

---

ARTÍCULO DE REVISION

**MANEJO INICIAL DE MIELOMENINGOCELE:  
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**INITIAL MANAGEMENT OF MYELOMENINGOCELE:  
LITERATURE REVIEW**

**MANEJO INICIAL DA MIELOMENINGOCELE:  
REVISÃO DA LITERATURA**

**Jorge H. Montenegro MD<sup>1,2</sup>, Sonia M. Rodríguez MD<sup>3</sup>, Ignacio A. Gonzalez MD<sup>4</sup>, Eduardo Cortes MD<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Residente de Neurocirugía, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia)

<sup>2</sup> Grupo de Investigación INUB-MEDITECH - Fundación MEDITECH, (Colombia)

<sup>3</sup> Residente de Medicina física y rehabilitación, Universidad de los Andes, Mérida (Venezuela)

<sup>4</sup> Neurocirujano, Universidad de Antioquia - Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín (Colombia)

<sup>5</sup> Neurocirujano pediátrico, Universidad de Antioquia - Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín (Colombia)

**Correspondencia:** Jorge H. Montenegro MD

Departamento de Neurocirugía, Universidad de Antioquia

Dirección: Calle 64 # 51D - 154, Medellín, (Colombia)

Correo Electrónico: [montenegromjh@gmail.com](mailto:montenegromjh@gmail.com)

## **Resumen**

**Introducción:** Los defectos del tubo neural (DTN) son malformaciones del cerebro, la médula espinal o ambos que se originan durante el desarrollo embrionario cuando el tubo neural no se cierra por completo. El objetivo de este estudio fue obtener una síntesis de la literatura sobre el manejo inicial de paciente con mielomeningocele.

---

**Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura con fuentes en inglés y español sin límite de tiempo. Los autores revisaron los resúmenes para su inclusión y exclusión, luego se extrajo la información relevante y se completó el análisis temático con discusiones iterativas hasta lograr un consenso.

**Resultados:** Después de la revisión de texto completo de los artículos seleccionados, los autores identificaron aquellos que permitieron realizar la síntesis de la literatura.

**Conclusiones:** Se considera que la etiología de los DTN es multifactorial. Se han desarrollado diferentes pruebas que permiten el diagnóstico prenatal y orientar la consejería a sus padres. En muchos casos las lesiones no son visibles y su diagnóstico posnatal depende del reconocimiento de signos cutáneos, ortopédicos, urológicos o neurológicos. Es necesaria la implementación de estrategias tempranas para la prevención de esta patología y la atención integral para la toma de decisiones.

**Palabras clave:** Meningocele, Defectos del tubo neural, Malformaciones del sistema nervioso

## Abstract

**Introduction:** Neural tube defects (NTDs) are malformations of the brain, spinal cord, or both that originate during embryonic development when the neural tube does not close completely. The objective of this study was to obtain a synthesis of the literature on the initial management of patients with myelomeningocele.

**Methods:** A narrative review of the literature was carried out with sources in English and Spanish with no time limit. Abstracts were reviewed by authors for inclusion and exclusion, then relevant information was extracted and thematic analysis completed with iterative discussions until consensus was reached.

**Results:** After reviewing the full text of the selected articles, the authors identified those that allowed for the synthesis of the literature.

**Conclusions:** The etiology of NTDs is considered to be multifactorial. Different tests have been developed that allow prenatal diagnosis and guide counseling for parents. In many cases the lesions are not visible and their postnatal diagnosis depends on the recognition of cutaneous, orthopedic, urological or neurological signs. It is necessary to implement early strategies for the prevention of this pathology and comprehensive care for decision making.

**Keywords:** myelomeningocele, Neural Tube Defects, Nervous System Malformations.

## Resumo

**Introdução:** Defeitos do tubo neural (DTNs) são malformações do cérebro, da medula espinhal ou de ambos que se originam durante o desenvolvimento embrionário, quando o tubo neural não fecha completamente. O objetivo deste estudo foi obter uma síntese da literatura sobre o manejo inicial de pacientes com mielomeningocele.

**Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com fontes em inglês e espanhol sem limite de tempo. Os resumos foram revisados pelos autores para inclusão e exclusão, então as informações relevantes foram extraídas e a análise temática concluída com discussões iterativas até que o consenso fosse alcançado.

**Resultados:** Após a revisão do texto completo dos artigos selecionados, os autores identificaram aqueles que permitiram a síntese da literatura.

**Conclusões:** A etiologia dos DTNs é considerada multifatorial. Diferentes testes foram desenvolvidos que permitem o diagnóstico pré-natal e orientam o aconselhamento aos pais. Em muitos casos as lesões não são visíveis e seu diagnóstico pós-natal depende do reconhecimento de sinais cutâneos, ortopédicos, urológicos ou neurológicos. É necessário implementar estratégias precoces para a prevenção desta patologia e atenção integral para a tomada de decisão.

**Palavras chave:** Meningomielocele, Defeitos do tubo neural, Malformações do sistema nervoso

## Introducción

Los defectos del tubo neural (DTN) son malformaciones del sistema nervioso que se producen durante la embriogénesis, cuando el tubo neural no se cierra por completo. El objetivo de este estudio fue obtener una síntesis de la literatura sobre el manejo inicial de paciente con mielomeningocele.

Se puede clasificar como abierto o cerrado dependiente de la ausencia o presencia de cobertura de piel. Se incluyen defectos que surgen del plegamiento y la fusión inadecuada del tubo neural (craneorraquisquisis), falla en el cierre del neuroporo anterior (anencefalia) y falla en el cierre del neuroporo posterior (espina bífida) (1).

En la anencefalia, hay ausencia total o parcial del cerebro y la bóveda craneal. La craneorraquisquisis se caracteriza por anencefalia asociada a un defecto óseo contiguo en la columna vertebral con exposición del cerebro y la médula espinal al ambiente externo, la iniencefalia se genera por la falla en la fusión de la región occipital y la parte superior de la columna con retroflexión severa del cuello y el tronco; y el Cefalocele se identifica por la protrusión a través de un defecto en el cráneo, del cerebro (encefalocele) o de la meninge (meningocele craneal) (1).

La espina bífida o disrafismo espinal se caracterizan por un defecto óseo en los arcos vertebrales. La espina bífida quística es un subtipo de espina bífida abierta en la que la lesión está contenida dentro de un revestimiento meníngeo que forma un saco lleno de LCR; si solo hay hernia de meninges a través del defecto espinal, se considera meningocele, y si hay meninges y elementos neurales, se denomina mielomeningocele. En el mielomeningocele, la médula espinal no se fusiona dorsalmente durante la neurulación primaria, generando una placa plana de tejido neural denominada placoda neural y en la mielosquisis, se hace referencia al mielomeningocele sin una cubierta quística llena de LCR.

La espina bífida oculta o espina bífida cerrada son lesiones cubiertas por la piel que pueden provocar un deterioro neurológico al inmovilizar la médula espinal. Debido a que tales lesiones no son inmediatamente visibles, su diagnóstico depende del reconocimiento de los signos cutáneos, ortopédicos, urológicos o neurológicos que puede incluir hipertriosis, lipoma subcutáneo, hoyuelo sacro, hemangioma, deformidad del pie, diferencia en la longitud de las piernas, vejiga neurógena, infecciones del tracto urinario frecuentes, signos de neurona motora superior o inferior, dificultad para caminar o cambios sensoriales (2).

## **Epidemiología**

La prevalencia de DTN abiertos ha disminuido en los últimos años por el diagnóstico prenatal oportuno, la interrupción electiva de los embarazos afectados y la administración de suplementos de ácido fólico (3). En 1992, el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (EU) recomendó que todas las mujeres en edad de quedar embarazadas consumieran 0,4 mg de folato al día. Hubo una reducción del 19% en la prevalencia de nacimientos de DTN, lo que representa la prevención de aproximadamente 1000 casos al año (3,4).

Existe variación geográfica y racial significativa en la prevalencia de los DTN. Las tasas más altas están en el Reino Unido, Irlanda y Gales. En EU se registra 0,7 por 1000 nacimientos siendo más alta entre los hispanos (0,6) y más baja en los

asiáticos (0,23). La carga de enfermedad de DTN abiertos es alta. La anencefalia es fatal, mientras que la espina bífida abierta a menudo se asocia a una discapacidad física y psicosocial enorme de por vida, cuya gravedad probablemente depende del nivel rostral-caudal, la extensión del déficit neurológico, la presencia de hidrocefalia y el requerimiento de derivación. Los costos económicos directos de por vida para un niño con espina bífida se estiman en 560000 dólares (5).

## **Patogenia**

El cierre del tubo neural se inicia en múltiples puntos. El más estudiado ha sido el modelo de roedores, donde la fusión comienza en la unión entre el rombencéfalo y la médula espinal (cierre 1). Los sitios de cierre adicionales comienzan en el límite entre el cerebro anterior y el mesencéfalo (cierre 2) y en la extensión rostral del cerebro anterior (cierre 3). El resultado son tres regiones de pliegues neurales abiertos entre los sitios de cierre inicial que se cierran progresivamente a medida que avanza la fusión en forma de cremallera bidireccionalmente (6).

La alteración en el cierre del tubo neural produce un DTN abierto, y la ubicación determina el tipo de defecto. La craneorraquisquisis resulta del fracaso del cierre 1. Sin embargo, la mayoría de los embriones que desarrollan defectos del tubo neural fallan más tarde durante la neurulación y presentan defectos abiertos del neuroporo rostral (anencefalia) o del neuroporo caudal (espina bífida abierta). El cierre del tubo neural puede detenerse en cualquier punto y longitud a lo largo del neuroeje, produciendo defectos abiertos de diferentes tamaños en diferentes niveles.

La malformación de Chiari II en niños con mielomeningocele se genera porque después del cierre del neuroporo anterior, el neurocele (canal central embrionario de la médula espinal) se comunica con el líquido amniótico a través del neuroporo posterior. Antes del cierre del neuroporo posterior, el neurocele se ocluye transitoriamente. El resultado es que las vesículas craneales quedan aisladas del líquido amniótico, lo que impide el drenaje de líquido de las vesículas y las mantiene distendidas. Una vez que el neuroporo posterior se ha cerrado, el neurocele se vuelve a abrir y no se pierde líquido de las vesículas craneales. La presión dentro de las vesículas craneales aumenta en comparación con la del líquido amniótico, y esto apoya el crecimiento y desarrollo normal del cerebro. Cuando el tubo neural no se cierra antes de la reapertura del neurocele, la salida de LCR del defecto evita la acumulación de

líquido y la presión dentro de las vesículas craneales. La falta de distensión da como resultado una malformación del cráneo, incluida una fosa posterior pequeña. A medida que se desarrollan el cerebelo y el tronco del encéfalo, se extruyen hacia abajo en el conducto raquídeo y hacia arriba en la fosa media. Otras anomalías del cráneo y su contenido incluyen circunvoluciones anormales, displasia cerebelosa, colpocefalia y pico tectal (6).

## **Etiología**

Se ha identificado diferentes factores que contribuyen a la etiología, tanto genéticas como ambientales. Existe variaciones geográficas y raciales entre la población afectada que se determinan por el estado nutricional, el uso de suplemento de ácido fólico y la exposición a toxinas, superpuestos a la diferente predisposición genética (7). (Tabla 1)

## **Diagnóstico prenatal**

El asesoramiento prenatal con respecto a la preparación para el parto y el cuidado del bebé enfermo puede afectar la decisión de si la familia desea continuar con el embarazo o interrumpirlo. El cribado prenatal se inicia de forma rutinaria con la prueba de los niveles de alfafetoproteína sérica materna (AFPSM) y la ecografía anatómica fetal del segundo trimestre. La AFPSM puede predecir de manera confiable el riesgo de defectos del tubo neural. Si tanto la AFPSM como la ecografía son anormales, se puede realizar una amniocentesis para mejorar la precisión del diagnóstico y evaluar posibles afecciones genéticas asociadas.

## **Alfafetoproteína sérica materna**

El AFPSM se puede realizar entre la 14 y la 21 semana de gestación; sin embargo, el momento óptimo para la prueba es entre las 16 y las 18 semanas de gestación. La precisión diagnóstica de la AFPSM en el segundo trimestre oscila entre el 70 % y el 90 %. Si el riesgo previsto por AFPSM es superior a 1:500, se sugiere una evaluación posterior con pruebas repetidas de AFPSM o ecografía anatómica. La edad incorrecta, los embarazos múltiples, la muerte fetal imprevista y otras anomalías fetales pueden dar como resultado valores anormales de AFPSM (8).

Variable	Riesgo (%)		
	Espina bífida	Anencefalia	Espina bífida y anencefalia
Sexo femenino	1.1	8.7	3.3
Historia familiar	1.8	2.2	1.9
Etnia hispana	8.1	15.2	9.9
Obesidad	9.9	2.2	7.1
Sin suplementos de folato	1.8	4.5	2.6
Bajo consumo de folato	4.2	10.0	5.7
Uso de anticonvulsivos	0.9	0.6	0.8
Diabetes pregestacional		0.4	
Diabetes gestacional			
Uso de jacuzzi o sauna		0.4	
Conjunto	27.6	44.4	31.1

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de defectos del tubo neural.

## Ultrasonografía

La ecografía anatómica de segunda generación realizada entre las 18 y las 22 semanas de gestación es la modalidad de detección preferida para los DTN

debido a su rentabilidad, seguridad y sensibilidad de detección. Su tasa de detección de DTN es de 94 %. Se requieren secciones transversales en serie de cada segmento vertebral para detectar una columna bífida y un defecto de la médula espinal. La precisión del nivel anatómico del defecto dentro de un nivel para la espina bífida abierta oscila entre 64-79%, y esto debe tenerse en cuenta al asesorar a los pacientes sobre el pronóstico. Además de visualizar los defectos de la columna, la ultrasonografía se puede usar para confirmar la edad gestacional, el número de fetos y también detectar anomalías congénitas adicionales, como hidrocefalia y malformación de Chiari II, las cuales están asociadas con mielomeningoceles (8).

### **Amniocentesis**

En pacientes con hallazgos ecográficos anormales y AFPSM elevado, se puede ofrecer una muestra de líquido amniótico para cariotipo, AFP y acetilcolinesterasa. Con sensibilidad y especificidad de los niveles de AFP amniótica de hasta 100 % y 99 %, respectivamente. El muestreo de líquido amniótico también se puede utilizar para el cariotipo fetal. La tasa de anomalías cromosómicas varía del 2,6 % al 25 % para la espina bífida, y el grado de variabilidad depende de la presencia de anomalías estructurales adicionales. Las trisomías 18, 13 y la triploidía son las anomalías cromosómicas más comunes, y la información obtenida del cariotipo fetal puede influir en el asesoramiento y la toma de decisiones de las familias (8).

### **Resonancia magnética**

La resonancia magnética fetal de 1,5 Tesla se puede realizar de forma segura en cualquier trimestre. Sirve para confirmar el diagnóstico cuando los resultados de las pruebas bioquímicas o de ultrasonido son equívocos o cuando las imágenes de ultrasonido pueden ser técnicamente difíciles de adquirir (obesidad materna, polihidramnios). Estas imágenes suelen obtenerse entre las 19 y 24 semanas de gestación. Además de ayudar en el diagnóstico, la resonancia magnética fetal puede tener el potencial de delinear una anatomía importante que puede ser pertinente para los tratamientos en el útero (9).

### **Consejería prenatal**

El objetivo es proporcionar información imparcial sin impartir las propias creencias o valores sobre el pronóstico neurológico. La anencefalia se considera una condición letal y, por lo tanto, se puede ofrecer la interrupción del embarazo a cualquier edad gestacional. Las mujeres que deseen continuar con el

embarazo en fetos con esta afección deben comprender que se exponen a complicaciones del embarazo potencialmente graves, como hemorragia anteparto, preeclampsia y diabetes gestacional. Para la espina bífida, los cuatro problemas principales que deben abordarse son la continencia, el nivel de movilidad, el funcionamiento cognitivo y las condiciones asociadas (hidrocefalia) (8).

### **Manejo perinatal**

Dada la complejidad de los pacientes con DTN, es necesario un abordaje multidisciplinario con especialistas competentes en el manejo de estos pacientes. Aunque es posible que los neurocirujanos no participen directamente en la atención intraparto de pacientes con defectos del tubo neural, se necesita una descripción y comprensión básica para una atención integral. Los fetos deben nacer en un centro con una UCI neonatal y acceso a atención neuroquirúrgica especializada. En pacientes con espina bífida, la disfunción de las extremidades inferiores y la macrocefalia conducen con frecuencia a la presentación de nalgas y, por lo tanto, el parto por cesárea generalmente es necesario en estos casos. En los fetos con presentación de vértice, hay alguna evidencia que sugiere que el parto vaginal puede conferir un riesgo de pérdida adicional de la función neural por la presión sobre las raíces nerviosas expuestas. Sin embargo, la evidencia no es clara y, por lo tanto, el modo de parto debe dejarse a discreción del obstetra tratante y de la madre. Dada la mayor incidencia de alergia al látex entre esta población, se deben usar guantes sin látex para minimizar la sensibilización al látex al manipular al recién nacido (8,10).

Después del parto, como en todos los nacimientos, las principales preocupaciones son la estabilidad cardiorrespiratoria. Una vez que el recién nacido se considera estable, el defecto debe examinarse y limpiarse con solución salina estéril. Es importante anotar y documentar la ubicación del defecto, el tamaño y el grado de fuga de LCR si la hay. Luego, el defecto debe cubrirse con un vendaje estéril empapado en solución salina y el torso puede envolverse circunferencialmente con una envoltura de plástico para evitar la deshidratación, la pérdida de calor y la contaminación del defecto. Se coloca al bebé en posición prona o lateral para evitar la presión sobre el defecto expuesto, con el defecto elevado por encima del nivel de la cabeza para evitar la salida de LCR. Se requiere un examen neurológico completo para evaluar el nivel motor del recién nacido y la gravedad de la hidrocefalia. Esto debe incluir la evaluación de la fontanela y las suturas craneales, el examen de los nervios

---

craneales, el examen de fondo de ojo, la observación de la actividad espontánea, el grado de actividad en respuesta a estímulos nocivos y los reflejos. También es imprescindible una evaluación de los signos cutáneos de una posible espina bífida oculta en tándem y una evaluación de la cifoescoliosis. Por último, también se debe evaluar al recién nacido en busca de anomalías asociadas, como pie zambo, displasia de cadera, y anomalías estructurales del sistema cardiorrespiratorio, costillas, sistema gastrointestinal y sistema genitourinario. La gran mayoría de los pacientes experimenta dificultades urológicas significativas, como vejiga neurógena, infecciones recurrentes del tracto urinario, anomalías anatómicas genitourinarias e insuficiencia renal crónica. Como tal, un especialista en urología pediátrica debe participar desde el principio en el cuidado de estos pacientes. Es importante tener en cuenta que los recién nacidos que no pueden orinar espontáneamente deben someterse a cateterismos intermitentes limpios, y se deben anotar los residuos posmiccionales apropiados para los pacientes (8,11).

Por lo general, se obtiene una resonancia magnética completa del cerebro y la columna para delinear la anatomía del defecto y evaluar la presencia de una malformación de Chiari II y descartar otras patologías intracraneales asociadas. Se vigila de cerca al paciente para detectar síntomas y signos de presión intracraneal elevada y malformación de Chiari II, incluidos letargo, llanto débil, apnea central, bradicardia, disfagia y estridor. El perímetro cefálico debe registrarse diariamente para evaluar las tendencias que pueden requerir una mayor investigación. La ecografía craneal seriada también se puede obtener en el período neonatal para determinar las tendencias en la configuración ventricular. La ecografía abdominopélvica también puede ayudar a identificar anomalías comunes asociadas en los sistemas genitourinario y gastrointestinal. Los recién nacidos con espina bífida abierta suelen presentarse con un grado de disfunción incompleta de la médula espinal con signos de mielopatía. El ano suele tener un tono flácido. Se deben extraer hemocultivos para la evaluación inicial de la bacteriemia, y los pacientes deben comenzar con antibióticos de amplio espectro con penetración adecuada en el SNC (8,10,11)

Una vez se logre las mejores condiciones del neonato, se realizará la reparación del defecto para aislar el tejido neural y el LCR del entorno externo y reducir el riesgo de infección. Aun no se cuenta con evidencia que determine el beneficio

en función neurológica del cierre temprano, sin embargo, se ha observado que el cierre dentro de las 72 horas puede reducir el riesgo de meningitis y ventriculitis en contraste a un cierre tardío con hasta cinco veces mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas. En los últimos años se ha evidenciado que la cirugía prenatal puede preservar la función neurológica y reducir la incidencia de hernias del cerebro posterior como lo observado en el estudio MOMS, desarrollado entre 2003 y 2010 en EU; este ensayo terminó antes de su finalización por evidenciar eficacia para la cirugía prenatal, redujo la necesidad de derivación casi la mitad (40 versus 82%) y la presencia de hernia de romboencefalo (64 versus 96%). En análisis posteriores se asoció a mejoría de la función motora, neuropsicológica y la deambulación, Sin embargo, cualquier beneficio de la cirugía prenatal debe sopesarse frente a la morbilidad materna y fetal como el aumento de parto prematuro o complicaciones intraoperatorias (11,12).

## Conclusiones

La atención del paciente con defecto del tubo neural requiere un manejo multidisciplinario, se debe enfatizar en la prevención, y una vez se diagnostique, diferentes intervenciones tempranas en centros con amplia experiencia podrían beneficiarlo logrando disminuir el riesgo de complicaciones y darle la oportunidad de los beneficios observados en estudios recientes.

## Referencias.

1. Obeidi N, Russell N, Higgins JR, O'Donoghue K. The natural history of anencephaly. *Prenat Diagn.* 2010 Apr;30(4):357-60.
2. Lew SM, Kothbauer KF. Tethered cord syndrome: an updated review. *Pediatr Neurosurg.* 2007;43(3):236-48.
3. Yen IH, Khoury MJ, Erickson JD, James LM, Waters GD, Berry RJ. The changing epidemiology of neural tube defects. United States, 1968-1989. *Am J Dis Child.* 1992 Jul;146(7):857-61.
4. Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, Frohnert B, Kirby RS; Centers for Disease Control and Prevention. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification - United States, 1995-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Jan 16;64(1):1-5.

5. Grosse SD, Ouyang L, Collins JS, Green D, Dean JH, Stevenson RE. Economic evaluation of a neural tube defect recurrence-prevention program. *Am J Prev Med.* 2008 Dec;35(6):572-7.
6. Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):799-810.
7. Greene ND, Copp AJ. Neural tube defects. *Annu Rev Neurosci.* 2014;37:221-42.
8. Wilson RD, Gagnon A, Audibert F, Campagnolo C, Carroll J; GENETICS COMMITTEE. Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnostic Fetal Specimen or Tissue: Maternal and Fetal Risks and Benefits. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Jul;37(7):656-668.
9. Mirsky DM, Schwartz ES, Zarnow DM. Diagnostic features of myelomeningocele: the role of ultrafast fetal MRI. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(3):219-25.
10. Snow-Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY. Update on Urological Management of Spina Bifida from Prenatal Diagnosis to Adulthood. *J Urol.* 2015 Aug;194(2):288-96.
11. Badhiwala JH, Nassiri F, Kulkarni AV. Open Neural Tube Defects. In: Di Rocco C, Pang D, Rutka J. (eds) *Textbook of Pediatric Neurosurgery*: Springer, 2020. pp 2341-2363
12. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL; MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):993-1004.