

Utilidad de factores pronósticos antenatales en pacientes con hernia diafragmática congénita aislada

Fernando Ferrer M.¹, Claudio Vera¹, Guillermo Parrao³, Paula Coronado², Norma Urbano¹, Paula Vargas¹, Mónica Theodor¹, Carolina Robles¹, Ruth Duran¹, Harumi Tsunekawa¹, Matías Luco⁴, Cristian Belmar¹, José Andrés Poblete¹

Resumen

Introducción: La Hernia Diafragmática Congénita (HDC) corresponde a una malformación del diafragma por la cual los órganos abdominales protruyen hacia la cavidad torácica durante el desarrollo intrauterino. Los recién nacidos afectados presentan grados variables de insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar, asociándose a una alta morbilidad y mortalidad. **Materiales y métodos:** Se revisaron los casos de HDC controlados en los períodos pre y post-natal en el Hospital Clínico UC durante el período 2012-2016. Se analizaron los resultados perinatales según distintos factores pronósticos. **Resultados:** Fueron analizadas 26 embarazadas con diagnóstico de HDC. La sobrevida global fue de un 77% (20/26). La mortalidad global de las pacientes con herniación hepática fue de un 45% (5/11) versus 7% (1/15) en los fetos con hígado no herniado. La mortalidad neonatal fue de un 14% (3/21) en las pacientes con la relación pulmón cabeza (LHR), (observado/ esperado) o/e \geq a 45% y 60% (3/5) cuando el LHR o/e es $<$ 45%. De las pacientes con LHR o/e \geq 45%, la necesidad de ECMO fue de un 33% (8/21) mientras que un LHR o/e $<$ 45% fue de un 20% (1/5). **Conclusión:** La obtención antenatal de un LHR o/e \geq 45% y ausencia de herniación hepática, son buenos predictores de sobrevida neonatal. La medición de LHR o/e no es capaz de discriminar que pacientes desarrollarán morbilidad respiratoria grave, por lo que debemos buscar nuevos y mejores modelos que permitan seleccionar que pacientes requerirán nacer en un centro con disponibilidad de terapias de soporte vital avanzado como el ECMO neonatal.

Palabras clave: Hernia diafragmática congénita; relación pulmón cabeza (LHR); Oxigenación por membrana Extra Corpórea (ECMO); diagnóstico antenatal; morbilidad; mortalidad.

Abstract

Introduction: Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH) is a malformation of the diaphragm muscle in which the abdominal organs protrude into the thoracic cavity during intrauterine development. Affected newborns have varying degrees of respiratory failure and pulmonary hypertension, associated with high morbidity and mortality. **Materials and methods:** Controlled HDC cases were reviewed in the pre and post-natal periods at the Clinical Hospital UC during the period 2012-2016. Perinatal results were analyzed according to different prognostic factors. **Results:** During the 2012-2016 period, 26 pregnant women with a diagnosis of CDH were monitored. The overall mortality of patients with hepatic herniation was 45% (5/11) versus 7% (1/15) in fetuses with a non-herniated liver. Neonatal mortality was 14% (3/21) in patients with o/e (observed/expected) LHR \geq 45% and 60% (3/5) when the o/e LHR $<$ 45%. Of the patients with o/e LHR \geq 45%, the need for ECMO was 33% (8/21), while a LHR o/e $<$ 45% was 20% (1/5). **Conclusion:** An o/e LHR \geq 45% and absence of hepatic herniation are good predictors of neonatal survival. The o/e LHR measurement is not capable of identifying which patients will develop severe respiratory morbidity, so we must explore new and better models that allow us to select patients who need to give birth in centers with available advanced life support therapies, such as neonatal ECMO.

Keywords: Congenital diaphragmatic hernia; Lung to head ratio (LHR); Oxygenation by Extra Corporeal Membrane (ECMO); antenatal diagnosis; morbidity; mortality.

Fecha de envío: 14 de enero de 2018- Fecha de aceptación: 22 de junio de 2018

(1) Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Programa de especialidad en Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

(3) Programa de sub-especialidad Medicina Materno Fetal, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

(4) Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Autor de Correspondencia: faferrer@uc.cl



Introducción

La hernia diafragmática congénita (HDC) ocurre en aproximadamente 1/3000 a 1/5000 de los nacidos vivos, alcanzando una mortalidad de hasta un 60% (Grisaru-Granovsky *et al.*, 2009). Se produce como consecuencia del desarrollo anormal del septo transversal y el cierre incompleto de los canales pleuro-peritoneales que ocurre entre la 6ª y 10ª semana de gestación, lo cual provoca la herniación de las vísceras abdominales a través del defecto diafragmático. La causa es desconocida en la gran mayoría de los casos, sin embargo, ha sido relacionado con más de 50 alteraciones genéticas, la mayoría de ellas esporádicas. Factores ambientales como el consumo de ciertos fármacos, alcohol, déficit de vitamina A y diabetes también han sido reportados como posibles contribuyentes al desarrollo de HDC (Wynn *et al.*, 2014; McAteer *et al.*, 2014). Existen datos en nuestro país publicados el año 2001, en donde se revisaron los casos de pacientes con HDC nacidos en la Pontificia Universidad Católica de Chile entre los años 1991 y 1999. De los 22 casos reportados en esa oportunidad, solo fue posible realizar el diagnóstico prenatal en 8 pacientes (36,4%). La sobrevivencia global en el trabajo anteriormente descrito fue de un 50% (11/22), en parte influido por ausencia de algunas terapias ventilatorias neonatales avanzadas como el ECMO además de una menor experiencia en el manejo específico de estos pacientes en la década de los 90 (Becker *et al.*, 2001).

La presencia de órganos abdominales en el tórax produce grados variables de hipoplasia e hipertensión pulmonar responsables de la mayoría de las muertes neonatales asociadas a la HDC. En algunos casos, poco frecuentes, la hernia diafragmática congénita es consecuencia de una anomalía primaria del desarrollo pulmonar como la hipoplasia pulmonar severa (Grisaru-Granovsky *et al.*, 2009; Harrison MR *et al.*, 1994).

El defecto más frecuente ocurre en la región posterolateral izquierda del diafragma (hernia de Bochdalek), pero puede ser derecha en el 15% de los casos, o bilateral en el 1%. La agenesia completa del diafragma es una manifestación muy poco frecuente (Jani *et al.*, 2007).

El diagnóstico prenatal de la HDC ha mejorado con la ecografía obstétrica y gracias a los programas de tamizaje ecográfico prenatal que incluyen la evaluación sistemática del diafragma alcanzando hasta un 60% de pesquisa (McAteer *et al.*, 2014). Una vez sospechada la malformación, los protocolos de manejo incluyen evaluación en un centro terciario para confirmar el diagnóstico, evaluar la gravedad del compromiso y la asociación con otras alteraciones anatómicas o genéticas (Cruz-Martínez *et al.*, 2010), de esta manera proveer una apropiada consejería sobre el pronóstico y las alternativas de manejo.

La alta mortalidad y morbilidad neonatal de esta malformación ha motivado, el estudio de factores pronósticos antenatales que permitan la estratificación de estos fetos con el fin de seleccionar los casos que puedan beneficiarse de terapias intrauterinas y/o derivación a centros que dispongan de terapias de soporte vital avanzado postnatal como por ejemplo de Oxigenación por membrana Extra Corpórea (ECMO), con el objetivo de lograr que la terapia postnatal definitiva (Cirugía reparadora del defecto diafragmático), sea realizada en las mejores condiciones.

Desde el punto de vista prenatal se ha planteado como alternativa la oclusión traqueal endoluminal fetal (FETO en inglés), para aquellos casos de pronóstico incierto (LHR o/e < 45%) (Sokol *et al.*, 2006). En este subgrupo de fetos, el crecimiento pulmonar fetal puede ser estimulado gracias a la oclusión traqueal endoluminal fetal con un balón. La oclusión evita la salida del líquido pulmonar que distienden las células parenquimatosas del pulmón, promoviendo así el crecimiento, maduración y remodelación de la vasculatura pulmonar. En comparación con los controles históricos de gravedad similar, FETO aparentemente aumenta la tasa de supervivencia de 24% a 49% en los pacientes con hernia diafragmática congénita izquierda, y de 17% a 42% en las hernias diafragmáticas congénitas derechas con LHR o/e < 45%. Si bien, la evidencia sobre su efectividad es limitada, aparentemente el beneficio es consistente en los fetos de mal pronóstico según LHR o/e. Sin embargo, la información sobre las complicaciones y el seguimiento a largo plazo son limitados.

Terapia ventilatoria avanzada y ECMO

El manejo actual de la HDC se enfoca principalmente en el soporte neonatal precoz, que consiste principalmente en ventilación mecánica convencional, ventilación mecánica de alta frecuencia (VAFO) con o sin óxido nítrico y por último la Oxigenación por membrana Extra Corpórea (ECMO). La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) o "extracorporeal life support" (ECLS), es una terapia que utiliza un "bypass" cardiopulmonar parcial modificado para dar soporte pulmonar y/o cardíaco por un tiempo prolongado, generalmente de 1 a 4 semanas. Es utilizado en pacientes con falla cardiopulmonar reversible a causa de enfermedades pulmonares, cardíacas u otras (Morini *et al.*, 2006). Dado que la terapia ECMO es invasiva, trae riesgos potenciales, por lo que se han diseñado criterios para seleccionar pacientes con una predicción de mortalidad entre un 50% y un 100%. Respecto al uso de ECMO como rescate en hernia diafragmática congénita (HDC) con falla respiratoria grave y mala respuesta a las terapias de soporte ventilatorias convencionales (VM convencional, VAFO con o sin óxido nítrico), la evidencia basado en los estudios prospectivos controlados muestra una reducción solo en la mortalidad (RR 0,60 [0,51 – 0,70]; p < 0,001) (Morini *et al.*, 2006).

Sin embargo, un metaanálisis de los estudios retrospectivos y la experiencia publicada por nuestra unidad de neonatología, muestran una mayor sobrevivencia a largo plazo (de 25 a 77%), para HDC en las unidades que disponen de ECMO (Kattan *et al.*, 2010).

Cuáles son los factores pronósticos y su capacidad predictiva

La relación pulmón cabeza o LHR (*Lung to Head Ratio*), así como la presencia de herniación hepática, se han planteado como los principales determinantes del resultado neonatal, sin embargo, nuevos elementos pronósticos han sido estudiados y se plantean como alternativas útiles para el manejo antenatal de estos pacientes (McAteer *et al.*, 2014; Harrison *et al.*, 1994), como la utilización de marcadores de hipertensión pulmonar como por ejemplo la medición de las arterias pulmonares y diferente índices de vascularización y perfusión pulmonar con *likelihood ratio* positivo (LH +) de 6,8 y *likelihood ratio* negativo (LH -) de 0,12 (Ruano *et al.*, 2012). La búsqueda incesante de nuevos marcadores pronósticos de morbilidad y mortalidad neonatal en los fetos con HDC, se debe principalmente a que la magnitud y el sentido del cambio de la probabilidad *Pre a Post-Test* de los factores utilizados en la actualidad como el del LHR, son más bien moderados (*likelihood ratio* LR (prueba +) de 3,96 y LR (prueba -) de 0,33) (Deprest *et al.*, 2009). Dentro de los nuevos factores pronósticos antenatales que se han estudiados se encuentra el índice de vascularización pulmonar que ha demostrado tener un *likelihood ratio* superior a los otros factores pronósticos utilizados anteriormente (LR (+) de 6,82 y un LR (-) de 0,12) según un estudio prospectivo reciente (Deprest *et al.*, 2009). También se ha utilizado la resonancia nuclear magnética (RNM) como método predictor de sobrevivencia, logrando además el cálculo del volumen pulmonar y la evaluación de malformaciones asociadas.

¿Por qué es importante sistematizar?

Debido a la necesidad de mayor investigación en el tema y la falta de protocolización en el manejo de estos pacientes en Chile, se requiere de un análisis de la realidad local para poder avanzar en propuestas de evaluación pronóstica y tratamiento. Nuestro objetivo fue analizar los resultados neonatales estratificados por factores pronósticos reconocidos en el período antenatal.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal de todos los casos de hernia diafragmática congénita aislada controlados y resueltos en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica durante el periodo 2012 al 2016. Se consignaron los marcadores pronósticos que han sido descritos previamente en la literatura y que en

nuestra unidad son obtenidos sistemáticamente. Para cada caso se extrajo la información de los registros clínicos y bases de datos administrativas.

La edad gestacional fue calculada según ecografía precoz (≤ 14 semanas) en todos los casos analizados. El protocolo local incluye ultrasonografía nivel II realizada por integrantes del equipo de Medicina Materno Fetal y evaluación conjunta con los equipos de neonatología, cirugía infantil, genética clínica y psicología. En esta instancia y en conjunto con la paciente, se realiza la consejería respecto al diagnóstico, evolución, consejo genético y seguimiento de estos pacientes. La realización de RNM fetal fue realizada en forma selectiva principalmente en pacientes con hernias diafragmáticas derechas, hígado ascendido o gran desviación mediastínica.

La evaluación ecográfica incluye evaluación de la anatomía fetal completa, idealmente entre las semanas 20 y 24 de gestación. La ecografía focalizada incluye evaluación de la lateralidad, ubicación hepática, desplazamiento mediastínico y el cálculo de LHR o/e. En la tabla 1 es posible observar las características ecográficas más relevantes para realizar el diagnóstico de HDC según su lateralidad. En la tabla 2 se describen los principales diagnósticos diferenciales más frecuentes de HDC con sus características anatómicas específicas.

Tabla 1: Características ecográficas de la HDC según lateralidad

Lateralidad HDC	Características Ecográficas
Izquierda	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de burbuja gástrica o lóbulo izquierdo del hígado a nivel del corte de cuatro cámaras cardíacas Asas intestinales en tórax fetal izquierdo (imágenes quísticas alargadas que pueden presentar peristaltismo) Corazón y mediastino desplazado a hemitórax derecho Con <i>Doppler</i> color el posible evaluar los vasos intra-hepáticos a nivel torácico.
Derecha	<ul style="list-style-type: none"> Parénquima hepático como una imagen sólida, similar al parénquima pulmonar en región torácica derecha Vesícula biliar y otros órganos abdominales como asas intestinales en tórax derecho Corazón y mediastino desplazado a hemitórax izquierdo Con <i>Doppler</i> color el posible evaluar los vasos intra-hepáticos a nivel torácico.

Tabla 2: Diagnósticos diferenciales más frecuentes de HDC y sus características ecográficas

Diagnósticos Diferenciales más frecuentes de HDC	Características Ecográficas
Malformación adenomatoidea quística	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión sólido-quística intratorácica (macro-quistes y/o micro-quistes) • Comunicación con vía aérea • Irrigación desde arteria pulmonar • Desplazamiento de órganos torácicos según tamaño
Secuestro pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión homogénea sólida triangular hiperecogénica (tejido pulmonar disfuncional) • No comunicado con la vía aérea • Irrigación sistémica anómala – Rama directa de la aorta
Otras anomalías pulmonares	<ul style="list-style-type: none"> • Quistes Broncogénicos • Lesiones quísticas únicas o múltiples con paredes de tejido fibroso • Quistes Neuroentéricos • Quiste mediastínico asociado a anomalías vertebrales • Hernia Hiatal Congénita
Tumores del mediastino	<ul style="list-style-type: none"> • Teratoma - Lesión sólido-quística heterogénea, con imágenes puntiformes hiper-refringentes en su interior

En esta revisión las HDC fueron clasificadas según lateralidad y ubicación hepática en relación al diafragma. Se recolectó el LHR o/e obtenidos ecográficamente al momento del diagnóstico del defecto en nuestro centro. El *Lung to Head Ratio* (LHR) fue descrito por Metkus el año 1996 (Mekus *et al.*, 1996). Este marcador pronóstico se obtiene midiendo el pulmón contralateral a la HDC. Este debe quedar próximo al transductor. Se debe obtener un corte axial del tórax a nivel de 4 cámaras cardíacas. Ubicar los marcadores, o *calipers*, de acuerdo con el método de medición del área pulmonar que uno utilizará (diámetros perpendiculares máximos o por trazado). Luego es necesario dividir el área pulmonar (circunferencia pulmonar o la multiplicación de los dos diámetros perpendiculares) en milímetros cuadrados por la circunferencia cefálica (mm²) para obtener así el LHR. Para que este parámetro sea independiente a la edad gestacional, (Peralta *et al.*, 2005), propone la utilización de la relación entre el LHR observado respecto al esperado en un feto normal para la misma edad gestacional (LHR o/e) (Jani *et al.*, 1996). Para obtener el LHR o/e se debe dividir el LHR obtenido por el LHR esperado para la edad gestacional (LHR observado / LHR esperado para la EG) y luego multiplicarlo por 100. La obtención de un LHR o/e < 45% supone un riesgo elevado de mortalidad neonatal (70%) versus un 15% cuando nuestro LHR es mayor o igual a 45% (Ruano *et al.*, 2012).

En conjunto con el equipo de Neonatología de nuestro hospital clínico, fue posible obtener los resultados de sobrevivencia neonatal junto con la necesidad de soporte neonatal avanzado (ECMO). Estos datos fueron obtenidos a partir de las epicrisis neonatales de nuestra unidad.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de CEI número 15-074.

Resultados

Durante el período entre el 2012-2016, 26 pacientes con HDC fueron controladas en nuestra unidad. La sobrevivencia global fue de un 77% (20/26) con una mortalidad de un 23% (6/26). La mediana de la edad gestacional al momento del diagnóstico de HDC fue de 26 semanas (entre 18 y 28 semanas de gestación), mientras que la edad gestacional al parto fue de 38 semanas (entre 36 y 41 semanas de gestación). El 77% (20/26) de las HDC fueron izquierdas y 23% (6/26) derechas. En el subgrupo de pacientes con hernia diafragmática izquierda, 40% (8/20) presentaron herniación hepática mientras que en las hernias diafragmáticas derechas fue de un 50% (3/6).

La mortalidad neonatal de los recién nacidos con herniación hepática fue de un 45% (5/11) versus un 7% (1/15) cuando el hígado se encuentra en su posición intra-abdominal (valor $p=0,021$). Al clasificar a los pacientes según el LHR, es posible observar que la mortalidad es significativamente más alta en los pacientes con LHR o/e <45 comparado con las pacientes con LHR o/e <45% (60% vs 14%) (Valor $p=0,029$). La necesidad de terapia ventilatoria avanzada como el ECMO neonatal, fue de un 33% (8/21) en los pacientes con LHR o/e $\geq 45\%$ y de un 20% (1/5) en los pacientes que presentaron un LHR o/e <45 (valor $p=0,56$). (Tabla 3)

En pacientes con un LHR o/e < 45% se obtuvo una sensibilidad de un 50% con una especificidad de un 90% como predictor de mortalidad neonatal con valores predictivos positivo y negativo de un 60% y un 85% respectivamente. El *likelihood ratio* positivo (LR+) calculado fue de 5 con un *likelihood ratio* negativo (LR-) de 0,56.

La unidad de neonatología de nuestro centro dispone de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) para los neonatos que no es posible obtener índices de oxigenación adecuados pese al uso de ventilación mecánica de alta frecuencia en conjunto con óxido nítrico. De las pacientes con LHR o/e $\geq 45\%$, la necesidad de ECMO fue de un 33% (8/21) mientras que un LHR o/e <45, la necesidad de ECMO fue de un 20% (1/5). Al calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en pacientes con un LHR o/e < 45% que necesitaron ECMO en el período neonatal, este fue de un 11%, 76%, 20% y 62% respectivamente con un LR (+) de 0,4 y un LR (-) de 1,2.

Tabla 3: Análisis de resultados.

Análisis de Resultados (n=26)		Valor p
EG al diagnóstico (Mediana)	26 semanas (entre 18 y 28)	
EG de resolución del embarazo (Mediana)	38 semanas (entre 36 y 41)	
Ubicación		0,015*
HDC Derecha	23% (6/26)	
HDC Izquierda	77% (20/26)	
Sobrevida global	77% (20/26)	
Herniación Hepática		0,764
HDC Derecha	50% (3/6)	
HDC Izquierda	40% (8/20)	
Mortalidad neonatal según ubicación Hepática		0,021*
Hígado Ascendido al tórax	45% (5/11)	
Hígado Intra-Abdominal	7% (1/15)	
Mortalidad neonatal según LHR o/e		0,029*
LHR o/e <45%	60% (3/5)	
LHR o/e ≥45%	14% (3/21)	
Necesidad de ECMO según LHR o/e		0,560
LHR o/e >45%	33% (8/21)	
LHR o/e <45%	20% (1/5)	

*valor p estadísticamente significativo

Cuando se utiliza la posición hepática como predictor de mortalidad, se obtuvo una sensibilidad de un 83% con una especificidad de un 70%. El valor predictivo positivo y negativo fue de 45% y 93% respectivamente. El *likelihood ratio* positivo (LR +) calculado fue de 2,8 con un *likelihood ratio* negativo (LR -) de 0,2. (Tabla 4).

Tabla 4: Capacidad predictiva del *lung to head ratio* (LHR) y posición hepática para mortalidad y necesidad de ECMO neonatal. Valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN), *likelihood ratio* positivo (LR+), *likelihood ratio* negativo (LR-).

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR(+)	LR(-)
Mortalidad Neonatal						
LHR o/e <45%	50%	90%	60%	85%	5	0,56
Hígado intra-torácico	83%	70%	45%	93%	2,8	0,2
Necesidad de ECMO						
LHR o/e <45%	11%	76%	20%	62%	0,4	1,2

Discusión

La Hernia Diafrágica Congénita (HDC) es un defecto congénito donde la herniación de órganos abdominales a través de un defecto diafrágico, se traduce en una hipoplasia pulmonar secundaria,

cuya morbimortalidad dependerá del grado de hipoplasia e hipertensión pulmonar asociada. La edad gestacional al momento del parto, junto al grado de herniación, se plantean como los principales factores de riesgo para la supervivencia neonatal (Wynn *et al.*, 2012; McAteer *et al.*, 2014). Sin embargo, la medición prenatal de este grado de severidad aún plantea un reto para definir los requerimientos de intervenciones *in útero*, debido a una deficiente correlación de los marcadores actualmente estudiados, así como una falta en la protocolización del manejo de estos pacientes a nivel de diferentes centros.

Dentro de los marcadores prenatales más estudiados se encuentran: La relación de la circunferencia pulmonar con la circunferencia craneana (Lung To Head Ratio "LHR"). Para que este parámetro sea independiente a la edad gestacional, es posible utilizar la relación entre el LHR observado, definido como el producto de los diámetros perpendiculares del pulmón contralateral en un corte ecográfico a nivel de la imagen de cuatro cámaras cardíacas, en relación a la circunferencia craneana con el LHR esperado, definido como el LHR normal para la edad gestacional (McAteer *et al.*, 2014; Harrison *et al.*, 1994). Otros marcadores ampliamente utilizados son la presencia de herniación hepática y la lateralidad del defecto. Muchos otros parámetros se han propuesto como por ejemplo el

tamaño pulmonar, resistencia de las arterias pulmonares e índice de perfusión pulmonar, sin embargo aún no hay consenso para la aplicación de éstas técnicas al evaluar la estratificación antenatal y su resultado neonatal (Jani et al., 2007; Cruz-Martinez et al., 2010).

Dentro de los nuevos marcadores estudiados se incluyen la razón entre el volumen pulmonar contralateral observado vs esperado, la razón entre el volumen pulmonar total y el peso fetal, la razón entre el diámetro de la arteria pulmonar contralateral observado versus esperado y el índice de vascularización contralateral, con resultados alentadores, mostrando mejor correlación con el resultado neonatal (Kattan et al., 2010; Knox et al., 2010; Odibo et al., 2010). Un estudio observacional prospectivo realizado el año 2012, evalúa las distintas razones de verosimilitud tanto (+) como (-) para las distintos marcadores predictores de mortalidad neonatal (Ruano et al., 2012). En este trabajo es posible observar que el mejor predictor de mortalidad global es el índice de vascularización pulmonar, superando al LHR o/e. (Ruano et al., 2012) demuestran que evaluar el volumen pulmonar total es más certero que medir el pulmón contralateral por sí sólo (Kattan et al., 2010). La evaluación de la vascularización pulmonar en el período antenatal, es un muy buen predictor de resultado perinatal adverso según un trabajo realizado el año 2009 (Deprest et al., 2009).

Se han de planteado opciones de manejo en países en donde la cirugía fetal es un recurso ampliamente disponible; el manejo convencional postnatal, sin intervención prenatal, para los casos con mejor pronóstico de supervivencia (> 60-70%) y la terapia fetal en aquellos casos con un pronóstico intermedio (mortalidad superior a un 30%) (Ruano et al., 2006). Los datos más recientes muestran que el tratamiento con oclusión traqueal fetal (FETO) incrementa globalmente la supervivencia en un 40-50% respecto al pronóstico inicial (Ruano et al., 2007; Deprest et al., 2009), por lo que es necesario encontrar y utilizar nuevos marcadores ecográficos capaces de discriminar de mejor manera en el período prenatal, los fetos con mal pronóstico por ende susceptibles a la terapia prenatal.

La sobrevida global obtenida en nuestro centro fue de un 77% versus el 40-50% descrito clásicamente en la literatura. Cabe destacar que, a mayor edad gestacional al momento de la interrupción del embarazo, es un factor pronóstico independiente de sobrevida neonatal por lo que es indispensable que los protocolos de manejo de cada centro tiendan a llevar a estos embarazos a edades gestacionales por sobre las 37 semanas como es el caso de nuestra unidad de Medicina Materno Fetal UC (81% de nuestros pacientes).

El objetivo de este estudio es analizar la capacidad predictiva de los marcadores ecográficos utilizados en la actualidad en nuestra unidad y correlacionarlos con los resultados neonatales. Como es

posible observar en este trabajo, la utilización del Lung To Head Ratio (LHR) para predecir mortalidad global fue específica (85%) y poco sensible (50%) a edades gestacionales precoces (< 28 semanas), por lo tanto los pacientes con un LHR o/e menor a un 45%, la posibilidad de morir en el período neonatal inmediato es alta (50%). Es posible demostrar que la utilización del LHR en el periodo antenatal por sí solo, no es capaz de seleccionar a los pacientes que requerirán terapias de soporte respiratorio avanzado como el ECMO, ya que el uso de esta técnica, fue elevada en ambos grupos (LHR o/e > y < al 45%). Ante estos resultados, nos vemos en la necesidad de buscar nuevos factores pronósticos que sean capaces de seleccionar en forma adecuada que neonatos necesitarán de soporte respiratorio avanzado (por ejemplo ECMO) y así estratificar que fetos deben nacer en un centro de alta complejidad con estas terapias disponibles.

Conclusión

En base a este trabajo es posible concluir que los principales factores pronósticos antenatales utilizados en la actualidad como la medición del LHR, lateralidad y posición hepática, son buenos predictores de mortalidad pero no de morbilidad respiratoria grave (Necesidad de ECMO), por lo que es recomendable que todo paciente con diagnóstico de HDC, deba ser trasladado en el período antenatal, a una unidad de Medicina Materno Fetal para completar el estudio y así programar la interrupción del embarazo en una unidad de Neonatología que disponga de terapias ventilatorias avanzadas como el ECMO neonatal.

Referencias

- Al-Maary J, Eastwood MP, Russo FM, Deprest JA & Keijzer R. (2016). Fetal Tracheal Occlusion for Severe Pulmonary Hypoplasia in Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: A Systematic Review and Meta-analysis of Survival. *Ann Surg* **264**, 929-933. (Parte de introduccion , terapia fetal)
- Becker J, Belmar C, Hernández A, Gonzalez A, Cifuentes J, Zúñiga S, Zavala A & Oyarzún E. (2001). Hernia diafragmática congénita: Nuestra experiencia retrospectiva. *Rev. Chilena Obstetricia Ginecología* **66**, 1-8.
- Cruz-Martinez R, Figueras F, Moreno-Álvarez O, Martinez JM, Gomez O & Hernandez-Andrade E. (2010). Learning curve for lung area to head circumference ratio measurement in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* **36**, 32-6.
- Deprest JA, Hyett JA, Flake AW, Nicolaidis K & Gratacos E. (2009) Current controversies in prenatal diagnosis 4: should fetal surgery be done in all cases of severe diaphragmatic hernia? *Prenat Diagn* **29**,15-9.

- Grisaru-Granovsky S, Rabinowitz R, Ioscovich A, Elstein D & Schimmel MS. (2009). Congenital diaphragmatic hernia: review of the literature in reflection of unresolved dilemmas. *Acta Paediatr* **98**, 1874–81.
- Harrison MR, Adzick NS, Estes JM & Howell LJ. (1994). A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA* **271**, 382–4.
- Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF & Favre R. (2007). Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* **30**, 67–71.
- Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, Valencia CM, Doné E & Martínez J-M (2009). Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* **34**, 304–10.
- Kattan J, Godoy L & Zavala A (2010). Improvement of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia in recent years: effect of ECMO availability and associated factors. *Pediatr Surg Int* **26**, 671–6.
- Knox E, Lissauer D, Khan K & Kilby M. (2010). Prenatal detection of pulmonary hypoplasia in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of diagnostic studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* **23**, 579–88.
- McAteer J, Hecht A, De Roos A & Goldin A. (2014). Maternal medical and behavioral risk factors for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* **49**, 34–8.
- Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR & Adzick NS. (1996). Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* **31**, 151–2, 148–151 discussion.
- Morini F, Goldman A & Pierro A (2006). Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. *Eur J Pediatr Surg* **16**, 385–91
- Mullasery D, Ba'ath ME, Jesudason EC & Losty PD. (2010). Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* **35**, 609–14.
- Odibo A, Najaf T, Vachharajani A, Warner B, Mathur A & Warner B. (2010) Predictors of the need for extracorporeal membrane oxygenation and survival in congenital diaphragmatic hernia: a center's 10-year experience. *Prenat Diagn* **30**, 518–521.
- Peralta CFA, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H & Nicolaides KH. (2005). Assessment of lung area in normal fetuses at 12–32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* **26**, 718–24.
- Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Mitanchez D, Dumez Y & Benachi A. (2006). Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* **195**, 1720–8.
- Ruano R, De Fátima Yukie Maeda M, Niigaki JI & Zugaib M. (2007). Pulmonary artery diameters in healthy fetuses from 19 to 40 weeks' gestation. *J Ultrasound Med* **26**, 309–16.
- Ruano R, Yoshisaki CT, Da Silva MM, Ceccon ME, Grasi MS & Tannuri U (2012) A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* **39**, 20.
- Ruano R, Takashi E, Da Silva M, Campos JA, Tannuri U & M Zugaib R. (2012) Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* **39**, 42–49.
- Sokol J, Shimizu N, Bohn D, Doherty D, Ryan G & Hornberger LK. (2006). Fetal pulmonary artery diameter measurements as a predictor of morbidity in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* **195**, 470–7.
- Wynn J, Yu L & Chung W. (2014). Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* **19**, 324–30.