al animal adulto.
3. La ablación fetal puede alterar la arquitectura sináptica en el adulto.

Estos datos abren una ventana de oportunidad para alterar el proceso fisiopatológico en el neonato con hidrocefalia, que puede ser irreversible.⁸

HISTORIA NATURAL

Comparación de hidrocefalia fetal y neonatal

Muchos reportes han intentado describir la historia natural de la hidrocefalia. Desafortunadamente estos datos han resultado ser poco consistentes y producto de estudios previos a la era de las modernas técnicas de imagen y pruebas genéticas. Se ha establecido que la etiología de la hidrocefalia es diversa y pueden estar asociadas anomalías sutiles, lo que puede conducir a una deficiente apreciación de la heterogeneidad de los pacientes estudiados. Diferencias biológicas entre el desarrollo cerebral fetal y neonatal hacen imposible extrapolar los resultados del tratamiento posnatal de la hidrocefalia. Durante el desarrollo fetal, predomina la migración y proliferación neuronal, en contraste con la mielinización y maduración dendrítica posnatal. Presumiblemente, la dinámica del LCR fetal es también diferente

en el neonato. El flujo de LCR con mínima presión intraventricular es probablemente necesario para el desarrollo cerebral fetal. También la distinción entre ventriculomegalia e hidrocefalia es difícil, especialmente en estudios tempranos donde las IRM no estaban disponibles.

En conjunto, series grandes de ventriculomegalia fetales reportan: 54-84% de incidencia de anomalías asociadas; un porcentaje de mortalidad (excluyendo embarazos terminados electivamente) de 8-81%, y; desarrollo cognoscitivo normal en 16-68% de los sobrevivientes. Estos rangos tan amplios hacen sumamente difícil el desarrollo de controles históricos con los cuales comparar la terapia experimental. Los fetos con anomalías multisistémicas asociadas pueden tener defectos cromosómicos en más de 36% de los casos. Sin embargo, un porcentaje de falsos negativos, 20-60% de anomalías asociadas, se encontró con la ultrasonografía antes de uso de la IRM fetal. La IRM fetal es útil en la detección de heterotopia, anomalías del cuerpo calloso, y malformaciones de fosa posterior. Frecuentemente, fetos con anomalías asociadas han presentado pobres resultados, no relacionados con el volumen ventricular, debido a la asociación con desórdenes genéticos. Por tanto, la detección temprana de anomalías asociadas es crucial para el adecuado consejo a los padres.¹⁴

Hidrocefalia aislada

Teóricamente, fetos con hidrocefalia aislada deberían beneficiarse de la descompresión *in utero*. Si consideramos que las causas de hidrocefalia aislada incluyen: estenosis del acueducto de Silvio, malformación de Chiari II asociada con mielomeningocele, y síndrome de Dandy-Walker. Diversos estudios han descrito diversos resultados.¹⁴ El porcentaje de mortalidad (sin incluir las terminaciones electivas de embarazos) fue de 0-61%. De estos pacientes, sobrevivieron 17-77% con resultado neurológico normal y 10-00% requirió colocación de derivación postnatal. La hidrocefalia leve, a menudo no requiere derivación. De 59 pacientes con estenosis del acueducto, 14% murieron. De los

sobrevivientes, 24% tuvieron retardo severo, 39% leve a moderado y 37% desarrollo normal. De 16 pacientes con S. Dandy Walker 31% tuvieron desarrollo normal. De 43 pacientes con M. A. Chiari II con mielomeningocele, la muerte ocurrió en 23%; de los sobrevivientes, 12% presentaron retardo severo, retardo leve a moderado 21% y desarrollo normal 67%. Los mejores resultados neurológicos en pacientes con M. de A. Chiari II, asociados a mielomeningocele, pueden deberse, en parte, al drenaje de LCR al líquido amniótico a través del defecto espinal. Un elemento inherente a todos estos estudios es que existió una selección previa debido a la terminación electiva del embarazo. Es probable que la mayoría de los casos severos de hidrocefalia sean más fácilmente detectados y potencialmente concluidos. Estos datos sugieren que la historia natural de la hidrocefalia fetal puede incluso ser peor.¹⁵

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO Y RESULTADOS

Cuando se comparan los resultados del desarrollo normal de pacientes diagnosticados con etiología común de hidrocefalia congénita al nacimiento, o en el periodo neonatal, con los presentados por pacientes diagnosticados en el periodo prenatal, generalmente, estos últimos llevan la peor parte. En estenosis del acueducto, se observan mejores resultados cuando el diagnóstico es realizado en embarazos avanzados. En pacientes con S. de Dandy Walker, parece ser que se observan mejores resultados cuando el diagnóstico se realiza durante el periodo neonatal. Si la hidrocefalia está asociada a M. de A. Chiari II y mielomeningocele, el resultado en el neurodesarrollo es similar, si es diagnosticado prenatalmente o durante el periodo neonatal. Es difícil obtener conclusiones de estos estudios, pues son series de pocos casos, con pobre nivel de evidencia, pero parece ser que, en general, los pacientes diagnosticados prenatalmente tienen peores resultados. Lo anterior, lógicamente, puede sugerir que estos pacientes se beneficiarían con una intervención temprana, pero una conclusión

igualmente válida es que los fetos diagnosticados en forma más temprana, tendrán anormalidades severas e hidrocefalia de mayor gravedad. De lo que se deriva la importancia de realizar una adecuada selección al momento de emplear las nuevas herramientas del diagnóstico fetal.

FACTORES PRONÓSTICOS

Factores adicionales contribuyen con el desarrollo de peores resultados en la ventriculomegalia fetal, como el tamaño ventricular y la progresión de la ventriculomegalia. La ventriculomegalia leve y aislada (10-12 o 13 mm de diámetro atrial) tiene un excelente pronóstico y puede reflejar una variante normal. En estos reportes, la resolución de la ventriculomegalia ocurre en 30-40% de los casos y en el resto permanece estable. El retardo en el desarrollo se ha observado en similares proporciones que en la población general (2.5-3%). La incidencia de resultados anormales aumenta 23% en ventriculomegalia aislada con diámetro atrial entre 12-15 mm; pero esto está relacionado principalmente con la presencia de trastornos metabólicos o desórdenes cerebrales intrínsecos, en donde resulta de ayuda la IRM. La ventriculomegalia fetal puede resolverse, permanecer estable o progresar. Para pacientes con ventriculomegalia estable, la sobrevida fue de 90%; pero el porcentaje de resultados normales fue de 50%. En los casos de ventriculomegalia progresiva, la sobrevida fue de 77% y con resultados normales 23.5%. Las ventriculomegalias progresivas y aisladas tienen peor pronóstico. La estenosis del acueducto fue la etiología más frecuente de ventriculomegalia fetal progresiva.

En la ventriculomegalia más severa, la relación entre grosor cortical en hidrocefalia fetal con los resultados cognoscitivos es incierta. Levitsky y cols. encontraron una débil correlación entre el grosor del manto cortical frontoparietal fetal y los resultados del neurodesarrollo. En un grupo de pacientes con estenosis del acueducto de Silvio. Varios fetos con hidrocefalia aislada y progresiva, con un grosor cortical final menor de 1.5 cm, todos

tuvieron retardo de moderado a severo después de la colocación de la derivación. En ocho pacientes a los que se les colocó la derivación posnatalmente (por hidrocefalia fetal a causa de estenosis del acueducto), ninguno presentó grosor cortical menor de 3 cm y todos tuvieron resultados en su desarrollo normal. Otros reportes; sin embargo, no encuentran correlación entre los resultados y el grosor del manto cerebral o el tamaño ventricular.¹⁵

El tamaño ventricular y la duración de la hidrocefalia parecen tener correlación con los resultados. En una serie de 20 fetos diagnosticados con hidrocefalia, entre las 24 y las 40 semanas de gestación, se observó que aquellos fetos que después del diagnóstico permanecieron más de un mes *in utero*, tenían peores resultados. Dos de estos fetos tuvieron ventriculomegalia significativa (macrocefalia). La presión intracranal fue de 350-400 mmHg (normal: 40-50 mmHg).¹⁶ En la hidrocefalia fetal, el cerebro fetal puede estar bajo un aumento significativo de la presión de LCR y de la constrictión uterina. Oi y cols. sugirieron que la persistencia de estas presiones por más de un mes, puede causar daño irreversible al cerebro.¹⁷ En contraste, Drugan y cols. reportaron buenos resultados en fetos con hidrocefalia *in utero* por más de un mes.¹⁸

En estudios más recientes, Oi y cols., donde incorporaron la IRM, mejoraron la selección de pacientes sin anomalías agregadas, incluyeron la medición de IQ y el análisis del desarrollo en promedio hasta 1.8 años de edad.⁷ En casos de estenosis del acueducto de Silvio, hidrocefalia comunicante, y A. Chiari, los resultados fueron peores cuando el diagnóstico se realizó antes de las 32 semanas de gestación. Aunque el resultado no es concluyente, es razonable proponer que la maduración neuronal se afecta probablemente por el desarrollo de hidrocefalia en el periodo previo a la madurez pulmonar.

Según Sutton, actualmente se dispone de tres opciones para proponer a los padres de fetos con diagnóstico de hidrocefalia:

1. Terminación del embarazo.

2. Llevar el embarazo hasta el término, por la vía más apropiada y posterior derivación neonatal.
3. Inducir el parto temprano a fin de acelerar la colocación de la derivación y, tal vez, evitar el daño adicional irreversible del cerebro.

En la década pasada se desarrolló notablemente el diagnóstico por imágenes, las técnicas quirúrgicas fetales y las drogas para la prevención del parto pretérmino, estas condiciones facilitaron la cuarta opción: Tratamiento paliativo *in útero* de la hidrocefalia aislada; cefalocentesis seriada, derivación ventrículo peritoneal fetal o derivación ventrículo amniótica.⁸

La cirugía fetal en humanos es una historia reciente. En 1960 se intentó la cateterización de vasos fetales sin éxito. En los años setenta se introduce la era moderna del diagnóstico de anomalías fetales vía ultrasonográfica. En los ochenta el esmerado trabajo de laboratorio con animales se traslada a las salas de operaciones y se realiza la primera cirugía fetal en humanos. La mayoría de estos trabajos son realizados en la Universidad de San Francisco California, *Fetal Treatment Center*, bajo la dirección de Michael R. Harrison. Las técnicas de cirugía, anestesia, tocólisis para histerotomía y cirugía fetal fueron desarrolladas en primates no humanos y aplicadas clínicamente, inicialmente en patologías letales. Para cada defecto al nacer, los pasos a seguir fueron: la clarificación de su fisiopatología en laboratorio con fetos-animales; la demostración de la eficacia de la intervención en estos modelos; la demostración del sustrato anatómico usando ultrasonografía en series de estudios en fetos humanos; y el desarrollo de la apropiada selección de criterios para la intervención prenatal. Sólo entonces, se procedió a la aplicación de este conocimiento en fetos humanos.¹⁹

En el presente trabajo se presenta una revisión sistemática de la literatura en relación con la experiencia en terapia fetal en hidrocefalia, las indicaciones en las que se

realizó la técnica empleada, la mortalidad asociada, los resultados en sobrevivientes, así como las implicaciones para la práctica y la investigación. A continuación se enuncian los objetivos que cubrieron los estudios revisados.

OBJETIVOS

1. Describir las indicaciones y tipos del tratamiento quirúrgico de la hidrocefalia fetal.
2. Expresar la mortalidad fetal asociada con el procedimiento quirúrgico de la hidrocefalia fetal.
3. Conocer la morbilidad posnatal en pacientes a los que se les realizó tratamiento quirúrgico de hidrocefalia fetal, los métodos de evaluación empleados y el periodo de seguimiento.

MÉTODOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los artículos fueron identificados a través de la búsqueda sistemática en la base general de datos MEDLINE, para el periodo 1980-2006 y se utilizó la combinación de las siguientes palabras clave: fetal neurosurgery, fetal therapy, fetal surgery, fetal hydrocephalus, ventriculoamniotic Shunt.

No se encontraron datos sobre esos temas en la base de Cochrane Library: The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR); Data Base of Abstracts of Reviews of effectiveness (DARE).

Debido a la antigüedad de algunos de los artículos, se debió extender la búsqueda manual en los siguientes centros de documentación: IMSS Siglo XXI, Instituto Nacional de Pediatría e Instituto Nacional Salvador Zubirán.

Se trató de establecer comunicación directa con los siguientes autores: Dr. Leslie Sutton (sutton@email.chup.edu) y la Dra. Cornelia S. Vonkoch (vonkoch@neurosurg.ucsf.edu), ambos investigadores de la Division of Neurological Surgery Childre's Hospital of Philadelphia, Pennsylvania; y con el Dr. Michael R. Harrison del Department of Surgery, Fetal Treatment Center, University of California at

Tabla 1
Diagnóstico y sobrevida de 45 fetos tratados por hidrocefalia obstructiva

Estudio	Diagnóstico Primario	Fetos No (%)	Edad	Vía/edad	Peso	Tipo de Catéter		
			Gest al Dx	Gest al nacimiento	Nacer	Muertes No (%)	Sobrevivientes No (%)	
Reg. Internac	Esten-Acueducto	32 (71)	ND	ND	ND	ND	4 (8)	28 (62)
	Anom. Asoc.	5	ND	ND	ND	ND	2	3
	Holopros.	1	ND	ND	ND	ND	1	0
	Sd.Dandy W.	1	ND	ND	ND	ND	0	1
	Q. Porencef	1	ND	ND	ND	ND	0	1
	M. Arnold Ch.	1	ND	ND	ND	ND	0	1
Birnholz 1981	DM. Becker	1	24s	Ces/34s	2,470 g	ND	1	0
Clewel 1981	E A Lig X	1	23s	Ces/34s	2,250 g	Ver Ref. 2	1	0
Frigoleto 1981	Sd.Dandy W.	1	23s	Ces/28s	ND	ND	1	0
Depp 1981	Sd.Dandy W.	1	ND	ND	ND	ND	1	0
Total		45 (100)					11 (25)	34 (75)

Fuente: Referencias 1-5. ND: No disponible. S: Semanas.

San Francisco.

Criterios de Selección

Se establecieron los siguientes criterios para la selección de los artículos:

- Población:** Pacientes con diagnóstico de hidrocefalia antenatal que recibieron tratamiento invasivo en útero.
- Intervención:** Tratamiento paliativo a través de drenaje ventrículo amniótico o cefalocentesis seriadas.
- Resultados:** Mortalidad general y asociada con el procedimiento. Resultados del tratamiento en sobrevivientes.
- Diseño de estudios:** Sólo se encontraron reportes de casos (nivel de evidencia 4).

RESULTADOS

Se obtuvieron las respuestas a través del correo electrónico del Dr. L. Sutton, quien textualmente informó: "Nosotros actualmente no recomendamos las derivaciones fetales en ningún caso". No fue posible obtener la respuesta de los otros autores.

Con las palabras clave utilizadas se encontraron cinco estudios que describen los reportes de 45 casos. De éstos, tres correspon-

dieron al procedimiento de cefalocentesis y los 42 restantes a derivaciones ventriculoamnióticas.

Los estudios anteriores y sus resultados encontrados se describen en la tabla 1.

A continuación se realiza una breve descripción de los reportes de casos de drenaje de líquido cefalorraquídeo en fetos humanos:

1. El drenaje ventricular fetal en humanos se efectuó por primera vez, a inicios de los años ochenta. Es así que Jason C. Birnholz y Frederic D. Frigoletto publicaron un caso en 1981 titulado: "Tratamiento antenatal de la hidrocefalia". En éste se describe la técnica de cefalocentesis seriada percutánea transabdominal, aplicada a una paciente de 32 años y feto con hidrocefalia progresiva, diagnosticada a las 24 semanas de gestación. Se aplicaron seis procedimientos de cefalocentesis, retirándose en cada ocasión de 40-180 mL de LCR, entre las 25 y las 32 semanas de gestación. Se describe el aumento de la presión intraventricular asociada al incremento de la osificación después de las 28 semanas de gestación. Esta razón también obligó al uso de agujas de mayor calibre. Se practicó cesárea a las 34 semanas de gestación, de donde se obtuvo un

recién nacido con peso 2,470 g y 35 cm de circunferencia cefálica. El ultrasonido posnatal y la tomografía axial computarizada (TAC) revelaron hidrocefalia asimétrica, ausencia del cuerpo calloso, cavidades porencefálicas, que no se descarta hayan estado asociadas directamente con el procedimiento. Se colocó una derivación que funcionó por 16 meses. El niño presentó retardo psicomotor y la biopsia muscular determinó el diagnóstico de distrofia muscular de Becker.

Existía en la familia el antecedente de esta patología, lo que no fue tomado en consideración. El principal móvil de este procedimiento fue disminuir los riesgos asociados con el parto vaginal. Los estudios prenatales descritos se limitaron a la determinación ultrasonográfica de la anatomía fetal y los departamentos participantes fueron Radiología y Obstetricia.¹

2. William H. Clewell y cols. Publicaron, en 1981, el artículo titulado "Colocación de derivación ventrículo amniótica en feto con hidrocefalia". Se trata de la descripción de un caso con diagnóstico de hidrocefalia por estenosis del acueducto ligado al cromosoma X. En la introducción del escrito se exponen las ventajas de la derivación en comparación con la cefalocentesis seriada, realizada por Birnholz. La cefalocentesis seriada provee una disminución intermitente y pasajera de la presión intracranal y que pudiera ser necesario el drenaje diario para lograr una disminución de la presión intracranal efectiva y, finalmente, en la experiencia de Birnholz y Frigoletto, la osificación del cráneo, después de las 28 semanas de gestación, aumentó la dificultad durante el procedimiento.

La derivación fue colocada a un feto diagnosticado ultrasonográficamente como hidrocefalia; de madre de 26 años de edad (G: 3, P: 2), fue evaluada ultrasonográficamente y por amniocentesis genética a las 16 semanas de gestación, debido a la historia familiar de estenosis del acueducto ligada al X. En ese momento se obtuvo un cariotipo normal 46, XY y no se determinó hidrocefalia.

Hasta las 21 semanas de gestación se demostró dilatación ventricular simétrica, compatible con hidrocefalia. La proporción ventrículo lateral/hemisferio (AVL/AH), fue de 0.8 (normal para la edad gestacional: 0.27 a 0.43). Los padres decidieron no terminar el embarazo y fueron referidos al Health Sciences Center de la Universidad de Colorado para su tratamiento. Se repitió un ultrasonido a las 23 semanas de gestación en donde presentó dilatación progresiva ventricular. Se decidió que debería intentarse la colocación de la derivación. El equipo estuvo integrado por tres obstetras, dos radiólogos/ultrasonografistas, un neurocirujano, un ingeniero con experiencia en el diseño y producción de derivaciones. Del procedimiento a realizar se informó a las autoridades correspondientes y extensamente a los padres en cuanto a la naturaleza experimental de este procedimiento y los múltiples riesgos asociados.

La pequeña derivación fue diseñada para desviar el contenido de líquido cefalorraquídeo al de líquido amniótico. Ésta fue construida de *silastic*, material que contenía una válvula que limitaría la proporción de flujo de LCR y evitaría el paso de líquido amniótico (LA) a los ventrículos. La válvula drenaría lentamente a una presión menor de 1 cm H²O. La derivación fue heparinizada a través de técnica estándar y esterilizada con equipo de autoclave.

Todo el procedimiento fue observado con ultrasonografía de tiempo real. Se aplicaron las técnicas de asepsia y antisepsia utilizadas a lo largo de cuatro años para transfusiones fetales.

Bajo anestesia local, se realizó una pequeña incisión en la piel y fascia materna. Se avanzó con una aguja de diámetro interno 0.201 cm y externo de 0.244 cm. La presión intraamniótica fue de 160 mm H²O.

La aguja avanzó hasta el sitio seleccionado, parietal izquierdo posterior, penetró con facilidad a nivel del trígono. La presión intraventricular fue de 225 mm H²O. Luego se pasó la derivación a través de la aguja, como un segundo estilete y se colocó en el lugar deseado.

Posteriormente, el feto permaneció activo y la madre presentó aisladas contracciones que remitieron espontáneamente.

Después del procedimiento, el diámetro biparietal AVL/AH y el grosor del manto cortical fueron seguidos por ultrasonografía. Se observó disminución en el diámetro biparietal, en la razón AVL/AH, a expensas de la disminución del tamaño ventricular y se presentó, concomitantemente, incremento del grosor del manto cortical. Cuatro horas después del procedimiento se presentó una colección en el hemisferio izquierdo, aparentemente de LCR. La derivación aparentemente se obstruyó a las 32 semanas de gestación, por lo que se programó una cesárea a las 34 semanas de gestación. Se había aplicado a la madre betametasona. El recién nacido pesó 2,250 g, Apgar 7/8 y posteriormente se diagnosticó estenosis del acueducto ligada al X.²

El autor determinó los siguientes problemas: deficiente efectividad de la válvula para moderar la salida de LCR de los ventrículos y evitar su colapso, y así, prevenir el flujo de LA hacia los ventrículos (lo que potencialmente provocarían ventriculitis, por el contenido de sustancias irritantes); dificultades de la actividad fetal para mantener en su lugar la derivación.

3. En 1981, Frigoletto colocó una derivación ventrículo amniótica en un feto de 23 semanas de gestación con una hendidura facial.³ Las complicaciones técnicas con la inserción de la derivación a través de la derivación, originaron una pérdida de la válvula y el feto tuvo una derivación sin válvula. Los ultrasonidos seriados mostraron una disminución del tamaño ventricular. Se realizó una cesárea a las 28 semanas de gestación debido a un escape de líquido amniótico, pero al parecer la derivación estaba funcionando. Posteriormente, se confirmó que el lactante tenía diabetes insípida, convulsiones, posibles sepsis y murió a las cinco semanas de vida extrauterina. Es posible que el reflujo de LA haya causado ventriculitis química.
4. En 1982, Richard Depp publicó la tercera derivación cuatro en un feto con

malformación de Dandy-Walker. En el seguimiento, el niño tuvo retraso del desarrollo, displaxia espástica y hemiparesia. Por lo anteriormente descrito, se determinó que el drenaje antenatal de líquido cefalorraquídeo para el tratamiento paliativo de hidrocefalia, tuvo un comienzo no concluyente.

El establecimiento del registro de cirugías fetales fue anunciado en 1982, en la conferencia titulada: "No nato: Manejo del feto con defectos congénitos corregibles" y organizada por la Kroc Foundation. Las funciones de este registro fueron proveer información sobre resultados de todos los centros que realicen cirugía fetal y acumular datos que puedan servir como guía para determinar la eficacia y seguridad de los diversos procedimientos, la información solicitada fueron:

1. Datos demográficos maternos.
2. Resultados de los exámenes asociados a las anomalías.
3. Resultados de cariotipos.
4. Impresión diagnóstica primaria.
5. Edad fetal al momento del diagnóstico.
6. Descripción del tratamiento.
7. Forma de conclusión del embarazo.
8. Número de intervenciones.
9. Complicaciones fetales y maternas secundaria a la terapéutica.
10. Condición perinatal y a largo plazo con su correspondiente evaluación clínica pediátrica u autopsia.
11. Confrontación con impresión diagnóstica primaria.
12. Tamaño ventricular al momento del diagnóstico.
13. Progresión de la dilatación ventricular (proporción ventrículo/hemisferio).
14. Estimación del grosor del manto cortical.
15. Tratamiento posnatal.
16. Estado y desarrollo neurológico.

Los siguientes fueron los lineamientos para la selección de pacientes sometidas al tratamiento *in utero* de la hidrocefalia:

1. Presencia de un grupo multidisciplinario



con ultrasonografía de III nivel, unidad obstétrica de alto riesgo, de cuidados intensivos neonatales y acceso a otras subespecialidades.

2. Embarazo único.
3. Ausencia de cualquier otra anomalía importante.
4. Dilatación ventricular progresiva.
5. Cariotipo normal.
6. Cultivos virales.
7. Seguimiento adecuado.
8. Edad gestacional menor de 32 semanas o inmadurez pulmonar.
9. Consenso del grupo para proceder.⁵

En 1986 se publicó un reporte especial del *Internacional Fetal Surgery Registry*, donde se menciona haber recibido 41 reportes de casos de fetos con hidrocefalia tratados por descompresión *in útero*, cirugía antenatal en hidrocefalia, proveniente de 21 centros de siete ciudades.

Los datos fueron presentados en forma de grupos observacionales, no se dispuso de casos controles pareados, por lo que no fue posible un análisis estadístico comparativo.⁵ De estos fetos, 39 fueron tratados colocándoles una derivación ventrículo amniótica y dos con ventriculocentesis seriadas. La hidrocefalia se definió como una ventriculomegalia progresiva, determinada por criterios ultrasonográficos no descritos. La etiología fue variada, en su mayoría por la dificultad para reconocer otras anomalías. En

consecuencia, la serie incluyó cinco fetos con anomalías agregadas (holoprosencefalia, síndrome de Dando-Walker, prosencefalia y una malformación de A. Chiari II) y 32 con estenosis del acueducto. La edad gestacional media al momento del diagnóstico fue de 25 semanas y al momento del tratamiento de 27 semanas. Murieron siete de los fetos tratados, uno antes del nacimiento y seis después. El óbito se relacionó directamente con lesión del tallo encefálico con la aguja. Tres fallecieron a consecuencia del trabajo de parto pretérmino en el transcurso de las primeras 48 horas de colocar la derivación. Se sospechó de corionamnionitis por los datos clínicos e infección por *Staphylococcus coagulasa* (-). Se publicó una ventriculitis gonocócica. La mortalidad asociada con el procedimiento fue de 10%, en este reporte. Las tres muertes posnatales restantes se debieron a padecimientos letales no identificadas antes del tratamiento.

Los 34 sobrevivientes fueron seguidos por 8.2 ± 5.8 meses. Doce infantes se reportaron como normales y todos tuvieron estenosis del acueducto. Los 22 restantes tuvieron diversos grados de deficiencia neurológica. Se clasificó como deficiencia moderada con un coeficiente de desarrollo bajo de 80, a un total de dos pacientes y severa a 18 cuando el coeficiente de desarrollo fue menor de 60. Cinco de estos niños tuvieron otras anomalías asociadas (Tabla 2).

En este reporte se determina el no apego a los lineamientos previamente establecidos, no

Tabla 2
Resultados del Tratamiento de 34 Sobrevivientes
Posterior a Tratamiento de Hidrocefalia Obstructiva Fetal

Diagnóstico Posnatal	Infantes No. (%)	Normales No. (%)	Impedimentos moderados No. (%)	Impedimentos severos No. (%)
Est. Acued.	28	12	2 (7.2)	14 (50)
Anom. Asoc	3	0	0	3 (100)
Sd. Dandy Walker	1	0	1 (100)	0
Quiste Porencef.	1	0	0	1 (100)
M. Arnold Chiari	1	0	1 (100)	0
Total	34 (100)	12 (100)	4 (100)	18 (100)

Fuente: 5

se determinó un proceso de estandarización en cuanto a la medición de ventrículo-hemisferio. Tampoco se describieron las características del catéter de derivación y la técnica empleada para su colocación y vigilancia. Tampoco se describió la duración del tiempo de terapia. Datos que hacen difícil la obtención de conclusiones.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados de los reportes de casos relacionados con este tema, desalientan la práctica del tratamiento quirúrgico antenatal de la hidrocefalia, en buena parte debido a la presencia errores en la selección de pacientes, complicaciones en la aplicación de técnica utilizada y una alta mortalidad asociada con el procedimiento. Se careció de un diseño de investigación científica que le diera validez a los hallazgos: ensayos clínicos (grupo control, etc.). En la literatura es difícil reunir un grupo testigo histórico comparable. Vintzileos, en 1987,²⁰ publicó el tratamiento posnatal de nueve pacientes con hidrocefalia, que bien pudieran haber sido candidatos a derivación intrauterina, en realidad el grupo tratado antenatalmente presentó una mayor cantidad de pacientes con deterioro grave (Tabla 3).

Los estudios anteriores, tanto experimentales en modelos animales, como observacionales en humanos, aparentemente no han dado respuestas a preguntas básicas sobre las características descriptivas o sus aportaciones no han sido debidamente tomados en consideración en los reportes de casos descritos sobre tratamiento antenatal de hidrocefalia.

- **¿A quién?** (Criterios de inclusión). Cuáles son las pautas para la debida selección o criterios diagnósticos. Qué recursos diagnósticos se deben solicitar y la razón de su envío.
- **¿Qué?** (Etiología). Qué tipo específico de patología a tratar y de ésta, en qué estadio es oportuno o útil el procedimiento.
- **¿Cómo?** Qué tipo de procedimiento se deberá realizar, cómo se deberá realizar previendo las posibles complicaciones y las alternativas de solución técnica.
- **¿Cuándo?** Se refiere al debido conocimiento de la evolución natural de la enfermedad y el momento más oportuno para intervenir.²¹

La ventriculomegalia fetal relacionada con otras anomalías cerebrales o cromosómicas conlleva un mal pronóstico. Sin embargo, aún no se define la atención prenatal de los casos de hidrocefalia congénita obstructiva aislada diagnosticada *in utero*.⁸ La derivación fetal fue realizada en los años ochenta con la esperanza de lograr mejores resultados neonatales con la hipótesis de que el drenaje de LCR llevaría a la prevención del daño irreversible en el proceso del neurodesarrollo; sin embargo, se sabe que en ese momento el conocimiento era limitado en cuanto a la historia natural de la hidrocefalia y en consecuencia sobre su pronóstico. No se contaba con los medios diagnósticos actuales, por lo que no se determinaron las alteraciones asociadas a la hidrocefalia. Las técnicas en cirugía fetal y sus condiciones de apoyo no se

Tabla 3
Comparación de los resultados entre el
Registro Internacional de Cirugía y el “Grupo Control Histórico”

Referencia	Casos totales	Deterioro del desarrollo				
		Normal No. (%)	Leve No. (%)	Moderado No. (%)	Severo No. (%)	Muertes No. (%)
Registro Internacional ⁵	32	11 (34)	2 (6)	2 (6)	12 (37.5)	5 (16)
Datos Vintzileos ¹⁵	9	4 (44)	2 (22)	1 (11)	1 (11)	1 (11)
<i>P</i>		NS	NS	NS	NS	NS

NS: No significativa.

aproximaban a los estándares actuales y, por tanto, los resultados fueron los ya descritos, caracterizados por mortalidad descrita. El análisis de estos casos motivó la descrita moratoria que aún se mantiene.

Los pacientes con hidrocefalia fetal progresiva y severa, diagnosticados antes de las 28 semanas de gestación y que tienen un grosor del manto cortical menor de 1.5 cm, pueden tener daño cerebral irreversible al llegar a las 32 semanas y la derivación podría no proveer resultados significativos y, probablemente, no estaría justificada. Consecuentemente, un subgrupo de estos pacientes podría beneficiarse de una derivación *in útero*. Sin embargo, una cuidadosa selección de pacientes es crucial y la derivación fetal podría solamente ser considerada en un centro de asistencial de nivel terciario y bajo el contexto de un ensayo clínico.

Aunque con los resultados clínicos de la derivación fetal en hidrocefalia no se puede obtener una conclusión definitiva, ahora puede ser el momento para reevaluar la opción terapéutica quirúrgica *in útero* para un subgrupo de pacientes debidamente seleccionados.

La selección de los candidatos dependerá del adecuado conocimiento de la historia natural de la hidrocefalia. El daño irreversible puede ocurrir después de un mes de realizado el diagnóstico y, antes, de alcanzar la madurez pulmonar siendo no adecuada la conclusión del embarazo, como principal medida terapéutica.

Actualmente, es necesario considerar:

1. La disposición del esfuerzo coordinado de especialistas (cirujanos pediatras, neurocirujanos, médicos materno fetales, ultrasonografistas, radiólogos con experiencia en resonancia magnética, neonatólogos, anestesiólogos, genetistas, enfermeras y trabajadores sociales).
2. Los adelantos en el diagnóstico prenatal (muestreo rápido de sangre fetal, resonancia magnética, muestreo de vellosidades coriónicas, análisis de reacción en cadena de polimerasas).

3. Adelantos en las técnicas de cirugía fetal. Se ha mencionado que la fetoscopia podría ser un procedimiento más seguro y más efectivo que la técnica percutánea bajo guía ultrasonográfica.
4. El conocimiento más amplio de la evolución natural de la enfermedad.
5. La experiencia previa en animales y en humanos.
6. El conocimiento que el resultado final de la hidrocefalia fetal obstructiva aislada es peor que los equivalentes neonatal y pediátrico, con las mismas causas.³⁴

Los candidatos ideales y los requerimientos para derivación son los siguientes:

1. Tener hidrocefalia aislada, sin estenosis del acueducto ligada al cromosoma X.
2. Ser diagnosticada antes de las 28 semanas de gestación.
3. Producto con hidrocefalia moderada a severa, progresiva.
4. No asociada a anomalías a través de IRM.
5. Sin infecciones o anomalías cromosómicas.
6. Centro médico de nivel III, con especialidad en cirugía fetal.

Requerimientos de la derivación para del tratamiento de la hidrocefalia fetal:

1. Seguridad e inserción simple.
2. Fijación al cuero cabelludo para prevenir su movilización.
3. Prolongado drenaje, sin mal funcionamiento.
4. Válvula de una vía, para prevenir reflujo de líquido amniótico o bacterias.
5. Capaz de reestablecer la dinámica de LCR.
6. Capacidad de prevenir el sobre drenaje.

El catéter de derivación requiere ser sencillo, seguro y preferiblemente colocado endoscópicamente. Debe evitarse el sobredrenaje para prevenir un hematoma subdural o la formación de higroma. También el neurodesarrollo requiere de adecuada presión de LCR, por tanto, el sobredrenaje puede alterar el neurode-sarrollo.²²

Aunque el entendimiento de la historia natural

de la hidrocefalia puede ser la base para el tratamiento, desafortunadamente los datos aún son insuficientes para ofrecer un pronóstico exacto y el momento oportuno de la intervención. Es posible formular varias interrogantes: ¿en qué momento la hidrocefalia por sí misma causa daño cerebral progresivo y en qué momento este daño se torna irreversible?; ¿cómo saber si el grado de irreversibilidad está relacionado a la hidrocefalia por sí sola o al proceso patofisiológico inicial?

Actualmente se presenta el reto de usar los avances tecnológicos disponibles para la determinación de los factores relacionados con los resultados, basados en variables muy complejas: etiología, tamaño ventricular, anomalías asociadas, neurodesarrollo y se ha afirmado que el paso siguiente será la aplicación de diseños de investigación clínica adecuados (ensayos clínicos aleatorizados), que tomen en cuenta los aspectos antes mencionados y las nuevas técnicas de diagnóstico y terapéutica.

En conclusión, los datos que describen la historia

natural de la hidrocefalia y ventriculomegalia fetal, no son exactos y están prejuiciados debido a la terminación electiva de embarazos, pérdidas fetales, situaciones de las cuales no es posible obtener información. Sin embargo, parece ser que los fetos diagnosticados tempranamente con hidrocefalia progresiva y aislada, podrían beneficiarse de la descompresión *in utero*. Idealmente la historia natural de este grupo de pacientes debería ser analizada en la era actual de IRM fetal. Algunos estudios ya han iniciado en torno al tema, pero podría ser necesario un estudio multicéntrico, que alcance un adecuado tamaño de muestra y logre contestar las interrogantes planteadas, antes de implementar este procedimiento en la práctica clínica.

ABSTRACT

Introduction: Recent technological advances in fetal surgery have led to the possibility of intervention among some non-lethal diseases such as some forms of fetal hydrocephalus. Prevention in neurodevelopmental sequelae is the main goal of the fetal surgical option.

Objectives: 1. To describe indications and surgical procedures for treatment of fetal hydrocephalus. 2. To describe the fetal mortality pattern related to fetal surgery for fetal hydrocephalus. 3. To describe neonatal morbidity following fetal surgery and follow-up methods.

Materials and methods: Papers identification process was carried out through database search (medline, OVID), from 1980 to 2006, manual search and written communication with some authors.

Results: Five studies with forty-five patients were included. Ventriculo-amniotic shunt was performed in 42 patients, while cephalocentesis was performed in three cases. The etiology of fetal hydrocephalus was diverse. Mortality rate following fetal surgery was 25% (11). Follow-up of the survivors recipients was carried out in 75% of the cases, for 8.2 months \pm 5.8. Standardization process for hydrocephalus volume assessment, catheter characteristics, fetal surgery technique, follow-up of the survivors recipients was not detected.

Conclusions: The natural history of fetal hydrocephalus (and ventriculomegaly) has not been well described, or at least in a precise manner. However, it seems that early diagnosed isolated fetal hydrocephalus could be candidates to fetal surgery. It is necessary further multicenter studies with better clinical design models.

KEY WORDS: *Fetal neurosurgery, fetal surgery, fetal hydrocephalus, Ventriculoamniotic Shunt.*

REFERENCIAS

1. Birnholz JC, Frigoletto FD. Antenatal treatment of hydrocephalus. *N Engl J Med* 1981; 304(17): 1021-3.
2. Clewell WH, Jonson ML, Meier PR, (incluir hasta 6 autores) Placement of ventriculo-amniotic shunt for hydrocephalus in fetus. *N Engl J Med* 1981; 305: 955.
3. Frigoletto FD, Birnholz JC, Greene MF. Antenatal treatment of hydrocephalus by ventriculoamniotic shunting. *N Engl J Med* 1982; 248: 2496-7.
4. Depp R, Sabbagh RE, Brown JT, et al. (incluir hasta 6 autores). Surgery for hydrocephalus successful in utero ventriculoamniotic shunt for Dandy- Walker Syndrome. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 710-4.
5. Manning FA, Harrison MR, Rodeck C. Catheter shunt for fetal hydrocephalus. Report of the international fetal surgery registry. *N Engl J Med* 1987; 315: 336-40.
6. Benacerraf BRBJ. The diagnosis of fetal hydrocephalus prior to 22 weeks. *J Clin Ultrasound* 1987; 15: 531-6.
7. Oi SHY, Hidaka M, Sato O, Matsumoto S. Intrauterine high-resolution magnetic resonance imaging in fetal hydrocephalus and prenatal estimation of postnatal outcomes with "perspective classification". *J Neurosurg* 1998; 88: 685-94.

8. Sutton LN, Sun P, Adzick NS. Fetal neurosurgery (topic review). *Neurosurgery online* 2001; 48(1): 124-44.
9. McAllister JP. Neonatal hydrocephalus. Mechanisms and consequences. *Neurosurg Clin North Am* 1998; 9: 73-93.
10. Braun KP, Vandertop WP, Gooskens RH, Tulleken KA, Nicolay K. NMR spectroscopic evaluation of cerebral metabolism in hydrocephalus: a review. *Neurol Res* 2000; 22: 51-64.
11. Osaka KHH, Matsumoto S, Yasuda M. Development of the cerebrospinal fluid pathway in the normal and abnormal human embryos. *Child Brain* 1980; 6: 26-38.
12. Simon EM, Coakley FV. Fast MR imaging of fetal CNS anomalies in utero. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1688-98.
13. Glick PL, Harrison MR, Halks-Miller M, Adzick NS, Nakayama DK, Anderson JH. Correction of congenital hydrocephalus in utero II. Efficacy of in utero shunting. *J Pediatr Surg* 1984; 19: 870-81.
14. Hudgins RJ, Edwards MS, Goldstein R, Callen PW, Harrison MR, Filly RA, Golbus MS. Natural history of fetal ventriculomegaly. *Pediatrics* 1988; 82: 692-7.
15. Vintzileos AM, Campbell WA, Weinbaum PJ, Nochimson DJ. Perinatal management and outcome of fetal ventriculomegaly. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 5-11.
16. Reñiré DS, Pierre-Kahn A, Hirsch JF. Prenatal hydrocephalus: outcome and prognosis. *Childs Nerv Syst* 1988; 4: 213-22.
17. Oi SZ, Yamada H, Kimura M, Ehara K, Matsumoto S, Katayama K. Factors affecting prognosis of intrauterine hydrocephalus diagnosed in the third trimester - computerized data analysis on controversies in fetal surgery. *Neurol Med Chir* 1990; 30: 456-61.
18. Drugan A, Krause B, Canady A, Zador IE, Sacks AJ, Evans MI. The natural history of prenatally diagnosed cerebral ventriculomegaly. *JAMA* 1989; 261: 1785-8.
19. Harrison MR (2002) El paciente prenatal. McGraw-Hill Interamericana. 3a. Ed.
20. Vintzileos AM, Campbell WA, Weinbaum DJ. Perinatal management and outcome of fetal ventriculomegaly. *Obstet Gynecol* 1987; 69(1): 5-11.
21. Hulley SB. Diseño de la investigación clínica. Ed. DOYMA; 2001.
22. Cornelia S, Von Koch, N, Chiralin Gupta. In: Utero Surgery for Hydrocephalus. Department of Neurological Surgery. University of California San Francisco; 2004.