

Avances en el tratamiento de infantes con Hernia Diafragmática Congénita

Darrell L. Cass, MD
Co-Director, Texas Children's Fetal Center

Associate Professor

Michael E. DeBakey Department of Surgery
Departments of Pediatrics and Obstetrics and Gynecology
Baylor College of Medicine, Houston, TX

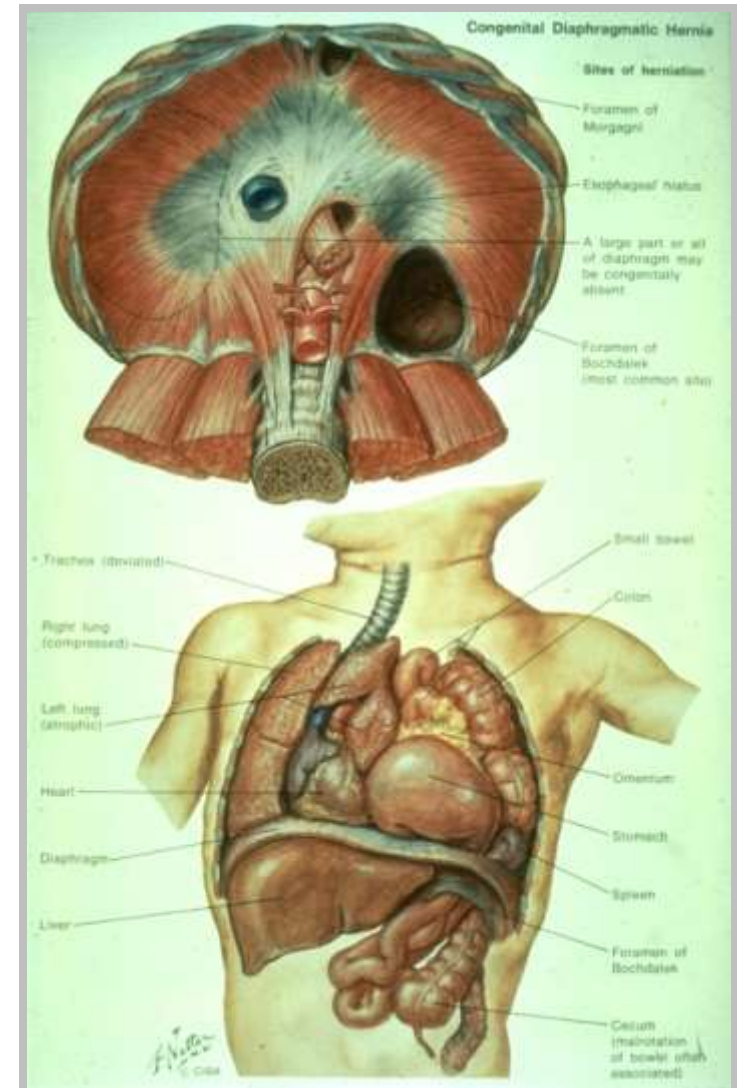
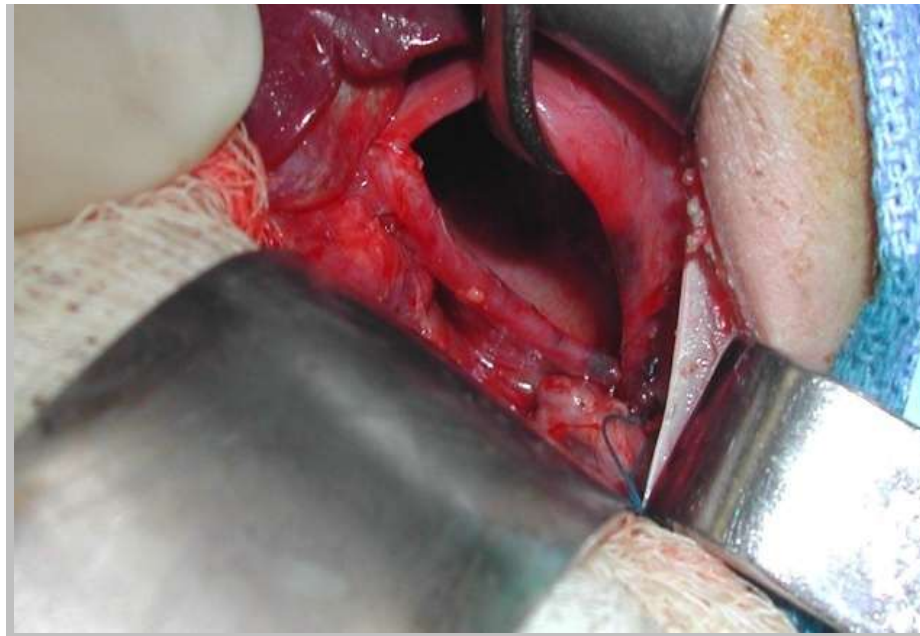


Contenido

- Prenatal
 - Diagnóstico
 - Prognostico / Consejería
 - Manejo prenatal
- Neonatal
 - Cuidado estandarizado
 - Abordaje quirúrgico
- Intervención fetal
 - Perspectiva histórica
 - FETO

Epidemiología

- 1 en 4000 - 5000 nacidos vivos
- 80-85% en el lado izquierdo
- Postnatal: mortalidad 25-35%
 - Hipoplasia pulmonar
 - Hipertensión pulmonar
- Prenatal: mortalidad > 50%



Diagnóstico Prenatal

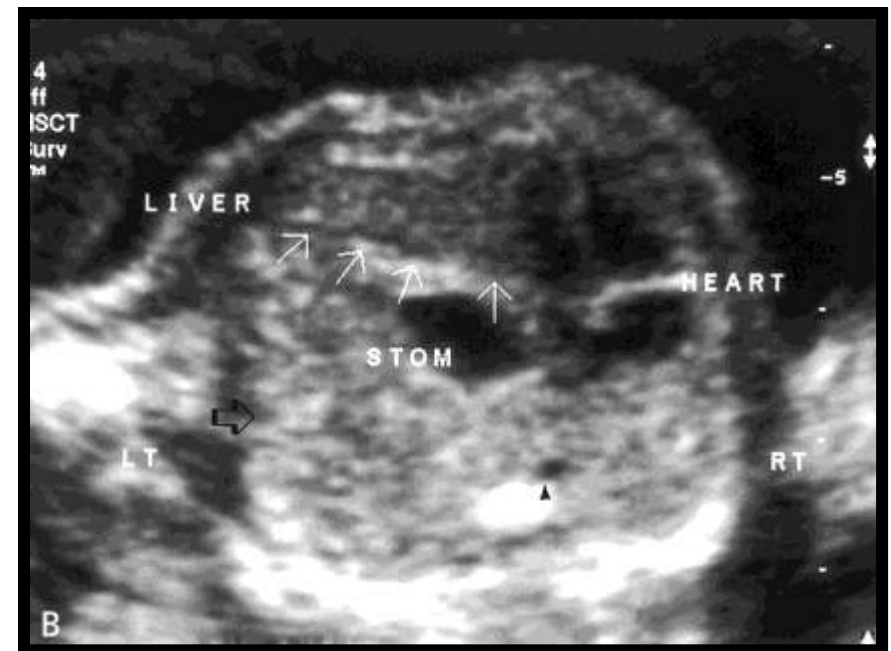
- La mayoría de los casos diagnosticados antes del nacimiento
 - Limitaciones por el acceso al cuidado prenatal, calidad del tamiz con US (máquina, paciente, examinador)
- Hallazgos en ultrasonido
 - Desviación mediastinal
 - Masa heterogenea (izquierda) o homogenea (derecha) en el tórax
 - Burbuja del estómago intratorácica, vesícula (a nivel del corazón)

US (ultrasonido) fetal de HDC (hernia diafragmática congénita)



Posterior
Stomach

Four Chambers
of Heart



Burbuja gástrica a nivel del corazón

Evaluación Prenatal

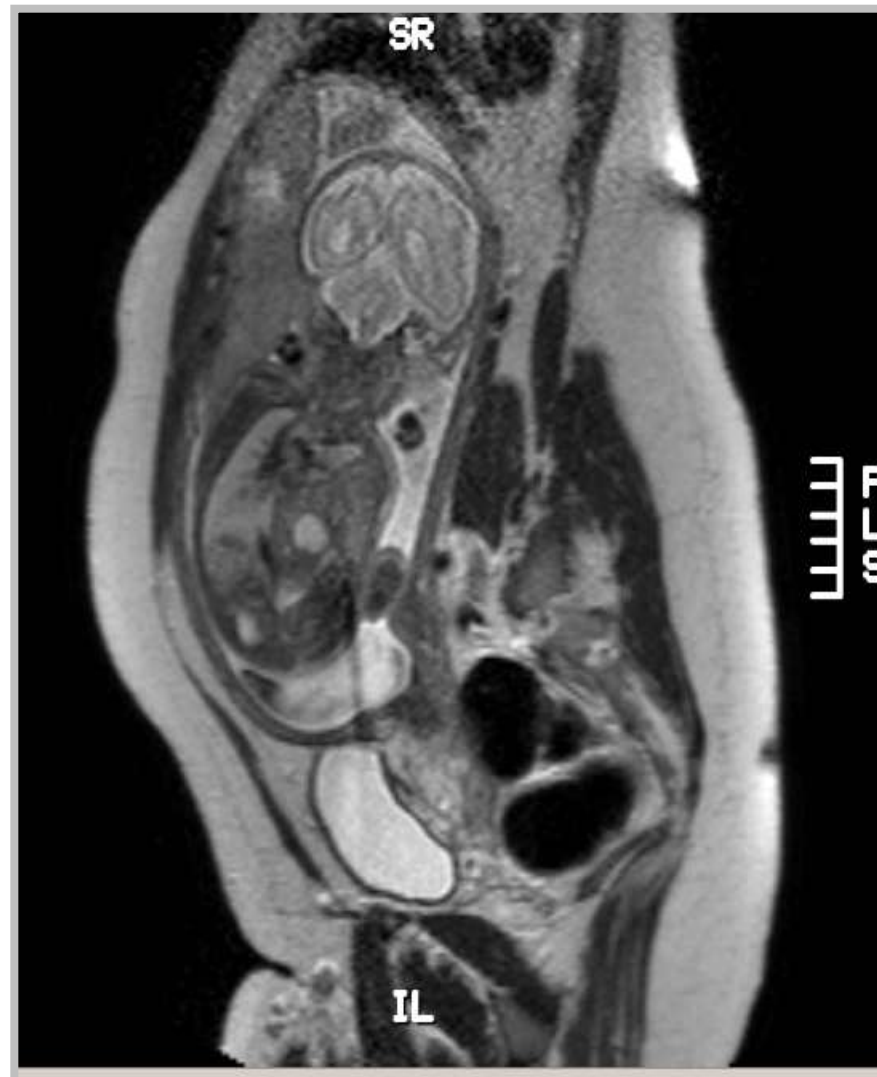
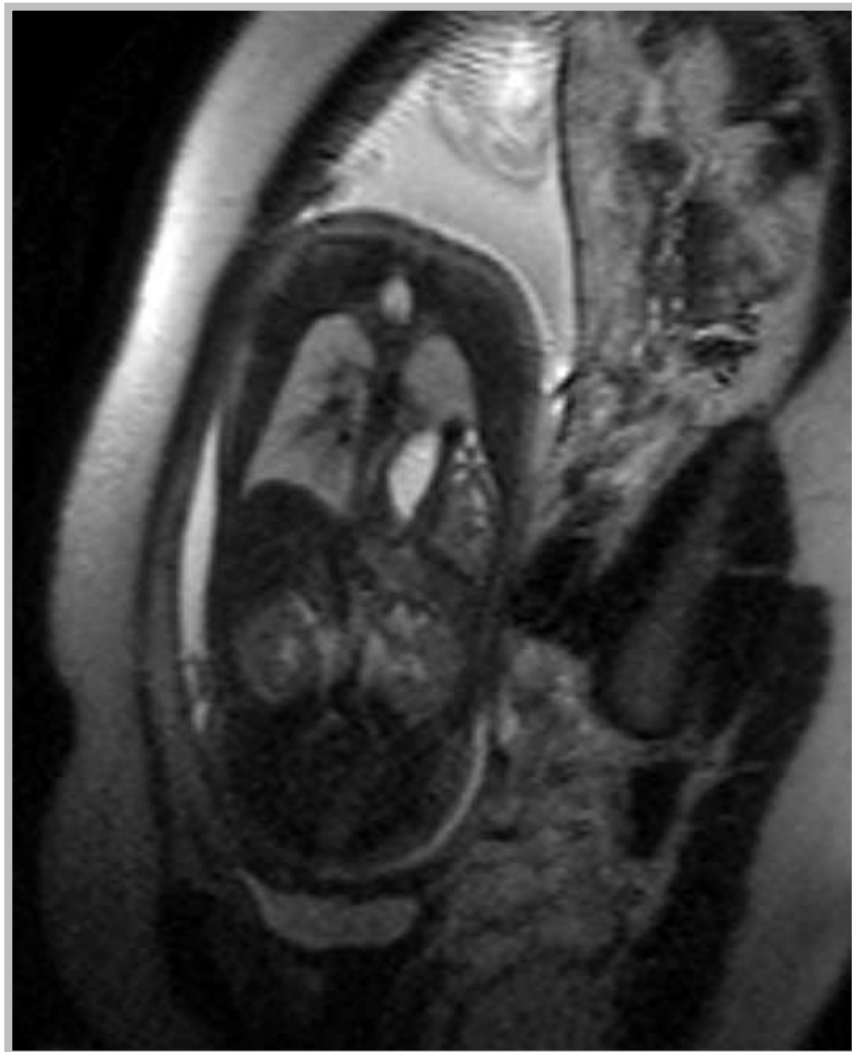
- Amniocentesis y/o MAC (microarreglo cromosómico)
- Ultrasonido fetal
- Ecocardiograma fetal
- IRM (imagen de resonancia magnética nuclear) fetal
- Malformaciones adicionales en 30 – 40%
- Aneuploidia en hasta 33% de casos
 - Trisomias 13, 18, 21; Síndrome Turner;
Tetrasomía 12p

HDC: Malformaciones Asociadas

Sistema afectado	Frecuencia	Ejemplos
Cardiaco	35%	Tetralogía de Fallot, CIV, Coartación
Pulmonar	30%	Secuestro, derrame pleural
Genitourinario	10%	Riñón en herradura, cruzado, fusionado, ectopia, obstrucción de vía urinaria baja
Gastrointestinal	10%	Atresia esofágica/fistula traqueoesofágica, atresia intestinal
Nervioso central	7%	Holoprosencefalia, espina bifida
Síndromes Sistémicos	5-10%	Beckwith-Wiedemann, Fryns, Pallister-Killian, Brachmann-de Lange

Fauza DO, Wilson JM. Congenital Diaphragmatic Hernia and Associated Anomalies: Their Incidence, Identification and Impact on Prognosis. J Ped Surg 1994; 29 (8); 1113-1117.

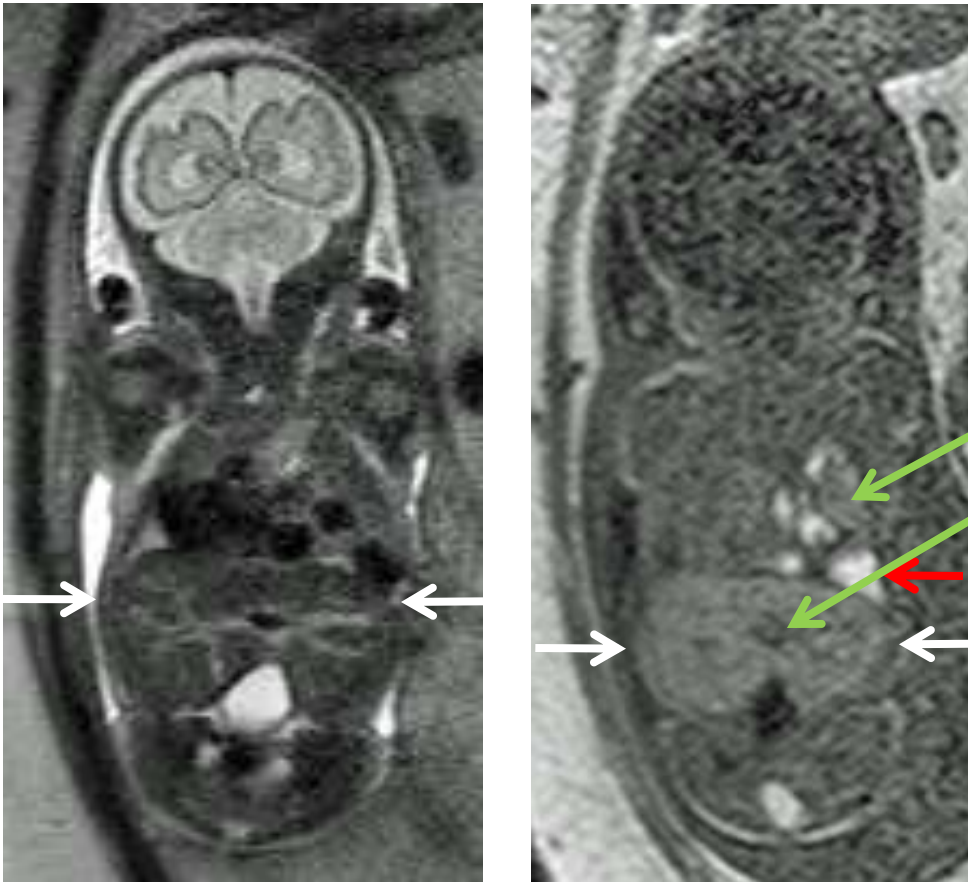
IRM fetal para HDC



IRM fetal : Refinando el diagnóstico

- Ayuda a definir la morfología y la relación con los órganos cercanos
 - Intrapleural (Bochdalek clásico)
 - Desviación mediastinal contralateral e hipoplasia pulmonar
 - Bilateral
 - Mediastinal
 - Tipos retrosternales (ventral, Morgagni)
 - Tipo central (hiatal)
 - No asociación con hipoplasia pulmonar
- Ayuda con la detección de anomalías asociadas
- Ayuda con el pronóstico (guía para la terapia fetal)
 - Medición de volúmenes pulmonares
 - Posición del hígado, saco herniario, etc.

IRM fetal para HDC: Hígado "Abajo"



- HDC izquierda
- Hígado "Abajo"
- Meconio dentro de intestino delgado distal y/o colon es T-1 brillante (flecha roja).

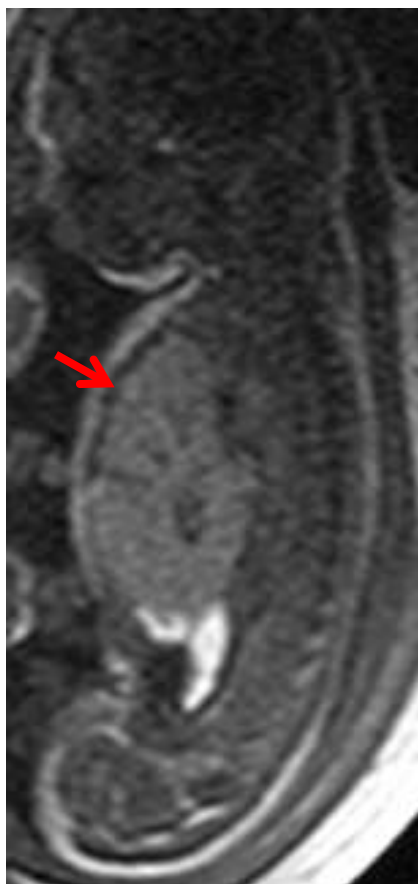
Coronal SSFSE T2 (izquierda) and FFE T1 at 30w3d.

IRM fetal para HDC: Hígado "Arriba"



Texas Children's
Fetal Center

BCM
Baylor College of Medicine

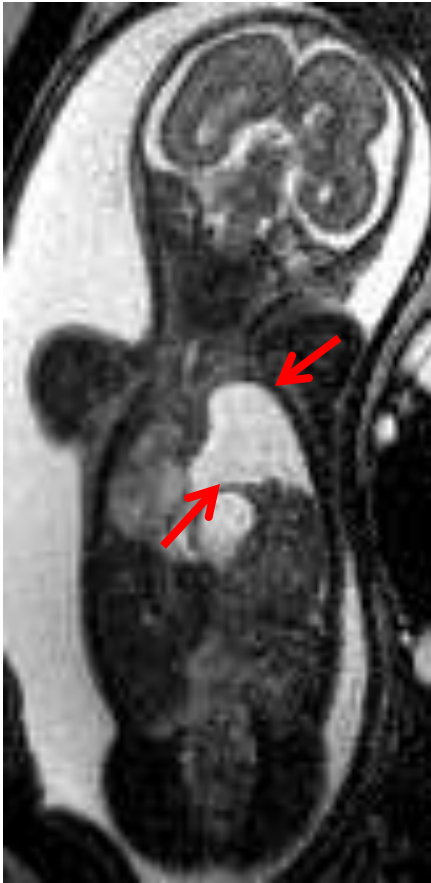


Sagittal SSFSE T2 (izquierda) and FFE T1 at 34w2d.



Coronal SSFP T2 imaging at 34w2d.

IRM fetal para HDC: Saco Herniario



Coronal SSFP T2 at 24w3d.

- HDC izquierda con derrame pleural y saco herniario
- Hígado "Abajo" pero derrame pleural con desviación del mediastino
- El hallazgo de saco herniario generalmente implica pronóstico más favorable

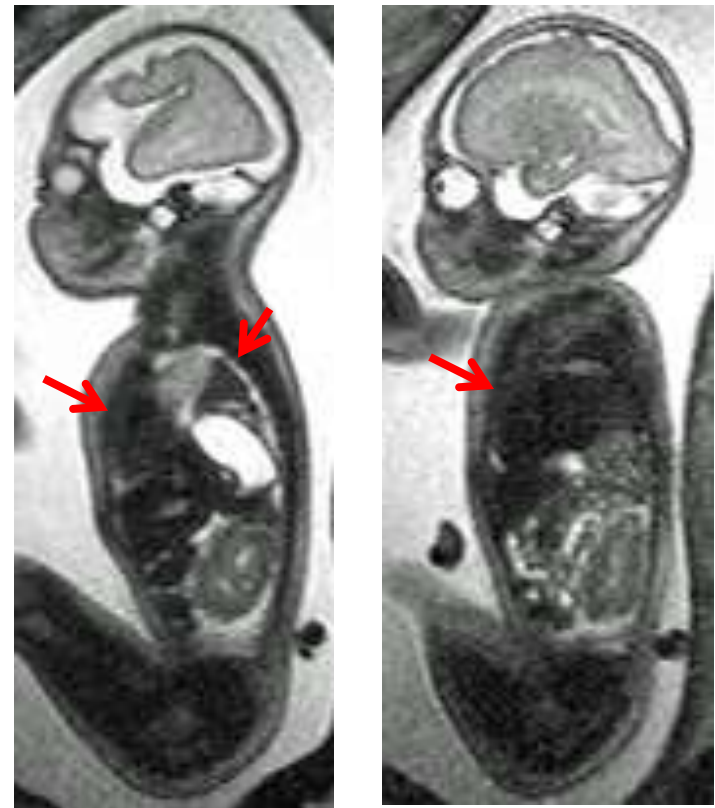
IRM fetal para HDC: Derecha/ Bilateral

HDC derecha



Sagittal and axial SSFSE T2 at 33w6d.

HDC Bilateral



Sagittal SSFSE T2 at 29w0d.

IRM fetal para HDC: Anomalías Asociadas



Sagittal SSFSE T2 at 24w6d.

- HDC izquierda (intrapleural)
- Higroma en la nuca,
micrognatia y puente nasal
aplanado lleva a sospecha de:
- = **Síndrome de Fryn's**

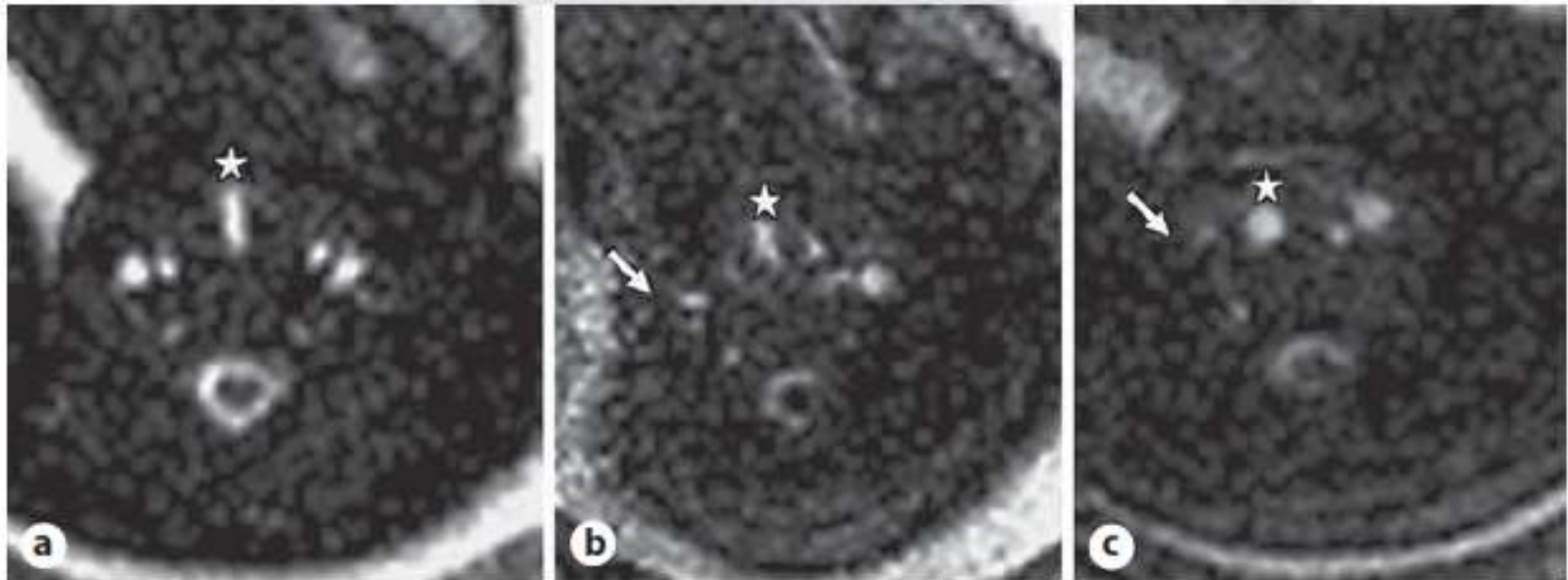
IRM fetal : Vena Yugular

Jugular Vein Hypoplasia Can Preclude Extracorporeal Membrane Oxygenation Cannulation in the Neonate with Congenital Diaphragmatic Hernia: Potential Identification of the Neonate at Risk by Fetal Magnetic Resonance Imaging

Christopher I. Cassady Amy R. Mehollin-Ray Oluyinka O. Olutoye
Darrell L. Cass

Texas Children's Fetal Center, Houston, Tex., USA

La hipoplasia de vena yugular puede impedir la canulación para ECMO. Esto se puede detectar in útero mediante IRM



HDC: Predictores de Desenlace



- RPC: Razón pulmón/cabeza
 - $> 1.2 = 79\%$ supervivencia (30/38)
 - $0.9-1.2 = 59\%$ supervivencia (13/24)
 - $< 0.9 = 4\%$ supervivencia (1/24)
- Herniación del hígado como predictor de desenlace
 - No: 79% supervivencia
 - Sí: 41% supervivencia
- IRM evaluación volumétrica

Metkus AP, et al. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 31:148, 1996

Walsh DS, et al. Am J Obstet Gynecol 18:1067, 2000

Diagnóstico Fetal: Factores Pronósticos



- Razón pulmón/cabeza (RPC)
- RPC observado/esperado (RPC o/e)
- Volumen pulmonar fetal total (VPFT)
- VPFT observado/esperado (VPFT o/e)
- Porcentaje del volumen pulmonar predicho (PVPP)
- Posición del hígado (hígado "arriba" vs. "abajo")
- Volumen de hígado herniado
- Posición del estómago (grado 0-3)
- Circunferencia de tórax / circunferencia cefálica (CT/CC)
- Circunferencia de tórax / circunferencia abdominal (CT/CA)
- Intensidad de la señal del pulmón / intensidad de la señal del líquido espinal (P/LE)
- Índice de hipertensión pulmonar prenatal (IHPP)
- Área pulmón / torácica transversa (P/TT)
- Razón volumen pulmonar / peso corporal
- Diámetros de arteria pulmonar observado/esperado (Diámetros AP o/e)

Factores Pronóstico

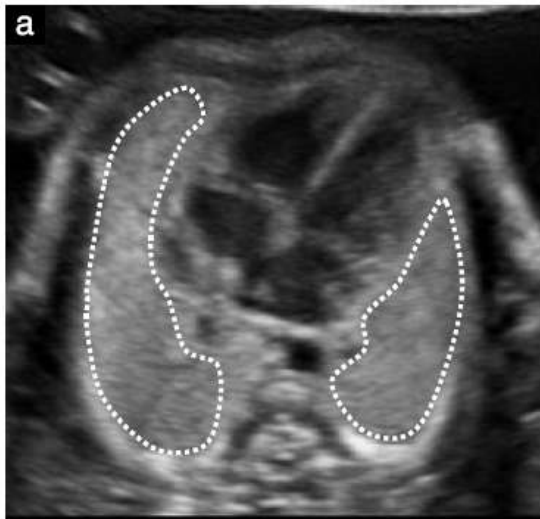
Variable	Mal pronóstico
RPC	< 1.0
RPC o/e	< 25%
VPFT o/e	< 25%
Posición del hígado	Hígado arriba

RPC= razón pulmón/cabeza
o/e= observado/esperado

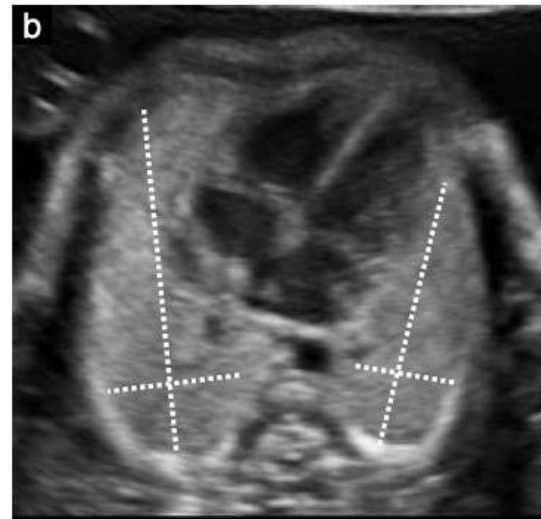
VPFT= volumen pulmonar
fetal total

Razón pulmón/cabeza (RPC)

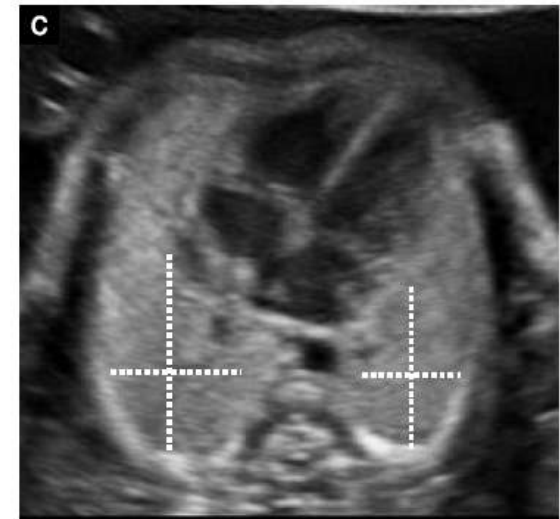
- Dividiendo el área calculada de cada pulmón por la circunferencia de la cabeza
- Fácil de medir usando ultrasonido habitual en consultorios
- Difícil de interpretar después de 26 semanas, medición 2D de órgano 3D, varios técnicas



Trazo manual



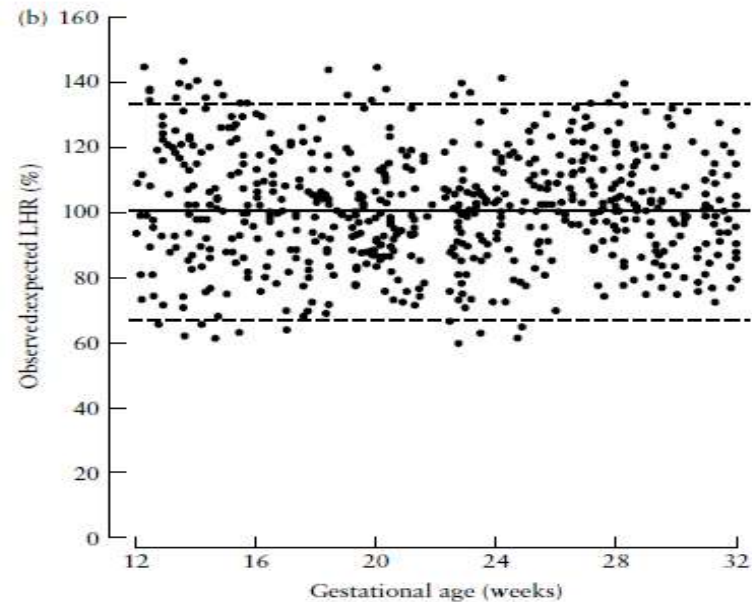
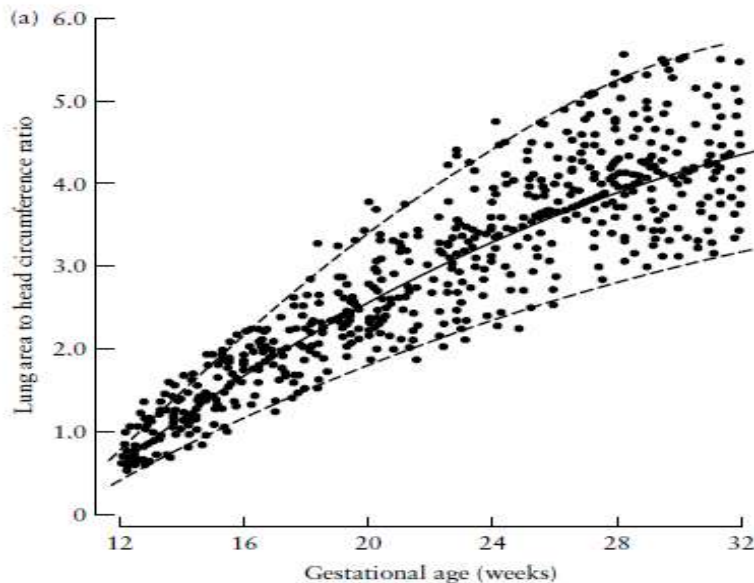
Diámetro más largo



Diámetro Anterioposterior

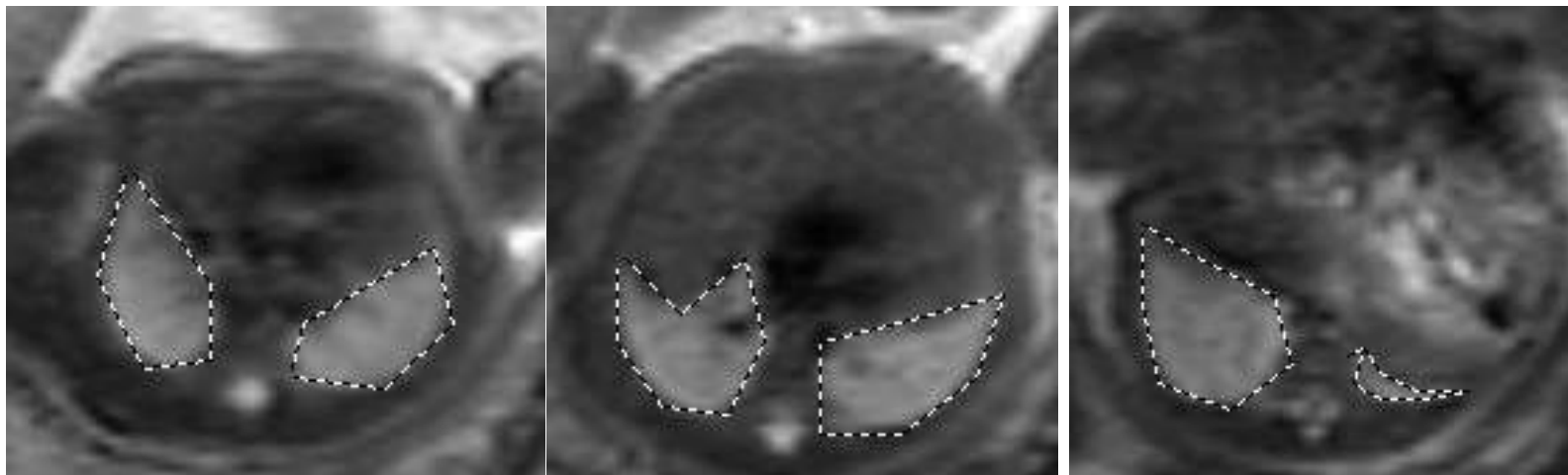
RPC observada/esperada (RPC o/e)

- Dividiendo la RPC medida por el valor esperado para la edad gestacional
- Fácil de medir, aplicable a fetos ≤ 32 sem
- Varias técnicas, medición 2-D de órgano 3-D



Volumen pulmonar fetal total o/e (VPFT o/e)

- Trazo manual del área del pulmón y multiplicación por la sección del espesor
- Aplicable a fetos hasta 38 sem, medición 3D del pulmón fetal
- Mejor calcularlo por MRI, medición compleja



Definiendo “hígado arriba”: Métodos

- Imágenes evaluadas por dos investigadores “cegados”
- Medición de volúmenes de hígado y tórax
- Definiciones:
 - Hígado herniado (“hígado arriba”) – cualquier parte del hígado arriba del diafragma contralateral
 - Porcentaje de herniación del hígado (%HH) – razón del volumen de hígado herniado / volumen total del hígado
 - Razón de volumen hígado/tórax (Vol H/T) – razón de volumen de hígado herniado/ volumen torácico total (excluyendo la espina)



Lazar DL, et al. Defining “liver-up”: Does the volume of liver herniation predict outcome for fetuses with isolated, left-sided congenital diaphragmatic hernia? J Pediatr Surg (in press)

Definiendo “hígado arriba”: Results



53 fetos con HDC izquierda aislada evaluados con IRM ultra rápida en el Texas Children's Hospital (TCFC) 2004 - 2010

- supervivencia 79% (n=42)
- ECMO 36% (n=19)
- Herniación del hígado (“arriba”) in 60% (n=32)

Lazar DL, et al. Defining “liver-up”: Does the volume of liver herniation predict outcome for fetuses with isolated, left-sided congenital diaphragmatic hernia? J Pediatr Surg (in press)

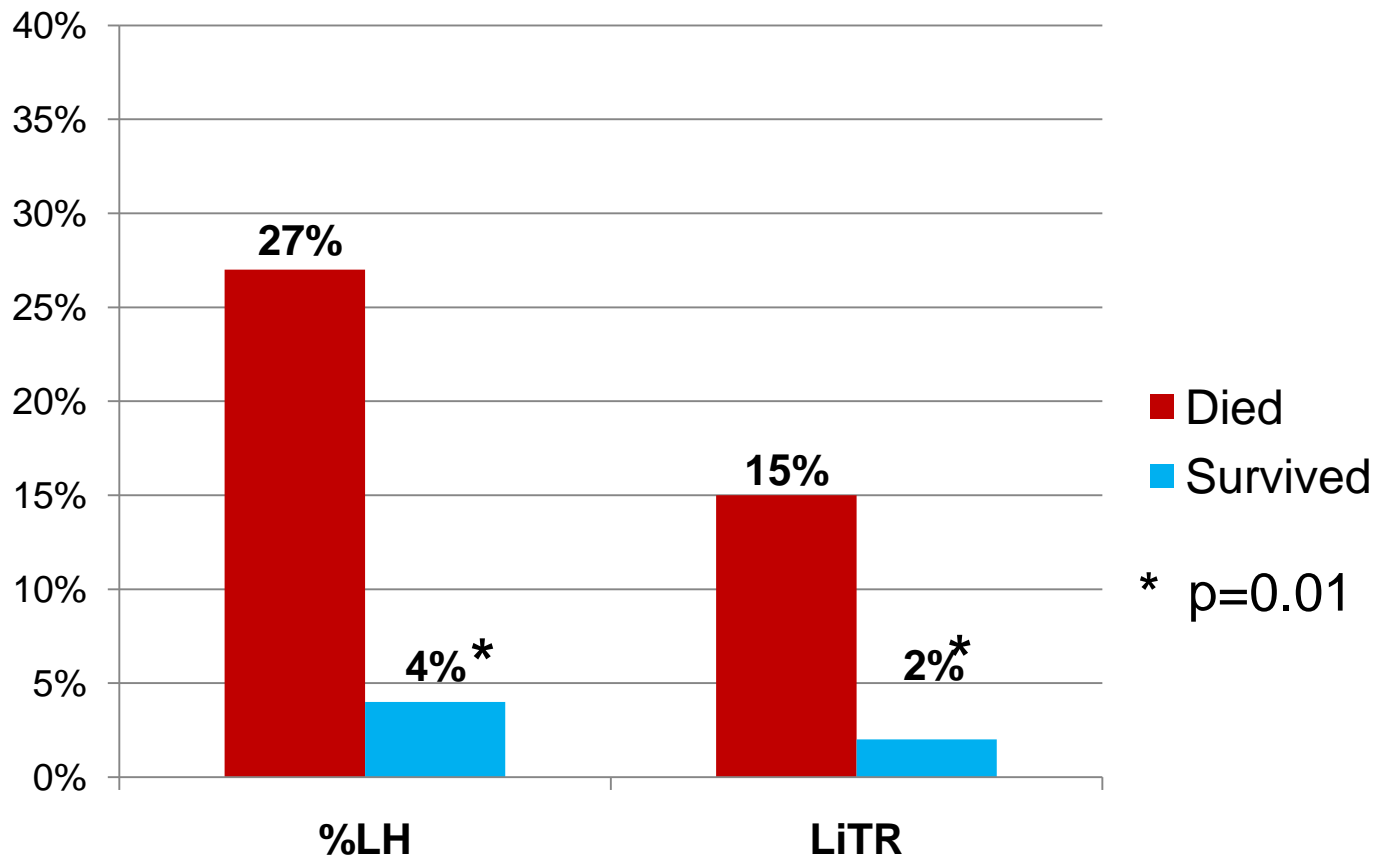
Hígado arriba vs. Hígado-abajo



	Hígado arriba (n=32)	Hígado abajo (n=21)	Valor de p
Supervivencia	75%	86%	0.49
Uso de ECMO	41%	29%	0.40

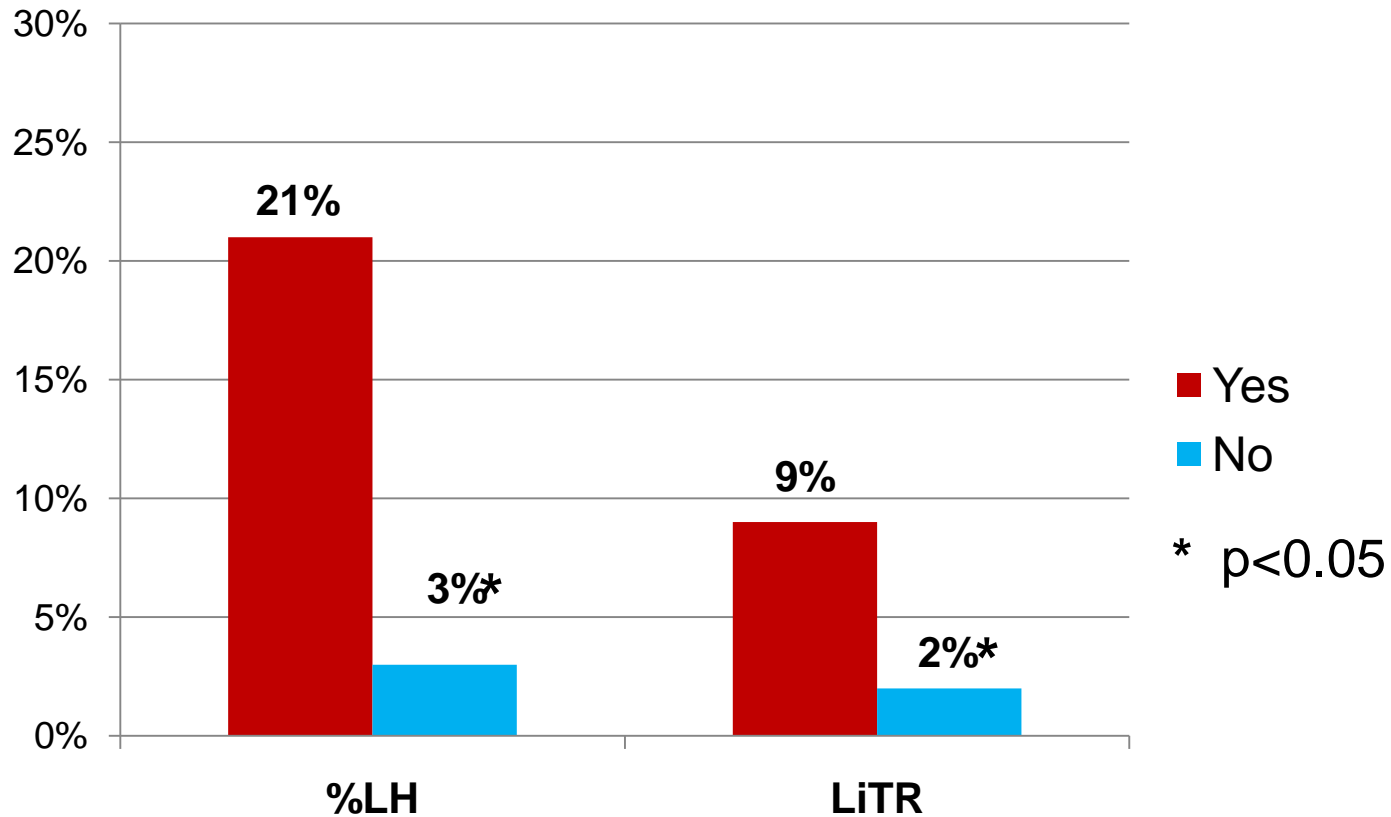
Grado de herniación de hígado

mortalidad



Grado de herniación de hígado

Uso de ECMO



ROC curve analysis

Cut-off points:

- %LH >20% ; LiTR >14%

These cut-offs yielded superior accuracy to hígado arriba

Variable	Sensitivity/Specificity	Accuracy	Area under curve (95% CI)
mortalidad			
%LH >21%	73%/91%	87%	0.74 (0.60-0.85)
LiTR >14%	64%/91%	85%	0.74 (0.61-0.85)
“Hígado arriba”	73%/43%	49%	N/A
ECMO			
%LH >20%	58%/91%	79%	0.70 (0.56-0.82)
LiTR >14%	42%/88%	72%	0.67 (0.52-0.79)
“Hígado arriba”	68%/44%	53%	N/A

Definiendo “hígado arriba”: Conclusiones



- En fetos con HDC izquierda aislada, la herniación del hígado está asociada con mayor mortalidad y morbilidad más alta y necesidad de apoyo con ECMO
- La cuantificación de la herniación del hígado es superior a la medición global hígado arriba /hígado abajo

Lazar DL, et al. Defining “liver-up”: Does the volume of liver herniation predict outcome for fetuses with isolated, left-sided congenital diaphragmatic hernia? J Pediatr Surg (in press)

Manejo Perinatal en el TCFC

- Evaluación completa y manejo por equipo multidisciplinario
- Parto planeado en un centro de cuidado terciario
- Evitar retraso en el acceso al cuidado óptimo
- Proveer el tratamiento avanzado de la patología pulmonar
 - Intubación inmediata y descompresión gástrica
 - Ventilación gentil
 - Ventilación de alta frecuencia oscilatoria
 - Óxido nítrico inhalado
 - Oxigenación de membrana extracorporea (ECMO)
 - Terapia con vasodilatares pulmonares
 - Ecocardiografía

TCFC Neonatal Management



- “Alto riesgo”
 - Hígado arriba, RPC baja, VPFT o/e baja
- Circuito del ECMO circuit- purgado con salina en sala de partos
- Escalar en el cuidado rápidamente a ECMO
- Operación en la UCIN
 - Evitar riesgos del transporte

Manejo quirúrgico en el TCFC



- Individualizado basado en la evaluación prenatal, hallazgos morfológicos y evolución del tratamiento
- Nacido en otro hospital, sin diagnóstico fetal
 - Considerar estabilización adicional para permitir recuperación de la función pulmonar óptima
 - Restricción de líquidos, diuresis
 - La reparación se puede retrasar
- Nacido en el hospital, cuidado protocolizado, sin complicaciones
 - Estable, intercambio de gases adecuado, días 2-4
 - Si ECMO: reparación dentro 24-36 hrs

Todo lo anterior hace alguna diferencia?

Journal of Pediatric Surgery (2011) 46, 808–813



ELSEVIER

Journal of
Pediatric
Surgery

www.elsevier.com/locate/jpedisurg

Impact of prenatal evaluation and protocol-based perinatal management on congenital diaphragmatic hernia outcomes

David A. Lazar^{a,b}, Darrell L. Cass^{a,b}, Manuel A. Rodriguez^{a,b}, Saif F. Hassan^{a,b},
Christopher I. Cassady^{a,c}, Yvette R. Johnson^d, Karen E. Johnson^d,
Anthony Johnson^{a,e}, Kenneth J. Moise^{a,e}, Bella Belleza-Bascon^{a,b},
Oluyinka O. Olutoye^{a,b,*}

^aTexas Children's Fetal Center, Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

^bDivision of Pediatric Surgery, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

^cDepartment of Pediatric Radiology, Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

^dSection of Neonatology, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

^eDepartment of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

Métodos

- Revisión de todos los neonatos con HDC Bochdalek tratados 1/2004 to 12/2009
- Los pacientes fueron estratificados basados en la historia de manejo perinatal
 - PRE group – diagnóstico prenatal con manejo perinatal multidisciplinario
 - POST group – no diagnóstico prenatal; transferidos y nacidos en el hospital
- Los marcadores de enfermedad grave fueron definidos como herniación del hígado, necesidad de parte para reparar el defecto, el uso de ECMO
- Todos los pacientes fueron tratados con el mismo manejo postnatal por el mismo equipo de neonatólogos y cirujanos

Group Stratification

	PRE Group	POST Group
Diagnóstico prenatal	X	
Consejería prenatal	X	
Parto planeado	X	
Reanimación estructurada	X	?
Ventilación gentil	X	X
Criterios de ECMO definidos	X	X
Equipo neonatal de HDC	X	X
Cirujanos pediatras HDC	X	X
Rx definida posnatal	X	X

Patient Distribution

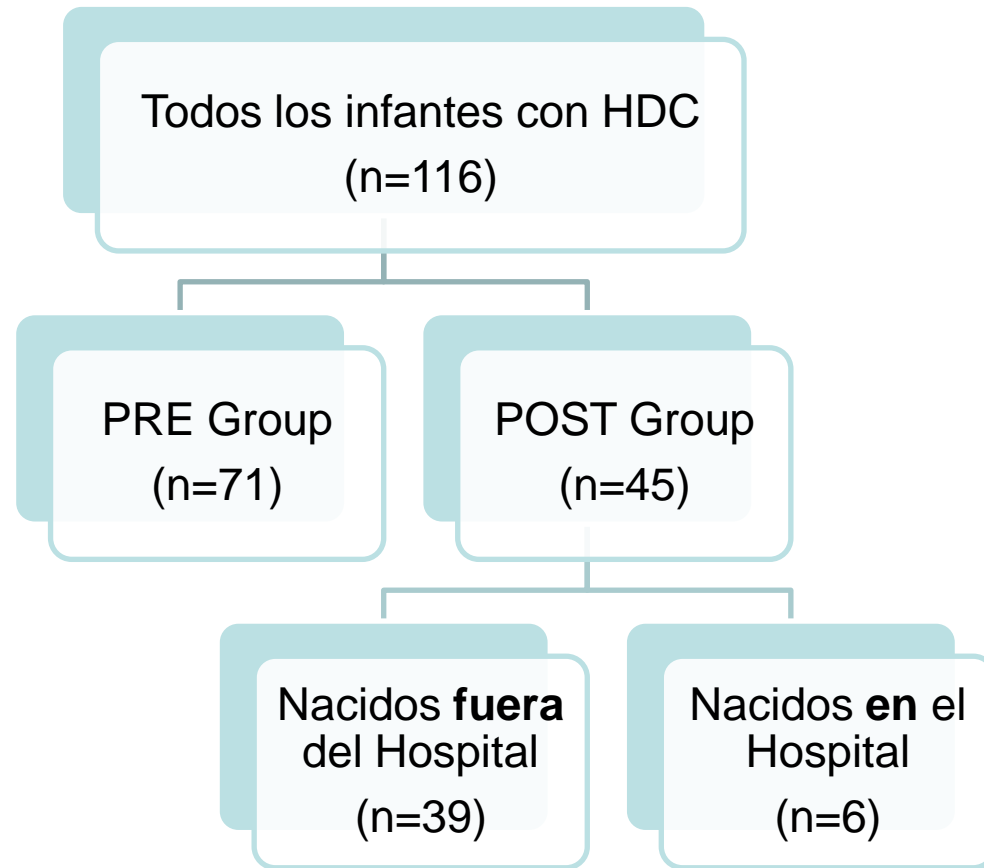


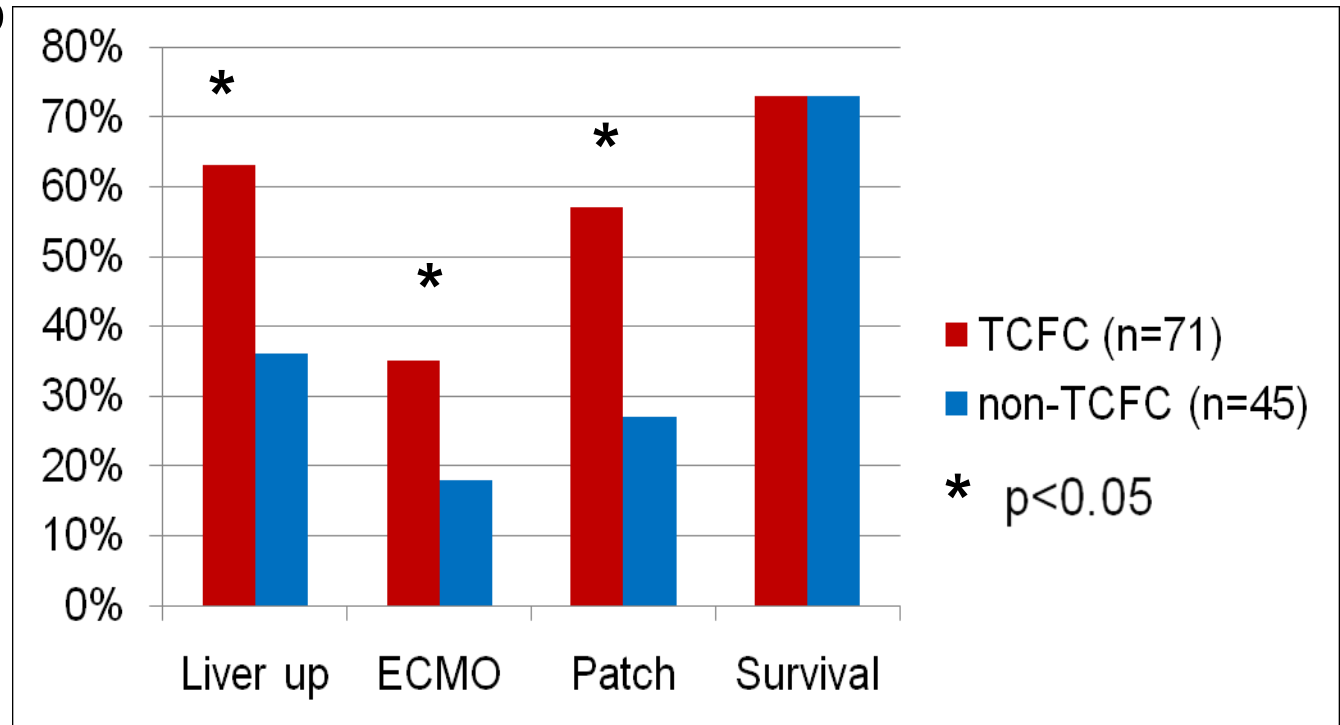
Table 1 Characteristics of neonates with CDH

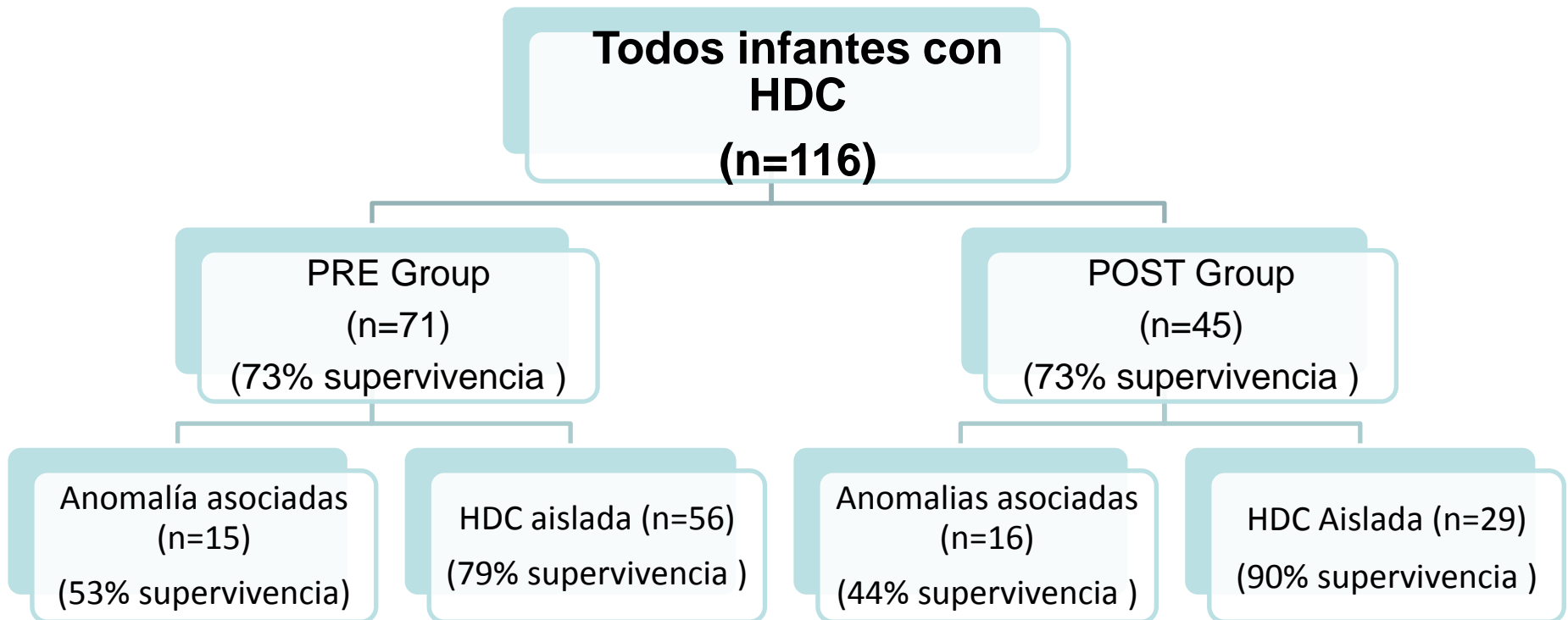
Variable	PRE (n=71)	POST (n=45)	<i>P</i>
PMA at birth (wks)	37.5 ± 0.2	37.5 ± 0.5	<i>NS</i>
PMA at diagnosis (wks)	23.2 ± 0.8	n/a	
Birth weight (g)	2985 ± 75	2786 ± 119	<i>NS</i>
APGAR at 1 min	5.1 ± 0.3	4.5 ± 0.4	<i>NS</i>
APGAR at 5 min	7.3 ± 0.2	6.7 ± 0.3	<i>NS</i>
Delivery mode			
Vaginal	35 (49%)	26 (58%)	<i>NS</i>
Cesarean section	34 (48%)	19 (42%)	<i>NS</i>
EXIT	2 (3%)	0 (0%)	<i>NS</i>
Age at repair (days)	8.9 ± 2.2	8.1 ± 1.5	<i>NS</i>
Median (range)	4 (2-27)	4 (2-48)	
Length of stay (days)	61.0 ± 5.9	69.3 ± 13.8	<i>NS</i>
Median (range)	46 (5-230)	33 (11-330)	
Isolated CDH	56 (79%)	29 (64%)	<i>NS</i>
Right-sided CDH	11 (15%)	11 (24%)	<i>NS</i>
ECMO use	25 (35%)	8 (18%)	<i>P = 0.05</i>
Liver position (left-sided only)			<i>P = 0.03</i>
Up	38/60 (63%)	12/33 (36%)	
Down	22/60 (37%)	19/33 (58%)	
Unknown	0/60 (0%)	2/33 (6%)	
Patch use (of those undergoing repair)	36/63 (57%)	10/37 (27%)	<i>P = 0.01</i>

Abbreviations: PMA – post-menstrual age, EXIT – ex-utero intrapartum therapy, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation

Desenlaces neonatales

- Los fetos manejados prenatalmente tenían peor pronóstico que los diagnosticados y/o transferidos después del nacimiento
- La supervivencia neonatal igual a pesar de pronóstico más malo





Todos los infantes con HDC (n=116)

PRE Group (n=71)
(73% supervivencia)

POST Group (n=45)
(73% supervivencia)

Anomalías Asociadas (n=15)
(53% supervivencia)

Anomalías Asociadas (n=16)
(44% supervivencia)

Hígado
arriba (n=10)
(30% surv)

ECMO
(n=4)
(75% surv)

Uso de
parche
(n=6)
(83% surv)

Hígado
arriba
(n=5)
(40% surv)

ECMO
(n=3)
(33% surv)

Uso de
parche
(n=2)
(50% surv)

Isolated HDC (n=85)

PRE Group (n=56)
(79% supervivencia)

POST Group (n=29)
(90% supervivencia)

Hígado
arriba
(n=28)
(68% surv)

ECMO
(n=21)
(52% surv)

Uso de
parche
(n=30)
(73% surv)

Hígado
arriba (n=7)
(86% surv)

ECMO
(n=5)
(60% surv)

Uso de
parche
(n=8)
(75% surv)

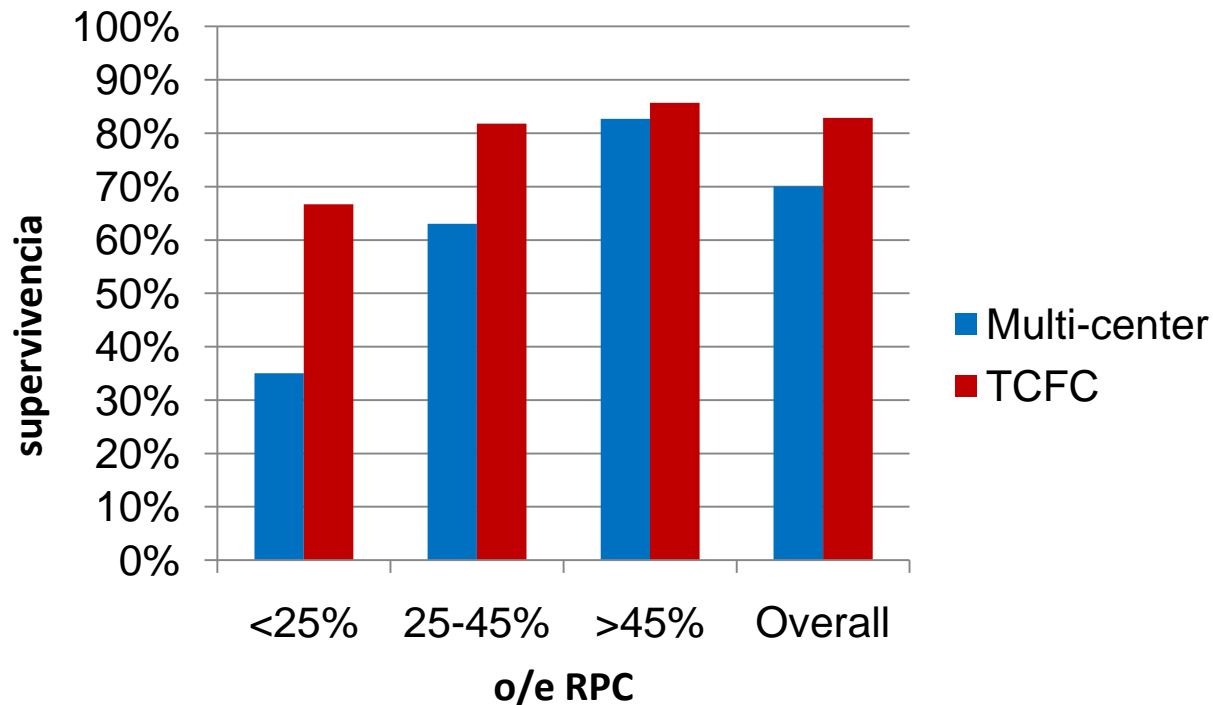
Resumen del estudio



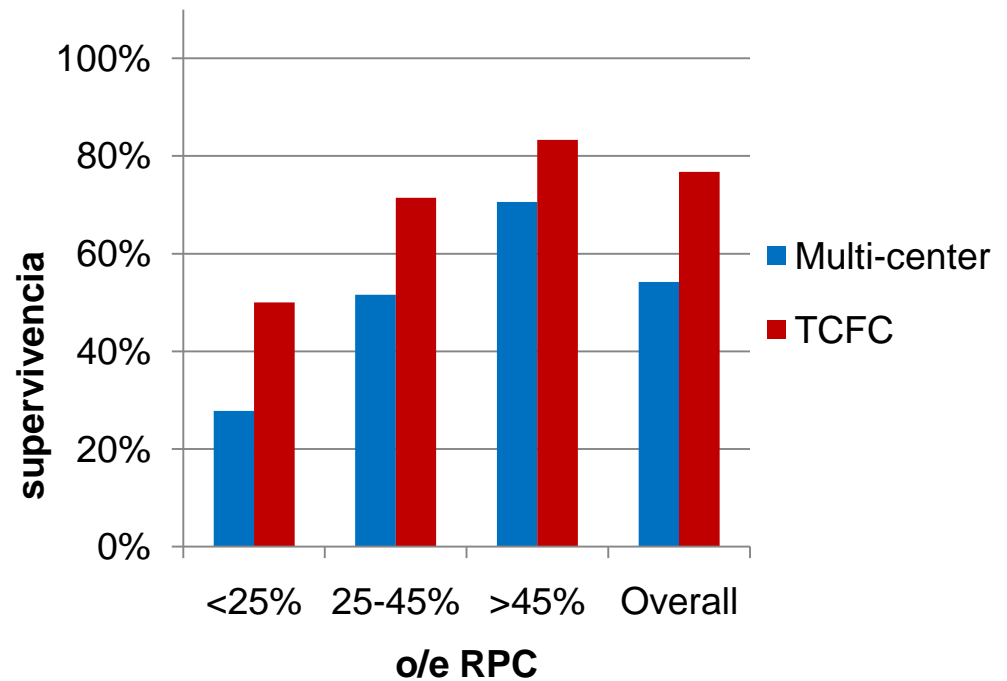
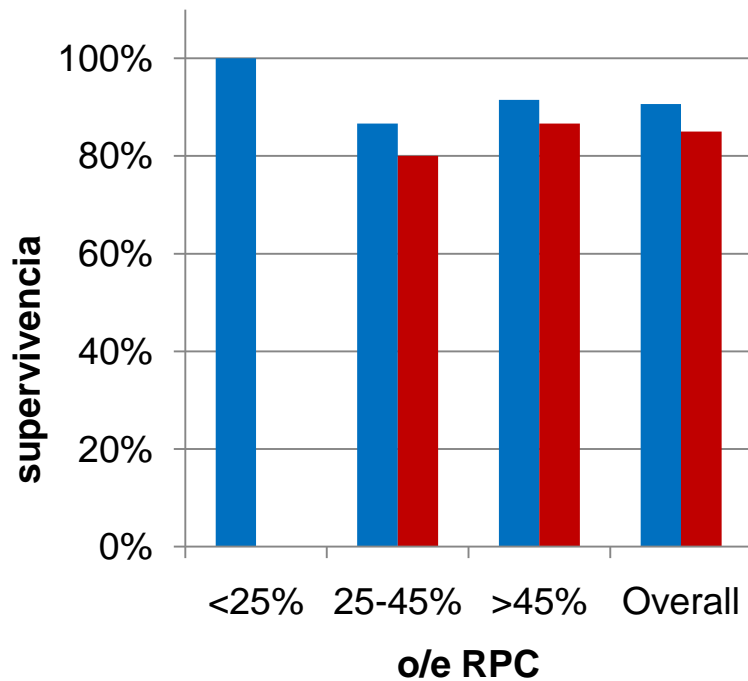
- Los infantes con HDC manejados prenatalmente comprenden una cohorte de más alto riesgo que sus contrapartes diagnosticadas posnatalmente
- A pesar del aumento en el riesgo de supervivencia, las tasas de ambos grupos fueron similares
- Este estudio sugiere que el diagnóstico temprano así como el manejo multidisciplinario perinatal puede resultar en un beneficio en la supervivencia, especialmente en pacientes de alto riesgo.

Desenlaces neonatales del Centro Fetal

- Colaboración multicéntrica en curso
- El objetivo inicial es evaluar la gravedad de la población de pacientes y la supervivencia



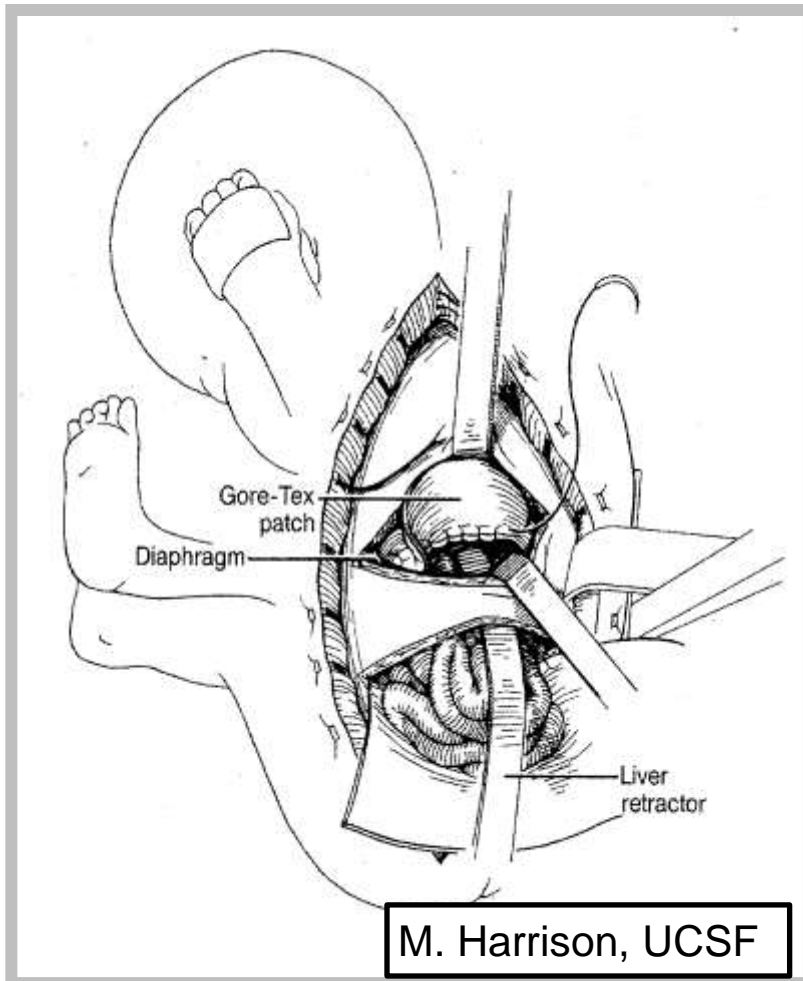
Desenlaces neonatales del Centro Fetal



Intervención Fetal para HDC

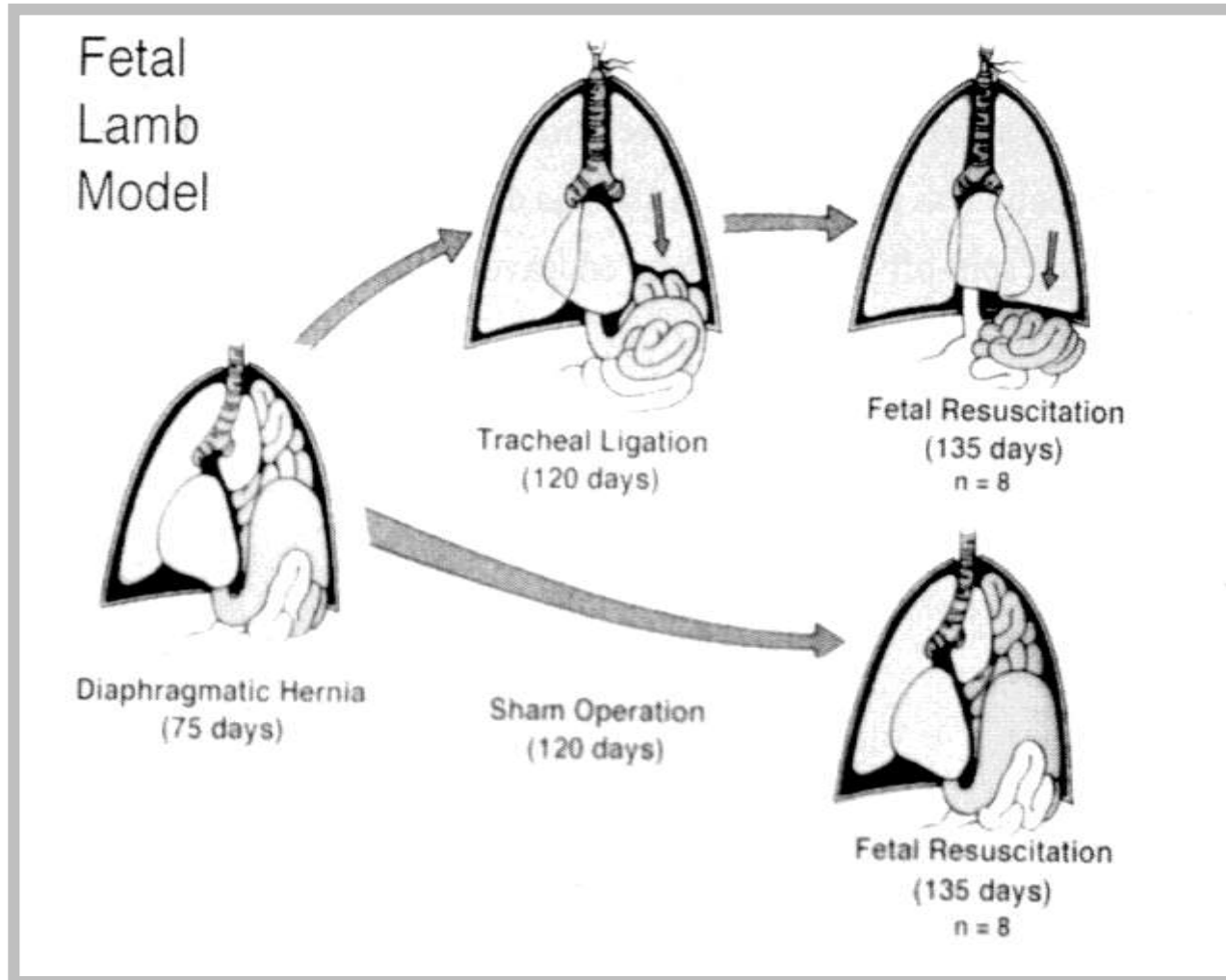
- Razonamiento: Mejora el desenlace
- Reparación in-útero de HDC
- Oclusión de la tracheal fetal con clip
 - Abierta
 - Fetoscópica
- Fetoscopic Tracheal Occlusion (FETO)
 - Balón colocado endotraquealmente

Reparación fetal abierta



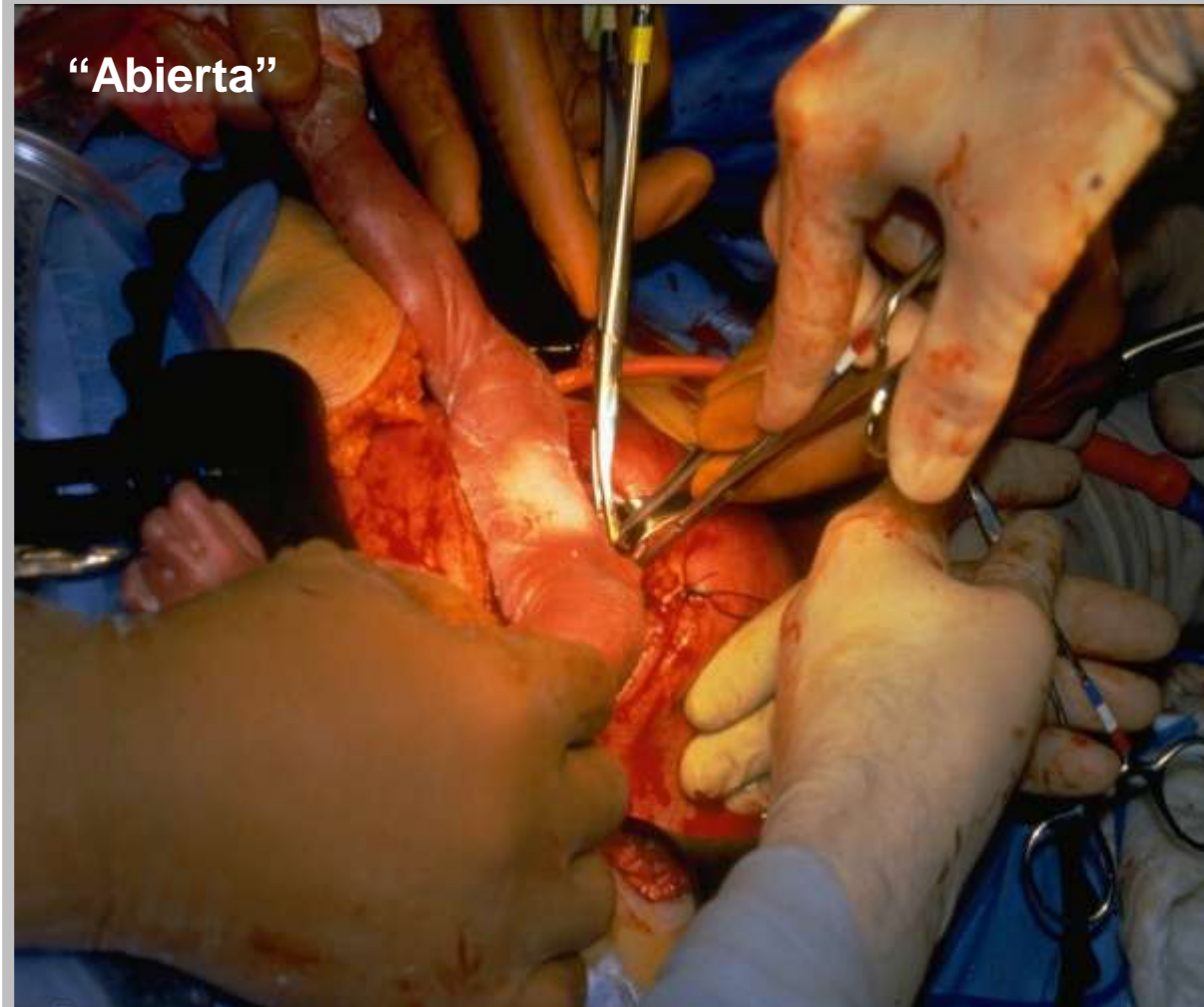
- 4/17 survivors following open fetal repair

Oclusión de tráquea: Modelo en cordero



Aplicación de clip en la tráquea fetal

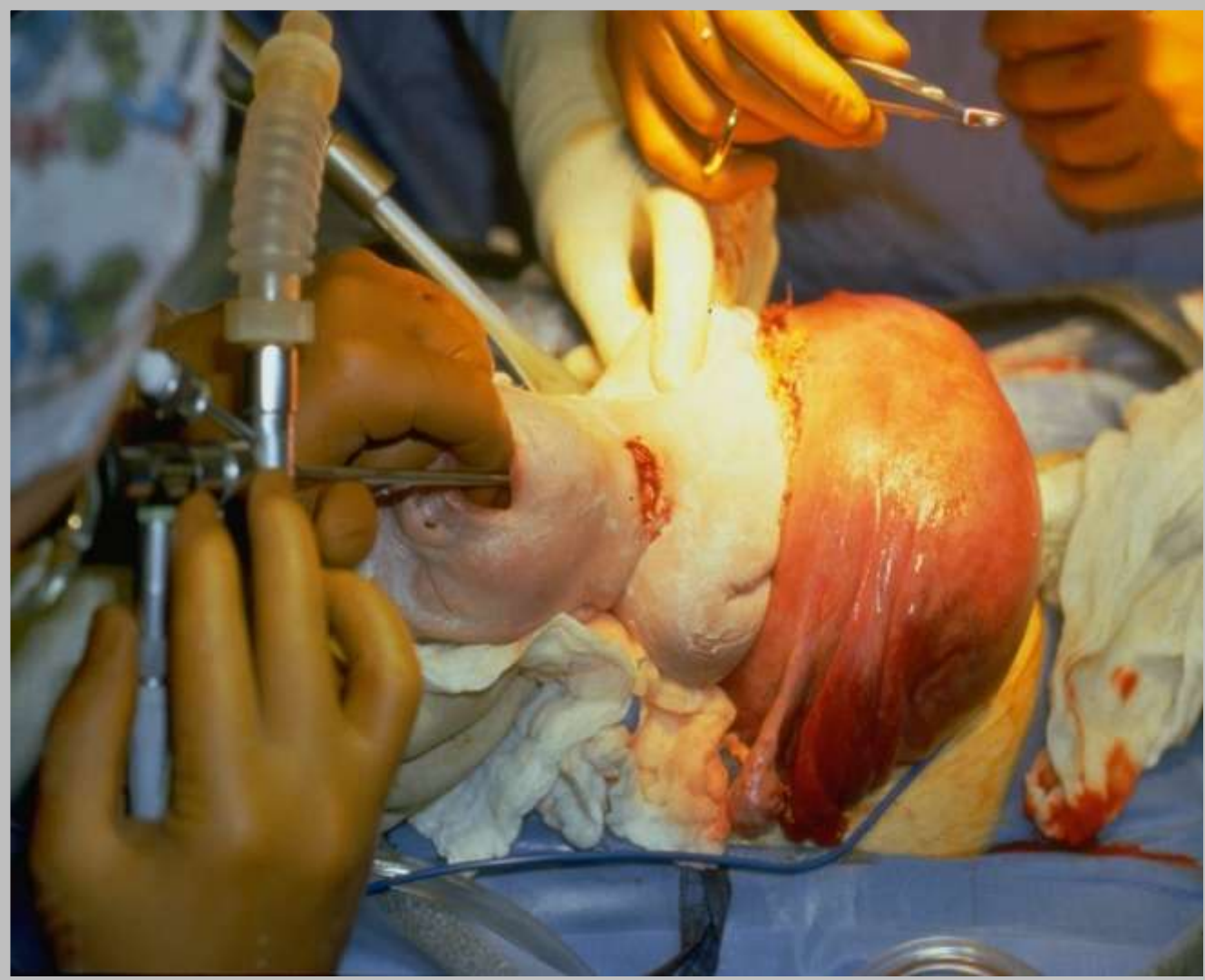
“Abierta”



“Fetoscópica”



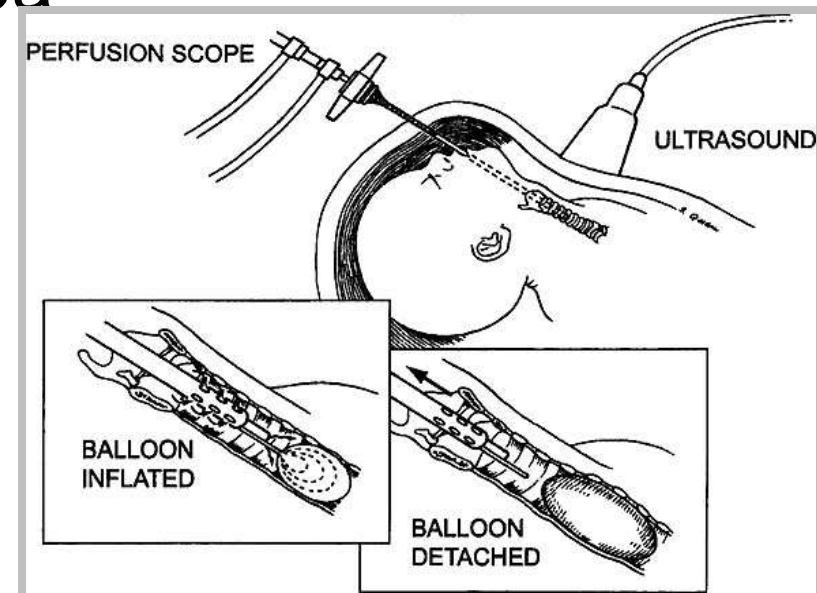
Procedimiento EXIT después de la oclusión de traquea



Oclusión de tráquea: ECC

1999 – 2001: NIH ensayo clínico controlado de oclusión de traquea:

- 22 – 27 semanas de gestación
- RPC < 1.4, hígado arriba
- Hernia izquierda
- Sin otras anomalías
- Cariotipo normal



RCT: FETO para HDC Severa

Tratamiento	Supervivencia	
FETO	8/11	73%
Postnatal	10/13	77%

P = 1.00

HDC: NIH Ensayo clínico controlado

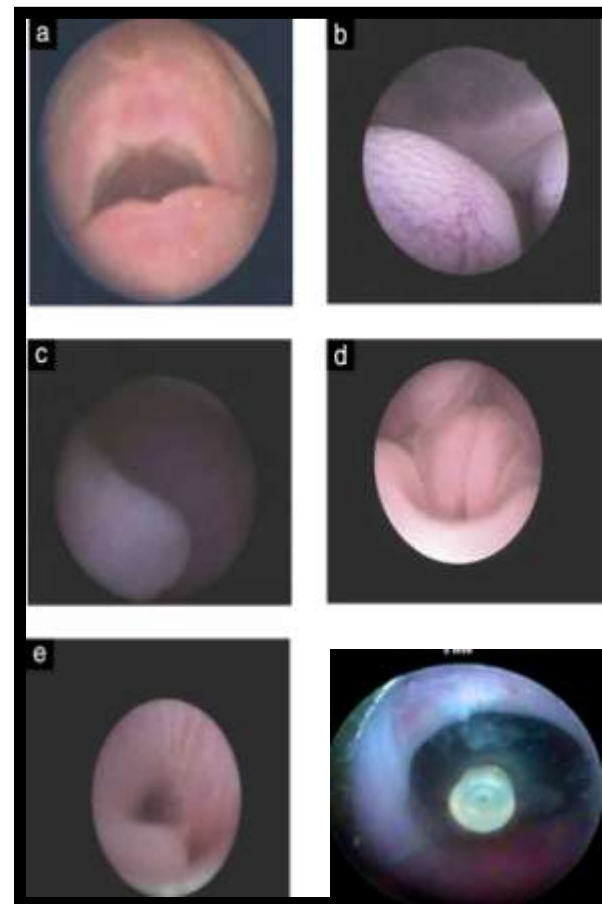
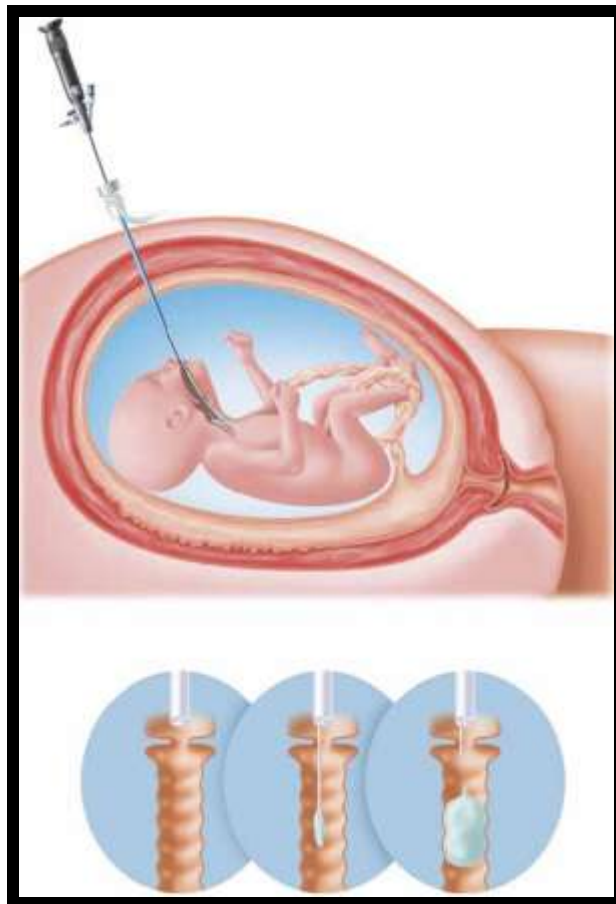


	Tratamiento estándar	Oclusión de tráquea	p valor
RPM	23%	100%	< 0.001
T de P premat	31%	73%	0.10
Desprendimiento de placenta	8%	27%	0.30
Edad gestacional al nacer	37.0 + 1.5	30.8 + 2.0	< 0.001

HDC: NIH Ensayo clínico controlado

	Tratamiento estándar	Oclusión de tráquea	p valor
RPM	23%	100%	< 0.001
T de P premat	31%	73%	0.10
Desprendimiento de placenta	8%	27%	0.30
Edad gestacional al nacer	37.0 + 1.5	30.8 + 2.0	< 0.001

Fetoscopic Tracheal Occlusion (FETO)



Registro Antenatal de HDC

o/e RPC	RPC	Hígado	Prevalencia	Supervivencia
< 15%	< 0.4	arriba	4	0
		abajo	-	-
15-24%	0.4-0.84	arriba	35	17%
		abajo	10	30%
25-34%	0.85-1.3	arriba	65	55%
		abajo	44	66%
35-44%	1.35-1.75	arriba	27	66%
		abajo	47	77%
>45%	>1.8	arriba	16	100%
		abajo	67	87%
TOTAL		arriba	161	55%
		abajo	168	75%

HDC severa izquierda tratada con FETO

Variable	N	Supervivencia	NO FETO
			Supervivencia
Total	144	54%	
o/e RPC (%)			
< 15	15	20%	0%
16-20	53	59%	< 17%
21-25	56	54%	17%
26-30	20	70%	< 55%

FETO: Método de remoción del balón

Razón	Método	N
Electivo	Exit	3
	Fetoscopia	71
	Punción guiada por ultrasonido	11
Emergencia	Exit	11
	Fetoscopia	35
	Punción guiada por ultrasonido	29
	Traqueoscopia postnatal	21
	Punción postnatal	13

10 deaths related to difficulty en balloon removal

Nuevo ensayo clínico: **TOTAL** trial



- **T** – Total
- **O** – Occlusion
- **T** – To
- **A** – Accelerate
- **L** – Lung growth
- Basada en Leuven Bélgica
- Jan Deprest: Investigador Principal
- www.totaltrial.eu

Criterios de inclusión

- HDC Grave: o/e RPC < 25%
- HDC aislada
- Cromosomas normales

- Tapón traqueal colocado entre las 27 y 29+6 sem
- Balón removido a las 34 semanas
- Manejo postnatal estandarizado

TOTAL: Centros participantes



Centros Europeos

- University of Leuven,
Bélgica
- King's College Hospital,
London, U.K.
- Hospital Univesitari
Barcelona, España
- Hopitaux de Paris Necker &
Bicetre, **Paris, Francia**

Centros Norteamericanos

- Texas Children's Fetal
Center, **Houston, TX**
- Children's Hospital of
Philadelphia
- **Cincinnati** Children's
Hospital
- University of California, **San
Francisco**
- Mt. Sinai Hospital **Toronto,
Canada**

Resumen

- El diagnóstico temprano y el manejo perinatal multidisciplinario parece mejora la supervivencia en infantes con HDC, especialmente aquellos con enfermedad de alto riesgo
- No hay beneficio claro para el tratamiento fetal para la HDC en este momento
- Los abordajes actuales del tratamiento fetal permanecen limitados por el trabajo de parto pretérmino, aunque los resultados han mejorado
- El procedimiento FETO puede ser el tratamiento óptimo para fetos con HDC aislada grave.
- Se requiere un ensayo clínico prospectivo para probar el beneficio.

Gracias

