



Artículo de revisión

Manejo anestésico en histerotomía más corrección intrauterina de espina bífida abierta o mielomeningocele

Anesthetic management in hysterotomy plus in utero repair of open spina bifida or myelomeningocele

Isaías Pinto Quiñones MD^a
Fernando Diaz Vergara MD^b
Anderson Mesa Oliveros MD^c
Laura Valero Puentes^d

^a. Servicio de Anestesiología, Esp. Epidemiología, Hospital de San José, Bogotá DC, Colombia.

^b. Anestesiología, Esp. Epidemiología, Jefe del Programa de Posgrado de Anestesiología y Reanimación.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, docente asociado, Bogotá DC, Colombia.

^c. Esp. Epidemiología Clínica, Anestesiología y Reanimación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^d. Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la correcta puesta en marcha de la anestesia pediátrica y obstétrica es determinante para óptimos desenlaces en el manejo quirúrgico de las mujeres que durante su embarazo han presentado diagnóstico de mielomeningocele fetal (MMC). **Objetivo:** resolver ésta entidad antes del nacimiento para reducir el requerimiento de derivaciones ventrículo peritoneal y mejorar la función motora de los miembros inferiores en el feto. **Discusión y conclusiones:** dentro de las variables que representa este reto quirúrgico se encuentra la morbilidad materna, dehiscencia de histerorrafia, ruptura uterina secundaria a histerotomía y los consiguientes partos por cesárea. La presente es una revisión no sistemática de la literatura acerca del manejo anestésico para el binomio madre-producto con MMC y con ello socializar al servicio de anestesiología la mejor estrategia en el manejo perioperatorio de estos pacientes.

Palabras clave: mielomeningocele, espina bífida, anestesia.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud -FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-D (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: abril 1 de 2020
Fecha aceptado: junio 15 de 2021

Autor para correspondencia:
Dr. Isaías Pinto
isaias.pinto@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1176

ABSTRACT

Introduction: the correct implementation of pediatric and obstetric anesthesia is crucial to allow optimal surgical outcomes in women who during their pregnancy have been diagnosed with fetal myelomeningocele (MMC). **Objective:** to repair MMC before birth to reduce the need of ventriculoperitoneal shunting and improve lower limbs motor function in the fetus. **Discussion and conclusions:** among the variables this surgical challenge represent are maternal morbidity, uterine dehiscence, uterine rupture secondary to hysterotomy and consequently requiring cesarean section births. This is a non-systematic review of the literature on anesthetic management of the mother-fetus binomial with CMM which aims to socialize the best perioperative anesthetic strategy to manage these patients, to the anesthesiology service.

Keywords: myelomeningocele, spina bifida, anesthesia.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El MMC presenta una prevalencia de 1 a 10 casos por cada 1000 nacidos vivos en el mundo, siendo la forma más común y severa de la espina bífida, ocurre alrededor de la cuarta semana de gestación y se caracteriza por el cierre incompleto del tubo neural con excursión meníngea y de las raíces nerviosas por los arcos vertebrales abiertos, así las fibras nerviosas están flotando en el líquido amniótico y en contacto con las paredes del útero, lo cual progresivamente deteriora la fibra nerviosa, ya sea por lesión directa por compresión o presión hidrodinámica sobre ellas.

Tras su déficit en la conducción se producen alteraciones de predominio motor a nivel gastrointestinal y de miembros inferiores.^{1,2} Dentro de las alteraciones en el recién nacido se describen la hidrocefalia, paresia o plejía de los miembros inferiores, disfunción vesical e intestinal, ortopédicas, neurocognitivas y relacionadas con la malformación de A. Chiari tipo II. La propuesta quirúrgica está orientada a limitar las lesiones y complicaciones del MMC. Se debe realizar entre las 19 y 25 semanas de gestación por el tamaño de la lesión y así minimizar el daño secundario y evitar la progresión con hidrocefalia.³

En la actualidad disponemos del estudio MOMS, (Management of Mielomeningocele Study) publicado en 2011⁴ en el New England Journal of Medicine, prospectivo y aleatorizado, realizado en 3 hospitales, el cual incluyó 100 pacientes en el brazo del tratamiento prenatal y 100 en el de posnatal, puesto en marcha desde 2003 con el objetivo de comparar los resultados de la reparación in útero con la reparación posnatal durante 8 años.^{5,6}

El estudio demostró que la cirugía prenatal reduce el número de derivaciones ventrículo-peritoneales en 38%, menores alteraciones en la función motora, en donde los pacientes tratados tienen un 66% de probabilidad para iniciar una deambulación temprana y disminuye el riesgo de herniación del tronco cerebral al suprimir la pérdida de

líquido cefalorraquídeo (LCR).^{7,8} A su vez surge un mayor riesgo de parto pretérmino por oligohidramnios, ruptura prematura de membranas, dehiscencia de la histerorrafia o ruptura uterina secundaria a la histerotomía.

Manejo anestésico

Está determinado por factores maternos, fetales y útero-placentarios para prevenir el parto pretérmino, mantener la hemostasia materna fetal y la analgesia durante la cirugía, en los que la aplicación de anestesia total intravenosa, la infusión de nitroglicerina para la relajación uterina, el uso de etilefrina⁷ y el adecuado manejo del dolor posoperatorio vía epidural son la vanguardia, con el objetivo de prevenir la respuesta neuroendocrina del feto al estrés, su inmovilización y asegurar una relajación uterina completa. Las complicaciones incluyen atonía uterina, abrupcio de placenta, y por ende hemorragia materna.⁷

Objetivos: describir el MMC como entidad catastrófica de alto impacto social, individual y familiar, así como establecer una actualización y protocolización en el suministro de anestesia y analgesia para el manejo del binomio madre-feto con MMC, mantener una adecuada estabilidad hemodinámica maternofetal, asegurar la oxigenación fetal, extremar medidas perioperatorias y de esta manera mejorar las condiciones del procedimiento in útero.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura utilizando operadores booleanos AND, OR Y NOT, límites de referencias halladas desde enero 2010 hasta octubre 2019, en las bases de datos PUBMED, EMBASE, LILACS, empleando las palabras clave espina bífida, mielomeningocele, anestesia, manejo, perioperatorio.

HISTORIA

A mediados de los años 80, un grupo de cirujanos de California liderados por Dr. Michael Harrison comenzaron a plantear la posibilidad de tratar prenatalmente algunas malformaciones congénitas con consecuencias posnatales predecibles.⁹

EMBRIOLOGÍA DE LA MEDULA ESPINAL

El sistema nervioso central tiene su comienzo alrededor de la tercera semana como una estructura conformada por tres capas: ectodermo, mesodermo y endodermo, llamada placa neural. Los extremos de esta placa al elevarse conforman los pliegues neurales, a medida que el desarrollo continúa siguen levantándose hasta llegar a fusionarse dando lugar al tubo neural.¹⁰ Este está cubierto en toda su extensión por células neuroepiteliales que al dividirse conllevan a la formación del neuroepitelio, su cierre da origen a los neuroblastos que darán lugar a la capa del manto, que será reconocida como la sustancia gris de la médula. De la capa del manto surgen fibras nerviosas que se van a mielinizar y formar la sustancia blanca de la médula espinal.¹¹ La acelerada replicación de las células neuroepiteliales generan más neuroblastos que se adhieren a la capa del manto provocando una serie de engrosamientos, denominadas placas basales, y así las áreas motoras de la médula. Las placas alares serán las encargadas de formar las áreas sensitivas (figura 1). En el tercer mes de desarrollo la médula espinal crece a lo largo del embrión, los nervios raquídeos empiezan a cruzarse a través de los agujeros intervertebrales.

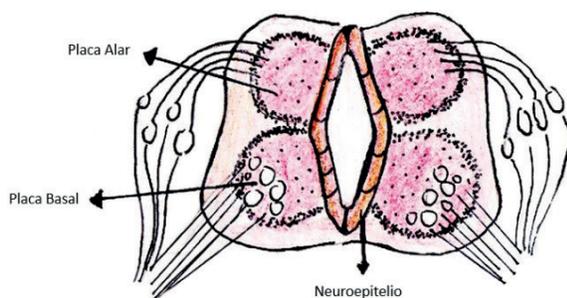


Figura 1. Médula espinal en desarrollo. Fuente: los autores.

EMBRIOLOGÍA DE LAS VÉRTEBRAS Y LA COLUMNA VERTEBRAL

En la cuarta semana de desarrollo las células del esclerotoma se distribuyen a lo largo de toda la médula espinal para fusionarse con células del lado contralateral del tubo neural. Con el paso de los días para formar las

vértebras ocurre un proceso de resegmentación donde la mitad caudal de un esclerotoma crece hacia cefálico hasta unirse, las vértebras se originan a partir de estructuras del mesodermo.

ANATOMÍA DE LA MEDULA ESPINAL

La médula espinal es una estructura que ocupa el canal vertebral, nace en el agujero magno y se extiende hasta los niveles vertebrales L1-L2. Tiene una longitud de aproximadamente 43-45 cm y se encuentra cubierta por un tejido fibroso conocido como las meninges (duramadre, aracnoides y piamadre). En cuanto a su configuración externa, se encuentra cubierta por una sustancia blanca, formada por el surco medio anterior o fisura medular, el surco medio posterior y dos surcos colaterales, uno anterior de donde emergen las raíces motoras y uno posterior donde entran las raíces sensitivas de los nervios raquídeos.¹² (figura 2).

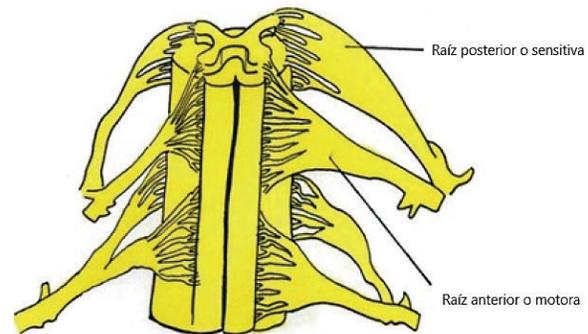


Figura 2. Configuración externa de la médula espinal. Fuente: los autores.

En su configuración interna un cúmulo de cuerpos neuronales llamados sustancia gris se organizan en astas anteriores, posteriores y lateral. De las primeras salen fibras nerviosas blancas que van a componer la raíz anterior o motora del nervio raquídeo y a las astas posteriores van a llegar fibras sensitivas que forman la raíz nerviosa sensitiva del nervio raquídeo (figura 3).

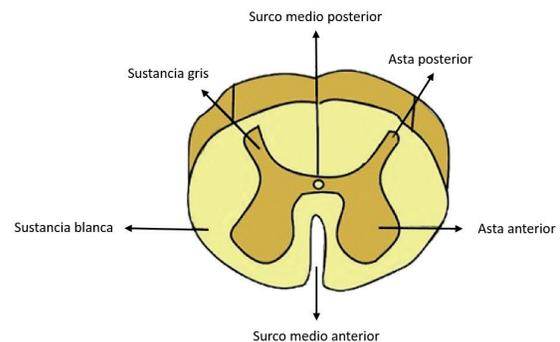


Figura 3. Configuración interna médula espinal. Fuente: los autores.

ANATOMÍA DE LA COLUMNA VERTEBRAL

La columna vertebral está formada por treinta y tres vertebrae dispuestas así: 7 cervicales, 12 torácicas, 5 lumbares, 5 sacras y cuatro del cóccix. La columna tiene una serie de curvaturas que durante el periodo de gestación solo hay cifosis por la posición que adopta el feto, cuando ocurre el nacimiento la columna adopta 4 curvaturas, dos cifosis y dos lordosis (**figura 4**).

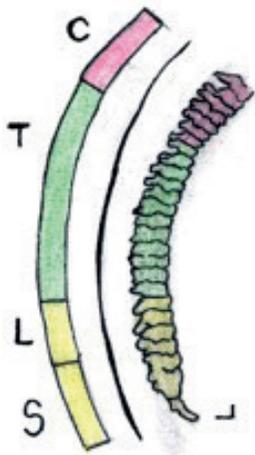


Figura 4. Columna fetal. Fuente: los autores.

FISIOPATOLOGÍA

El MMC pertenece a un grupo de malformaciones producidas por un defecto en el cierre del tubo neural (DNT), la cual se completa entre la tercera y la cuarta semana de gestación (**figura 5**). Muchos de los DNT tienen etiología multifactorial donde intervienen factores ambientales y genéticos; dentro de los últimos se encuentra una variedad de alteraciones como mutaciones que afectan la vía metabólica de los folatos, la vía de la glucosa y la expresión anómala de microRNA.¹³

Vía metabólica de los folatos: en la actualidad se realiza quimioprofilaxis con ácido fólico durante las primeras semanas de gestación o hasta un año antes de la concepción para disminuir el riesgo de anomalías del tubo neural ya que se ha visto que el déficit de este altera la síntesis y reparación del ADN y ARN, es decir la proliferación celular. El gen de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es el que se ha estudiado en mayor medida ya que participa en el metabolismo del folato, convierte 5,10-metilentetrahidrofolato en 5-MTHF o ácido levomefólico que es la forma intracelular del folato en el ciclo de este y de la metionina. En varios estudios se encontró que el genotipo c.677T del feto o la madre aumenta el riesgo de defectos del tubo neural.¹⁴ Vía metabólica de la glucosa: existen diversos factores de riesgo para el desarrollo de DNT como diabetes mellitus materna, obesidad e hiperglicemia.

Se encuentran asociaciones con variaciones en la secuencia del transportador de glucosa GLUT 1 que tiene diez exones, nueve intrones y una región promotora. Una de las variaciones se encontró en el intrón 7 donde hay un cambio de aminoácidos y en el intrón 9 donde se detectó una deleción de 10pb.

Expresión anómala de microRNA: el déficit de ácido fólico lleva a una hipometilación del ADN dejando algunos genes importantes para el desarrollo sin este grupo metilo, llevando a la expresión anómala del microARN que causa alteraciones en el fenotipo. Algunos de estos genes son delta-like 1 (Dll1), Dnmt1, MTHFR, Rbl2.¹⁵

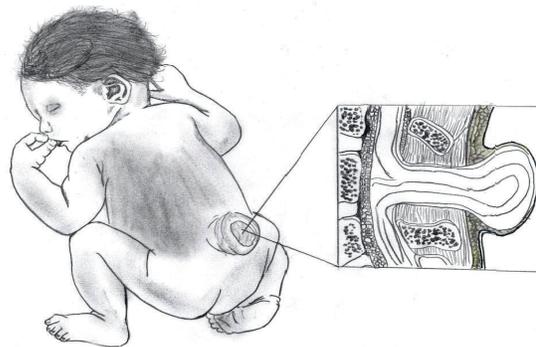


Figura 5. Vista macroscópica DNT. Fuente: los autores.

En cuanto los factores epigenéticos se encuentra el uso de medicamentos durante el embarazo que interfieren en el metabolismo del ácido fólico como la difenilhidantoína y la carbamazepina. Aún se desconocen muchos de los mecanismos por los cuales sucede. También podemos encontrar DNT en síndrome de Patau, trisomía 18 y 21.

DISCUSIÓN

El desarrollo embiológico presenta receptores sensitivos periorales desde a las 7 semanas, extendiéndose al resto de la cara, palmas de las manos y plantas de los pies en la semana 11, región dorsal y extremidades en la semana 15 y la totalidad corporal en la semana 20. Las vías nociceptivas alcanzan las astas medulares posteriores en la semana 8 de gestación; los haces espino-talámicos se completan en la semana 20 y los tálamo-corticales entre la semana 26 y 30. Estudios en animales han demostrado que la exposición a anestésicos inhalados genera apoptosis neuronal y trastornos del aprendizaje.¹⁶

La inducción y mantenimiento de la anestesia general debe considerar la disminución del tono del esfínter esofágico, la alteración de la relación anatómica del esófago con el diafragma por su ascenso, el incremento de la presión gástrica asociado con el retardo en el vaciamiento, disminución del pH por la secreción de gastrina, pacientes

obesas, múltiparas y polihidramnios, por lo que continúa siendo reglamentaria la inducción de secuencia rápida para la intubación endotraqueal (IOT).⁸

En la función pulmonar a partir de la cuarta semana se evidencia disminución de la capacidad funcional residual (CFR) e incremento en el consumo de oxígeno, reduciendo el tiempo de apnea e incrementando la posibilidad de hipoxia. La ventilación minuto aumenta hasta en 50% con disminución de la PaCO₂ de 29-31 mm Hg, por estimulación del centro respiratorio debido a los altos niveles de progesterona, la ventilación positiva disminuye el gasto cardíaco materno, el flujo sanguíneo uterino (FSU) y la PaCO₂ y la disponibilidad del oxígeno al feto por desviación a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina.¹⁷ El edema en la faringe nasal, oral y tráqueal (debido a congestión capilar de la mucosa) lleva al uso de un tubo endotraqueal pequeño 6.0, 6.5 o 7.0. La reducción de las proteínas totales y la albúmina sérica disminuye la presión oncótica a nivel capilar e incrementa la permeabilidad capilar, lo que obliga a restricción hídrica por el riesgo de edema pulmonar en el perioperatorio. Del 15 al 20% de las maternas a nivel cardiovascular presentan disminución de la precarga durante la posición supina por compresión aortoilíaca y de la vena cava, reduciendo el retorno venoso y el gasto cardíaco dando lugar a un estado de hipotensión; luego al incrementar el flujo sanguíneo uterino la presión venosa uterina genera hipoxia fetal.¹⁸ La concentración alveolar mínima (MAC) de un anestésico inhalado corresponde a la concentración que produce inmovilidad en el 50% de los sujetos expuestos a un estímulo doloroso supramáximo, en este tipo de procedimientos es baja, el espacio peridural se reduce por la estancamiento del flujo sanguíneo en los vasos sanguíneos venosos epidurales elevando el riesgo de colocación intravascular del catéter y un mayor nivel del anestésico local administrado. Durante el procedimiento quirúrgico se debe considerar el volumen sanguíneo fetal entre 40 y 60 mL/kg de peso, y el gasto cardíaco regido por la frecuencia cardíaca, la redistribución del flujo para mejorar la oxigenación y así compensar los estados de hipoxia e hipovolemia.¹⁹

En el feto el tono vagal elevado y la baja sensibilidad a los barorreceptores causa una reducción en la frecuencia cardíaca en respuesta al estrés quirúrgico, por lo que debe considerarse su monitoría intraoperatoria con ecocardiografía fetal, considerando que solo 40% del volumen sanguíneo se encuentra en el feto y 60% en la placenta, por lo que mínimas pérdidas sanguíneas pueden generar un estado de hipovolemia fetal y un estado secundario de hipoxemia, con el fin de mantener SatO₂ 40-70%.²⁰

CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS

Durante el procedimiento se deben tener consideraciones con los factores que modifican la difusión del oxígeno al feto como el flujo sanguíneo uterino, la presión de perfusión

uterina, la resistencia vascular uterina, el flujo sanguíneo de la arteria umbilical y la placenta. Los anestésicos inhalados a través de la vasodilatación reducen la presión sanguínea materna, el tono del miometrio y directamente el flujo sanguíneo de la arteria uterina con una MAC > 1.5, por lo que se recomienda mantener una variabilidad menor al 10% de la PAM al ingreso a quirófano para reducir el riesgo de acidosis fetal, gasto cardíaco y perfusión placentaria especialmente en procedimientos superiores a 60 minutos.⁴

Otro de los objetivos durante el procedimiento quirúrgico es prevenir las contracciones uterinas mediante agonistas beta-adrenérgicos, AINES como la indometacina, anestésicos inhalados como el desflurane con el cual se debe tener precaución en su administración única por la relajación que puede desencadenar sobre la fibra uterina.

Dado el radio feto placentario y que a la semana 26 el feto ya cuenta con actividad suficiente de esterases plasmáticas, se recomienda anestesia balanceada con un opioide de tipo remifentanil, sulfato de magnesio y antagonistas del calcio (nifedipino), evitando el uso combinado de los últimos dos por el riesgo de parálisis muscular por reducción del calcio intracelular. En la actualidad el trinitrato de glicerilo llamado nitroglicerina es una opción por su corto tiempo de acción en la relajación uterina.²¹ Es un fármaco de potencia intermedia, acción rápida y ultra corta (no mayor de 3 minutos), metabolismo hepático, pulmonar y placentario, que libera óxido nítrico desde el endotelio vascular, aumenta el GMP cíclico y la proteína Kinasa G (PKG), impidiendo la entrada de calcio a la célula y así relaja el miometrio, sin requerir dosis de carga como los antagonistas del calcio.²² Dentro de los anestésicos inhalados el desflurane es el inhibidor más efectivo en el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes que desencadenan la fase de despolarización rápida del potencial de acción en células excitables como el miometrio, estableciendo una relación directa con el efecto relajante muscular miometrial por la alta concentración de canales de sodio en la unión neuromuscular. De éste anestésico inhalado el 0,5% se metaboliza requiriendo de 2 a 3 MAC para su efecto relajante.²³

ANTAGONISTAS DE LA OXITOCINA

El atosibán, derivado de la oxitocina, ejerce su efecto competitivo en los receptores de vasopresina y oxitocina, ante lo cual se debe tener en cuenta que requiere una dosis de carga lo que restringe su uso durante el intraoperatorio.

CONCLUSIONES

El mielomeningocele se debe considerar una entidad de amplio impacto por el cuidado perioperatorio y el actuar

del anestesiólogo a cargo, se recomiendan las siguientes conductas en el manejo de la paciente candidata a

histerotomía más corrección intrauterina de la espina bífida abierta o mielomeningocele:

Recomendaciones en el manejo anestésico

Uso de manta térmica.
Administrar protección gástrica, 50 mg de ranitidina y 10 mg de metoclopramida.
Verificar cubrimiento antibiótico: 2 gr de cefazolina o si durante la hospitalización ha recibido antibióticoterapia verificar la hora de su administración.
Preparar equipo de vía aérea difícil y sonda de aspiración funcional.
En posición decúbito lateral izquierda si no hay contraindicación colocar catéter epidural, realizando la prueba que descarte posicionamiento en espacio intravascular con 15 mcg de epinefrina.
Monitorizar la presión arterial de forma invasiva mediante línea arterial
Realizar inducción de secuencia rápida, empleando propofol y rocuronio a cuatro dosis efectivas 95, entendida esta como la dosis que produce una depresión del 95% de la respuesta neuromuscular al estímulo único.
Continuar infusión de remifentanil y en caso de no disponerse anestésico inhalado puede administrarse anestesia total intravenosa y obtener un índice bispectral (BIS) entre 40-60. Mantener parámetros hemodinámicos con una fluctuación menor al 20% con respecto a los valores iniciales.
Ante exposición uterina iniciar infusión de nitroglicerina con 1 mg/kg/min hasta 6 mg/kg/min para relajación uterina hasta la histerorrafia.
En caso de presentarse hipotensión administrar etilefrina dosis respuesta hasta 2.5-5 mg/min para mantener presión arterial media 60 mm Hg.
Administrar 6.75 mg de atosibán en bolo, seguido de una infusión a 300 mg/min.
Tras finalizar el procedimiento administrar bupivacaína al 0,125% 10 cc y fentanil 50 mcg por catéter epidural.
Cuantificar en la madre el grado de relajación neuromuscular mediante el tren de cuatro, train of four o TOF es el método estándar de la monitoría de ésta relajación, para determinar si presenta relajación residual y así la reversión a su estado fisiológico con neostigmina/sugammadex.
Traslado a unidad de cuidado post anestésico.

REFERENCIAS

1. Heuer GG, Moldenhauer JS, Adzick NS. Prenatal surgery for myelomeningocele: review of the literature and future directions. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(7):1149-1155. doi: 10.1007/s00381-017-3440-z
2. Pérez-Calatayud AA, Linarte-Basilio ME, de León Ponce MD, Carrillo Esper R, Briones-Garduño JC. Monitoreo hemodinámico no invasivo y mínimamente invasivo en la paciente obstétrica. *Med Crit.* 2017;31(5):275-284.
3. Andropoulos DB. Effect of anesthesia on the developing brain: infant and fetus. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(1):1-11. doi: 10.1159/000475928
4. Reitman E, Flood P. Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy. *Br J Anaesth.* 2011;107 Suppl 1:i72-8. doi: 10.1093/bja/aer343.
5. Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Bateni ZH, Olutoye OO, Olutoye OA, et al. Fetoscopic open neural tube defect repair: development and refinement of a two-port, carbon dioxide insufflation technique. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):734-743. doi: 10.1097/AOG.0000000000001941
6. Palanisamy A. Maternal Anesthesia and fetal neurodevelopment. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21(2):152-62. doi: 10.1016/j.ijoa.2012.01.005
7. Bolaños-Arboleda D, Fonseca-Ruiz NJ, Socha-García NI, García-Peñuela E, Monsalve-Mejía G. Etilefrina vs. fenilefrina en hipotensión por anestesia espinal para cesárea. *Rev Colomb Anestesiol.* 2016;44(2):89-96. doi: 10.1016/j.rca.2016.01.008
8. Devoto JC, Alcalde JL, Otayza F, Sepulveda W. Anesthesia for myelomeningocele surgery in fetus. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(7):1169-1175. doi: 10.1007/s00381-017-3437-7
9. Carreras E, Maroto A, Arévalo S, Rodó C, García-Fontecha CG, et al. Tratamiento prenatal del mielomeningocele. *Diagnprenat.* 2012;23(4):148-53. doi: 10.1016/j.diapre.2012.06.006
10. Danzer E, Finkel R, Gerdes M, Schwartz EM, Rintoul NN, et al. The relationship of seizure activity and chronic epilepsy in early infancy and short-term neurodevelopmental outcome following fetal myelomeningocele closure. *Neuropediatrics.* 2010;41(3):140-3. doi: 10.1055/s-0030-1263164
11. Wilson RD, Lemerand K, Johnson MP, Flake AW, Bebbington M, et al. Reproductive outcomes in subsequent pregnancies after a pregnancy complicated by open maternal-fetal surgery (1996-2007). *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):209.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.029
12. Garcia PJ, Olutoye OO, Ivey RT, Olutoye OA. Case scenario: Anesthesia for maternal-fetal surgery. The ex utero intrapartum therapy (EXIT) Procedure. *Anesthesiology.* 2011;114(6):1446-52. doi: 10.1097/ALN.0b013e31821b173e
13. Kohl T. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bífida aperta. Part I: surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(5):515-24. doi: 10.1002/uog.13430
14. Luks FI. New and/or improved aspects of fetal surgery. *Prenat Diagn.* 2011;31(3):252-8. doi: 10.1002/pd.2706

15. Phillips LA, Burton JM, Evans SH. Spina Bifida Management. In: JM B, editor. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(7):173-177. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.06.007
16. Creeley CE, Dikranian KT, Dissen GA, Back SA, Olney JW. Isoflurane-induced apoptosis of neurons and oligodendrocytes in the fetal rhesus macaque brain. *Anesthesiology*. 2014;120(3):626-38. doi: 10.1097/ALN.0000000000000037
17. Martins Santana EF, Moron AF, Mendes Barbosa M, Figuinha Milani HJ, Pereira Sarmiento SG, et al. Fetal heart rate monitoring during intrauterine open surgery for myelomeningocele repair. *Fetal Diagn Ther*. 2016;39(3):172-8. doi: 10.1159/000438508
18. Watanabe M, Kim AG, Flake AW. Tissue engineering strategies for fetal myelomeningocele repair in animal models. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(3):197-205. doi: 10.1159/000362931
19. Fontecha CG, Peiro JL, Sevilla JJ, Aguirre M, Soldado E, et al. Fetoscopic coverage of experimental myelomeningocele in sheep using a patch with surgical sealant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;156(2):171-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.12.046
20. Rychik J, Cohen D, Tran KM, Szwasz A, Natarajan SS, Johnson MP, et al. The Role of Echocardiography in the Intraoperative Management of the Fetus Undergoing Myelomeningocele Repair. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(3):172-8. doi: 10.1159/000364863
21. Welzing L, Ebenfeld S, Dlugay V, J Wiesen MH, Roth B, Mueller C. Remifentanyl degradation in umbilical cord blood of preterm infants. *Anesthesiology*. 2011;114(3):570-7. doi: 10.1097/ALN.0b013e318204e043
22. Encinas JL, García-Cabezas MA, Barkovich J, Fontecha CG, Peiró JL, et al. Maldevelopment of the cerebral cortex in the surgically induced model of myelomeningocele: implications for fetal neurosurgery. *J Pediatr Surg*. 2011;46(4):713-722. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.11.028
23. Suehara T, Morishita J, Ueki M, Ueno M, Maekawa N, et al. Effects of sevoflurane exposure during late pregnancy on brain development of offspring mice. *Paediatr Anaesth*. 2016;26(1):52-9. doi: 10.1111/pan.12785

