



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO SOBRE:
“HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA DE BOCHDALEK”

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Autor: López Arboleda, Jaime David

Tutor: Dr. Salazar Faz, Fernando Abel

Ambato-Ecuador

Mayo, 2016

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor en el Análisis de Caso Clínico sobre: “HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA DE BOCHDALEK”, de López Arboleda, Jaime David, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, abril del 2016

EL TUTOR

.....
Dr. Salazar Faz, Fernando Abel

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos en el Trabajo de Investigación “HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA DE BOCHDALEK”, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuestas son de mi exclusiva responsabilidad, como autor del presente trabajo.

Ambato, abril del 2016

EL AUTOR

.....
López Arboleda, Jaime David

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este Análisis de Caso Clínico parte de un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi Análisis de Caso Clínico con fines de difusión pública; además apruebo la reproducción de este Análisis de Caso Clínico dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, abril del 2016

EL AUTOR

.....
López Arboleda, Jaime David

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Análisis de Caso Clínico, sobre el tema: “HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA DE BOCHDALEK” de: López Arboleda, Jaime David estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Mayo del 2016

Para la constancia firman

.....
Presidente

.....
1er Vocal

.....
2do Vocal

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo a mis Padres, Hermanos, Esposa e Hijo. A mis Padres porque han sido el pilar fundamental para que este sueño tan anhelado se cumpla, no solamente me han dado su apoyo económico sino también emocional y motivacionalmente han creado en mí el carácter y la fuerza necesaria para levantarme y seguir adelante cada vez que me he caído y jamás dar marcha atrás por más difícil que se vea el camino.

A mis Hermanos. Esposa e Hijo por su apoyo incondicional, ya que han sido en mi vida un ejemplo de lucha y perseverancia, plasmándose siempre como gente de bien y emprendedora, estableciendo un método de estudio el cual he sabido aprovecharlo de la mejor manera.

López Arboleda, Jaime David

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer en primer lugar a Dios por estar a mi lado en los buenos y malos momentos, por siempre conservar a mi lado a mi querida familia y brindarnos amor y salud que considero lo más importante en la vida.

A mis padres Norberto e Inés por todo su amor, paciencia, dedicación por jamás rendirse y estar mi lado en todo momento, a mi esposa Gaby y mi hijo Martín por darme la motivación y el amor necesario para vivir y seguir adelante, a mis Hermanos y Sobrinos que me demostraron que siempre hay alguien con quien contar en los malos momentos.

A mis profesores que me han compartido conocimientos sin restricción con el fin de formar un profesional de calidad, a mi Tutor Dr. Fernando Salazar quien con su tiempo y dedicación hizo que este trabajo se desarrollara de la mejor forma posible.

López Arboleda, Jaime David

ÍNDICE PRELIMINAR

| | |
|--|-----|
| APROBACIÓN DEL TUTOR | ii |
| AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO | iii |
| DERECHOS DE AUTOR | iv |
| APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR | v |
| DEDICATORIA | vi |
| AGRADECIMIENTO | vii |
| RESUMEN | xii |
| SUMARY | xiv |

ÍNDICE GENERAL

| | | |
|------|---|----|
| I. | INTRODUCCIÓN | 1 |
| | DEFINICIÓN | 1 |
| | EPIDEMIOLOGÍA | 2 |
| | ETIOLOGÍA | 3 |
| | CLASIFICACIÓN | 3 |
| | EMBRIOLOGÍA..... | 4 |
| | FISIOPATOLOGÍA | 5 |
| | CONDICIONES ASOCIADAS..... | 6 |
| | PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO | 6 |
| | TRATAMIENTO..... | 7 |
| II. | OBJETIVOS | 9 |
| | OBJETIVO GENERAL..... | 9 |
| | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 9 |
| III. | RECOPILACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES | 10 |
| | HISTORIA CLÍNICA..... | 11 |
| | ANAMNESIS | 11 |
| | ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES | 11 |
| | ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS | 11 |
| | ALERGIAS | 11 |
| | ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES | 11 |
| | ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS | 12 |
| | INICIO DE LA VIDA SEXUAL ACTIVA A LOS 20 AÑOS. | 12 |
| | MÉTODO ANTICONCEPTIVO ACTUALMENTE: NINGUNO | 12 |
| | HÁBITOS | 13 |

| | |
|--|----|
| ANTECEDENTES SOCIOECONÓMICOS | 13 |
| MOTIVO DE CONSULTA | 13 |
| ENFERMEDAD ACTUAL | 14 |
| REVISIÓN ACTUAL DE APARATOS Y SISTEMAS | 14 |
| EXAMEN FÍSICO | 14 |
| EXAMENES COMPLEMENTARIOS | 16 |
| LABORATORIO | 16 |
| IMÁGENES | 18 |
| | |
| IV. DESARROLLO | 20 |
| PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO | 20 |
| DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO | 22 |
| ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD | 23 |
| IDENTIFICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS | 24 |
| PROPUESTA DE TRATAMIENTO ALTERNATIVO | 25 |
| | |
| V. CONCLUSIONES | 27 |
| | |
| VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 28 |
| BIBLIOGRAFÍA | 28 |
| LINKOGRAFÍA | 29 |
| CITAS BIBLIOGRÁFICAS-BASES DE DATOS UTA | 30 |
| | |
| VII. ANEXOS | 30 |

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1: Biometría Hemática (ingreso) 16

Tabla No. 2: Química Sanguínea (ingreso) 16

Tabla No. 3: Examen Elemental de Orina (ingreso) 17

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Figura No. 1: Ecografía transvaginal HDC 18

Figura No. 2: RMN de HDC prenatal 19

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

“HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA DE BOCHDALEK”

Autor: López Arboleda, Jaime David

Tutor: Dr. Salazar Faz, Fernando Abel

Fecha: Abril 2016

RESUMEN

La Hernia Diafragmática Congénita es una malformación severa con mal pronóstico neonatal que frecuentemente se encuentra asociada a anomalías en diversos órganos³. Se define como la entrada de vísceras abdominales en la cavidad torácica a través de un orificio normal o patológico del diafragma. La compresión que las vísceras herniadas ejercen sobre los pulmones produce hipoplasia pulmonar que es la causa principal de muerte neonatal⁷⁻⁸. Las opciones de manejo disponibles en la actualidad incluyen la interrupción de la gestación, conducta expectante prenatal con tratamiento postnatal y terapia fetal.¹

El presente caso clínico corresponde a una paciente de sexo femenino de 30 años de edad, casada, con antecedentes patológicos personales de gastritis crónica, antecedentes ginecobstetricos: inicio de vida sexual a los 20 años, menarquía a los 14 años, ciclos menstruales regulares cada 28 días, dismenorrea no, enfermedades de transmisión sexual ninguna, gestas 2, partos 0, cesáreas 1, abortos 0, controles 3, ecos 2, vacunas competas, ácido fólico si, vitaminas si, papttest hace 6 meses normal, amenaza de aborto a las 5 semanas de gestación por desprendimiento de saco

gestacional, ingresa asintomática cursando embarazo de 24,6 semanas referida de médico particular con ecografía transvaginal que reporta: embarazo de 24,4 semanas, hernia diafragmática fetal e hipoplasia pulmonar, al examen físico: tensión arterial: 110/70, frecuencia cardíaca: 86 x', saturación 92 %, temperatura: 37,3 °, paciente consciente, afebril, hidratada, abdomen: altura de fondo uterino acorde a edad gestacional, al monitoreo fetal: frecuencia cardiaca fetal 145, movimientos fetales presentes, región inguino-genital: se evidencia escasa secreción amarillenta sin mal olor, se informa a paciente de valoración de viabilidad fetal y la posibilidad de terminar embarazo, se recomienda realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen completo que confirma el diagnóstico de hernia diafragmática congénita, se decide su transferencia a un hospital de mayor nivel.

PALABRAS CLAVES: HERNIA_DIAFRAGMÁTICA, HIPOPLASIA_PULMONAR, EMBARAZO, MALFORMACIONES.

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO

FACULTY OF HEALTH SCIENCES

MEDICAL CAREER

“CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA BOCHDALEK”

Author: López Arboleda, Jaime David

Tutor: Dr. Salazar Faz, Fernando Abel

Data: april 2016

SUMMARY

Congenital Diaphragmatic Hernia is a severe malformation with bad neonatal prognosis often associated with abnormalities in various organs³. It is defined as the abdominal viscera entry into the chest cavity through a normal or pathological diaphragm orifice. The compression exerted on the herniated viscera the lungs causes pulmonary hypoplasia which is the leading cause of neonatal death⁷⁻⁸. Management options available today include the termination of pregnancy, expectant prenatal with postnatal treatment and therapy fetal.¹

This clinical case is a female patient of 30 years old, married with background pathological personal gastritis chronic gynecological and obstetric history: beginning of sexual life at age 20, menarche at age 14, regular menstrual cycles every 28 days, dysmenorrhea no, sexually any transmission, pregnancies 2, births 0, caesarean sections 1, abortions 0, controls 3 echoes 2 complete vaccines, folic acid yes vitamins yes paptest 6 months normal, threatened abortion ago at 5 weeks of gestation due to release of gestational sac, enter asymptomatic studying of 24.6 weeks referred to private health pregnancy with transvaginal ultrasound reporting: 24.4 weeks of

pregnancy, fetal diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia, physical exams: stress pressure: 110/70, heart rate 86 x', saturation 92%, temperature: 37.3 °, conscious patient, afebrile, hydrated, abdomen: fundal height according to gestational age, fetal monitoring: fetal heart rate 145, fetal these movements, inguinal region: small yellowish discharge is evident without bad odor, patient assessment of fetal viability and the possibility of terminating pregnancy is reported, it is recommended that an nuclear magnetic resonance full abdomen confirming the diagnosis of diaphragmatic hernia congenital transfer is decided at a higher level hospital.

KEYWORDS: DIAPHRAGMATIC_HERNIA, HYPOPLASIA_PULMONARY, PREGNANCY, MALFORMATIONS.

I. INTRODUCCIÓN

La hernia diafragmática congénita de Bochdalek fue descrita en el año 1848 por el personaje quién le dio su nombre.¹ Ésta es producto de una alteración congénita que se origina entre la octava y la décima semana de vida fetal intrauterina caracterizada por un defecto postero-lateral en el diafragma y generalmente del lado izquierdo en el 80% de los casos¹⁻⁸, ésta se produce por ausencia del cierre de los elementos lumbares del espacio pleuroparietal durante el desarrollo del músculo diafragma en la cual los órganos de la cavidad abdominal se desplazan hacia la cavidad torácica.²⁻⁵

La incidencia de esta enfermedad se presenta en 2.32 de cada 10.000 nacidos vivos aproximadamente, siendo una patología excepcional en el adulto con pocos casos reportados a nivel mundial.³ Cuando se manifiesta en el niño, ésta fundamentalmente causa dificultad respiratoria que en ocasiones evoluciona durante el transcurso de los años, que si no se trata quirúrgicamente, puede convertirse en hipoplasia y agenesia del pulmón afectado⁴; es una patología que puede pasar inadvertida durante la niñez, es decir, que es asintomática, sin embargo, en la adulterz el diagnóstico puede establecerse de manera accidental mediante un hallazgo radiológico de tórax o por complicaciones posteriores, al paso de las vísceras abdominales a través del agujero diafragmático patológico.⁵ El paciente puede presentar dolor torácico importante, bien sea por compromiso respiratorio (atelectasia, neumonía) siendo una complicación temprana, o por complicaciones (como los vólvulos) de carácter tardío, con posible rotura de la víscera abdominal dentro del tórax.⁶⁻⁹

DEFINICIÓN

Se puede definir una hernia congénita del diafragma, como una entidad clínica caracterizada por el paso anormal de una o varias vísceras abdominales a la cavidad torácica a través de una abertura o dehiscencia congénita del diafragma.

La hernia diafragmática congénita de Bochdalek se produce por el cierre incompleto de la membrana pleuro-peritoneal, con pasaje de vísceras abdominales a cavidad torácica. Clínicamente su presentación es variable, es decir, en el nacimiento puede causar severas dificultades para respirar, pero estas manifestaciones también se pueden presentar en forma tardía sea en la lactancia, en la infancia e incluso en la adultez.¹⁰ Es importante mencionar que su pronóstico está en relación al grado de hipoplasia pulmonar y desarrollo de hipertensión pulmonar persistente, ya que, la ocupación del tórax con contenido abdominal impide el adecuado desarrollo pulmonar, incluso si es muy precoz y voluminosa puede producir hipoplasia pulmonar incompatible con la vida. El diagnóstico prenatal se realiza por ecografía y permite la derivación a un centro especializado para la inmediata asistencia del recién nacido afectado.⁴⁻⁹

EPIDEMIOLOGÍA

Presenta una incidencia de 1:2000 a 1:3000 nacidos vivos, es considerada la hernia diafragmática congénita más frecuente, representando el 80% al 90% de los casos, la localización del defecto es postero-lateral, siendo más frecuente en el lado izquierdo. Cuando ocurren antes de la semana 20 de EG, tienen un 100% de mortalidad, sin embargo, aquellas de presentación más tardía presentan una sobrevida de 60-80%.²⁻⁵

Estudios relacionados en este caso, como el de Dillon y Col en Inglaterra, muestran que en un periodo de 13 años se reportó 14 Hernias Diafragmáticas (HD), de un total de 201 defectos diafragmáticos.⁹⁻¹¹

Parkash Mandhan y Col, encontraron una prevalencia de HD del 11% en total de defectos diafragmáticos, en tanto que Korman y Col encontraron 32 pacientes con HD, 20 HD derechas y 12 HD izquierdas en un periodo de cinco años¹⁰. En nuestro medio no existen datos estadísticos que indiquen el número de niños afectados.

ETIOLOGÍA

En síntesis la etiología del padecimiento se debe a las anomalías en la formación anatómica normal del diafragma que explican la aparición de defectos congénitos, si la detención del desarrollo diafragmático se realiza precozmente en el útero, el recién nacido presenta una amplia comunicación entre el tórax y el abdomen⁶, sin embargo, si la detención de la formación se produce después de formado el tabique membranoso, pero antes de formarse la caja muscular, el niño presenta un saco herniario que contiene los órganos desplazados hacia arriba.⁸

CLASIFICACIÓN

Las clasificaciones emitidas por diversos autores en relación con este padecimiento son numerosas, pues cada uno lo clasifica a su manera y según la naturaleza de las hernias diafragmáticas que se presenten. Sin embargo, tratándose de hernias congénitas del diafragma, la clasificación desde un punto de vista práctico es la siguiente⁷:

1. Hernia Posteroexterna de Bochdalek izquierda.
2. Hernia Posteroexterna de Bochdalek derecha.
3. Hernia del hiato esofágico.
4. Hernia retroesternal de Morgagni.

Los distintos autores y entre ellos Gross, opinan en que la hernia posteroexterna de Bochdalek se observa en la mayoría de los casos; ya que, de cada 6 hernias posteroexternas, cinco corresponden al lado izquierdo y una al lado derecho.⁷

EMBRIOLOGÍA

En el embrión de las primeras semanas las cavidades torácica y abdominal se comunican libremente. La parte ventral del diafragma tiene su origen en el septum transverso que separa el corazón de las vísceras abdominales. Este tabique se une por detrás con una proliferación de células mesodérmicas del extremo superior del mesenterio dorsal, creando una barrera transversal en la cavidad celómica, pero quedan unas aberturas posteroexternas que reciben la denominación de conductos pleuroperitoneales, estos conductos se cierran posteriormente por medio de una membrana doble formada por el peritoneo y la pleura, entre ambas serosas se desarrolla una capa muscular estriada que completa y refuerza la separación entre las cavidades pleural y peritoneal⁷⁻⁹.

Existen dos teorías acerca de la embriogénesis de la hernia diafragmática:

1. Crecimiento pulmonar anormal que provoca desarrollo diafragmático anormal.
2. Defecto diafragmático primario con hipoplasia pulmonar secundaria. Durante el primer mes de la vida fetal existe una cavidad pleuroperitoneal común⁹. Entre la 4a y 9a semanas de gestación se forma la membrana pleuroperitoneal creando cavidades pleural y abdominal separadas. La porción posterolateral es la última porción en formarse y el lado izquierdo después del derecho. El intestino en desarrollo desciende hacia el peritoneo en la semana 9 de gestación¹⁰⁻¹². El desarrollo del diafragma se completa a las 12 semanas de gestación, la falta de desarrollo de la porción posterolateral del diafragma da por resultado la persistencia del agujero de Bochdalek por lo que las vísceras ocupan el tórax y el abdomen está subdesarrollado y excavado⁶. El desarrollo de la vía aérea y su ramificación empieza entre la 4a y 5a semanas de gestación y termina hacia la semana 17 cuando los bronquiolos terminales son formados. La diferenciación de la vía aérea ocurre entre la semana 17 y 24, el desarrollo alveolar empieza en la gestación tardía y termina después del nacimiento⁷⁻¹¹.

FISIOPATOLOGÍA

Esta complicación se presenta en el desarrollo fetal entre la tercera y octava semanas de gestación. Un 90 % de los casos se presenta del lado izquierdo, ya que el canal pericardio-peritoneal es mayor en dicho lado y se cierra más tarde que en el lado derecho¹³.

Las estructuras más comúnmente herniadas son: intestino delgado, estómago, parte del colon descendente, riñón izquierdo y lóbulo izquierdo del hígado ocupando el lado izquierdo del tórax provocando hipoplasia pulmonar³. La severidad de ésta dependerá del momento de la vida fetal en que ocurrió la herniación y compresión, hay desviación del mediastino hacia la izquierda que puede provocar compresión e hipoplasia del pulmón contralateral. Wiseman y Mc Pherson (1977) clasificaron los problemas respiratorios asociados a hernia diafragmática en 4 grupos⁵⁻¹¹:

- I. La herniación visceral ocurre tempranamente durante la ramificación bronquial provocando hipoplasia pulmonar y muerte (4ta a 5ta semanas de gestación).
- II. La herniación ocurre durante la ramificación bronquial distal provocando hipoplasia unilateral (17 semana de gestación). El pronóstico de este grupo depende del balance entre vasculatura pulmonar y resistencia ductal.⁷⁻⁹
- III. La herniación ocurre tardíamente en la vida fetal. Los pulmones se desarrollan normalmente, la insuficiencia respiratoria se presenta posterior a la deglución de aire que distiende intestino y tórax.⁶
- IV. La herniación ocurre postnatalmente sin patología pulmonar. La arteria pulmonar está disminuida en tamaño en proporción al tamaño del pulmón, la ramificación pulmonar también está disminuida. La relación alveolo capilar es normal, pero debido a la disminución del número de alveolos el total de área vascular está disminuida provocando hipertensión pulmonar, además, las arterias existentes distalmente pueden tener poca musculatura lisa. La primera causa de muerte en estos pacientes es la hipoxemia progresiva y acidosis⁷. La

hipertensión pulmonar está dada por una combinación de factores irreversibles (hipoplasia y arterias displásicas) y reversibles (construcción de arterias relativamente normales). El efecto de la compresión pulmonar (por el contenido abdominal en tórax en la función respiratoria) es controversial. El contenido abdominal causa insuficiencia respiratoria cuando hay distensión gaseosa masiva en estómago e intestino, el neumotórax es una complicación común de la ventilación mecánica en pacientes con pulmones hipoplásicos. La relación lecitina esfingomielina y fosfatidil glicerol son normales¹⁰.

CONDICIONES ASOCIADAS

Entre las condiciones asociadas se tiene⁵:

1. Mal rotación intestinal (40%)
2. Cardiopatía congénita (15% CIV, CIA, PCA, síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico, tetralogía de Fallot)
3. Anomalías renales y genitourinarias (hipospadias)
4. Pentalogía de Cantrell: Defecto en los músculos rectos anteriores por arriba del ombligo, Agenesia de esternón Defecto pericárdico y de diafragma Cardiopatía congénita (CIV, defectos valvulares) Insuficiencia respiratoria
5. Hidrocefalia y mielomeningocele.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

En caso de no haber sido detectado en el periodo prenatal, debe sospecharse en recién nacidos a término con dificultad respiratoria y ausencia de ruidos respiratorios en el lado de la herniación. Se confirma con una radiografía de tórax.¹³

Los niños nacidos con hipoplasia pulmonar bilateral o unilateral presentan sintomatología durante las primeras horas de vida. Los neonatos con hipoplasia pulmonar leve cuya herniación ocurrió tardíamente en la gestación presentan síntomas

a las 24 horas después del nacimiento⁸. La tríada diagnóstica es: Cianosis, disnea y dextrocardia aparente. A la exploración física el paciente presenta abdomen excavado, tórax en tonel, disminución de los sonidos ventilatorios. La placa de tórax muestra gas intestinal en tórax, desviación mediastinal y muy poco tejido pulmonar en el surco costofrénico derecho.⁶ La sobrevida se relaciona con la presentación clínica, ya que, los recién nacidos que requieren intubación al momento de nacer tienen mal pronóstico lo mismo que los nacidos antes de las 33 semanas de edad gestacional y con un peso al nacer menor a los 1.000 gramos. El diagnóstico prenatal de hernia diafragmática no ha mejorado la sobrevida^{5,11}.

TRATAMIENTO

Hasta los años ochenta, fue tratada como una urgencia quirúrgica, pero actualmente, se busca la optimización para prevenir la insuficiencia respiratoria y la hipertensión pulmonar aguda previa al reparo quirúrgico, tratando de estabilizar la oxigenación, la presión sanguínea y el estado ácido base. Esto implica la participación de un equipo multidisciplinario que incluya perinatología, neonatología, cirugía pediátrica y anestesiología.¹⁰⁻¹²

El tratamiento al nacer se realiza con intubación traqueal temprana y asistencia respiratoria con volúmenes pequeños, evitando la hiperinsuflación pulmonar y el neumotórax. También, es importante corregir la acidosis para disminuir la resistencia vascular pulmonar. Los casos más graves pueden requerir ser colocados en oxigenación con membrana extracorpórea. Las tasas de supervivencia han mejorado en las últimas dos décadas hasta 60% a 80%, focalizando el manejo inicial en la optimización y estabilización de la función respiratoria antes del procedimiento quirúrgico.¹³

Los pacientes con síntomas leves, sin hipertensión pulmonar o labilidad vascular, pueden ser sometidos a cirugía a las 48 a 72 horas de nacidos. Los pacientes con hipoplasia pulmonar leve e hipertensión pulmonar reversible, son llevados a cirugía luego de la resolución de la hipertensión pulmonar y mejoría de la distensibilidad pulmonar, lo cual se logra de 5 a 10 días. Los pacientes con hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar grave tienen menor pronóstico de vida y su tratamiento es expectante y se lo va realizar en una unidad de cuidados intensivos neonatales.¹¹

Hay estrategias intrauterinas encaminadas a mejorar el desarrollo pulmonar previo al parto, como la oclusión pulmonar fetoscópica, la cual estimula la proliferación de la vía aérea distal y mejora el pronóstico de estos pacientes, sopesando el riesgo de ruptura prematura de membranas y parto pretérmino.¹²

En 1997 se diseñó la técnica EXIT (Ex Utero Intrapartum Treatment) con la finalidad de asegurar la vía aérea neonatal en casos complicados. Esta técnica permite la intubación traqueal durante una cesárea parcial, mientras se mantiene la oxigenación a través de la circulación placentaria.¹⁴ Además, el acceso a la vía aérea obstruida representa un verdadero reto clínico y se han reportado casos de muerte neonatal por asfixia debido a la imposibilidad de intubación orotraqueal. Se describió una nueva técnica de mínima invasión fetoscópica que permite un adecuado control prenatal de la vía aérea, mediante intubación traqueal fetal endoscópica (FETI) bajo anestesia peridural materna antes de la cesárea. Este procedimiento tiene el propósito de evitar la necesidad de la técnica EXIT y sus potenciales riesgos.¹⁴⁻¹⁶

Aunque se requieren estudios comparativos para demostrar la potencial superioridad de la técnica FETI versus EXIT, se ha demostrado que la técnica FETI es factible; y al asegurar la vía aérea en forma intrauterina, puede evitarse la necesidad del EXIT, de anestesia general materna y los potenciales riesgos, limitaciones, morbilidad materna y neonatal asociados con el EXIT. Sin embargo, la principal limitación de la técnica FETI es su elevada dificultad técnica.¹⁶

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar el diagnóstico oportuno y nuevos tratamientos para la Hernia Diafragmática Congénita de Bochdalek.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los factores de riesgo que influyen en la aparición de la Hernia Diafragmática Congénita de Bochdalek.
- Investigar sobre nuevos tratamientos que se utilizan en la actualidad con el fin de disminuir la mortalidad y otras complicaciones.
- Reconocer nuevos métodos y exámenes complementarios que nos ayuden al diagnóstico oportuno y precoz.

III. RECOPILACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES

El presente caso clínico, se desarrolló mediante el apoyo de múltiples fuentes de información y datos clínicos exclusivos de la paciente.

La historia clínica gineco-obstétrica completa de la paciente que se encuentra disponible en la base de datos del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de la ciudad de Ambato por medio del sistema AS400; del cual se obtuvieron la información necesaria, como: evolución de la paciente, exámenes complementarios, tratamiento y complicaciones

Existen datos de suma importancia que se recopilaron mediante entrevistas directas y activas con la paciente, algunos de los familiares más cercanos, personal de salud a cargo de su tratamiento y evolución dentro de la institución.

La información científica fue obtenida de libros especializados en embriología y obstetricia, artículos de revisión y guías de práctica clínica de diversas fuentes bibliográficas, para ofrecer un trabajo de calidad basado en evidencia clínica científica.

HISTORIA CLÍNICA

ANAMNESIS

Fecha de ingreso: 10 de junio del 2015

Paciente femenino de 30 años de edad, nacido en Ambato y residente en Mocha, funcionaria pública con título de cuarto nivel, fecha de nacimiento 15 de agosto de 1985, católica, mestiza, zurda, casada, grupo sanguíneo ORH +

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES

Gastritis Crónica diagnosticada por endoscopia hace 8 años actualmente en tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día

Síndrome vertiginoso hace 2 años no especifica tratamiento

ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS

No refiere

ALERGIAS

No refiere

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Madre histerectomizada por miomatosis uterina

Madre con Diabetes Mellitus tipo 2

Abuela Materna y Abuela Paterna diagnosticadas de hipertensión arterial

ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS

Menarquia a los 14 años, ciclos menstruales regulares cada 28 días durante 5 días, hasta 4 toallas diarias desde la menarquia, no dismenorrea, inicio de la vida sexual activa a los 20 años, compañeros sexuales: 2, método anticonceptivo actualmente ninguno, enfermedades de transmisión sexual refiere nunca haber tenido, paptest hace 6 meses en parámetros normales, Gestas 2, Partos 0, Cesáreas 1, Abortos 0, Hijos Vivos 1, Hijos Muertos 0, fecha de la última menstruación 20/12/2014, controles 3, ecos 4, toma ácido fólico, hierro y vitaminas, inmunizaciones: rubeola si, tétanos 1 dosis a las 3 semanas de gestación, amenaza de aborto a las 5 semanas de gestación por desprendimiento de saco gestacional con tratamiento ambulatorio

1ra Gesta: hace 4 años parto por cesárea por desproporción céfalo pélvica, sin complicaciones.

1er Eco Trasvaginal reporta: embarazo de 5 .0 semanas + desprendimiento corial importante de 25.6 mm de longitud cercana al saco gestacional + desprendimiento del saco gestacional.

2do Eco Obstétrico: Utero grávido en antero flexión mide de largo 8.0 cm por 4.8 cm de ancho y por 5.8 cm de antero posterior, en el interior se observa un saco gestacional de bordes regulares de 17 mm corresponde a 6. 4 semanas. vesícula vitelina de 3 mm y no se observa aun polo embrionario, adecuada reacción desidual con pequeñas áreas anecoides por hematomas coriodesiduales conducto cervical cerrado.

3er Eco Obstétrico: Embarazo de 21.5 semanas más circular de cordón más pelviano más polihidramnios.

4to Eco Transvaginal: embarazo de 24,4 semanas de gestación acorde a fondo uterino con presencia de hernia diafragmática fetal.

HÁBITOS

- Alimentario: 5 veces al día (Dieta General con mayor porcentaje de vegetales y frutas)
- Miccional: 5 veces al día.
- Defecación: 1 vez al día.
- Fumador pasivo: No.
- Alcohol: No refiere
- Drogas: No refiere
- Medicación: Ácido fólico 5 mg una vez al día
 - Multivitaminas 1 capsula al día
- Transfusiones Sanguíneas: No refiere

ANTECEDENTES SOCIOECONÓMICOS

Buenas relaciones intrafamiliares, vive con su esposo e hijo en casa de cemento propia de dos pisos con todos los servicios básicos, de 3 dormitorios, no tiene mascotas, buenos ingresos económicos

MOTIVO DE CONSULTA

- Eco transvaginal que reporta aparentemente hernia diafragmática fetal.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente refiere que se realiza control de su embarazo en Unidad Médica Particular desde las 8 semanas de gestación hasta las 24,6 semanas por de gestación por FUM en la misma que facultativo procede a realizar su chequeo habitual y procede a escuchar ruidos cardiacos de feto mediante eco doppler el cual le refieren que se encuentra en parámetros normales, posterior a lo cual facultativo procede a realizar un eco transvaginal que reporta: embarazo de 24,4 semanas de gestación acorde a fondo uterino con presencia de hernia diafragmática fetal, por lo que es referida al Hospital IESS Ambato en el cual se valora a paciente con resultados de eco transvaginal y se decide su ingreso

Fuente de información: Propia de la paciente

REVISIÓN ACTUAL DE APARATOS Y SISTEMAS

APARATO GENITO-URINARIO

Disuria y tenesmo vesical

EXAMEN FÍSICO

Paciente consciente, estable, vigil, hidratada, afebril.

Abdomen: Gestante, Fondo Uterino acorde a edad gestacional, en posición transverso.

Monitoreo Fetal Electrónico: FCF 145, Movimientos Fetales presentes.

RIG: se evidencia escasa secreción vaginal amarillenta sin mal olor.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

LABORATORIO

Tabla No. 1: Biometría Hemática (ingreso)

| Biometría Hemática (Ingreso) | | |
|-----------------------------------|------|-----------------------|
| Recuento Leucocitario | 7.70 | x 10 ³ /ul |
| Recuento de glóbulos rojos | 5.36 | x 10 ⁶ /ul |
| Hemoglobina | 12.3 | g/dl |
| Hematocrito | 47.8 | % |
| Volumen corp. Medio | 89 | fL |
| Hemoglobina Corpus Media | 29.9 | Pg |
| Concen HB Corp. Media | 33.5 | g/dl |
| Recuento Plaquetas | 241 | x 10 ³ |
| Neutrófilos % | 58.6 | % |
| Linfocitos % | 34.7 | % |
| Monocitos % | 5.0 | % |
| Eosinófilos % | 1.2 | % |
| Basófilos % | 0.1 | % |

Tabla No. 2: Química Sanguínea (ingreso)

| Química Sanguínea (Ingreso) | | |
|-----------------------------|-------|-------|
| Glucosa | 102 | mg/dl |
| Sodio (Na) | 135.8 | mEq/L |
| Potasio (K) | 3.39 | mEq/L |
| Urea en suero | 20.5 | mg/dl |
| Creatinina | 0.7 | mg/dl |

Tabla No. 3: Examen Elemental de Orina (ingreso)

| Examen Elemental de Orina | | |
|----------------------------|----------|---|
| Color | Amarillo | |
| Densidad | 1.015 | 1010 - 1030 |
| PH | 5.2 | 4.8 – 8 |
| Glucosa en orina | Negativo | Negativo (< 30 mg/ dL) |
| Cetonas | Negativo | 50.5 ± 30.7 mg |
| Bilirrubinas | Negativo | Negativo (< 0,2 mg/dL). |
| Leucocitos en orina | 100 | Negativo (<10 leu/ mL) |
| Nitritos | Negativo | Negativo |
| Hemoglobina | Negativo | Negativo |
| Proteínas | Negativo | Negativo (< 10 mg/ dL) |
| Urobilinógeno | Normal | Normal (<1 mg/dL) |
| Piocitos | 74.1 | Negativos |
| Hematíes | 16.5 | < 5.0 por campo |
| Bacterias | 3803.2 | 0-100 UL escasas 101-1000 UL + 1001-10000 UL ++ 10001-50000 UL +++ 50001-100000 UL ++++ mas de 100000 UL +++++ |
| Células epiteliales | 13 | |

IMÁGENES

Ecografía transvaginal: embarazo de 24,4 semanas acorde a FU, peso 681 gr, percentil 50, hernia diafragmática fetal, ILA normal e hipoplasia pulmonar, como se muestra en la figura No.1.



Figura No. 1: Ecografía transvaginal HDC

RMN de abdomen completo y pelvis: feto único en posición cefálica con el dorso a la izquierda, la celda fúndica anterior con grosor normal de 3.5cm, se visualiza solución de continuidad diafragmática del hemitórax izquierdo con protrusión de continuidad peritoneal por el borde posterolateral, en relación con hernia diafragmática congénita, como lo indica la figura No.2:

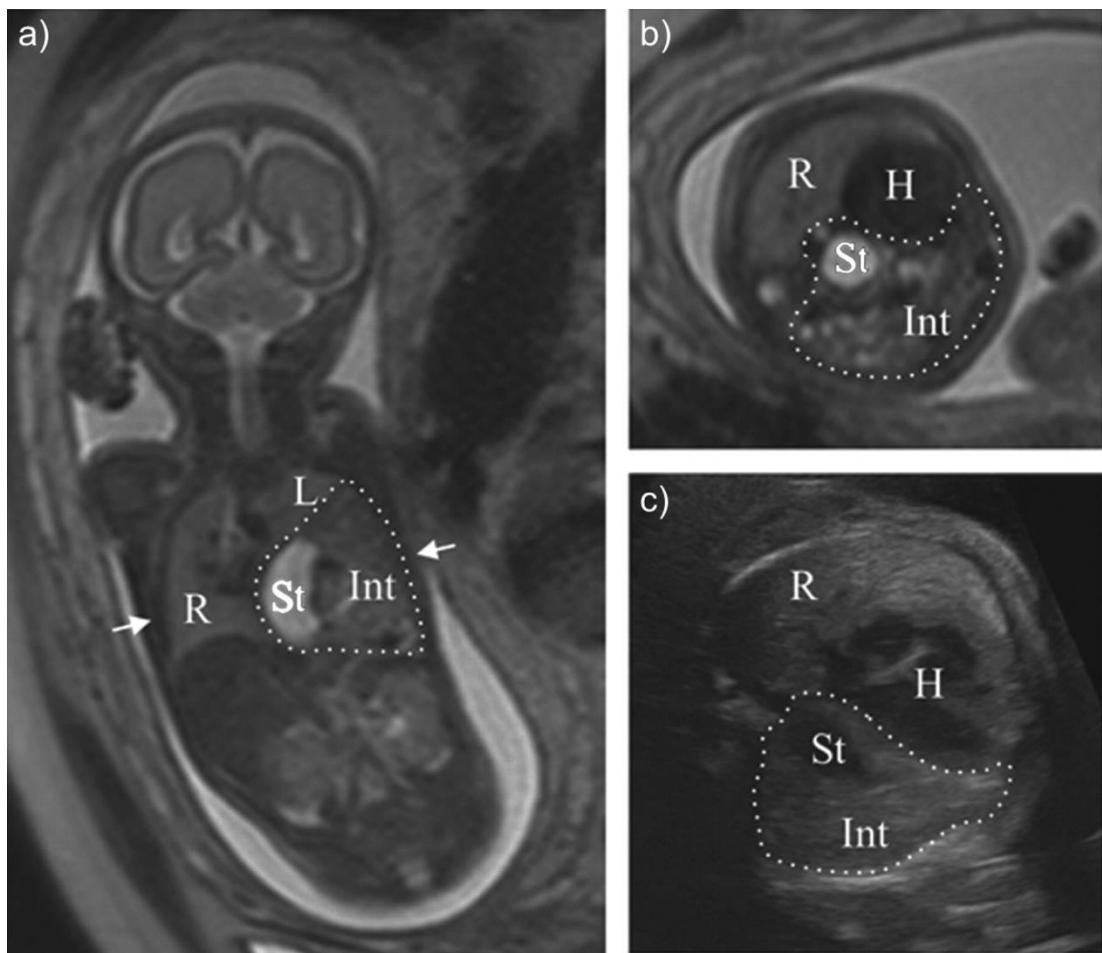


Figura No. 2: RMN de HDC prenatal

- **Figura a:** Corte coronal fetal completo intrauterino
- **Figura b:** Corte torácico axial intrauterino
- **Figura c:** Corte toraco-abdominal axial intrauterino

- **R:** Pulmón Derecho
- **L:** Pulmón Izquierdo
- **St:** Estómago
- **Int:** Intestinos
- **H:** Corazón

IV. DESARROLLO

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 30 años de edad, nacido en Ambato y residente en Mocha, funcionaria pública con título de cuarto nivel, católica, casada, Grupo Sanguíneo O +, con Antecedentes Patológicos Personales de Gastritis Crónica diagnosticada hace 8 años y en tratamiento con omeprazol 20 mg una vez al día, Antecedentes Patológicos Familiares: abuela materna y paterna Hipertensión Arterial, madre histerectomizada por miomatosis uterina, Antecedentes Gineco-Obstetricos: Inicio de la vida sexual a los 20 años, Compañeros Sexuales 2, menarquía a los 14 años, Ciclos Menstruales regulares cada 28 días por 5 días, hasta 4 toallas diarias, dismenorrea no, Método Anticonceptivo ninguno, Enfermedades de transmisión sexual ninguna, Gestas 2, Partos 0, Cesáreas 1, Abortos 0, Hijos Vivos 1, Hijos Muertos 0, fecha de ultima menstruación 20/12/2014, controles 3, ecos 2, vacunas competas, Ácido Fólico si, vitaminas si, paptest hace 6 meses normal, amenaza de aborto a las 5 semanas de gestación por desprendimiento de saco gestacional, ingresa asintomática cursando un embarazo de 24,6 semanas referida de Unidad Médica Particular donde supervisan su embarazo desde las 5 semanas de gestación hasta las 24,6 semanas de gestación acude con ecografía transvaginal que reporta: embarazo de 24,4 semanas acorde a Fondo Uterino, peso 681 gr, percentil 50, hernia diafragmática fetal, Índice de líquido amniótico normal e hipoplasia pulmonar, al Examen Físico: Tensión Arterial: 110/70 Frecuencia Cardíaca: 86 latidos por minuto, Saturación de oxígeno 92 % Temperatura: 37,3 °, paciente consciente, afebril ,hidratada, glasgow 15/15, Cardio-pulmonar normal, Abdomen: gestante altura de fondo uterino acorde a edad gestacional, transverso al monitoreo fetal electrónico Frecuencia cardiaca fetal 145, Movimientos fetales presentes, región inguino-genital: se evidencia escasa secreción vaginal amarillenta sin mal olor, Extremidades simétricas no edema, se informa a paciente de estado del feto y valoración de su viabilidad y la posibilidad de terminar su embarazo por lo que se recomienda realizar una Resonancia magnética nuclear de Abdomen Completo y Pelvis que reportan: Feto único en posicióncefálica

con el dorso a la izquierda , se visualiza solución de continuidad diafragmática en hemitórax izquierdo en relación con hernia diafragmática congénita , Biometría Hemática: leucocitos: 7.70, hemoglobina: 12.3, neutrófilos: 58.6, linfocitos: 34.7, Uroanálisis: leucocitos en orina negativo, piocitos: 0.49 hematíes: 0.4 bacterias: 9.31, se realiza Interconsulta a psicología quienes explican a paciente la posibilidad de terminar el embarazo y recomiendan seguimiento psicológico durante toda la gesta, además se decide la transferencia de paciente a hospital de mayor nivel.

Se valora a la paciente en unidad de salud de mayor nivel Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) por aparente hernia diafragmática fetal, al momento asintomático, se realiza nuevamente RMN abdomino-pélvica que reporta feto único en posición cefálica con el dorso a la izquierda, la celda fúndica anterior con grosor normal de 3.5cm. se visualiza solución de continuidad diafragmática del hemitórax izquierdo con protrusión de continuidad peritoneal por el borde posterolateral en relación con hernia de Bochdalek (datos obtenidos de reporte del examen), se decide realizar 2 dosis de maduración pulmonar, seguimiento de embarazo de alta riesgo e ingreso posterior para realización de parto por cesárea.

Se realiza chequeos periódicos a paciente hasta las 37,5 semanas de gestación por FUM en Hospital de mayor nivel (HCAM) donde se interconsulta y se da a conocimiento del caso a Neonatología y Cirugía Neonatológica para trabajar conjuntamente y se decide el ingreso de la paciente cursando 37,5 semanas de gestación por FUM por parte de ginecología y neonatología para terminación del embarazo por cesárea y resolución quirúrgica de hernia diafragmática fetal, paciente ingresa asintomática, al momento no presenta actividad uterina, leve labilidad emocional sin otras novedades.

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Con consentimiento informado firmado entendiendo riesgos y complicaciones, bajo monitorización continua básica no invasiva: tensión arterial, frecuencia cardiaca, electrocardiograma, saturación oxígeno, dentro de parámetros normales se inicia anestesia raquídea para cesárea.

Se realiza punción raquídea al primer intento y bajo normas de asepsia y antisepsia, divulsión de pared por planos hasta cavidad mediante histerotomía corporal se halla líquido amniótico abundante, claro con grumos, placenta única posterior completa, RN vivo masculino apgar 08-08, extracción de placenta completa, histerorrafia en 3 planos y cierre de herida por planos hasta piel.|

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO DE RECIÉN NACIDO (RN)

Con consentimiento informado de padres y bajo anestesia general y monitorización continuo constantes vitales se procede a intubar a RN instantáneamente al nacimiento, se realiza acto quirúrgico a las 2 horas del nacimiento después de estabilizarlo, mediante toracotomía se halla pulmón izquierdo hipoplásico, corazón horizontalizado, parte de estómago e intestinos en hemitórax izquierdo, se reposiciona órganos en cavidad torácica y abdominal y se repara hernia diafragmática, acto quirúrgico sin complicaciones, se decide su ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatológicos (UCIN) para supervisar evolución de recién nacido.

RN hospitalizado en UCIN por necesidad de ventilación asistida por CPAP, nutrición con leche materna por sonda nasogástrica sin presencia de regurgitación además realiza desaturaciones de hasta 80% a aire ambiente, se realiza plan canguro a los 6 días de hospitalización con éxito y se recomienda alimentación por seno materno, a

los 16 días de hospitalización se consigue destete definitivo de oxígeno y se decide su alta con controles mensuales con médico especialista.

En la actualidad paciente en buenas condiciones con buena tolerancia oral, murmullo vesicular conservado en ambos campos pulmonares sat 95%, ruidos cardiacos presentes, se realiza radiografía de tórax para control de pulmón hipoplásico en la cual se evidencia: no se evidencian órganos abdominales en cavidad torácica, corazón en posición anatómica normal, pulmón izquierdo funcional con leve disminución de calibre, pulmón derecho normal.

DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

No existen factores de riesgo concretos ya que la etología de HDC de Bochdalek puede ser de presentación esporádica o familiar, la familiar no es usual, se ha sugerido que el defecto es heredado en forma autosómica recesiva, actualmente se habla de un modelo multifactorial de herencia, la etiología de los casos esporádicos que son la mayoría todavía se desconoce.

ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD

Paciente que controla la evolución de su embarazo en facultativo particular el cual diagnostica ecográficamente HDC remite a Hospital IEES Ambato donde se decide su ingreso por embarazo de alto riesgo y valoración de viabilidad fetal, en el cual se realizan todos los exámenes complementarios necesarios y oportunamente para tratar dicha patología, una vez valorada la viabilidad fetal se decide su transferencia a unidad de especialidad para resolución del mismo, una vez allí se controla evolución de embarazo pendiente de todos los signos de alarma y se continua realizando exámenes

de laboratorio e imágenes para ver el progreso y evolución de la enfermedad se procede a maduración pulmonar y de comunica a neonatología y psicología para determinar resolución quirúrgica.

IDENTIFICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS

Siendo esta una enfermedad congénita se realizó un estudio detallado heredofamiliar en el cual no hubo evidencia de malformaciones congénitas que hace que lo atribuya a una patología en este caso de causa desconocida, a pesar que existieron en el embarazo algunos factores de riesgo, los cuales pueden como no ser la causa, pero no existen estudios científicos que confirmen dicha teoría.

La ecografía transvaginal se considera de primera elección para diagnosticar dicha enfermedad, la cual fue de mucha ayuda ya que en el caso de la paciente se la realiza a tiempo y se pudo hacer el seguimiento y prevención adecuados para un pronóstico favorable.

Al no contar en nuestro medio con los profesionales adecuados se remitió a un hospital de mayo nivel en el cual se confirmó el diagnóstico mediante una RMN que es el Gold Estándar para diagnosticar y clasificar el tipo de hernia congénita.

El tratamiento que se realizó es una opción terapéutica que se maneja todavía en nuestro medio para el bienestar materno, no así para el fetal ya que existen diferentes técnicas intrauterinas con mayor pronóstico, aunque su baja incidencia hace que todavía se estén realizando estudios de la mencionada teoría.

CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA

| OPORTUNIDADES DE MEJORA | ACCIONES DE MEJORA |
|--|---|
| Determinar de manera oportuna factores de riesgo con una buena historia clínica para prevención de complicaciones. | Realizar ecografías de control periódicamente que nos ayudan a prevenir las complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente. |
| Realizarse controles periódicos y ecografías durante el embarazo para realizar un diagnóstico y tratamiento tempranos. | Vigilar la evolución materna y fetal con el fin de observar la viabilidad de las mismas sin escatimar recursos de salud. |
| Establecer el diagnóstico preciso de diabetes tipo MODY (subtipos) mediante exámenes específicos. | Realizar los exámenes complementarios adecuados o realizar convenios para la ejecución de los mismos. |
| Investigar últimas evidencias que nos ayuden a ejecutar el tratamiento adecuado y capacitar a nuestros profesionales para realizar los mismos. | Mantener un protocolo diagnóstico y terapéutico para estos casos, mediante el cual se remita a pacientes oportunamente |
| Referir de manera oportuna a Unidades de Salud de mayor nivel para evitar complicaciones y muertes neonatales o fetales. | Buscar profesionales aptos y adecuados para realización de procedimientos terapéuticos con mayor pronóstico y mortalidad. |

PROPUESTA DE TRATAMIENTO ALTERNATIVO

La cirugía mínimamente invasiva en la reparación de la hernia diafragmática congénita ha ido recientemente ganando popularidad y es la primera opción en la mayoría de los casos. Pérdida de espacio en un abdomen poco desarrollado puede causar serios

problemas como la reducción visceral difícil y necesidad de conversión o complicaciones postoperatorias tales como el síndrome compartimental abdominal. Finalmente, la reparación de la hernia diafragmática congénita por vía laparoscópica intrauterina y el defecto diafragmático reconstruido por parche protésico se completó con éxito sin presentar ninguna complicación. La fasciotomía transverso abdominal laparoscópica se sugiere como el primer paso en reparación de hernia diafragmática congénita en un abdomen sin desarrollar.¹⁷⁻¹⁸

En los recién nacidos el tratamiento incluye intubación traqueal inmediata y colocación de una sonda gástrica para la descompresión; es importante conservar las presiones en la vía aérea y mantener una sospecha alta de neumotórax durante cualquier episodio de hipotensión súbita. Algunos autores recomiendan colocación de tubo de tórax profiláctico para proteger contra esta posibilidad.¹⁵⁻¹⁷

La cirugía en los neonatos se debe realizar, una vez sean reanimados y estabilizada su función respiratoria. La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) ha producido resultados alentadores pero requiere corregir previamente las alteraciones de la coagulación; otros métodos terapéuticos como la terapia con surfactante, la inhalación de óxido nítrico y la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (HFOV), están siendo empleados, pero los costos de manejo se incrementan dramáticamente y requieren mejor evaluación de sus resultados porque a pesar de todos los esfuerzos la alta mortalidad permanece inaceptable.¹⁷

V. CONCLUSIONES

La hernia diafragmática congénita de Bochdalek es considerada una de las patologías congénitas con menor incidencia en el mundo por lo cual no se han realizado estudios muy amplios y no es de las enfermedades más conocidas en nuestro medio, en el Hospital IECC Ambato en los últimos 2 años se han encontrado 2 casos de HCD, nos da un promedio de 1 caso por cada 2000 nacidos vivos, esto hace que el tratamiento todavía sea un reto en nuestro país, y no se maneja de la mejor forma posible las alternativas de tratamiento, que son la cirugía mínimamente invasiva, que hace que el paciente tenga un mejor pronóstico pos natal.

El diagnóstico precoz de HCD ayuda a realizar un seguimiento adecuado del paciente y a verificar la viabilidad del mismo, realizando de manera adecuada un buen control y referir a tiempo a unidades de convenio en las cuales se pueda realizar un seguimiento continuo del caso.

En su mayoría estos casos se atribuyen a enfermedades congénitas heredofamiliares, sin embargo, cuando no las hay todavía no existe evidencia científica que nos dé con certeza una causa de HCD, hasta la actualidad el Gold Estándar para diagnóstico es RMN que se realiza en nuestro medio, sin que existan problemas en su realización ni compromiso materno-fetal.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLIOGRAFÍA

1. Asim Kurjak, Frank A Chervenak, Ecografía en Obstetricia y Ginecología, Vol 2, 2da ed, Argentina, Panamericana 2008
2. Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher, Neonatología fisiopatología y manejo del recién nacido, Vol 3, 5ta ed, Argentina: Panamericana 2008
3. J. González-Merlo, Obstetricia, Vol 1, 5ta ed, España: Elsevier, 2006
4. Keith L. Moore,T. V. N. Persaud,Mark G. Torchia, Ph.D, Embriología Clínica, Vol 3, 8va ed, España: Elsevier, 2008
5. Mhairi G. MacDonald, Jayashree, Atlas de Procedimientos en Neonatología, Vol 5, 3ra ed, Argentina: Panamericana 2007
6. Peter W. Callen, MD, Ecografía en Obstetricia y Ginecología, Vol 3, 5ta ed, España: Elsevier, 2009
7. Ricardo Leopoldo Schwarcz, Ginecología y Obstetricia, Vol 3, 5ta ed, España El Ateneo, 2005
8. William D. Larsen,William J. Larsen, Embriología humana, Vol 2, 3ra ed. España: Elsevier, 2002

LINKOGRAFÍA

9. Bagolan P, Casaccia G, Crescenzi F. Impact of current treatment protocol of outcome of high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004;39:313-8. <http://cidbimena.desastres.hn/RMH/pdf/1958/pdf/Vol26-3-1958-3.pdf>
10. DiFiore JW, Alexander F. Congenital bronchobiliary fistula in association with right-sided congenital diaphragm
11. Fisher J, Jefferson R, Arkovitz M, Stolar C. Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery* (2008) 43, 373–379.
12. Grivell RM, Andersen C, Dodd JM. Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes (Review). 2015. Issue 11. Art. No.: CD008925
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008925.pub2/epdf/abstract>
13. Hedrick HL, Crombleholme TM, Flake AW. Right congenital diaphragmatic hernia: prenatal assessment and outcome. *J Pediatr Surg* 2004;39:319-23. <http://secipe.org/coldata/upload/revista/Editorial.peiro.2004-17.pdf>
14. Kunisaki SM, Barnewolt CE, Estroff JA, Myers LB, et al. Ex utero intrapartum treatment with extracorporeal membrane oxygenation for severe congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2007;42:98-104; discussion 104-106.
15. Midrio P, Gobbia D, Baldob V, Gamba P. Right congenital diaphragmatic hernia: an 18-year experience. *Journal of Pediatric Surgery* (2007) 42, 517–52
16. Rogelio Cruz-Martínez, Cruz-Martínez R, Méndez A, Pineda-Alemán H, Rebolledo-Fernández C. Técnica EXIT (Ex Utero Intrapartum Treatment): indicaciones, limitaciones, riesgos y evolución a la técnica de intubación

traqueal fetal endoscópica (FETI). Ginecología Obstetricia Mex 2015;83:58-65. <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2015/gom151h.pdf>

17. Skari H, Bjornland K, Haugen G. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. J Pediatr Surg 2000;35: 1187-97. <http://www.ciruped.org/articulos/vol1n22011/RCVOL1N22011-3.pdf>

CITAS BIBLIOGRÁFICAS-BASES DE DATOS UTA

- PUBMED 1. Management of congenital diaphragmatic hernia with transposition of the great arteries. Nagata H, Yamamura K, 2016 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27073102>
- PUBMED 2. Region of interest-based versus whole-lung segmentation-based approach for MR lung perfusion quantification in 2-year-old children after congenital diaphragmatic hernia repair. Weis M, Sommer V, 2016 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048538>
- PUBMED 3. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27077664>
- PUBMED 4. Two-stage endoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia. Hiradfar M1, Shojaeian R2, Gharavi Fard M3, 2016 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27073102>
- PUBMED 5. Zhu S, He Q, Zhang R, Wang Y, Zhong W, Xia H, Yu J.J Pediatr Surg. 2016.02.083. PMID: 27041227. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27041227>

VII. ANEXOS



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes (Review)

Grivell RM, Andersen C, Dodd JM

Grivell RM, Andersen C, Dodd JM.

Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD008925.

DOI: 10.1002/14651858.CD008925.pub2.

www.cochranelibrary.com

[Intervention Review]

Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes

Rosalie M Grivell¹, Chad Andersen², Jodie M Dodd³

¹Discipline of Obstetrics and Gynaecology, Robinson Research Institute, The University of Adelaide, Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia. ²Department of Neonatal Medicine, Women's and Children's Hospital, North Adelaide, Australia. ³School of Paediatrics and Reproductive Health, Discipline of Obstetrics and Gynaecology, The University of Adelaide, Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia

Contact address: Rosalie M Grivell, Discipline of Obstetrics and Gynaecology, Robinson Research Institute, The University of Adelaide, Women's and Children's Hospital, 72 King William Road, Adelaide, South Australia, SA 5006, Australia. rosalie.grivell@adelaide.edu.au. rmgrivell@hotmail.com.

Editorial group: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group.

Publication status and date: New, published in Issue 11, 2015.

Review content assessed as up-to-date: 31 August 2015.

Citation: Grivell RM, Andersen C, Dodd JM. Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD008925. DOI: 10.1002/14651858.CD008925.pub2.

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

Background

Congenital diaphragmatic hernia (CDH), is an uncommon but severe condition in which there is a developmental defect in the fetal diaphragm, resulting in liver and bowel migrating to the chest cavity and impairing lung development and function for the neonate. This condition can be diagnosed during pregnancy and as such, is potentially amenable to in-utero prenatal intervention. Neonatal surgical repair is possible, but even with early surgical repair and improving neonatal management, neonatal morbidity and mortality is high. Prenatal interventions described to date have included maternal antenatal corticosteroid administration and fetal tracheal occlusion, with both methods aiming to improve lung growth and maturity. However surgical procedures have potential maternal complications, as the uterus and amniotic sac are breached in order to gain access to the fetus.

Objectives

To compare the effects of prenatal versus postnatal interventions for CDH on perinatal mortality and morbidity, longer-term infant outcomes and maternal morbidity, and to compare the effects of different prenatal interventions with each other.

Search methods

We searched the Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (31 August 2015) and reference lists of retrieved studies.

Selection criteria

All published (including those published in abstract form), unpublished, and ongoing randomised controlled trials comparing prenatal and postnatal interventions for fetuses with CDH. Quasi-RCTs were eligible for inclusion but none were identified. Trials using a cross-over design are not eligible for inclusion.

Data collection and analysis

Two review authors evaluated trials for inclusion and methodological quality without consideration of their results according to the stated eligibility criteria and extracted data independently. Data were checked for accuracy.

Main results

We identified 11 studies for potential inclusion. Of those, we included three studies involving 97 women. Two additional studies are ongoing.

Two trials examined in-utero fetal tracheal occlusion with standard (postnatal) care in fetuses with severe diaphragmatic hernia. Whilst the trials utilised fetal interventions that were similar, there were important differences in how access was gained to the fetus and in the timing and mode of delivery. Therefore, we did not combine these trials in meta-analysis and the results are examined in separate comparisons. One trial examined the effect of antenatal corticosteroids versus placebo. Overall, the methodological quality of the trials was variable and no data were available for a number of this review's secondary outcomes.

In-utero fetal occlusion by maternal laparotomy versus standard postnatal management (one trial, 24 women)

For the primary infant outcome (**perinatal mortality**), there were no data suitable for inclusion in the analysis. There was no difference between groups in terms of **long-term infant survival** (risk ratio (RR) 1.06, 95% confidence interval (CI) 0.66 to 1.69).

In-utero fetal occlusion by minimally invasive fetoscopy versus standard postnatal management (one trial, 41 women)

The primary infant outcome (**perinatal mortality**) was not reported. Minimally invasive fetoscopy was associated with a small reduction in the mean **gestational age at birth** (mean difference (MD) -1.80 weeks, 95% CI -3.13 to -0.47), but there was no clear difference in the risk of **preterm birth before 37 weeks** (RR 1.75, 95% CI 0.78 to 3.92). **Long-term infant survival** (three to six months) (RR 10.50, 95% CI 1.48 to 74.71) was increased with the intervention when compared with standard management, and there was a corresponding reduction in **pulmonary hypertension** (RR 0.58, 95% CI 0.36 to 0.93) associated with the intervention. There was no difference between groups in terms of **preterm ruptured membranes (< 37 weeks)** (RR 1.47, 95% CI 0.56 to 3.88) or **maternal infectious morbidity** (RR 3.14, 95% CI 0.14 to 72.92), and there were no **maternal blood transfusions**.

Antenatal corticosteroids versus placebo (one trial, 32 women)

We also included one trial (involving 32 women) examining the effect of antenatal corticosteroids versus placebo. There was no clear difference in the incidence of **perinatal mortality** (our primary infant outcome) between the group of women who received antenatal corticosteroids and the placebo control (RR 1.24, 95% CI 0.50 to 3.08). Data (mean only) were reported for two of our secondary outcomes (mechanical ventilation and days of hospital admission) but standard deviations (SDs) were not provided. For the purposes of this review and to permit further analysis we have estimated the SDs based on the reported P values reported in the trial report, although our estimation does assume that the SD is the same in both the intervention and control groups. There were no differences between the antenatal corticosteroid group and the placebo control in terms of **days of mechanical ventilation** (MD 18.00 days, 95% CI -14.77 to 50.77) or **days of hospital admission** (MD 17.00 days, 95% CI -13.93 to 47.93) .

Authors' conclusions

There is currently insufficient evidence to recommend in-utero intervention for fetuses with CDH as a part of routine clinical practice. We identified three small studies, with only one study adequately reporting on the primary outcome of this review - perinatal mortality, and there were few data pertaining to many of this review's secondary outcomes.

With regard to the administration of antenatal corticosteroids, there remains a gap in current research, and a large multicentre trial with adequate statistical power should be undertaken to answer this unresolved question. More studies are needed to further examine the effect of in-utero fetal tracheal occlusion on important neonatal outcomes and long-term infant survival and health. Long-term follow-up is of particular importance, and should include morbidity and mortality measures. Further studies should examine the benefits of an in-utero intervention on subgroups with moderate and severe congenital diaphragmatic hernia. Indeed, there are three ongoing studies, being conducted by European, North and South American fetal medicine centres, which will contribute to this gap. Ongoing research and any implementation into clinical practice should include standardisation of the procedure, inclusion criteria and long-term childhood follow-up.

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Prenatal treatments for babies with congenital diaphragmatic hernia

A congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a hole in the diaphragm, the muscle that helps with breathing and separates the chest and abdomen. This defect can allow the liver and bowel to move to the chest cavity and interfere with lung development, affecting lung and

heart function in newborn babies. At birth, respiratory insufficiency and pulmonary hypertension contribute to poor outcomes. About one in every 3000 babies may be affected and the problem can be diagnosed during a routine mid-pregnancy ultrasound at around 20 weeks. For babies born with a CDH, surgery in early life is necessary, but even with new surgical techniques there can be a poor outlook and many long-term medical problems. Treatments are now possible in pregnancy. Interventions described to date include maternal antenatal corticosteroid administration and prenatal tracheal occlusion to improve lung growth and maturity by obstruction of the fetal trachea. This increases airway pressure by preventing secreted lung fluid from leaving the lungs resulting in growth and expansion of the lungs. There are potential side effects and complications for the mother with this procedure as the uterus and amniotic sac are entered in order to gain access to the unborn baby.

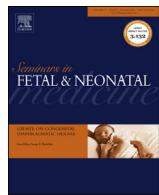
This review aimed to compare the new treatments used in pregnancy with standard current care, which is surgery to reduce the herniated abdominal contents and close the diaphragmatic defect in the first few days of life following stabilisation of the newborn in a neonatal intensive care unit.

We included three randomised controlled studies (involving 97 women). The quality of the studies was variable and a number of this review's important outcomes were not reported in the trials.

Two studies compared in-utero fetal tracheal occlusion with standard postnatal repair, but differences between the two studies meant that we were unable to combine the data in our analyses. Neither study reported on perinatal deaths. In single studies, in-utero fetal occlusion was associated with a slightly lower gestational age at birth but no clear difference in the risk of preterm birth before 37 weeks; the occurrence of pulmonary hypertension was reduced. There was no difference between groups in terms of preterm rupture of membranes < 37 weeks or maternal infectious morbidity and there were no maternal blood transfusions. Long-term infant survival was improved with in-utero tracheal occlusion in one study, but not in the other.

In the third study, antenatal corticosteroids were compared with placebo and there was no difference in the number of perinatal deaths. Nor was there any difference in terms of the number of days that babies were given mechanical ventilation or the number of days babies spent in hospital.

We conclude that the current evidence is too limited by small numbers of pregnancies and the variable methodological quality of the trials to recommend intervention (treatment) in pregnancy for women and their unborn babies with CDH. Further high-quality trials are needed in this area. With regard to the administration of antenatal corticosteroids, there remains a gap in current research, and a large, high-quality trial should be undertaken to answer this unresolved question. More studies are needed to further examine the effect of in-utero fetal tracheal occlusion on important neonatal outcomes and long-term infant survival and health. Long-term follow-up is of particular importance, and should include morbidity and mortality measures. Further studies should examine the benefits of an in-utero intervention in relation to the severity of the congenital diaphragmatic hernia (i.e. moderate and severe). Indeed, there are three ongoing studies, being conducted by European, North and South American fetal medicine centres, which will contribute to this gap. Ongoing research and any implementation into clinical practice should include standardisation of the procedure, inclusion criteria and long-term childhood follow-up.



Review

Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial



Jan Deprest ^{a, b, *}, Paul Brady ^c, Kypros Nicolaides ^{b, d}, Alexandra Benachi ^{b, e},
Christoph Berg ^{b, f}, Joris Vermeesch ^c, Glenn Gardener ^g, Eduard Gratacos ^{b, h}

^a Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospitals Leuven, and Academic Department of Development and Regeneration, Organ System Cluster, Leuven, Belgium

^b TOTAL Consortium (Tracheal Occlusion To Accelerate Lung Growth Trial)

^c Department of Human Genetics, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

^d Harris Birthright Centre, King's College Hospital, London, UK

^e Department of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine, Hôpital Antoine Beclère, University Paris Sud, Clamart, France

^f Division of Fetal Surgery, Department of Obstetrics and Prenatal Medicine, University of Bonn, and Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cologne, Germany

^g Mater Health Services, Mater Research UQ, Brisbane, Australia

^h BCNatal – Barcelona Center for Maternal–Fetal and Neonatal Medicine (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu), IDIBAPS, University of Barcelona, and Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBER-ER), Barcelona, Spain

S U M M A R Y

Keywords:

Congenital diaphragmatic hernia
Pulmonary hypoplasia
Fetal surgery
Tracheal occlusion
Chromosomal microarrays
Exome sequencing

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) may be isolated or associated with other structural anomalies, the latter with poor prognosis. The defect allows viscera to herniate through the defect into the chest, competing for space with the developing lungs. At birth, pulmonary hypoplasia leads to respiratory insufficiency and persistent pulmonary hypertension that is lethal in up to 30% of patients. When isolated, survival chances can be predicted by antenatal measurement of lung size and liver herniation. Chromosomal microarrays and exome sequencing contribute to understanding genetic factors underlying isolated CDH. Prenatal intervention aims at stimulating lung development, clinically achieved by percutaneous fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) under local anesthesia. The Tracheal Occlusion To Accelerate Lung growth trial (www.totaltrial.eu) is an international randomized trial investigating the role of fetal therapy for severe and moderate pulmonary hypoplasia. Despite an apparent increase in survival following FETO, the search for lesser invasive and more potent prenatal interventions must continue.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The prevalence of congenital diaphragmatic hernia (CDH) ranges between one and four per 10,000 births, which makes this condition officially a rare disease. Based on 2008 birth rates in the EU-27, this would mean between 542 and 2168 children in EU-27 [1]. CDH is the denominator for posterior lateral (Bochdalek 95%) and anterior (Morgagni defects). Eighty-six percent of Bochdalek defects are left-sided, 13% right-sided, and up to 2% bilateral. CDH is further classified as either isolated, syndromic or associated with

other anomalies. In its isolated form, CDH leads to two neonatal problems: (1) the anatomical yet surgically correctable diaphragmatic defect; and (2) the coinciding pulmonary hypoplasia. The latter is the result of disturbed lung development, which starts in the embryonic period. As pregnancy continues, viscera herniate into the chest, and compete for space with the developing lungs. CDH lungs have fewer airway branches, smaller cross-sectional area of pulmonary vessels, structural vascular remodelling, and vasoconstriction with altered vasoreactivity [2]. The degree of lung development is individually quite variable; whether this is related to the size of the defect, or primarily determined by an initial underlying problem or a combination of both, remains uncertain. The in-utero death rate is around 2%, usually without demonstrable direct cause. At birth, the immediate problems are respiratory insufficiency and persistent pulmonary hypertension (PHT). Once the newborn is stabilized, the defect is corrected, which may for

* Corresponding author. Address: Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospitals Leuven, and Academic Department of Development and Regeneration, Organ System Cluster, 3000 Leuven, Belgium. Tel.: +32 16 344215; fax: +32 16 344205.

E-mail address: Jan.Deprest@uzleuven.be (J. Deprest).

large defects require the use of a patch (reviewed in [3]). When the condition is not isolated, the prognosis is usually poor, as the above problems are combined with those caused by the other associated anomalies. In isolated cases, the condition is lethal in up to 30%, despite prenatal referral to a high volume center offering standardized neonatal care [4–6]. Survivors may suffer from additional morbidities, mainly chronic lung disease and/or persistent PHT, gastroesophageal reflux and feeding problems, and thoracic deformations [7]. Most babies eventually lead a life very close to normal provided they are managed in a multidisciplinary follow-up program [8,9].

In the western world, >60% of cases are diagnosed at the latest by the second trimester screening ultrasound. As for any suspected congenital birth defect, its diagnosis should prompt referral to a tertiary center for confirmation of, or differential diagnosis, further documentation of severity and exclusion of associated problems (Box 1). This will be followed by multidisciplinary counseling of parents by specialists with experience in managing the condition. Additional diagnostic steps include genetic testing, and where applicable advanced imaging, which today will include magnetic resonance. The overall goal is to define the individual prognosis, so that parents, based on factual information regarding their fetus, can choose further management, which includes expectant management with prenatal referral to a high volume center for carefully timed delivery, termination of pregnancy, or fetal intervention for selected patients.

2. The genetics of (isolated) CDH

2.1. Microarray analysis

In recent years, genetic testing for prenatal diagnosis has moved beyond conventional karyotyping. The Leuven Centre for Human Genetics moved early to introduce chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis in the presence of ultrasound anomalies [12], which by now is the first-tier diagnostic test for routine prenatal diagnosis in Belgium [13]. We demonstrated the added value

Box 1

Non-limitative list of frequent anomalies often associated with CDH [10,11].

Identified genetic defects and syndromes

Trisomy 13, 18, 21, XO, partial trisomy 5, 20, tetraploidy 21, tetrasomy 12p

Syndromes: Fryns, Fraser, Stickler, Pierre Robin, Goldenhar, Beckwith Wiedemann, Apert, Klippel–Fiel, Rubenstein Taybi, Brachman de Lange, Coffin–Siris, Pentalogy of Cantrell

VACTERL or CHARGE association

Structural defects (in descending order of occurrence according to Dott et al. [11]): cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, musculoskeletal, respiratory, central nervous system, craniofacial

VACTERL, Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheoesophageal fistula and/or Esophageal atresia, Renal and Radial anomalies, and Limb defects; CHARGE, Coloboma of the eye, Heart defects, Atresia of the choanae, Retardation of growth and/or development, Genital and/or urinary abnormalities, and Ear abnormalities and deafness.

of chromosomal microarrays for the investigation of apparently isolated CDH, both retrospectively using a custom-design targeted platform [14], as well as prospectively using a high-resolution genome-wide platform [15]. Our retrospective analysis revealed a novel duplication of Xq13.1 containing the *EFNB1* gene in a male with isolated CDH, later described in another case [16]. Our prospective analysis revealed a 9% yield of pathogenic copy number variants (CNVs) and a further 4% of cases with rare inherited CNVs. This allowed us to refine the minimal deleted region at 15q26 to a region containing only two genes, one of which is the *NR2F2* gene. We also identified additional cases of 15q25.2 deletions, a 16p11.2 deletion and a novel duplication of 4p15.2–p14. Using a gene prioritization and network analysis approach we proposed candidate CDH genes within the loci identified including *BNC1*, *BTBD1*, *TBX6*, *RBPJ* and *TGFB3*.

An enrichment analysis was undertaken on a curated network of known CDH genes and interacting genes within CNVs identified. This analysis revealed significant enrichment for biological networks and genes known to be involved in respiratory, cardiovascular, skeletal and muscular system development and function, which is concordant with observations in humans and animal models [17]. Significant enrichment for genes involved in canonical biochemical pathways included regulation of the epithelial–mesenchymal transition (EMT) pathway, fibroblast growth factor (FGF) signaling; axonal guidance signaling, human embryonic stem cell pluripotency, Wnt/β-catenin signaling and retinoic acid receptor (RAR) activation. These findings support candidate pathways as being involved in CDH (such as the retinoic acid pathway), but also pathways and genes involved with the EMT pathway, FGF signaling and Wnt/β-catenin signaling as potential candidates for involvement in human CDH.

Importantly, our findings reveal that many of those CNVs are submicroscopic and would therefore not be identified by conventional karyotyping. This highlights that chromosomal microarray analysis is a valuable tool when diagnosing isolated CDH. Similar microarray findings have been reported in mixed cohorts of non-isolated and isolated CDH patients by others [18,19].

2.2. Whole exome or genome sequencing

Whereas microarrays provide an increase in diagnostic yield, for the majority of CDH patients no cause can be identified. Whole exome (or genome) sequencing is therefore an attractive approach to the study of both isolated and non-isolated CDH. We have applied exome sequencing to a small number of cases where a familial cause was suspected. We identified a nonsense variant in *ZFPM2* in one family with two fetuses affected with isolated CDH [20]. The *ZFPM2* p.Arg112* mutation we identified was identical to the de-novo variant previously reported by Ackerman et al. in a fetus with diaphragmatic eventration, suggesting pathogenicity [21]. Interestingly, this variant was inherited from the mother, who in turn had inherited this from her father, and was also carried by a maternal sister. All three are asymptomatic. A sibling with a total anomalous pulmonary venous return (TAPVR) was subsequently shown to carry the same variant and interestingly a mild anterior diaphragm eventration was incidentally observed upon X-ray after corrective surgery for this cardiovascular malformation. Heterozygous loss-of-function variants in *ZFPM2* thus pose a risk for diaphragmatic and possibly cardiovascular malformations, yet those variants can be apparently asymptomatic, and are therefore associated with both variable phenotypic expression and reduced penetrance. This creates challenges for genetic counselling of recurrence risk in future pregnancies. Reduced penetrance for deletions of *ZFPM2* identified by array CGH have been reported recently [18]. A similar finding of reduced penetrance and

variability in phenotypic expression was recently reported for a *GATA4* variant identified by exome sequencing in a familial case of isolated CDH [22]. The identification and determination of variant pathogenicity will prove challenging in sporadic cases of isolated CDH. Large cohorts of isolated CDH cases are necessary for demonstration of an excess burden of rare damaging variants. One recent report has used exome sequencing in a large cohort of 275 CDH patients, estimating the prevalence of rare damaging *ZFPM2* mutations to be almost 5% [23]. Further studies of a similar nature will be necessary to fully determine which genes harbor an excess burden of rare variants and to unravel those additional genetic factors influencing penetrance. Targeted epigenetic studies in familial and sporadic cases of CDH for genes such as *ZFPM2* and *GATA4* may reveal factors contributing to penetrance, and perhaps explain why variants in *NR2F2* have thus far not been observed in CDH patients.

Using exome sequencing, we further identified a homozygous splice-site variant in *PIGN* in a case of syndromic CDH which was inherited from the heterozygous consanguineous parents [24]. We also identified a missense variant in *PORCN* in two male fetuses with syndromic microphthalmia, one of whom had CDH. This represents the first finding of non-mosaic males affected with focal dermal hypoplasia or Goltz–Gorlin syndrome. This X-linked variant was inherited from an asymptomatic mother who demonstrated extreme skewing of X-inactivation [25]. Exome sequencing has also identified variants in *GATA6* in association with non-isolated CDH [26].

3. Prenatal imaging for assessment of severity

Next to ruling out additional anomalies, ultrasound and magnetic resonance imaging are used to assess severity. This topic is reviewed in depth by Benachi et al. [27]. In essence, two-dimensional ultrasound enables assessment of lung size and identification of position of the liver. Both parameters have been named to be predictive of outcome, though it remains unknown whether they act independently. Other less studied factors are position of the stomach, polyhydramnios, gestation at diagnosis and cardiac ventricular size. The most logical way to predict neonatal outcome is to quantify the degree of pulmonary hypoplasia – which is essentially what determines neonatal outcome in isolated cases. Lung size indeed correlates to the degree of pulmonary hypoplasia as confirmed in necropsy studies [28]. At present, the widest validated method to predict individual outcome is measurement of the lung-to-head ratio (LHR), first described by Metkus et al. [29]. It consists of measuring the lung size contralateral to the defect side at the level of the four-chamber view. This can best be done by tracing the lung contours, though the longest axes can also be used [30]. That measurement is then divided by the fetal head circumference. To correct for gestational age, the LHR of the index case is expressed as a percentage of the normal [observed/expected (O/E) 1 h]. An easy calculator is available to clinicians at www.totaltrial.eu. In the so-called antenatal CDH registry, observations on 354 expectantly managed yet live-born fetuses with unilateral isolated CDH were pooled. Low O/E LHR values, combined with liver herniation, correspond to increased mortality and early neonatal morbidity [31,32]. This algorithm is at present used in clinical programs in Europe, as well as for the fetal therapy trial (Fig. 1). When using the same inclusion criteria, comparable survival rates were reported by the group in Toronto [33].

Lung volume can also be estimated using three-dimensional ultrasound or magnetic resonance. Again, the effect of gestational age is offset by expressing the measured volume as a percentage of what one expects in a normal fetus (observed/expected volume

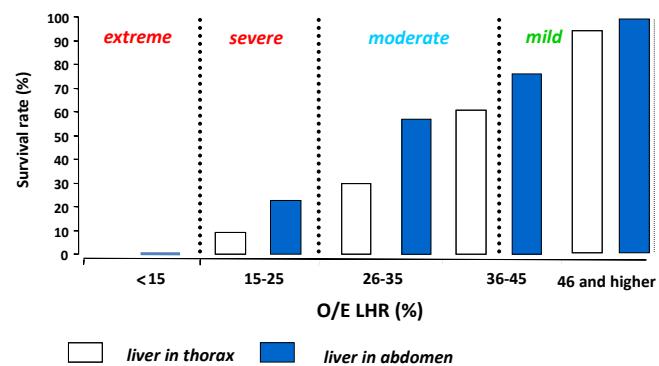


Fig. 1. Algorithm for left-sided congenital diaphragmatic hernia (CDH). Correlation of O/E LHR and survival rates for fetuses with and without liver herniation, based on data from the antenatal CDH registry. As a reference, survival rates in an independent series from Toronto, where liver position was not specified, are: 21% (O/E LHR: <25%), 50% (O/E LHR: 25–35%) and 70% (O/E LHR 35–45%) [31]. (Reprinted, with permission, from Deprest JA, et al. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:8–13; and from the publisher.)

ratio). The easiest match is a fetus of the same gestational age. This may be difficult in the case of uncertain dates or inaccurate when the fetal weight is beyond the normal range [35]. Therefore matching can be based on fetal body volume [36,37]. The clinical relevance of these different matching methods is uncertain [38]. Most tertiary centers in reality perform both two- and three-dimensional measurements. As lung volumetry is based on several slices through both lungs, and since magnetic resonance is not restricted by maternal factors, we think that ultimately magnetic resonance volumetry should be preferred and theoretically should be more accurate. Though apparently better [39], large datasets are required to demonstrate that magnetic resonance prediction is actually better [35].

Liver herniation has long been recognized as a prognostic indicator. Ultrasound usually discriminates cases as having liver “up” or “down”; magnetic resonance allows a more scaled quantification. Unfortunately there is no standardized method for calculating the amount of liver into the thorax [40–44]. Other less used predictors are position of the stomach [45,46], fetal lung vascularization and its potential for vaso-relaxation (reviewed by Claus et al. [47]). Because they are neither widely used nor formally applied in clinical trials, they are not further discussed here. Nevertheless, it would seem logical to try to improve accuracy of prediction by combining factors that may exert different effects on the clinical neonatal consequences of pulmonary hypoplasia [48,49].

The less prevalent right-sided form of CDH (RCDH) might not just be a variant of left-sided CDH (LCDH), but rather a separate entity with different outcomes, as well as treatment response [50]. Logically another prenatal prediction model would then need to be used. The currently available data are controversial, with both better and worse claimed outcomes than LCDH [51–55]. We have based antenatal prediction so far on the antenatal CDH-registry data, though it included only 25 RCDH fetuses [31]. Most have liver herniation, so that prediction is based solely on O/E LHR. In the initial report, overall survival was 44%, with no survivors when O/E LHR <45%. In a recent update of cases managed in Barcelona and Leuven, we confirmed a poorer outcome for RCDH, with survival rates for O/E LHR ≤45% and ≤30% of 17% and 0%, respectively [56] (Fig. 2).

4. Fetal therapy

The ability to prenatally identify a future non-survivor prompts the search for an intervention that can avoid that

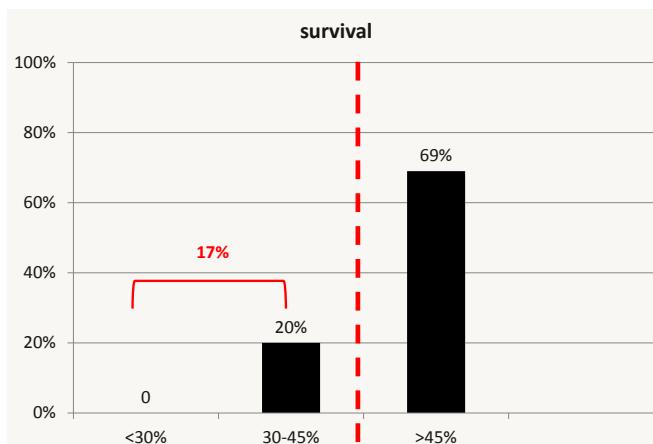


Fig. 2. Current algorithm for prenatal prediction of outcome in right-sided CDH. (Reprinted with permission from Dekoninck P, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;178:157–62. © Wiley.)

outcome. As CDH is a developmental problem, the ideal therapeutic window of opportunity is the prenatal period. Historically this was first done by in-utero anatomical repair [57]. Today the only clinically applied intervention is fetal endoluminal tracheal occlusion (FETO; Fig. 3). TO for alleviation of pulmonary hypoplasia was to our knowledge first proposed by Jay Wilson and his team from Boston [58,59]. TO prevents egress of lung liquid, which in turn causes increased pulmonary stretch, hence accelerated lung growth as evidenced by several animal experiments [58,60–63]. Several devices have been used for occlusion, though endoscopic insertion of a balloon as well as its in-utero reversal

was first described in Europe [60,64–66]. The current clinical timing of occlusion, and the European practice of removing the occlusion in utero, is based on experimental observations [60]. Sustained TO, though inducing lung growth, reduces the number of type II pneumocytes, hence surfactant expression. This can be improved by in-utero release (“plug–unplug sequence”) TO. Theoretically appropriately balanced lung growth and maturation is obtained by cycles of 47 hours of occlusion and 1 hour release, but this is clinically not yet possible [67]. Perinatal steroid administration has also experimentally been shown to be beneficial [68].

Since its initial clinical introduction [69,70] FETO has evolved to a percutaneous procedure under local anesthesia, with fetal pain relief and immobilization [71] (Fig. 3). Several purpose-designed fetoscopic instruments were also developed (Table 1; Fig. 4) [72]. The current diameter used is 10 Fr (3.3 mm), which is comparable to what is used for laser coagulation for twin–twin transfusion syndrome. Essentially it consists of a semi-flexible miniature fetoscope and a curved sheath allowing the catheter and balloon as well as removal instruments. The balloon is designed for endovascular occlusion; the delivery catheter was purposely shortened to 100 cm to facilitate its use in this off-label application. We are still working on smaller diameter atraumatic instruments though they are not ready for clinical use [73].

In severe cases, the FETO task force initially proposed insertion of the balloon at 26–28 weeks, and for moderate cases at 30–32 weeks. Earlier occlusion has been done but was prone to more complications. Reversal of occlusion is proposed at 34 weeks. This has been achieved by fetoscopy (50%) or ultrasound-guided puncture (19%) (Fig. 5). Removal at birth can be done on placental circulation; only in rare cases it has been done postnatally by direct laryngoscopy or percutaneous puncture.

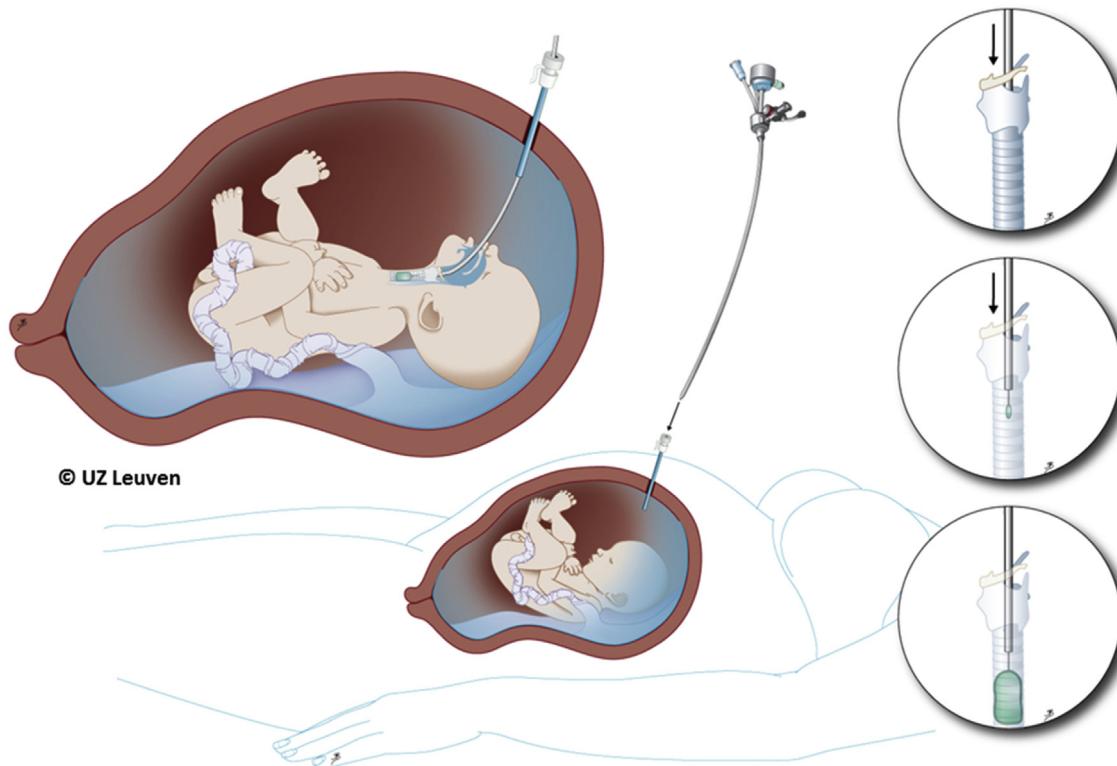


Fig. 3. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion (FETO). A. schematic drawing. Inserts: steps in balloon delivery. Reproduced with permission from UZ Leuven, Belgium. Video available as additional information.

Table 1

Instruments used for balloon insertion and removal.

| Fetal tracheoscopy | Description | ID |
|-------------------------------|--|------------------------------|
| 1.3 mm endoscope | Miniature telescope, with remote eyepiece 0° straight forward, 30.6 cm working length | 11540AA |
| 3.3 mm sheath | Blunt curved sheath, with sand-blasted echogenic tip With stop cock for irrigation and two side openings | 11540KE |
| 1.0 mm forceps | Retrieval forceps, double action jaws, 35 cm long | 11510C |
| 0.4 mm stylet | Single use puncture stylet with adjustable torque, 50 cm long, single use | 11506P |
| 0.9 mm needle | Puncture needle to protect the catheter or for aspiration, length 35 cm, can house the stylet | 11540KD |
| 3.3 mm trocar | 10 Fr pyramidal tipped trocar for use with flexible cannula RCF-10.0 (Cook, Check Flo Performer) | 11650TG |
| 0.6 mL balloon | Goldbal 2 detachable latex balloon with radio-opaque inclusion, outer diameter 1.5 mm (inflated: 7.0 mm); length 5.0 mm (inflated 20.0 mm) | Goldbal 2 (Balt) |
| 0.9 mm microcatheter | catheter loaded with mandrel, and Touhy Boost Y-connection, max outer diameter 0.9 mm, tapered to 0.4 mm, 100 cm in length | "Baltacci" – BDPE 100 (Balt) |
| Direct bronchoscopy | | |
| 1.3 mm endoscope | Miniature telescope, with remote eyepiece 0° straight forward, 18.8 cm working length | 10040AA |
| Straight bronchoscopic sheath | 4.2 mm outer, 3.5 mm inner diameter 18.5 cm length (size 2.5) Is conventional neonatal "Doezel-Huzly" bronchoscope With blanking and suction plug | 10339F 10924SP 10315RV |
| Telescope bridge | Houses telescope and has side opening for irrigation 1.5 mm outer diameter | 10338LCI |
| 1.0 mm forceps | 19 cm semi-flexible forceps For balloon retrieval | 10338H ^a |
| 0.4 mm stylet | Single use puncture stylet with adjustable torque, 50 cm long, single use | 11506P |

Endoscopic instruments were developed by Karl Storz GmbH, supported by the European Commission in the 6th framework program (www.eurostec.eu). The balloon system is an adapted version of a commercially available vascular occlusion device. Most instruments and devices are used off label. Their use in the USA is currently the subject of an approval procedure by the Food and Drug Administration filed by the North American Fetal Therapy Network (NAFTNET).

^a Forceps 11510C can also be used.

We have reported outcomes on 210 consecutive FETO procedures (from the first onwards) in severe cases. Early delivery is the most relevant complication. It is typically the consequence of preterm premature rupture of the membranes (PPROM), which occurs within three weeks in 16.7%. Using a collagen membrane plug at the primary procedure had no measurable effect [74]. Patients with PPROM are admitted with prophylactic antibiotics and closely watched for signs of infection, or other complications that mandate delivery. Whereas overall gestation at delivery was 35.3 weeks, current experience shows that one in three delivers prior to 34 weeks. This creates the need for emergency balloon retrieval. Especially in these emergency situations, reversal of occlusion should not be underestimated. An unprepared, unexperienced team may be unable to achieve, or have difficulties with, reversal of occlusion leading to neonatal death or tracheal damage [71,75,76]. It requires adapted instrumentation and trained personnel available 24/7. Together with the University of Toronto (Canada), we designed a model based on magnetic resonance images of 28-week fetuses, which may be a helpful training tool for this critical intervention [77].

Compared to historical controls from the antenatal CDH registry, FETO increased survival in severe LCDH from 24.1% to 49.1% ($P < 0.001$) [31]. The strongest predictors of survival were O/E LHR prior to the procedure (odds ratio: 1.490; $P = 0.019$) and gestational age at delivery (odds ratio: 1.024; $P = 0.007$). In RCDH, survival increased from 0% to 35% (12/34). In our recent update on RCDH, that trend persisted (17% expectantly managed cases vs 42% FETO cases; $P = 0.09$) [78]. Short-term (neonatal) morbidity is better than expected in same-severity expectantly managed cases. It is close to that of cases with moderate pulmonary hypoplasia [79]. The ability to remove the balloon >24 h prior to birth was, next to a better survival, also associated with lower morbidity [72,79]. The latter is the reason why we still adhere to a policy of prenatal balloon retrieval, if clinically possible.

The early clinical experience has shown few demonstrable clinical side-effects of the balloon on the developing trachea, except in very early occlusions and complications arising at the time of removal [76,80]. However, the neonates and infants do have obvious tracheomegaly (Fig. 6), which does not seem to have a clinical impact, except for a barking cough on effort [80–83]. Over time, the widening becomes less important [81]. More than 70% of newborns require surgical patching of the diaphragm, indicating the rather large size of the defect in this selected group. The use of patching has previously been shown to be a predictor of outcome [84]. High patch rates may also increase the number of later patch-related complications. Another follow-up study on a selection of patients delivering at our institution investigated the occurrence of reflux and the need for anti-reflux surgery (ARS).

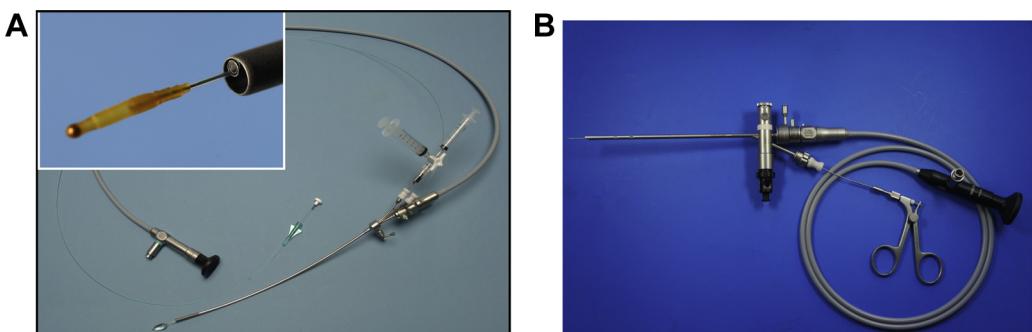


Fig. 4. Instruments for fetoscopic endoluminal tracheal occlusion (FETO). (A) Fetoscope within curved sheath (insert: catheter loaded with a balloon exiting the scope). (B) Bronchoscope loaded with retrieval forceps. Image kindly provided by Karl Storz Endoskope.

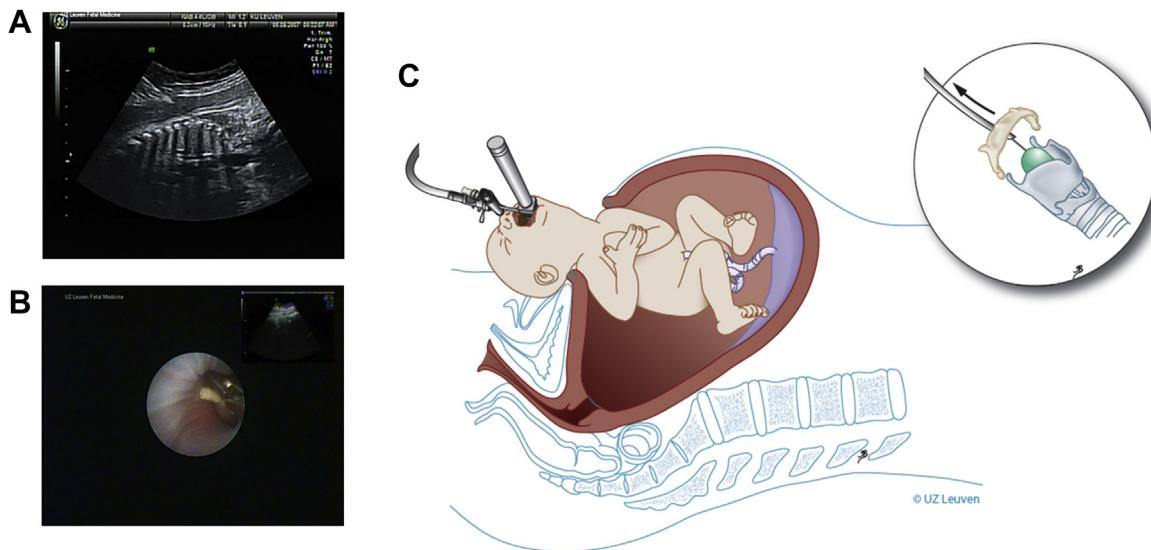


Fig. 5. Balloon removal: (A) ultrasound guided puncture of the balloon; (B) fetoscopic balloon retrieval and (C) schematic drawing of a retrieval on placental circulation (reproduced with permission of the UZ Leuven, Belgium). Videos available as additional files.

Univariate analysis for prenatal predisposing factors shows that patch repair, liver herniation, and FETO – next to postnatal pulmonary hypertension and high-frequency oscillatory ventilation – were associated with subsequent ARS. On multivariate analysis, however, liver herniated into the chest was the only independent predictor for both gastro-oesophageal reflux and need for reflux surgery [85].

The reproducibility of FETO is not at stake [86–88]. Next to smaller scale observational studies, there has been one Brazilian randomized trial showing an increased survival following FETO in severe cases [89]. The results of this study became available after

the start of the randomized controlled trial (RCT) in severe CDH which was launched in Europe in 2010 (www.clinicaltrials.gov, NCT01240057) (Table 1). The European trial was not discontinued because the investigators and the oversight committee identified limitations to the Brazilian study. First, survival rate in expectantly managed cases was very low (5%); this low rate is not representative of what can be expected at European or North American referral centers. Also, right- and left-sided cases were pooled, which does not seem appropriate, given that side has been identified as an independent predictor in several studies, including a recent meta-analysis [40].

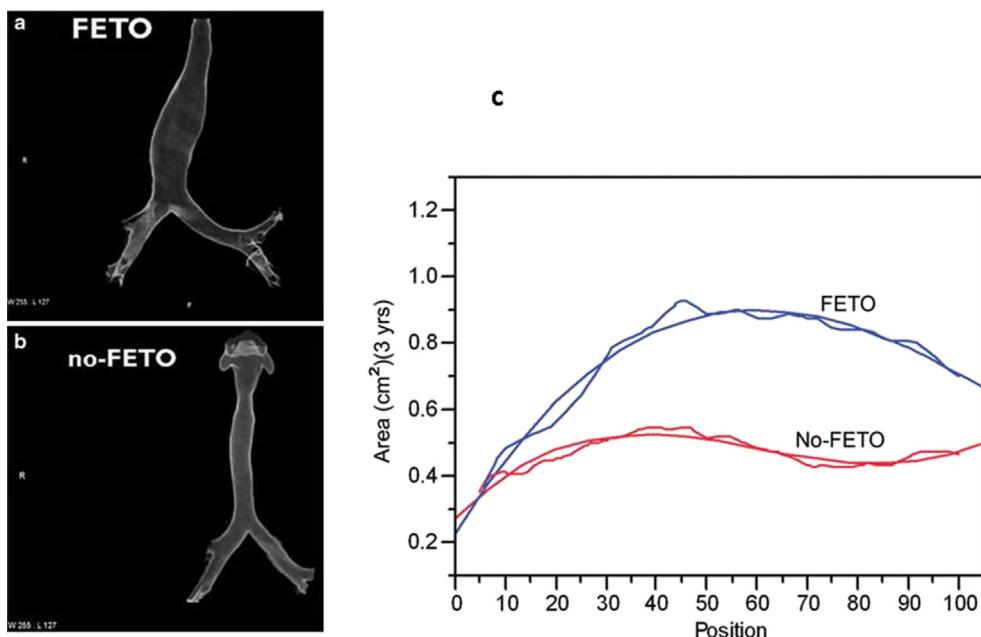


Fig. 6. Three-dimensional reconstruction of the trachea of a child between 4.5 and 5 years of age either (a) having undergone FETO or (b) expectantly managed during pregnancy, both asymptomatic. The FETO patient has distal tracheal widening as compared to the control. Images obtained by low-dose spiral CT with the child in a supine position and during quiet respiration at near functional residual lung capacity. (c) Evolution of tracheal diameter with age. Reprinted, with permission, from Breysem L, et al. Radiology 2010;257:226–32. © Radiological Society of North America.

In the TOTAL trial in severe cases, the balloon is inserted at 27–30 weeks and ideally removed at 34 weeks. The slightly later (27–30 weeks) balloon insertion point than the initial point (26–28 weeks) was chosen based on previous experience [71]. Fig. 7 displays the number of patients according to gestational weeks, and the corresponding survival rates. Low survival rates are consistently observed in babies born prior to 32 weeks. Later insertion should lessen the risk for delivery prior to 32 weeks, the latter having a negative impact on survival. This might be at the expense of achievable lung growth, because we demonstrated that later insertion yields a less vigorous lung response [90]. We continue to remove the balloon before birth, as we observed higher survival rates and less morbidity when doing so [72,79]. Elective prenatal balloon removal also avoids the need for unplanned emergency balloon retrieval procedures. Of interest is that in the two Brazilian series, there was no apparent difference in survival without prenatal balloon removal [86,87].

The FETO consortium also reconsidered fetal therapy in the moderate group. This is at present investigated within an RCT (NCT00763737; Table 7). It should be remembered that in an earlier RCT including severe and moderate cases, Harrison et al. demonstrated no benefit from fetal therapy [91]. The current technique is, however, much less invasive; it uses smaller diameter instruments and is done percutaneously and under local anesthesia. Also the initial experience in severe cases suggests that FETO reduces neonatal morbidity [32,79]. Thus we hypothesized that for moderate pulmonary hypoplasia also – which is still associated with a 40% mortality rate and significant early neonatal morbidity – FETO might improve outcome. In order not to provoke prematurity and its associated morbidity, occlusion in this group is done only at 30–32 weeks. For both trials, neonatal colleagues from all over Europe designed a standardized consensus postnatal management protocol [92] (Table 1). A comprehensive website (www.totaltrial.eu) is available, both for patients and clinicians. The information on the disease and the natural history was agreed upon by the participating centers and the oversight committee, and was then re-evaluated for its informative character and clarity by parents who have been faced with (severe) CDH [93]. It also explains why randomized trials are needed in (fetal) medicine. For clinicians, it is a didactic tool for measuring severity of pulmonary hypoplasia, and for study participants for data entry and patient randomization (Table 2).

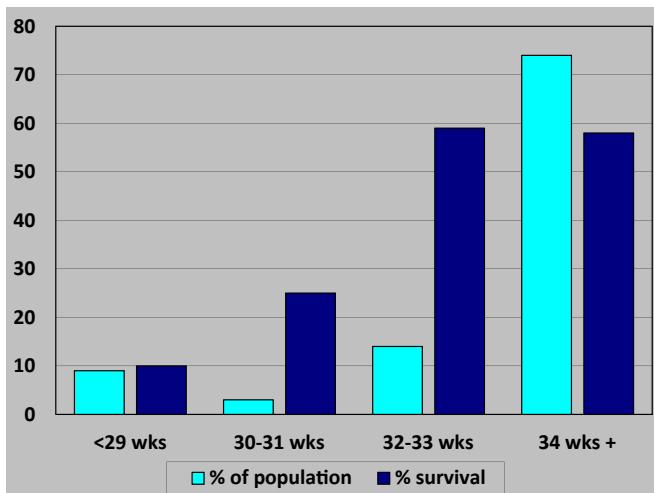


Fig. 7. Graphical display of number of patients delivering (light blue bars) and number of fetuses surviving (dark blue bars) as a function of gestational age. (Modified from Deprest J, et al. J Pediatr Surg 2011;46:22–32; with permission from the authors and the publisher.)

Table 2

Currently used criteria for TOTAL trial in left-sided CDH and the criteria used for right-sided CDH.

| | Left-sided CDH | Right-sided CDH |
|--------------|--|--|
| O/E LHR | RCT Total trial “severe” Severe <25% | RCT Total trial “moderate” Moderate 25–45.9% |
| Liver | Liver “up” | If O/E LHR 25–34.9%: any position If O/E LHR 35–44.9%: liver “up” |
| Timing FETO: | 27 ⁺ to 29 ⁺ weeks between (weeks) | 30 ⁺ to 31 ⁺ weeks |
| | | 27 ⁺ to 29 ⁺ weeks |

CDH, congenital diaphragmatic hernia; O/E LHR, observed/expected lung-to-head ratio; FETO, fetoscopic endoluminal tracheal occlusion.

Ranges mentioned including the limits mentioned.

We should acknowledge that these trials started off far too late, which occurred for various reasons [94–96]. Fortunately, the leading European centers are committed to this trial. Nevertheless, there are some limitations. First there is some backdoor, yet the turn over at these non-participating centers is fortunately rather limited. Other centers counsel patients with pessimistic survival rates with expectant management and therefore have some doubt there is still equipoise. Others counsel their patients with more optimistic survival rates than what was observed in the antenatal CDH registry. This is confusing for patients, though we hope that the TOTAL trial can be completed. The moderate trial has reached the first interim analysis point. The TOTAL trial may also extend to the USA and Canada, as the negotiations with the FDA on the instruments and the balloon may be reaching a conclusion (Dr Hedrick, personal communication). In Brisbane, Australia, the minimum experience of 15 cases prior to trial participation has been obtained, making it possible for them to start the trial. Also Japanese centers have agreed to concentrate their initial experience in few hands (H. Sago, personal communication). Concentration in few centers is not only a matter of common sense. The disease is rare, certainly for cases with severe hypoplasia [34]. Additionally, experience has been shown to relate to appropriate preoperative assessment [97], operation time and PPROM rates [71,72], and the ability to safely and effectively remove the balloon [71]. Also it will preclude that this technique spreads without having been shown to be of benefit [94,95].

5. Future perspectives in genetics and non-surgical strategies

The current clinical experience with fetal surgery yields less than desirable survival rates. Nor can the side-effects of FETO be ignored (up to 25% membrane rupture and preterm delivery rate) (Fig. 6). Due to its technical complexity and logistic demands, fetal surgery is neither universally applicable nor available. Therefore alternative, less invasive and/or more potent and/or easy methods for forced lung growth should be explored. Pharmacological or cell-based strategies are attractive because they should be less invasive than surgery. The most acceptable approach would be transplacental medical therapy. Experimentally induced CDH can be treated medically: transplacental retinoic acid rescues nitrofen-induced pulmonary hypoplasia by stimulated alveologenesis and alveolar cell proliferation [98,99]. However, retinoic acid is a teratogen, hence cannot be clinically used [100]. A more realistic treatment is the maternal administration of sildenafil, a generic (hence affordable) drug already used postnatally in neonates with PHT, including hypertension due to CDH. This drug seems to work in nitrofen rats, and larger animal studies are underway [101].

Delivery of stem cells is another avenue researched to stimulate (prenatal) lung development. This can be accomplished by two non-exclusive mechanisms: cells may integrate and differentiate or they may activate resident stem cells by paracrine mechanisms [102]. De Coppi et al. reviewed candidate cell types [103]. However, difficulties with isolation and expansion of lung progenitors make it hard to believe that autologous fetal lung stem cells can soon be used therapeutically. Therefore most research focuses on the use of exogenous cells, including (e.g. amniotic fluid-, bone marrow- or umbilical cord blood-derived) mesenchymal stem cells. Pederiva et al. described the rescue of nitrofen-induced pulmonary hypoplasia in rat lung explants. Exposure to AFS increased lung growth and bronchial motility, most likely via paracrine effects [104]. These effects are now being tested in larger animal models [56]. Stem cells may also be used for tissue engineering purposes, e.g. to engineer a patch for a more functional neonatal repair, as first proposed by Fauza [105]. Most probably, autologous amniotic fluid-derived stem cells will be the first choice, as they become available at routine amniocentesis for this condition. Also they can be routinely expanded, including for this condition, as earlier demonstrated (Fig. 8) [56,106]. Our group has reviewed advances in this field [107].

Recent advances in genomics technologies have increased the understanding of genetic factors underlying isolated CDH as well as syndromic CDH. Chromosomal microarrays have identified novel submicroscopic CNVs revealing new candidate genes and refined known genomic loci pinpointing others. The use of

microarrays for prenatal diagnosis will continue to reveal CNVs associated with CDH and assist in determination of the penetrance risk for CDH as well as for other associated malformations. Exome sequencing has also revealed the involvement of specific genes in individual families, including *ZFPM2* and *GATA4* in association with isolated CDH. However, these variants are typically associated with reduced penetrance and/or variable phenotypic expression, creating challenges for genetic counselling of these patients. For exome sequencing to impact positively upon pregnancy management, a rapid turnaround is essential. Advancements in sequencing technologies continue to reduce costs, and it is already possible to go from sample receipt to variant calls in 3–5 days. The major challenge remaining for prenatal diagnosis is rapid causal variant identification. Analysis platforms such as annotate-it (www.annotate-it.org) and Cartagenia NGS (www.cartagenia.com) are aiding this process, and gene prioritization tools are being adapted to variant prioritization with tools such as eXtasy (<http://homes.esat.kuleuven.be/~bioiuser/eXtasy/>).

Transcriptome analysis by RNA sequencing will complement future studies of prenatal medical therapies in animal and cellular models, providing knowledge at the molecular level of the changes induced in gene expression. These studies will be complemented by downstream network or pathway analysis to understand the underlying biological processes and functions that are affected in CDH and modified by therapeutic interventions. This combination of identification of the genetic factors contributing to CDH in

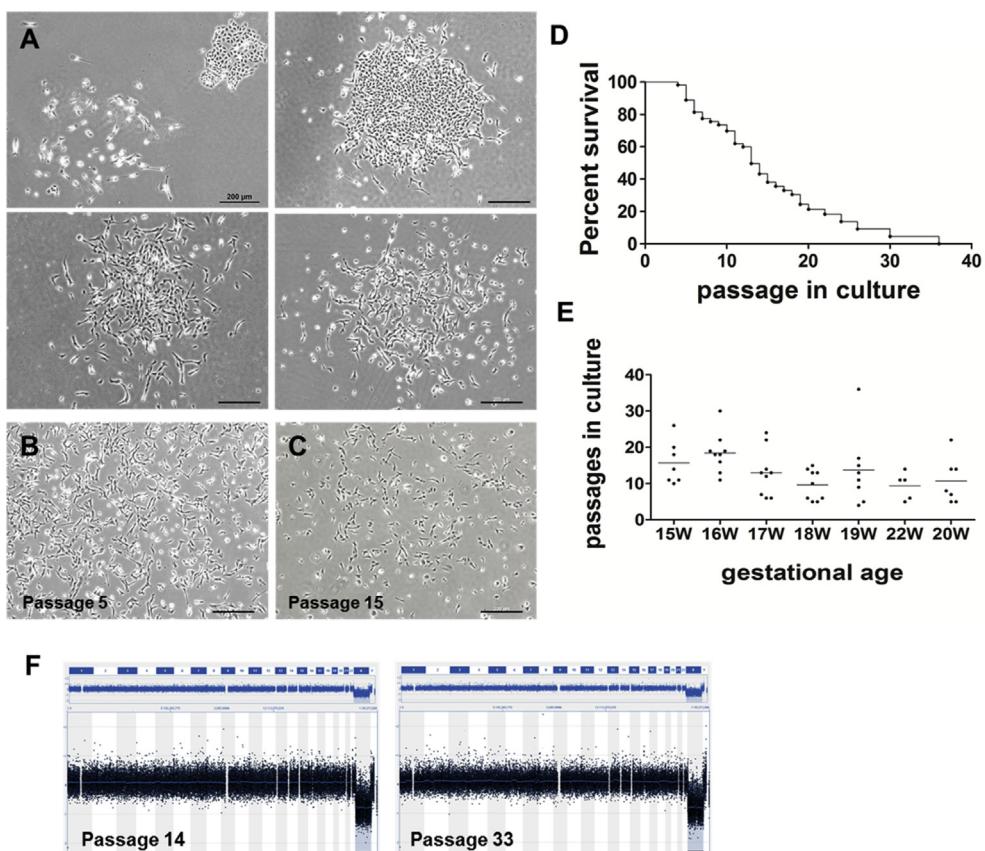


Fig. 8. Derivation of amniotic fluid derived stem cells by mechanical selection. (A) Representative image of AFSC colonies derived from a fresh amniotic fluid sample with an example of spindle and round shaped cells forming a colony. Morphology of AFSC at passage 5 (B) and passage 15 (C) in culture. Proliferative ability of AFSC. Cell Survival curve (D) for all clones derived from different gestational time point. (E) Passages in culture reached by every single clone grouped for gestational age. (F) Normal karyotype assay on one clone of AFSC at early passage (passage 14) in culture and at later (passage 33). Parts of this figure were earlier published in Zia S, et al. Prenat Diagn 2013;33:921–8; and are reproduced with permission of the authors and the publisher.

individual patients and how specific biological pathways are influenced by novel therapies will lead to a more personalized approach to prenatal management.

Practice points

- Prenatal diagnosis and counseling is based on comprehensive assessment at a tertiary center using advanced genetic testing, modern imaging methods, individualized prognosis and familiarity with the multidisciplinary pre- and postnatal management of CDH.
- In isolated cases with normal genetic tests, individualized prognosis is based on the side of the lesion, lung size, liver herniation, and possibly position of the stomach.
- The benefit of fetal therapy has not yet been demonstrated in the setting of conditions available at tertiary centers in North America or Europe. Therefore, FETO should be offered within the framework of one of the ongoing clinical trials.
- Chromosomal microarray analysis has been demonstrated to reveal (novel) pathogenic CNVs and risk factors associated with isolated CDH, increasing the diagnostic yield.
- The clinical utility of exome sequencing needs to be demonstrated on larger cohorts of sporadic cases of isolated CDH before introduction into the clinical setting of prenatal diagnosis.

Research directions

- There is still a need for large studies on prenatal prediction of mortality and morbidity, defining which predictors of outcome act independently.
- Alternatives to surgical fetal therapy should be explored, because the side-effects of FETO are clinically relevant, and, despite increasing experience, these side-effects are probably here to stay.
- Chromosomal microarray analysis should be the first-tier test for prenatal diagnosis of isolated CDH fetuses, complemented with conventional cytogenetic techniques.
- Large scale exome (or genome) sequencing studies are necessary to understand the full spectrum of genes involved in pathogenesis of isolated CDH as well as those genetic factors affecting penetrance.

References

- [1] Kotecha S, Barbato A, Bush A, et al. Congenital diaphragmatic hernia. *Eur Respir J* 2012;39:820–9.
- [2] Kinsella JP, Ivy DD, Abman SH. Pulmonary vasodilator therapy in congenital diaphragmatic hernia: acute, late, and chronic pulmonary hypertension. *Semin Perinatol* 2005;29:123–8.
- [3] Gasior AC, St Peter SD. A review of patch options in the repair of congenital diaphragm defects. *Pediatr Surg Int* 2012;28:327–33.
- [4] Grushka JR, Laberge JM, Puglisi P, Skarsgard ED. Effect of hospital case volume on outcome in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg* 2009;44:873–6.
- [5] van den Hout L, Schaible T, Cohen-Overbeek TE, et al. Actual outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia: the role of a standardized postnatal treatment protocol. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:55–63.
- [6] Hayakawa M, Ito M, Hattori T, et al. Effect of hospital volume on the mortality of congenital diaphragmatic hernia in Japan. *Pediatr Int* 2013;55:190–6.
- [7] Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2008;121:627–32.
- [8] Delacourt C, Hadchouel A, Toelen J, Rayyan M, de Blic J, Deprest J. Long term respiratory outcomes of congenital diaphragmatic hernia, esophageal atresia, and cardiovascular anomalies. *Semin Fetal Neonat Med* 2012;17:105–11.
- [9] van den Hout L, Sluiter I, Gischler S, et al. Can we improve outcome of congenital diaphragmatic hernia? *Pediatr Surg Int* 2009;25:733–43.
- [10] Graham G, Devine PC. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2005;29:69–76.
- [11] Dott MM, Wong LY, Rasmussen SA. Population-based study of congenital diaphragmatic hernia: risk factors and survival in Metropolitan Atlanta, 1968–1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:261–7.
- [12] Brady PD, Delle Chiaie B, Christenhuz M, et al. A prospective study of the clinical utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors. *Genet Med* 2014;16:469–76.
- [13] Vanakker O, Vilain C, Janssens K, et al. Implementation of genomic arrays in prenatal diagnosis: the Belgian approach to meet the challenges. *Eur J Med Genet* 2014;57:151–6.
- [14] Srisupundit K, Brady PD, Devriendt K, et al. Targeted array comparative genomic hybridisation (array CGH) identifies genomic imbalances associated with isolated congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Prenat Diagn* 2010;30:1198–206.
- [15] Brady PD, Dekoninck P, Fryns JP, Devriendt K, Deprest JA, Vermeesch JR. Identification of dosage-sensitive genes in fetuses referred with severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 2013;33:1283–92.
- [16] Petit F, Andrieux J, Holder-Espinasse M, et al. Xq12q13.1 microduplication encompassing the EFNB1 gene in a boy with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Med Genet* 2011;54:e525–7.
- [17] Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with congenital diaphragmatic hernia. *Genet Couns* 2008;19:331–9.
- [18] Wat MJ, Veenma D, Hogue J, et al. Genomic alterations that contribute to the development of isolated and non-isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Med Genet* 2011;48:299–307.
- [19] Yu L, Wynn J, Ma L, et al. De novo copy number variants are associated with congenital diaphragmatic hernia. *J Med Genet* 2012;49:650–9.
- [20] Brady P, Van Houdt J, Callewaert B, Deprest J, Devriendt K, Vermeesch JR. Exome sequencing identifies ZFPM2 as a cause of familial isolated congenital diaphragmatic hernia and possibly cardiovascular malformations. *Eur J Med Genet* 2014;57:247–52.
- [21] Ackerman KG, Herron BJ, Vargas SO, et al. Fog2 is required for normal diaphragm and lung development in mice and humans. *PLoS Genet* 2005;1:58–65.
- [22] Yu L, Wynn J, Cheung YH, et al. Variants in GATA4 are a rare cause of familial and sporadic congenital diaphragmatic hernia. *Hum Genet* 2013;132:285–92.
- [23] Longoni M, Russell MK, High FA, Darvishi K, Maalouf FI, Kashani A, et al. Prevalence and penetrance of ZFPM2 mutations and deletions causing congenital diaphragmatic hernia. *Clin Genet* 2014 Apr 4. PubMed PMID: 24702427. Epub 2014/04/08. Eng.
- [24] Brady PD, Moerman P, De Catte L, Deprest J, Devriendt K, Vermeesch JR. Exome sequencing identifies a recessive PIGN splice site mutation as a cause of syndromic congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Med Genet* 2014;57:487–93.
- [25] Brady PD, Van Esch H, Fieremans N, Froyen G, Slavotinck A, Deprest J, et al. Expanding the phenotypic spectrum of PORCN variants in two males with syndromic microphthalmia. *Eur J Hum Genet* 2014 Jul 16. PubMed PMID: 25026905.
- [26] Yu L, Bennett JT, Wynn J, et al. Whole exome sequencing identifies de novo mutations in GATA6 associated with congenital diaphragmatic hernia. *J Med Genet* 2014;51:197–202.
- [27] Benachi A, et al. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonat Med* 2014;19.
- [28] Baryg F, Beaudoin S, Barbet P. Fetal lung growth in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:39–44.
- [29] Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996;31:148–51. discussion 151–42.

Acknowledgements

J.D.P. is a fundamental clinical researcher supported by the Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen (FWO; 1.801207). E.G. and J.D. steer an Erasmus Joint Doctoral program of the Universities of Barcelona, Leuven and Lund, which is sponsored by the European Commission (2013-0040). The TOTAL trial was initially set up within the framework of the “Eurostec” FP-6 program (EuroSTEC, LSHC-CT-2006-037409) on perinatal tissue engineering for congenital birth defects, sponsored by the European Commission.

- [30] Jani J, Peralta CF, Benachi A, Deprest J, Nicolaides KH. Assessment of lung area in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:72–6.
- [31] Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:67–71.
- [32] Jani JC, Benachi A, Nicolaides KH, et al. Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:64–9.
- [33] Alfaraj MA, Shah PS, Bohn D, et al. Congenital diaphragmatic hernia: lung-to-head ratio and lung volume for prediction of outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:43.e1–8.
- [34] Deprest JA, Flemmer AW, Gratacos E, Nicolaides K. Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:8–13.
- [35] Cannie M, Jani J, Meerschaert J, et al. Prenatal prediction of survival in isolated diaphragmatic hernia using observed to expected total fetal lung volume determined by magnetic resonance imaging based on either gestational age or fetal body volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:633–9.
- [36] Cannie M, Jani JC, De Keyzer F, et al. Fetal body volume: use at MR imaging to quantify relative lung volume in fetuses suspected of having pulmonary hypoplasia. *Radiology* 2006;241:847–53.
- [37] Cannie MM, Jani JC, Van Kerckhove F, et al. Fetal body volume at MR imaging to quantify total fetal lung volume: normal ranges. *Radiology* 2008;247:197–203.
- [38] Nawapun K, Sandaité I, Dekoninck P, Claus F, Richter J, Catte LD, et al. A comparison of matching fetuses by body volume or gestational age for calculation of the observed to expected total fetal lung volume (o/e TFLV) in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014 Mar 6. PubMed PMID: 24604531.
- [39] Bebbington M, Victoria T, Danzer E, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:670–4.
- [40] Mayer S, Klaritsch P, Petersen S, et al. The correlation between lung volume and liver herniation measurements by fetal MRI in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Prenatal Diagn* 2011;31:1086–96.
- [41] Ruano R, Lazar DA, Cass DL, et al. Fetal lung volume and quantification of liver herniation by magnetic resonance imaging in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:662–9.
- [42] Ruano R, Takashi E, da Silva MM, Campos JA, Tannuri U, Zugaib M. Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:42–9.
- [43] Cannie MM, Cordier AG, De Laveaucoupet J, et al. Liver-to-thoracic volume ratio: use at MR imaging to predict postnatal survival in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia with or without prenatal tracheal occlusion. *Eur Radiol* 2013;23:1299–305.
- [44] Mullaserry D, Ba'th ME, Jesudason EC, Losty PD. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:609–14.
- [45] Cordier AG, Cannie MM, Guilbaud L, De Laveaucoupet J, Martinovic J, Nowakowska D, et al. Stomach position versus liver-to-thoracic volume ratio in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 Apr 25. PubMed PMID: 24660894.
- [46] Kitano Y, Okuyama H, Saito M, et al. Re-evaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia: a multicenter survey in Japan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:277–82.
- [47] Claus F, Sandaité I, Dekoninck P, et al. Prenatal anatomical imaging in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:88–100.
- [48] Done E, Allegaert K, Lewi P, et al. Maternal hyperoxygenation test in fetuses undergoing FETO for severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:264–71.
- [49] Cruz-Martinez R, Moreno-Alvarez O, Hernandez-Andrade E, et al. Contribution of intrapulmonary artery Doppler to improve prediction of survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia treated with fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:572–7.
- [50] Berdan EA, Saltzman DA. Right- versus left-sided congenital diaphragmatic hernia – can we trust the data? *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:103–4.
- [51] Schäible T, Kohl T, Reinshagen K, et al. Right- versus left-sided congenital diaphragmatic hernia: postnatal outcome at a specialized tertiary care center. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:66–71.
- [52] Hedrick HL, Crombleholme TM, Flake AW, et al. Right congenital diaphragmatic hernia: prenatal assessment and outcome. *J Pediatr Surg* 2004;39:319–23. discussion 319–23.
- [53] Nagata K, Usui N, Kanamori Y, et al. The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg* 2013;48:738–44.
- [54] Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg* 2000;35:1187–97.
- [55] Bryner BS, Kim AC, Khouri JS, et al. Right-sided congenital diaphragmatic hernia: high utilization of extracorporeal membrane oxygenation and high survival. *J Pediatr Surg* 2009;44:883–7.
- [56] DeKoninck P, Gomez O, Sandaité I, Richter J, Nawapun K, Eerdekenks A, et al. Right-sided congenital diaphragmatic hernia in a decade of fetal surgery. *BJOG* 2014 Sep 17. PubMed PMID: 25227954.
- [57] Deprest JA, Nicolaides K, Gratacos E. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia is back from never gone. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:6–17.
- [58] DiFiore JW, Fauza DO, Slavin R, Peters CA, Fackler JC, Wilson JM. Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994;29:248–56. discussion 256–7.
- [59] Wilson JM, DiFiore JW, Peters CA. Experimental fetal tracheal ligation prevents the pulmonary hypoplasia associated with fetal nephrectomy: possible application for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1993;28:1433–9. discussion 1439–40.
- [60] Flageole H, Evrard VA, Piedboeuf B, Laberge JM, Lerut TE, Deprest JA. The plug–unplug sequence: an important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. *J Pediatr Surg* 1998;33:299–303.
- [61] Deprest JA, Evrard VA, Van Ballaer PP, et al. Tracheoscopic endoluminal plugging using an inflatable device in the fetal lamb model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;81:165–9.
- [62] Nelson S, Cameron A, Deprest J. Fetoscopic surgery for in utero management of congenital diaphragmatic hernia. *Fet Matern Med Rev* 2006;17:69–104.
- [63] Khan PA, Cloutier M, Piedboeuf B. Tracheal occlusion: a review of obstructing fetal lungs to make them grow and mature. *Am J Med Genet* 2007;145C:125–38.
- [64] Deprest J, Verbeken E, Flageole H, Vandenberghe K, Lerut T. Experimental tracheal obstruction for congenital diaphragmatic hernia. *Gynecol Endosc* 1995;4(3).
- [65] Evrard VA, Verbeken E, Vandenberghe K, Lerut T, Flageole H, Deprest J. Endoscopic in utero tracheal plugging in the fetal lamb to treat congenital diaphragmatic hernia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3(4 Suppl):S11.
- [66] Benachi A, Dommergues M, Delezoide AL, Bourbon J, Dumez Y, Brunelle F. Tracheal obstruction in experimental diaphragmatic hernia: an endoscopic approach in the fetal lamb. *Prenat Diagn* 1997;17:629–34.
- [67] Nelson SM, Hajivassiliou CA, Haddock G, et al. Rescue of the hypoplastic lung by prenatal cyclical strain. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1395–402.
- [68] Davey M, Shegu S, Danzer E, et al. Pulmonary arteriole muscularization in lambs with diaphragmatic hernia after combined tracheal occlusion/glucocorticoid therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:e381–7.
- [69] Quintero R, Morales W, Bornick P, et al. Minimally invasive intraluminal tracheal occlusion in a human fetus with left congenital diaphragmatic hernia at 27 weeks gestation via direct fetal laryngoscopy. *Prenat Neonat Med* 2000;5:134–40.
- [70] Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:121–6.
- [71] Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:304–10.
- [72] Deprest J, Nicolaides K, Done E, et al. Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2011;46:22–32.
- [73] Mari G, Deprest J, Schenone M, et al. A novel translational model of percutaneous fetoscopic endoluminal tracheal occlusion – baboons (*Papio spp.*). *Fetal Diagn Ther* 2014;35:92–100.
- [74] Engels AC, Van Calster B, Richter J, et al. Collagen plug sealing of iatrogenic fetal membrane defects after fetoscopic surgery for congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:54–9.
- [75] Wegrzyn P, Weigl W, Szymusik I, et al. Premature labor after fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: post-procedure management problems. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:124–5.
- [76] McHugh K, Afqa A, Broderick N, Gabra HO, Roebuck DJ, Elliott MJ. Tracheomegaly: a complication of fetal endoscopic tracheal occlusion in the treatment of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Radiol* 2010;40:674–80.
- [77] Windrim R, Ryan G, Lebouthillier F, et al. Development and use of a high-fidelity simulator for fetal endotracheal balloon occlusion (FETO) insertion and removal. *Prenat Diagn* 2014;34:180–4.
- [78] Dekoninck P, Toelen J, Zia S, et al. Routine isolation and expansion late mid trimester amniotic fluid derived mesenchymal stem cells in a cohort of fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;178:157–62.
- [79] Done E, Gratacos E, Nicolaides K, et al. Predictors of neonatal morbidity in fetuses with severe isolated congenital diaphragmatic hernia undergoing fetoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:77–83.
- [80] Deprest J, Breysem L, Gratacos E, et al. Tracheal side effects following fetal endoscopic tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Radiol* 2010;40:670–3.
- [81] Breysem L, Debeer A, Claus F, et al. Cross-sectional study of tracheomegaly in children after fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Radiology* 2010;257:226–32.
- [82] Fayoux P, Hosana G, Devisme L, et al. Neonatal tracheal changes following in utero fetoscopic balloon tracheal occlusion in severe congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2010;45:687–92.
- [83] Zani A, Sellars M, Allen P, et al. Tracheomegaly in infants with severe congenital diaphragmatic hernia treated with fetal endoluminal tracheal occlusion. *J Pediatr* 2014;164:1311–5.

- [84] Lally KP, Lally PA, Lasky RE, et al. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2007;120:e651–7.
- [85] Verbelen T, Lerut T, Coosemans W, et al. Antireflux surgery after congenital diaphragmatic hernia repair: a plea for a tailored approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:263–7. discussion 268.
- [86] Ruano R, Duarte SA, Pimenta EJ, et al. Comparison between fetal endoscopic tracheal occlusion using a 1.0-mm fetoscope and prenatal expectant management in severe congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:64–70.
- [87] Peralta CF, Sbragia L, Bennini JR, et al. Fetoscopic endotracheal occlusion for severe isolated diaphragmatic hernia: initial experience from a single clinic in Brazil. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:71–7.
- [88] Kohl T, Gembruch U, Filsinger B, et al. Encouraging early clinical experience with deliberately delayed temporary fetoscopic tracheal occlusion for the prenatal treatment of life-threatening right and left congenital diaphragmatic hernias. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:314–8.
- [89] Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, et al. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:20–7.
- [90] Cannie MM, Jani JC, De Keyzer F, Allegaert K, Dymarkowski S, Deprest J. Evidence and patterns in lung response after fetal tracheal occlusion: clinical controlled study. *Radiology* 2009;252:526–33.
- [91] Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003;349:1916–24.
- [92] Reiss I, Schaible T, van den Hout L, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology* 2010;98:354–64.
- [93] Engels AC, Dekoninck P, van der Merwe JL, et al. Does website-based information add any value in counseling mothers expecting a baby with severe congenital diaphragmatic hernia? *Prenat Diagn* 2013;1:1–6.
- [94] Bebbington MW. Fetal therapy: the need for well-designed collaborative research trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:1–3.
- [95] Deprest JA, Hyett JA, Flake AW, Nicolaides K, Gratacos E. Current controversies in prenatal diagnosis 4: Should fetal surgery be done in all cases of severe diaphragmatic hernia? *Prenat Diagn* 2009;29:15–9.
- [96] Rodrigues HC, Deprest J, Berg PP. When referring physicians and researchers disagree on equipoise: the TOTAL trial experience. *Prenat Diagn* 2011;31:589–94.
- [97] Cruz-Martinez R, Figueras F, Moreno-Alvarez O, et al. Learning curve for lung area to head circumference ratio measurement in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:32–6.
- [98] Montedonico S, Nakazawa N, Puri P. Retinoic acid rescues lung hypoplasia in nitrofen-induced hypoplastic foetal rat lung explants. *Pediatr Surg Int* 2006;22:2–8.
- [99] Sugimoto K, Takayasu H, Nakazawa N, Montedonico S, Puri P. Prenatal treatment with retinoic acid accelerates type 1 alveolar cell proliferation of the hypoplastic lung in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2008;43:367–72.
- [100] Tzimas G, Nau H. The role of metabolism and toxicokinetics in retinoid teratogenesis. *Curr Pharm Des* 2001;7:803–31.
- [101] Luong C, Rey-Perra J, Vadivel A, et al. Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonary hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia. *Circulation* 2011;123:2120–31.
- [102] Angelini A, Castellani C, Ravara B, et al. Stem-cell therapy in an experimental model of pulmonary hypertension and right heart failure: role of paracrine and neurohormonal milieu in the remodeling process. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1281–93.
- [103] De Coppi P, Deprest J. Regenerative medicine for congenital diaphragmatic hernia: regeneration for repair. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22:393–8.
- [104] Pederiva F, Ghionzoli M, Pierro A, De Coppi P, Tovar JA. Amniotic fluid stem cells rescue both *in vitro* and *in vivo* growth, innervation and motility in nitrofen-exposed hypoplastic rat lungs through paracrine effects. *Cell Transplant* 2013;22:1683–94.
- [105] Fauza DO, Marler JJ, Koka R, Forse RA, Mayer JE, Vacanti JP. Fetal tissue engineering: diaphragmatic replacement. *J Pediatr Surg* 2001;36:146–51.
- [106] Zia S, Toelen J, Mori da Cunha M, Dekoninck P, de Coppi P, Deprest J. Routine clonal expansion of mesenchymal stem cells derived from amniotic fluid for perinatal applications. *Prenat Diagn* 2013;33:921–8.
- [107] Deprest J, Gucciardo L, Eastwood P, et al. Medical and regenerative solutions for congenital diaphragmatic hernia – a perinatal perspective. *Eur J Ped Surg* 2014;24:270–7.



Técnica EXIT (Ex Utero Intrapartum Treatment): indicaciones, limitaciones, riesgos y evolución a la técnica de intubación traqueal fetal endoscópica (FETI)

RESUMEN

Los tumores congénitos del cuello y la cavidad oral se asocian con elevada mortalidad y morbilidad perinatal debida al riesgo de asfixia neonatal secundaria a la compresión externa de la vía aérea. En 1997 se diseñó la técnica EXIT (*Ex Utero Intrapartum Treatment*) con la finalidad de asegurar la vía aérea neonatal en casos complicados. Esta técnica permite la intubación traqueal durante una cesárea parcial, mientras se mantiene la oxigenación a través de la circulación placentaria. Para esto se requiere un equipo multidisciplinario, anestesia general materna, tiempos quirúrgicos elevados, y potenciales riesgos maternos, como desprendimiento prematuro de placenta y mayor hemorragia obstétrica por atonía uterina. Además, el acceso a la vía aérea obstruida representa un verdadero reto clínico y se han reportado casos de muerte neonatal por asfixia debido a la imposibilidad de intubación orotraqueal. Recientemente, nuestro grupo mexicano describió una nueva técnica de mínima invasión fetoscópica que permite un adecuado control prenatal de la vía aérea, mediante intubación traqueal fetal endoscópica bajo anestesia peridural materna antes de la cesárea. Este procedimiento tiene el propósito de evitar la necesidad de la técnica EXIT y sus potenciales riesgos. En este artículo se describen las indicaciones, riesgos y potenciales beneficios de la técnica EXIT y su evolución hacia la técnica de intubación traqueal fetoscópica.

Palabras clave: cirugía fetal, intubación traqueal, tumores orofaciales, EXIT.

Rogelio Cruz-Martínez^{1,2}
Antonio Méndez^{1,2}
Hugo Pineda-Alemán²
Carlos Rebollo-Fernández^{1,2}

¹Departamento de Medicina y Cirugía Fetal, Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, y Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, Instituto de Neurobiología, UNAM-Campus Juriquilla, Querétaro, México.

²Grupo de Investigación en Medicina Fetal “Medicina Fetal Mexico”.

Recibido: octubre 2014

Aceptado: enero 2015

Correspondencia:

Dr. Rogelio Cruz Martínez
Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer
Unidad de Investigación en Neurodesarrollo
Instituto de Neurobiología, UNAM Campus Juriquilla
Blvd Juriquilla 3001
76230 Juriquilla, Querétaro
rcruz@medicinafetalmexico.com

Este artículo debe citarse como

Cruz-Martínez R, Méndez A, Pineda-Alemán H, Rebollo-Fernández C. Técnica EXIT (Ex Utero Intrapartum Treatment): indicaciones, limitaciones, riesgos y evolución a la técnica de intubación traqueal fetal endoscópica (FETI). Ginecol Obstet Mex 2015;83:58-65.

The EXIT procedure: Indications, limitations, risks and progress to the fetal endoscopic tracheal intubation

ABSTRACT

Congenital oral and neck masses are associated with a high perinatal mortality and morbidity secondary to airway obstruction due to a mass effect of the tumor with subsequent neonatal asphyxia and/or neonatal death. In 1997, the Ex Utero Intrapartum Treatment (EXIT) technique was designed to establish a secure neonatal airway. This procedure allows neonatal tracheal intubation while the uteroplacental circulation maintains fetal oxygenation in a partial fetal delivery during cesarean



section. However, it must be emphasized that this technique requires a multidisciplinary team, maternal general anesthesia, high surgery times and potential maternal risks such as placental abruption and increased maternal blood loss due to uterine atony. In addition, the clinical algorithm to obtain a neonatal airway can be quite challenging and neonatal mortality has been reported due to the inability in obtaining an airway at birth. Recently, our Mexican group described a novel minimally invasive fetoscopy technique before cesarean delivery that allows prenatal airway control by means of a fetal endoscopic tracheal intubation (FETI) under maternal peridural anesthesia. This procedure attempted to avoid the need for an EXIT procedure and its potential risks. In this review we described the indications, risks and potential benefits of the EXIT technique and its possible replacement by the fetal endoscopic tracheal intubation technique.

Key words: fetal surgery, tracheal intubation, orofacial tumors

Desde el punto de vista histológico, la mayor parte de los tumores congénitos orofaciales o cervicales son benignos; sin embargo, el crecimiento excesivo en algunos casos puede ocasionar obstrucción extrínseca de la vía aérea con el riesgo subsecuente de morbilidad y mortalidad neonatal.^{1,2} El riesgo de muerte neonatal es consecuencia de la imposibilidad de asegurar la vía aérea al momento del nacimiento. De forma similar, el retraso en asegurar la vía aérea puede ocasionar graves consecuencias neurológicas por hipoxia o acidosis neonatal. Así, el riesgo de morbilidad o mortalidad neonatal es directamente proporcional al tamaño de la masa tumoral. Con la finalidad de disminuir estos riesgos en casos con compresión u obstrucción de la vía aérea, se diseñó la técnica EXIT (*ex utero intrapartum treatment*) cuyo objetivo es asegurar la vía aérea mientras la oxigenación neonatal se mantiene por la circulación placentaria, a través del cordón umbilical.

Indicaciones

Aunque la técnica EXIT se describió inicialmente para revertir la oclusión traqueal artificial reali-

zada como tratamiento a los fetos con hernia diafragmática congénita,³ sus indicaciones rápidamente se sugirieron en fetos con algún tipo de obstrucción intrínseca o extrínseca de la vía aérea que dificulte o impida la adecuada ventilación posterior al nacimiento, como en los tumores gigantes del cuello⁴ (Figura 1) o la obstrucción intrínseca de la vía aérea superior.⁵ Posteriormente se empezó a utilizar la técnica en casos en que la reanimación neonatal pudiera estar en riesgo, como en fetos con masas pulmonares,⁶ hernia diafragmática congénita con hipoplasia pulmonar severa⁷ o fetos con agenesia pulmonar unilateral,⁷ y tumores del mediastino.⁸ Además, la técnica demostró ser factible, incluso en gestación gemelar.⁹

Las indicaciones actuales del EXIT se resumen en el Cuadro 1.

Descripción de la técnica EXIT

Para poner en práctica la técnica EXIT se requiere la participación de un equipo multidisciplinario integrado por dos ginecólogos, un médico fetal, uno o dos anestesiólogos, dos



Figura 1. Teratoma congénito cervical gigante. Imagen ecográfica fetal (a) y neonatal (b). Linfangioma cervical gigante. Imagen ecográfica fetal (c) y neonatal (d).

neonatólogos, dos o tres cirujanos pediatras y al menos una enfermera con experiencia en el procedimiento.⁸ La técnica EXIT se inicia en forma similar a la técnica de cesárea y puede realizarse con incisión media abdominal o transversal inferior (tipo Pfannenstiel); y posterior a la histerotomía transversal inferior (tipo Kerr) y colocación de pinzas para hemostasia alrededor de sus bordes, se extrae únicamente y de manera gentil la cabeza fetal, el torso superior, y al menos una extremidad superior, mientras que el resto del cuerpo fetal se mantiene dentro de la cavidad uterina. Para mantener el volumen y la temperatura de la cavidad

uterina se infunde solución Hartman a 37°C en forma continua. La monitorización fetal de la frecuencia cardíaca y PO₂ es fundamental para asegurar la ausencia de hipoxia o acidosis y se realiza con un oxímetro en alguna de las extremidades superiores. Siempre es necesario administrar anestesia fetal, inmediatamente posterior a la extracción de alguna de las extremidades superiores para evitar el esfuerzo respiratorio o los movimientos corporales que impidan la intubación orotracheal. La anestesia fetal recomendada es por vía intramuscular, en el deltoides, con una mezcla de fentanil a 15 mg/kg, vecuronio a 0.2 mcg/kg y atropina a 0.2 mcg/kg. Así, la oxigenación fetal se mantiene por la circulación placentaria a través del cordón umbilical, que se pinza y corta una vez que se consigue la intubación orotracheal.

La hipotonía uterina durante la intervención es decisiva para mantener una adecuada circulación placentaria, disminuir el riesgo de prolapse del cordón umbilical y de desprendimiento placentario durante el procedimiento. La hipotonía se logra con anestesia general, con gases como el sevofluorano.

Luego de asegurar la vía aérea fetal se suspenden los gases anestésicos, se pinza y corta el cordón umbilical y se procede a la extracción de la cavidad uterina del resto del cuerpo del feto y

Cuadro 1. Principales indicaciones fetales de la técnica EXIT

| | |
|--|--|
| Obstrucción intrínseca de la vía aérea | Atresia u obstrucción laríngea o traqueal (CHAOS) Fetos con hernia diafragmática congénita tratados con oclusión traqueal |
| Tumores cervicales | Teratoma Linfangioma Hemangioma Bocio |
| Obstrucción extrínseca de la vía aérea | Tumores orofaciales Agenesia pulmonar unilateral Teratoma mediastinal |
| Reanimación neonatal comprometida | Hernia diafragmática congénita Masas pulmonares asociadas con hipoplasia pulmonar |



el alumbramiento de la placenta. Además, se administran medicamentos uterotónicos (oxitocina, ergonobina, carbetocina, misoprostol) mientras se realiza el cierre de las paredes uterina y abdominal con la misma técnica de histerorrafia utilizada en la cesárea convencional.^{10, 11} Valga insistir en que la técnica EXIT es muy diferente a las técnicas previas que utilizaron laringoscopia o broncoscopia “intraparto” en las que el feto se extraía de la cavidad uterina por cesárea o parto vaginal y el cordón no se ligaba hasta haber asegurado la vía aérea.^{12,13} Al no prevenir la contracción uterina y remover completamente al feto de la cavidad uterina se favorecía el desprendimiento placentario, y así disminuía el intercambio gaseoso uteroplacentario de manera significativa.

Algoritmo de intubación endotraqueal durante la técnica EXIT

El objetivo primordial de la técnica EXIT es mantener la oxigenación a través de la circulación placentaria mientras se asegura la vía aérea mediante la intubación orotraqueal neonatal. Sin embargo, el acceso a la vía aérea representa un verdadero reto clínico debido a la obstrucción intrínseca o extrínseca de la vía aérea y a la deformación de la anatomía normal secundaria a la patología fetal.^{14, 15} Para optimizar y aumentar las garantías de éxito es necesario disponer de todo el equipo médico y quirúrgico siguiendo un algoritmo clínico de intubación traqueal (Figura 2).

Como primer paso se intenta la intubación mediante un laringoscopio convencional, y como segunda opción se utiliza un broncoscopio rígido para visualizar la tráquea. Aunque en la mayoría de los casos será posible la intubación orotraqueal mediante alguna de estas dos técnicas; en algunos casos es necesaria la intervención del cirujano pediatra para realizar cricoidotomía, traqueostomía o, incluso, resec-

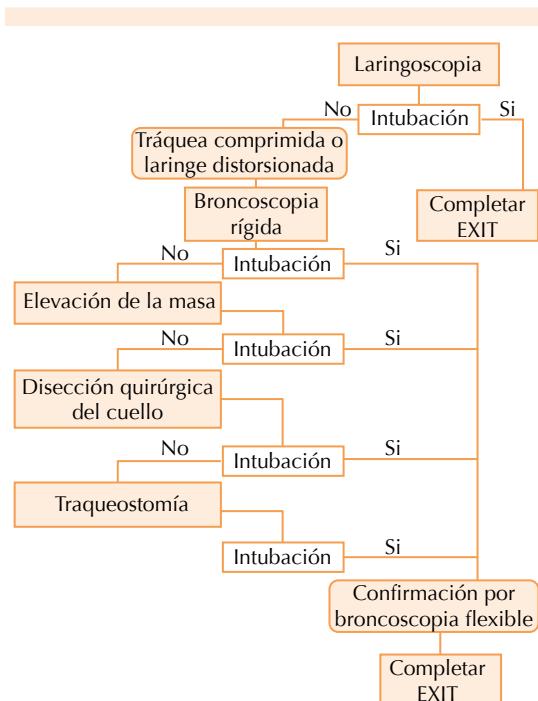


Figura 2. Algoritmo del Hospital Infantil de Cincinnati para intubación endotraqueal durante la técnica EXIT.

ción quirúrgica tumoral urgente para lograr el acceso a la vía aérea (Figura 3).¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo, existen casos complicados, como fetos con tumores vasculares gigantes en los que a pesar de seguir cada paso de este complejo algoritmo, se pueden requerir 18 minutos para lograr asegurar la vía aérea, incluso con el equipo más experimentado.¹⁸

Riesgos neonatales de la técnica EXIT

Además de las dificultades técnicas que pueden sobrevenir al intentar el acceso urgente a la vía aérea con estructuras anatómicas totalmente distorsionadas, durante la técnica EXIT se han reportado diversos riesgos neonatales.¹⁹ Un acceso quirúrgico de urgencia, como la traqueostomía o resección quirúrgica tumoral,



Figura 3. Pasos de la técnica EXIT (*ex utero intrapartum treatment*) en un caso con épulis. Imagen del tumor que protruye la cavidad oral durante la exploración ecográfica fetal (A), extracción de la cabeza, torso y extremidades superiores y administración de anestesia neonatal (B), resección quirúrgica tumoral (C) e intubación traqueal neonatal (D) bajo circulación placentaria.

puede ocasionar sangrado o traumatismo de la vía aérea o las estructuras adyacentes cervicales o torácicas.^{18, 20} Además, se han reportado casos de bradicardia, desprendimiento de placenta o compresión del cordón umbilical que han impedido completar el algoritmo de intubación endotraqueal y provocado la muerte neonatal por asfixia.¹⁴

Riesgos maternos de la técnica EXIT

Los riesgos neonatales descritos son asumibles debido al elevado riesgo de muerte neonatal por asfixia sin la realización del EXIT. Sin embargo, aunque no existe ningún caso reportado de muerte materna secundaria a esta técnica, puede haber morbilidad materna relacionada con el procedimiento. En primer lugar, el EXIT siempre requiere anestesia general para estimular la relajación uterina durante el procedimiento y, por lo tanto, los riesgos anestésicos maternos son superiores a los de la cesárea convencional; está demostrado que en un EXIT existe más sangrado

uterino y tiempo quirúrgico que en una cesárea convencional.

En el estudio de Laje y colaboradores,²⁰ con 87 procedimientos de EXIT, el tiempo de anestesia general fue de 123-303 minutos y el tiempo quirúrgico promedio de 130 minutos (límites 92 y 199 minutos). La medicación para relajar el tono uterino es fundamental para mantener el intercambio de oxígeno útero-placentario. Sin embargo, la alta concentración sérica materna de gases anestésicos impide la vasoconstricción uterina y aumenta el riesgo de sangrado debido a la hipotonía o atonía uterina, lo que (en casos graves) aumenta el riesgo de histerectomía para controlar la hemorragia obstétrica.⁸ La bibliografía médica ha reportado, en promedio, sangrado uterino mayor a un litro que, en algunos casos, puede ser incluso de 2000 mL.^{18, 20} Aunque es raro, también se han reportado otras complicaciones maternas, como la laceración placentaria, endometritis y anemia materna grave posparto que requiere transfusión sanguínea.^{18, 20, 21}

Vigilancia prenatal y momento ideal para la programación del nacimiento

Para identificar a los fetos en riesgo de muerte perinatal por asfixia es indispensable establecer el diagnóstico prenatal avanzado que incluye: ecografía morfológica avanzada, ecoardiografía, cariotipo fetal e, incluso, resonancia magnética fetal para valorar el grado de compresión de la vía aérea. Expertos en Medicina Fetal recomiendan que el momento ideal para programar el nacimiento de un feto con malformación congénita del cuello o de la cavidad oral sea posterior a las 37 semanas de gestación, con la finalidad de evitar la morbilidad asociada con prematuridad y nunca por parto vaginal para permitir la intubación orotraqueal durante la cesárea mediante la técnica EXIT.⁸ Sin embargo, la mayoría de los casos resulta con polihidramnios severo y sobredistensión uterina



como consecuencia de la dificultad de deglución fetal del líquido amniótico secundario a la compresión hipofaríngea o a la obstrucción de la cavidad oral, aumentando así el riesgo de trabajo de parto pretérmino o ruptura prematura de membranas. A pesar de la posibilidad de realizar un amniodrenaje para disminuir los riesgos secundarios al polihidramnios y prolongar la edad gestacional, está reportado, incluso en 76% de los casos, trabajo de parto pretérmino o ruptura prematura de membranas con la necesidad de programar la técnica EXIT urgente; por este motivo los nacimientos por EXIT reportados en la bibliografía médica se han realizado, en promedio, alrededor de las 35 semanas de gestación.²⁰

Por lo anterior, es indispensable que todo feto con alguna alteración con riesgo de obstrucción de la vía aérea sea monitorizado semanalmente para vigilar la cantidad de líquido amniótico y la longitud cervical para predecir el riesgo de parto pretérmino. En caso de polihidramnios severo con acortamiento cervical o dificultad respiratoria materna, puede realizarse un amniodrenaje. Este procedimiento debe realizarse, idealmente, en centros hospitalarios con experiencia, y con un equipo multidisciplinario preparado para la realización del EXIT y la atención neonatal en caso de ruptura prematura de membranas o desprendimiento prematuro de placenta provocado por el amniodrenaje.

Intubación traqueal endoscópica fetal (FETI)

Con casi dos décadas desde su descripción original, la técnica EXIT ha permanecido como el procedimiento óptimo para asegurar la vía aérea neonatal de casos con tumores congénitos cervicales o de la cavidad oral con posible compresión u obstrucción de la vía aérea.²⁰ Con la finalidad de evitar las limitaciones y riesgos asociados al EXIT, nuestro grupo en

Querétaro recientemente desarrolló una nueva técnica fetoscópica para asegurar la vía aérea inmediatamente antes del nacimiento con intubación traqueal fetoscópica intrauterina o FETI (*fetal endoscopic tracheal intubation*).²²

La técnica FETI es un procedimiento que preserva los principios de la cirugía fetal de mínima invasión. A diferencia de la técnica EXIT, que requiere anestesia general materna para mantener la relajación uterina durante el procedimiento, la técnica FETI se realiza con bloqueo peridural y con una incisión en el abdomen materno menor de 5 mm de diámetro. Mediante guía ecográfica, y con la finalidad de evitar movimientos y dolor fetal, se administra la anestesia fetal por vía intramuscular con aguja espinal de 22G utilizando un combinado de fentanil (15 mg/kg), vecuronio (0.2 mcg/kg) y atropina (0.2 mcg/kg) ajustado para el peso fetal estimado.

Con el uso de una guía ecográfica Doppler para evitar vasos uterinos, se introduce de manera percutánea, a través del abdomen materno, un trocar de 10F con un introductor vascular de 11F (Cook Medical, Cook Medical Inc., Bloomington, IN, Estados Unidos) hasta el interior de la cavidad amniótica. Una vez dentro de la cavidad uterina, se retira el trocar para introducir un fetoscopio semirrígido curvo de 3 mm de diámetro (11540 KE, Karl Storz, Tüttlingen, Alemania) con una cámara endoscópica de 1.2 mm de diámetro en su interior. A través de fetoscopia directa y guía ecográfica se localiza la cara fetal para introducir el fetoscopio por la boca hasta el interior de la tráquea fetal. Una vez dentro de la tráquea, se avanza el fetoscopio y el introductor de Cook hasta 1-2 cm por arriba del nivel de la carina donde se retira el fetoscopio y se introduce una cánula orotraqueal convencional de 18 cm de largo, 2.0 mm de diámetro interno y 3.3 mm de diámetro externo. Mediante guía ecográfica, se retira el introductor de Cook hasta la cavidad

amniótica, donde se libera el extremo proximal de la cánula orotraqueal (Figura 4). A diferencia del EXIT, que requiere que la presentación fetal sea cefálica, la técnica FETI puede realizarse en cualquier presentación fetal. Inmediatamente posterior al término de la intubación traqueal fetoscópica intrauterina se realiza la cesárea de manera convencional y siempre con la precaución de no movilizar la cánula orotraqueal durante la extracción de la cabeza y cuerpo fetal. Así, la función del neonatólogo reside en colocar el conector a la cánula orotraqueal e iniciar la ventilación respiratoria verificando la adecuada ventilación de ambos pulmones para, posteriormente, programar con tranquilidad la valoración y actuación de la cirugía pediátrica.

CONCLUSIÓN

Todo embarazo complicado con algún tipo de obstrucción extrínseca (tumores cervicales y orofaciales) o intrínseca (atresia laríngea o tra-

queal) de la vía aérea fetal requiere seguimiento en centros preparados para asegurar la vía aérea al nacimiento y evitar así la morbilidad y mortalidad asociada con la asfixia perinatal. La técnica EXIT es un procedimiento diseñado para este propósito, pero no siempre es posible lograr el objetivo de intubación neonatal mediante esta técnica y, además, no está exenta de riesgos y morbilidad materna y neonatal. La evolución hacia la nueva técnica de intubación endoscópica fetal (FETI) es prometedora. Aunque se requieren estudios comparativos para demostrar la potencial superioridad de la técnica FETI versus EXIT, nuestro grupo ha demostrado que la técnica FETI es factible; y al asegurar la vía aérea en forma intrauterina, puede evitarse la necesidad del EXIT, y de anestesia general materna y disminuir el tiempo quirúrgico de la cesárea, la cantidad de sangrado uterino y los potenciales riesgos, limitaciones, morbilidad materna y neonatal asociados con el EXIT. Sin embargo, al igual que otros procedimientos de cirugía fetoscópica, la principal limitación de la técnica FETI es su elevada dificultad técnica, principalmente debido a la distorsión anatómica de la glotis y la tráquea que padecen estos casos y, por lo tanto, es necesario que este procedimiento se efectúe en centros de cirugía fetal con personal debidamente adiestrado en técnicas de cirugía intrafetal endoscópica de mínima invasión.

Agradecimientos

A la Fundación Kristen de Querétaro, KPI Ultrasonidos México y al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) por el apoyo en la realización de la primera intubación traqueal endoscópica mundial, realizada en Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala de la Ciudad de México y presentada en el Congreso Mundial de la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Ginecología y Obstetricia (ISUOG) en Barcelona, España, en septiembre 2014.



Figura 4. Técnica de intubación traqueal fetal endoscópica (FETI). Introducción percutánea del trocar a través de la pared abdominal materna (A), traqueoscopia e introducción de la cánula orotraqueal fetal (B), comprobación ecográfica de la adecuada posición del extremo proximal de la cánula orotraqueal en la cavidad amniótica (C) y extracción de la cabeza fetal con la cánula orotraqueal durante la cesárea (D).



REFERENCIAS

1. Elmasalme F, Giacomantonio M, Clarke KD, Othman E, et al. Congenital cervical teratoma in neonates. Case report and review. *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:252-257.
2. Jordan RB, Gauderer MW. Cervical teratomas: an analysis. Literature review and proposed classification. *J Pediatr Surg* 1988;23:583-591.
3. Mychaliska GB, Bealer JF, Graf JL, Rosen MA, et al. Operating on placental support: the ex utero intrapartum treatment procedure. *J Pediatr Surg* 1997;32:227-230; discussion 230-221.
4. Liechty KW, Crombleholme TM, Flake AW, Morgan MA, et al. Intrapartum airway management for giant fetal neck masses: the EXIT (ex utero intrapartum treatment) procedure. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:870-874.
5. Hedrick MH, Ferro MM, Filly RA, Flake AW, et al. Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS): a potential for perinatal intervention. *J Pediatr Surg* 1994;29:271-274.
6. Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, Howell LJ, et al. The ex utero intrapartum therapy procedure for high-risk fetal lung lesions. *J Pediatr Surg* 2005;40:1038-1043; discussion 1044.
7. Kunisaki SM, Barnewolt CE, Estroff JA, Myers LB, et al. Ex utero intrapartum treatment with extracorporeal membrane oxygenation for severe congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2007;42:98-104; discussion 104-106.
8. Liechty KW. Ex-utero intrapartum therapy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:34-39.
9. Liechty KW, Crombleholme TM, Weiner S, Bernick B, et al. The ex utero intrapartum treatment procedure for a large fetal neck mass in a twin gestation. *Obstet Gynecol* 1999; 93:824-825.
10. Bilgin F, Cekmen N, Ugur Y, Kurt E, et al. Congenital Cervical Teratoma: Anaesthetic Management (The EXIT Procedure). *Indian J Anaesth* 2009;53:678-682.
11. Hirose S, Harrison MR. The ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure. *Semin Neonatol* 2003;8:207-214.
12. Catalano PJ, Urken ML, Alvarez M, Norton K, et al. New approach to the management of airway obstruction in "high risk" neonates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:306-309.
13. Schulman SR, Jones BR, Slotnick N, Schwartz MZ. Fetal tracheal intubation with intact uteroplacental circulation. *Anesth Analg* 1993;76:197-199.
14. Marwan A, Crombleholme TM. The EXIT procedure: principles, pitfalls, and progress. *Semin Pediatr Surg* 2006;15:107-115.
15. Hirose S, Sydorak RM, Tsao K, Cauldwell CB, et al. Spectrum of intrapartum management strategies for giant fetal cervical teratoma. *J Pediatr Surg* 2003;38:446-450; discussion 446-450.
16. Hullett BJ, Shine NP, Chambers NA. Airway management of three cases of congenital cervical teratoma. *Paediatr Anaesth* 2006;16:794-798.
17. Liao AY, Levin B, Daniel M, Chan L, et al. Emergency EXIT: an urgent ex utero intrapartum tracheostomy for giant fetal neck mass. *ANZ J Surg* 2013;83:684-685.
18. Lazar DA, Olutoye OO, Moise KJ, Jr., Ivey RT, et al. Ex-utero intrapartum treatment procedure for giant neck masses-fetal and maternal outcomes. *J Pediatr Surg* 2011;46: 817-822.
19. Steigman SA, Nemes L, Barnewolt CE, Estroff JA, et al. Differential risk for neonatal surgical airway intervention in prenatally diagnosed neck masses. *J Pediatr Surg* 2009; 44:76-79.
20. Laje P, Johnson MP, Howell LJ, Bebbington MW, et al. Ex utero intrapartum treatment in the management of giant cervical teratomas. *J Pediatr Surg* 2012;47:1208-1216.
21. Butwick A, Aleshi P, Yamout I. Obstetric hemorrhage during an EXIT procedure for severe fetal airway obstruction. *Can J Anaesth* 2009;56:437-442.
22. Cruz-Martinez R, Moreno-Alvarez O, Garcia M, Pineda-Aleman H, et al. Fetal endoscopic tracheal intubation: a new fetoscopic procedure to ensure extrauterine tracheal permeability in a case with congenital cervical teratoma. *Fetal Diagn Ther* 2014, in press.