

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

REFINAMIENTO DEL PROTOCOLO DE MANEJO DE LA
HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE EN
NEONATOS CON HIPOPLASIA PULMONAR SEVERA
POR HERNIA DIAFRAGMÁTICA OPERADO DE
OCLUSIÓN TRAQUEAL FETAL

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA DEL ROCÍO SALAZAR CAICEDO.

DIRECTOR DE TESIS:

DR. DANIEL IBARRA RÍOS.



México, Distrito Federal, Febrero del 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DR. DANIEL IBARRA RÍOS
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA
TUTOR DE TESIS

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIA

A mi esposo Carlos, a mis padres Alan y Francisca, a mi hermano Juan, a mi tía Miriam, a mi primo Randy, a mis suegros Carlos y Rosa, y a mis cuñadas Cristina y Fabiola, sin ustedes y sin su apoyo incondicional nada de esto hubiera sido posible.

ÍNDICE.

1.- RESUMEN.....	5
2.- INTRODUCCIÓN.....	6
3.- MARCO TEÓRICO.....	6
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
6.- JUSTIFICACIÓN.....	18
7.- OBJETIVOS.....	18
8.- METODOLOGÍA.....	19
9.- DESCRIPCION DE VARIABLES.....	20
10.-RESULTADOS.....	22
11.- DISCUSIÓN.....	23
12.- CONCLUSIÓN.....	24
13.- LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	24
14.-CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	24
15.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
16.- ANEXOS.....	25

RESUMEN:

Introducción: La hernia diafragmática congénita (HDC) con hipoplasia pulmonar severa (HPS) en países sin oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés) representa una patología con 100% de mortalidad. La mayoría muere en la reanimación y los sobrevivientes no logran ser trasladados a centros de tercer nivel de atención.

Material y métodos: Diez fetos con HDC aislada e HPS [herniación hepática e índice pulmón cabeza (IPC) esperado al observado < 27% (IPC <1.0)] fueron operados con oclusión traqueal fetal (OTF) de las 26 a las 32 semanas de gestación. A término o al momento de rotura de membranas las madres fueron transferidas al Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Se realizó cesárea y los neonatos fueron intubados con cordón abierto y sometidos inmediatamente a manejo agresivo para hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN). Se realizó cirugía temprana en los casos que lo ameritaron.

Resultados: La supervivencia fue del 40% (4 pacientes). Se logró de manera exitosa la intubación con cordón abierto. Fue necesario dar reanimación avanzada en un 50% de los casos. Tres pacientes murieron antes de la cirugía, 7 se sometieron a cirugía temprana. Dos pacientes con hipertensión moderada rápidamente controlada se operaron por toracoscopia (sobrevivientes). Tres de los pacientes se operaron en alta frecuencia con óxido nítrico (uno sobreviviente). La hipertensión pulmonar se manejó con óxido nítrico, Milrinona y Sildenafil. Cinco pacientes se manejaron con vasopresina a dosis bajas por HAP refractaria (1 sobreviviente).

Conclusiones: A pesar de no contar con ECMO la OTF, intubación con cordón abierto, manejo inmediato agresivo para HAP y cirugía temprana pueden ayudar a mejorar la supervivencia de neonatos con HDC e HPS.

INTRODUCCIÓN:

El presente trabajo engloba 10 pacientes incluidos dentro de un estudio que busca determinar los beneficios del manejo antenatal de la HDC con HPS operadas de OTF en el HIMFG que es una unidad de referencia de tercer nivel de atención sin ECMO. Con el advenimiento de un mayor número de Ginecobstetras preparados en Medicina Materno Fetal se ha incrementado el número de pacientes que conoce el HIMFG como fetos. Así mismo el acercamiento de un grupo de Cirugía Fetal con el hospital comandado por el Dr. Rogelio Cruz Martínez (Hospital de Especialidades del Niño y de la Mujer de Querétaro) ha permitido conocer pacientes con HPS que de otra manera no llegaban a nuestra institución debido a que por la falta de diagnóstico prenatal y el grado de hipoplasia fallecían durante la reanimación o durante las primeras horas de vida.

Siendo este un programa nuevo en nuestro medio, este estudio pretende delinear como se ha refinado el protocolo de atención de estos pacientes cuya principal patología es la HPS con HPPN de muy difícil manejo.

Cabe mencionar que este proyecto abarca a un equipo multidisciplinario que incluye desde la Dirección Médica y Quirúrgica del hospital así como los servicios/departamentos de Cirugía, Neonatología, Anestesia, Radiología, Terapia Respiratoria y contamos con el apoyo del Servicio de Medicina Materno fetal del Hospital General de México y el equipo de Cirugía Fetal ya mencionado.

MARCO TEÓRICO:

Generalidades:

La hernia diafragmática congénita (HDC) con hipoplasia pulmonar severa (HPS) en países sin ECMO representa una patología con 100% de mortalidad. La mayoría muere en la reanimación y los sobrevivientes no logran ser trasladados a centros de tercer nivel de atención. La hernia diafragmática congénita es una de las anomalías congénitas más comunes, con una frecuencia de 1 en 2400 nacidos vivos. El defecto en el diafragma conduce a que el contenido abdominal se hernie en el tórax creando de esta manera un efecto de masa que impide el desarrollo pulmonar durante la etapa de desarrollo fetal, dando como resultado hipoplasia del parénquima y de la vasculatura pulmonar. El pulmón hipoplásico no solo está afectado debido a que es pequeño, o por el deficiente desarrollo bronquial, o el área de superficie alveolar disminuida o la vasculatura pulmonar alterada. Además de todo lo anteriormente expuesto, las arterias pulmonares periféricas presentan una hipertrofia de la capa muscular, resultando en un incremento de la resistencia vascular pulmonar y en hiperreactividad vascular. Los pacientes que presentan hernia diafragmática congénita severa son altamente sensibles a la hipoxemia, hipotensión, acidosis y al estímulo ambiental, cualquiera de estos factores pueden precipitar vasoconstricción pulmonar episodios de cianosis y descompensación. El amplio espectro de severidad de los pacientes con hernia diafragmática congénita depende del grado de hipoplasia pulmonar y de hipertensión pulmonar¹.

Diagnóstico prenatal:

En países industrializados cerca de 2 tercios de los casos de hernia diafragmática congénita se diagnostican en etapa prenatal. El rastreo ultrasonográfico revela la presencia de contenido abdominal en el tórax. Otros hallazgos sugerentes de hernia diafragmática congénita incluye la presencia de efusión pleural, desplazamiento mediastinal o posición anormal del corazón. En la mayoría de los centros de atención y diagnóstico fetal, la evaluación prenatal incluye ultrasonidos de alta resolución, resonancia magnética nuclear, ecocardiograma fetal, y pruebas genéticas.

Un grupo de diferentes predictores prenatales se han propuesto y refinado al paso de los años. La herniación del hígado dentro de la cavidad torácica fetal es un factor diagnóstico pobre, pero es en sí el factor predictivo más fidedigno de la severidad y mortalidad en hernia diafragmática congénita. La mortalidad en pacientes con herniación hepática fue del 65% comparada con el 7% cuando el hígado está por debajo del diafragma. Además la herniación hepática resulta altamente predictiva de la necesidad de usar oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés), con un 80% de los pacientes con esta herniación requirieron ECMO comparados con el 25% de los pacientes que no tenían herniación hepática.²

Los factores predictivos prenatales más utilizados se basan en mediciones del volumen pulmonar e incluyen el índice pulmón-cabeza, observado versus el esperado, y el volumen total pulmonar en imagen de resonancia magnética. El índice pulmón cabeza es el radio del pulmón derecho en relación al perímetro cefálico calculado para minimizar las diferencias basadas en la edad gestacional. En fetos de entre 20 y 26 semanas un índice pulmón-cabeza <0.6 se asocia con supervivencia del 0%, mientras que los fetos con índice pulmón-cabeza de >1.35 tienen una supervivencia del 100%³. Esta medición fue desarrollada en respuesta a la observación de que el crecimiento del pulmón es 4 veces mayor que el crecimiento de la cabeza en el tercer trimestre de la gestación de tal manera que este índice en la gestación tardía tiende a sobreestimar la severidad del defecto⁴. Tanto el índice pulmón-cabeza como el índice observado versus el esperado pulmón cabeza se derivan de mediciones de ultrasonido y ha sido difícil comparar mediciones de diferentes instituciones debido a la falta de técnicas de medición estandarizadas y la variabilidad de lo que indica el operador. La habilidad para obtener mediciones precisas por ultrasonido puede verse limitada por: diferencias en la composición corporal materna, posición fetal, y a veces dificultad para distinguir tejido pulmonar del tejido hepático. Los avances en la resonancia magnética y la adquisición de nuevos equipos de RMN han facilitado la medición del volumen pulmonar fetal, y este tipo de examen tiene la ventaja de ser independiente del operador y tener menos influencia de artefactos. En la hernia diafragmática congénita aislada, el índice o/e volumen pulmonar fetal >35% se asoció con 83% de supervivencia, un índice de volumen pulmonar O/E de 25 a 35% tuvo una supervivencia de 69%, y un índice de volumen pulmonar O/E <25% tuvo un 13% de supervivencia⁵. Otros grupos han demostrado que este índice también se correlaciona con la necesidad del uso de ECMO^{6,7}. La correlación existente entre el índice volumen pulmonar fetal O/E y el índice pulmón-cabeza es muy importante para asesoría y consejo prenatal⁸. En todo caso todas estas imágenes de medición volumétrica comparten la misma limitación que sus medidas estructurales, y no ofrecen información acerca de la vasculatura pulmonar y la

función pulmonar. Hasta que se identifiquen predictores funcionales, la información pronóstica para fetos con hernia diafragmática congénita seguirá siendo incompleta.

Anomalías asociadas:

La presencia de anomalías asociadas en bebés con hernia diafragmática congénita, especialmente la presencia de enfermedad cardíaca congénita sugiere un resultado sombrío. Algunos estudios han reportado sobrevivientes con hernia diafragmática congénita y enfermedad cardíaca congénita, lo cual está limitado a los casos en los que el defecto es mediano (IPC 1.2)⁹ y a defectos cardíacos con fisiología biventricular¹⁰. La presencia de síndromes como el síndrome de Fryns o de anomalías cromosómicas como la trisomía 18 se han reportado con cierta frecuencia y se han asociado a mortalidad elevada y resultados desalentadores^{11,12}. La consejería genética temprana y el hecho de reconocer anomalías letales son esenciales para el proceso de consejo prenatal y el posterior manejo.

Intervención fetal:

Algunas anomalías fetales, como los defectos de la pared abdominal, son sujetos a reparación quirúrgica postnatal, con muy buenos resultados¹³. En otras condiciones, la tasa de supervivencia luego de la cirugía postnatal es relativamente baja. En la hernia diafragmática congénita por ejemplo, esto último sucede debido a que la herniación intratorácica de las vísceras abdominales compromete el desarrollo de los pulmones fetales, lo cual es esencialmente el mecanismo que produce la muerte en el neonato afecto¹⁴. Uno de los pilares del tratamiento de la hernia diafragmática congénita se basa en la conducta expectante durante el embarazo, monitorizando continuamente en búsqueda del desarrollo de alguna complicación prenatal, y el cuidado postnatal. En la última década, la extensa experiencia de básicamente tres centros de investigación europeos han establecido los criterios para realizar la oclusión intratraqueal endoscópica fetal (FETO por sus siglas en inglés, OIT en este trabajo), y han perfeccionado las técnicas y minimizado el tiempo tanto de introducción como de retiro del balón¹⁵. Este procedimiento se lleva a cabo específicamente en pacientes cuya afección por HDC se considera severa y con un alto riesgo de muerte postnatal. Los signos de mal pronóstico usados como criterios para uso de FETO son: herniación intratorácica del hígado y un índice pulmón-cabeza (LHR por sus siglas en inglés IPC en nuestro estudio) bajo (<1)^{16,17}. Datos de un estudio multicéntrico incluyen manejo expectante de los fetos afectados, demostrando así que hubo una relación inversamente proporcional entre el índice pulmón-cabeza, corregido para la edad gestacional y la probabilidad de muerte neonatal debido a la hipoplasia y/o hipertensión pulmonar¹⁸. La inserción del balón puede hacerse tan temprano como sea posible durante la gestación para maximizar el beneficio del desarrollo pulmonar. En todo caso existe evidencia de que si se coloca el balón antes de la semana 26 se puede producir daño a nivel de la tráquea^{19,20,21}. Es por esto que se considera conveniente colocar el balón entre la semana 26 y la semana 28 de gestación. El objetivo es mantener la tráquea ocluida el mayor tiempo posible, pero al mismo tiempo se busca remover el balón antes del nacimiento así se evita el riesgo de muerte neonatal. Una de las consecuencias de la fetoscopia endoscópica, asociada a la presencia de HDC con polihidramnios es el alto riesgo de parto prematuro. Se recomienda como mejor tiempo para remover el balón intratraqueal es alrededor de las 34 semanas de gestación²². El principal objetivo de la cirugía intrauterina es minimizar el desarrollo anormal de los órganos vitales antes que corregir del defecto

anatómico. Estudios en animales demostraron que la compresión intrauterina crónica de los pulmones en los casos de HDC resulta en hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar y la severidad de estas condiciones se reducen de manera substancial con la cirugía correctiva intrauterina²³. Alentados por dichos resultados, Harrison y cols. Llevaron a cabo cirugías de corrección fetal de HDC a cielo abierto en fetos humanos²⁴. En dado caso, por la misma naturaleza invasiva de la intervención y el riesgo vital asociado respecto tanto a la madre como al feto, el resultado final fue el abandono de dicha técnica. Basados en la observación de que en la obstrucción laríngea congénita se observa un crecimiento masivo de los pulmones fetales, concluyeron que la oclusión traqueal podría ser una alternativa para la cirugía correctiva intrauterina del defecto primario²⁵. En la vida fetal los pulmones producen líquido el cual fluye a través de la tráquea por la boca hacia la cavidad amniótica. La oclusión traqueal y la consecuente retención de líquido en los pulmones han demostrado que mejora el desarrollo pulmonar²⁶.

En este procedimiento que se realiza mediante una técnica mínimamente invasiva por vía endoscópica, se coloca un balón en la tráquea del feto. El balón impide la salida de líquido del pulmón, produciendo así un incremento de la presión transpulmonar lo cual estimulará el crecimiento pulmonar²⁷. En modelo animal, la oclusión traqueal ha demostrado reversión de los cambios vasculares pulmonares inducidos por la presencia de hernia diafragmática congénita según el crecimiento del parénquima pulmonar²⁸. En todo caso la estructura pulmonar no es completamente normal y existen reportes de que hay disminución del número de neumocitos tipo II, disminución de la cantidad de surfactante y adelgazamiento de las paredes alveolares lo cual limita el adecuado intercambio gaseoso^{29,30}. La oclusión traqueal no es un concepto nuevo, pero el desarrollo de una intervención mínimamente invasiva de forma endoscópica, disminuye considerablemente el riesgo de inducir a una irritabilidad uterina y labor de parto pretérmino, lo cual ha sido el talón de Aquiles de la cirugía fetal abierta en general³¹.

Mientras los resultados tempranos de la oclusión traqueal endoscópica fetal son prometedores, estudios iniciales controlados aleatorizados no han demostrado diferencia alguna , pero el estudio inicial fue limitado debido al reducido número de pacientes en el mismo, especialmente los del grupo de alto riesgo³².

Nacimiento y manejo postnatal:

La disponibilidad y la precisión del diagnóstico prenatal permiten una planificación coordinada del nacimiento. Los familiares reciben consejería de manera comprensible acerca de los problemas perinatales derivados de la hernia diafragmática congénita, y los potenciales eventos postnatales y las repercusiones a largo plazo. Los productos con hernia diafragmática congénita deben ser recibidos en centros de atención terciaria con acceso inmediato a servicios de Neonatología, Cirugía Pediátrica y en casos de HPS en países industrializados se utiliza ECMO. El punto clave del plan de nacimiento programado de esta forma es reducir el estrés perinatal y prevenir eventos que propicien vasoespasmo pulmonar y un inicio desfavorable en la evolución lo cual sería muy difícil de revertir. Debido a la natural fragilidad de los bebés con hernia diafragmática congénita, el transporte es potencialmente peligroso por lo puede minimizarse y optimizarse en la medida de lo posible para así disminuir la posibilidad de que ocurran eventos adversos y mejorar substancialmente los resultados³³.

La mayoría de los Hospitales con gran afluencia de pacientes optan por realizar partos vaginales entre las semanas 38 y 39 con posibilidades bajas de que se realicen cesáreas debido a signos de estrés fetal. El bebé con hernia diafragmática congénita es intubado inmediatamente al nacer. Se evita el apoyo de ventilación con bolsa y máscara debido a que conduce a distensión abdominal y la consecuente compresión del pulmón, haciendo más difícil la ventilación. Una sonda nasogástrica permeable es esencial para descomprimir el estómago y el intestino, y de esta manera mejorar la expansión del pulmón.

Se utilizan estrategias de ventilación gentil para reducir el daño iatrogénico al pulmón hipoplásico. Las presiones pico deben limitarse a menos de 25cmH₂O. El uso de altas presiones para mantener un adecuado intercambio gaseoso podría conllevar al uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) e incluso ECMO (no disponible en el país), para de esta manera proteger los pulmones del barotrauma. Se han realizado estudios del uso de protocolos estandarizados para el manejo postnatal de bebés con hernia diafragmática congénita (HDC) y para el manejo de la ventilación mecánica que mejoraron los resultados de supervivencia de estos pacientes³⁴. Todos los protocolos estandarizados incluyen estrategias de protección pulmonar incluyendo el uso de bajas presiones, metas de saturación de oxígeno bajas e hipercapnia permisiva mientras se mantenga el equilibrio ácido-base. Los rangos de presiones arteriales se deben mantener de tal manera que se evite cualquier cortocircuito de derecha a izquierda. En presencia de hernia diafragmática congénita moderada a severa la reparación quirúrgica se retrasa de una a dos semanas hasta que el paciente ha sido estabilizado y la reactividad vascular pulmonar ha podido ser controlada o resuelta. Los pacientes con hipertensión pulmonar moderada y defectos de bajo riesgo en HDC pueden ser sometidos tempranamente a reparación quirúrgica entre las 24 y 48 horas para de esta manera permitir una adecuada transición y además para obtener durante el período de “luna de miel” un tiempo de relativa estabilidad que puede ser seguido del inicio de un período de agravamiento de la hipertensión pulmonar y de dificultad respiratoria³⁵.

ECMO:

La circulación con membrana extracorpórea (ECMO) es un medio de soporte que esencialmente brinda tiempo al corazón del recién nacido para recuperarse de la patología subyacente. Con mejoría de las técnicas de ventilación y la limitación de la toxicidad inducida por oxígeno y el uso de terapias como VAFO, surfactante, óxido nítrico y otros vasodilatadores. El uso de ECMO para los desórdenes respiratorios neonatales ha disminuido considerablemente⁵⁶. La circulación con membrana extracorpórea se usa para estabilizar a los bebés con HDC durante el tiempo de máxima hiperreactividad vascular pulmonar cuando el manejo convencional falla. Es importante reconocer que el uso de valores altos de presión en el ventilador para alcanzar valores meta de oxigenación en el paciente es en sí una falla de la terapia de ventilación convencional y puede conllevar tempranamente al uso de ECMO. Las indicaciones propuestas para el uso de ECMO incluyen la imposibilidad de mantener saturaciones de oxígeno preductales por encima de 85%, presión inspiratoria por encima de 28cmH₂O, presión media de la vía aérea mayor a 15, hipotensión, inadecuada oxigenación debido a acidosis metabólica persistente o por incremento en los niveles séricos de lactato, dificultad para el destete de oxígeno desde una FiO₂ del 100% dentro de las primeras 48 horas de vida³⁶. Por otro lado el establecer objetivos de resucitación y protocolos de manejo

postnatales, se ha asociado a una disminución de los requerimientos del uso de ECMO en las distintas unidades de Salud³⁷ y pueden reflejar el rol de los objetivos específicos del tratamiento para reducir la variabilidad de los cuidados entre los proveedores de salud. El uso de ECMO está restringido a recién nacidos de más de 2 kilos de peso y edad gestacional mayor a 34 semanas en ausencia de hemorragia intracraneal importante, anomalías cromosómicas o congénitas³⁸. La técnica EXIT (por sus siglas en inglés Ex Utero Intrapartum Therapy) ha sido propuesta como estrategia de tratamiento para los bebés con HDC severa. En todo caso cuando se estudió a un grupo reducido de bebés con un volumen pulmonar <15%, no se determinaron beneficios en la supervivencia de estos pacientes en la técnica EXIT a ECMO comparado con el grupo manejado con terapia estándar postnatal con ECMO (33% vs 50% de supervivencia)³⁹. La HDC es la patología congénita no cardíaca más costosa y el uso de ECMO contribuye significativamente a la carga económica en el manejo de estos pacientes, y dentro de un ambiente en el que se limitan cada vez más los recursos en salud se ha limitado de manera significativa el uso de ECMO⁴⁰.

Reparación quirúrgica:

La fisiopatología en HDC está dada principalmente por la hipoplasia pulmonar y la hipertensión pulmonar debido a su vez a la herniación de las vísceras abdominales hacia el tórax y no por el defecto diafragmático en sí. Reconocer esta circunstancia ha sido crucial para decidir en qué tiempo deberá realizarse la reparación quirúrgica⁴¹. Ésta se retrasa hasta que la hipertensión pulmonar se haya podido mejorar o resolver. Los criterios para el tiempo quirúrgico incluyen: ausencia de episodios de cortocircuitos, parámetros de ventilación mecánica: FiO₂ <50%, PIP <25, PMVA <12, y se permite incremento de alguno de estos parámetros dentro de la etapa postquirúrgica si así se requiere, bebés con apoyo de ECMO o que sean candidatos a requerir ECMO, que mantengan equilibrio ácido-base, resolución de anasarca. La reparación quirúrgica por lo general involucra la reparación primaria del defecto diafragmático o la colocación de parche en el mismo a través de abordaje por vía abdominal. Varios grupos han reportado que realizando abordaje por vía toracoscópica se ha tenido éxito aunque hubo incremento en la incidencia de hernia recurrente⁴². Durante la toracoscopia los niveles de PCO₂ en el bebé suelen incrementar, lo que produce vasoespasmo pulmonar y descompensación en el período transquirúrgico. Además, el cierre por toracoscopia con uso de parche diafragmático conlleva aun mayor tiempo quirúrgico de lo que se emplearía colocando un parche sintético en una cirugía abierta. Dado el stress fisiológico asociado al cierre por toracoscopia de la HDC, es probable que este procedimiento se reserve para los casos en los que el defecto diafragmático es pequeño y la hipertensión pulmonar es moderada.

Manejo de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con hernia diafragmática congénita y otras patologías:

La complicación de mayor importancia y la que reviste más gravedad en los pacientes con diagnóstico de hernia diafragmática congénita es la hipertensión pulmonar que está caracterizada por una elevación sostenida de las resistencias vasculares pulmonares asociada a valores normales o bajos de presión sistémica dando como resultado un cortocircuito extrapulmonar de derecha a izquierda a través de los conductos fetales: conducto arterioso y foramen oval permeable, llevando al paciente a hipoxemia y labilidad. Esta alteración se

conocía como persistencia de la circulación fetal y es siempre secundaria a una transición pulmonar fallida al nacer. Para comprender mejor la fisiopatología de esta entidad, revisaremos como se lleva a cabo la circulación fetal.

Transición al nacimiento:

Una serie de eventos a nivel circulatorio se dan al momento del nacimiento para asegurar una transición adecuada de la vida intrauterina a la vida extrauterina. El pinzamiento del cordón umbilical elimina la baja resistencia de la circulación placentaria incrementando la presión arterial sistémica. Simultáneamente varios mecanismos operan para reducir rápidamente la presión arterial pulmonar e incrementar el flujo sanguíneo hacia los pulmones. De estos, el estímulo más importante parece ser la ventilación de los pulmones y el incremento de la presión de oxígeno. Con el inicio de la respiración los pulmones fetales llenos de líquido se llenan de aire⁴³. Se lleva a cabo una oxigenación eficiente en el lecho vascular pulmonar lo cual conlleva a un descenso en las resistencias vasculares pulmonares⁴⁴. Se da un incremento en el flujo sanguíneo hacia los pulmones lo cual incrementa la presión en la aurícula izquierda, cerrando de esta manera el foramen oval. Ya que las resistencias vasculares pulmonares descienden a valores por debajo de las resistencias vasculares sistémicas, existe entonces un flujo reverso a través del conducto arterioso y el conducto venoso. El incremento de la saturación arterial de oxígeno produce el cierre del conducto arterioso y del conducto venoso, dentro de las primeras horas de vida. En la fase final de la transición neonatal vascular pulmonar, la disminución de las resistencias vasculares pulmonares se acompaña de una remodelación estructural rápida del lecho vascular, desde las principales arterias hasta los capilares. El endotelio vascular libera productos vasoactivos que juegan un papel principal en la transición pulmonar al nacimiento. La producción de óxido nítrico endotelial incrementa de forma importante al nacimiento. Se cree que el oxígeno es un importante catalizador en el incremento de la producción de Óxido Nítrico endotelial, pese a que el mecanismo no se conoce con claridad. Hay un incremento de la fosforilación oxidativa y la liberación del ATP (adenosin trifosfato) celular, lo cual es un vasodilatador vascular pulmonar durante la etapa fetal y es un estímulo potencial para la producción de óxido nítrico a nivel del endotelio^{45,46}. En estudios realizados en arterias intrapulmonares en pulmón de fetos de ovejas cercanos a edad gestacional a término, se ha hecho evidente que la producción basal de óxido nítrico tanto como la producción inducida del mismo con el incremento de la tensión de oxígeno⁴⁷. El stress de cizallamiento resultante del incremento del flujo sanguíneo hacia los pulmones y de la oxigenación induce la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa contribuyendo así a que se genere la vasodilatación pulmonar mediada por óxido nítrico luego del nacimiento. El óxido nítrico ejerce su acción a través de la enzima Guanilato Ciclasa soluble y el GMP cíclico. Bloch y cols.⁴⁸ Reportaron que la expresión de la Guanilato Ciclasa soluble es mayor en etapas tardías de la gestación y en ratas recién nacidas que en ratas adultas, lo que puede explicar la mejor respuesta al óxido nítrico en neonatos. Existe un desarrollo similar de la regulación de la expresión y actividad de la Fosfodiesterasa 5 específica dependiente de GMP cíclico. La expresión de esta enzima en los pulmones incrementa durante la gestación y en el período inmediato al nacimiento^{49,50}. La vía del Ácido araquidónico – Prostaciclina también juega un papel importante durante el período de transición al nacer. La enzima Ciclooxygenasa actúa sobre el ácido araquidónico para producir endoperóxidos de prostaglandinas. Las prostaglandinas activan la adenilato ciclasa, de tal modo que incrementan las concentraciones de AMP cíclico en las células del músculo liso del endotelio vascular. La inhibición de la

producción de prostaciclina debido a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) durante la gestación avanzada se ha asociado a hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido pese a que recientemente esta aseveración ha sido cuestionada⁵¹. El péptido natriurético atrial, el péptido natriurético tipo B y el tipo C dilatan la vasculatura pulmonar fetal incrementando los niveles de GMP cíclico por medio de Guanilato ciclasa particulada⁵² y puede jugar un rol importante en la transición pulmonar al nacimiento.

Etiología y fisiopatología de la hipertensión pulmonar:

El fallo en la circulación pulmonar para iniciar la transición normal después del nacimiento conlleva a HPPN, la cual se caracteriza por una elevada resistencia vascular pulmonar frente a la resistencia vascular periférica, resultando en vasoconstricción, remodelación estructural de la vascularización pulmonar, obstrucción intravascular o hipoplasia pulmonar. Hay un cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen oval y del conducto arterioso, resultando en hipoxemia y labilidad en las saturaciones de oxígeno. El 10% de los casos de HPPN puede ser por causa idiopática o secundaria a patologías específicas del pulmón, las cuales conllevan a una inadecuada relajación del lecho vascular pulmonar. Ciertas condiciones pulmonares como hernia diafrágica congénita, dificultad respiratoria del recién nacido, neumonía, síndrome de aspiración meconial y taquipnea transitoria del recién nacido se asocian a hipertensión pulmonar. Entre las causas raras de hipertensión pulmonar están la displasia capilar alveolar⁵³, síndrome de dificultad respiratoria causado por mutaciones del gen de la proteína B del surfactante⁵⁴ e insuficiencia respiratoria debida a déficit de proteína ligadora de ATP fracción A3⁵⁵.

La hernia diafrágica congénita se asocia por lo general a hipertensión arterial pulmonar de difícil manejo. Una combinación de HPPN, hipertrofia y/o insuficiencia ventricular derecha, e hipoplasia ventricular izquierda con hipertensión venosa pulmonar dan como resultado la aparición de hipertensión pulmonar severa y de difícil respuesta al tratamiento convencional. En los neonatos con hernia diafrágica congénita la hipoplasia pulmonar y la alteración en el desarrollo del lecho vascular pulmonar contribuyen al fallo respiratorio hipoxémico. El daño pulmonar se exagera por el volutrauma que produce la ventilación mecánica hiperóxica. Una combinación de ventilación gentil, exposición reducida al oxígeno, inodilatadores y Prostaglandinas han demostrado mejorar en gran medida los resultados en pacientes con hernia diafrágica congénita⁵⁶.

Manejo en la sala de partos:

El reconocer de manera temprana los datos de hipertensión pulmonar y corregir los factores que producen incremento en la resistencia vascular pulmonar son importantes para el manejo del neonato a término o pretérmino tardío con insuficiencia respiratoria hipóxica. Uno de las características de la HPPN es la hipoxemia lábil. Estos pacientes presentan episodios de desaturación frecuentes y oscilaciones amplias de la saturación de oxígeno y de la presión arterial de oxígeno sin hacer mayores cambios en los parámetros ventilatorios. Se puede auscultar en ellos reforzamiento del segundo ruido y soplo sistólico de regurgitación en el foco tricuspídeo. Estos neonatos están cianóticos debido al cortocircuito de derecha a izquierda en presencia de resistencias vasculares pulmonares altas. Pueden requerirse maniobras avanzadas de reanimación neonatal en la sala de partos, la misma que deberá

enfocarse en realizar un adecuado reclutamiento pulmonar y adecuada ventilación. Se colocará un oxímetro de pulso preductal en la extremidad superior derecha y se deberán mantener las saturaciones en el rango recomendado por el programa de reanimación neonatal de la Academia Americana de Pediatría^{57,58}.

Manejo postnatal:

Dentro del manejo postnatal de estos pacientes inicialmente se solicitan estudios como radiografía de tórax y gasometría arterial. La hipoxemia desproporcional al daño pulmonar puede indicar que estamos frente a una hipertensión pulmonar persistente idiopática. El ecocardiograma se considera la herramienta diagnóstica más útil en esta patología. El cortocircuito de derecha a izquierda o bidireccional a través del conducto arterioso o del foramen oval se evidencia clásicamente como un estimado entre la presión sistólica del ventrículo derecho y la presión arterial pulmonar estimada por una medición de velocidad de flujo por Doppler evaluando el soplo de regurgitación tricuspídea. La valoración de la dirección del cortocircuito a nivel atrial y del conducto nos proporciona también pautas de manejo. El cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen oval y del conducto más una hipoxemia marcada sugiere un corto circuito intrapulmonar y la intervención requerida deberá enfocarse en optimizar el reclutamiento pulmonar (incrementar PEEP, presión media de la vía aérea o uso de surfactante intratraqueal). La presencia de cortocircuito de izquierda a derecha en el foramen oval y/o el conducto arterioso sugiere un cortocircuito extrapulmonar y este puede responder a la terapia vasodilatadora. De manera similar, un cortocircuito de derecha a izquierda a nivel del conducto arterioso o de izquierda a derecha a nivel del foramen oval sugiere HPPN con disfunción ventricular izquierda con hipertensión venosa pulmonar como se da en los casos de Hernia diafragmática congénita, asfixia perinatal o sepsis. Las patologías en las que la circulación sistémica es dependiente del conducto arterioso como el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, estenosis aórtica severa, interrupción o coartación del arco aórtico deberán considerarse como patologías en las que existe el mismo tipo de cortocircuito y en estas el uso de vasodilatadores como la Milrinona se deben considerar. El estudio ecocardiográfico temprano es una clave para el inicio del manejo terapéutico de estas patologías ya que deberá descartarse cardiopatías coexistentes las cuales pueden presentarse con hipoxemia y ser clínicamente no distinguibles de la HPPN⁵⁹.

Medidas de soporte:

Una vez que se diagnostica HPPN se deben tomar una serie de medidas de soporte que resultarán esenciales para mejorar los resultados. Deberá mantenerse siempre la normotermia y corregir de forma eficaz cualquier alteración metabólica como la hipoglicemia, hipocalcemia, acidosis y la policitemia. La nutrición parenteral con adecuado aporte de glucosa, calcio, aminoácidos y electrolitos deberá administrarse preferentemente por vía central. Cubrir los ojos y oídos para mantener aislado al bebé de cualquier estímulo ambiental es una práctica común de manipulación mínima, además está recomendado el uso de analgesia y sedación con narcóticos como Fentanyl y Morfina, o benzodiazepinas como Midazolam. No se debe inducir a parálisis ya que se ha relacionado con incremento de la mortalidad⁶⁰. Deberá mantenerse las presiones arteriales dentro de rangos de la normalidad para la edad gestacional. La hipotensión o una perfusión inadecuada son claros indicios de hipovolemia, el reemplazo volumétrico con solución en bolos es lo recomendado en estos casos. Si pese a esto la hipotensión o los signos de bajo gasto persisten deberá iniciarse

infusión de inotrópicos como la dopamina, dobutamina y epinefrina. Hay que tomar en cuenta que estos agentes no son selectivos por lo que pueden inducir a vasoconstricción pulmonar y elevación de las resistencias vasculares pulmonares en altas dosis. Por esta razón se dejó de usar dopamina desde el 2014 en estos pacientes⁶¹. Anteriormente se utilizaba la hiperventilación y la alcalinización en estos pacientes para mantenerlos en estado de alcalosis, pero en la actualidad estas estrategias están en desuso debido a la repercusión a nivel del sistema nervioso central que conllevaban como alteraciones en la perfusión cerebral y sordera neurosensorial^{62,63}.

Estrategias de ventilación:

Proveer una adecuada oxigenación es uno de los principales puntos del manejo de la hipertensión arterial pulmonar del recién nacido. La hipoxia incrementa las resistencias vasculares pulmonares^{57,64} y contribuye a la fisiopatología de la hipertensión, aunque la hiperoxia no reduce las resistencias vasculares pulmonares, en su lugar produce lesión por radicales libres de oxígeno y reduce la respuesta al óxido nítrico inhalado. En adición, en relación a la inactivación directa del óxido nítrico, ciertas partículas reactivas de oxígeno reducen la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial y de la guanilato ciclasa soluble así como incrementar la actividad de la fosfodiesterasa 5 dando como resultado niveles disminuidos de GMP cíclico y potenciando así la vasoconstricción pulmonar⁵⁷. Se recomienda mantener saturaciones preductales de oxígeno entre 88% y 94% en pacientes en tratamiento de hipertensión pulmonar con niveles de PaO₂ entre 60 y 80 mmHg⁵⁶.

La expansión pulmonar adecuada es esencial para una adecuada oxigenación tanto como la administración efectiva de óxido nítrico inhalado⁶⁵. La ventilación convencional y la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO)⁶⁶ se usan para reducir la alteración entre la ventilación y la perfusión. En estudios en los que se comparó la efectividad de la ventilación de alta frecuencia con la ventilación convencional en neonatos con hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria, ninguno de los dos modos ventilatorios previno el uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)^{67,68}. La VAFO combinada con el uso de óxido nítrico inhalado resultó ser un gran adelanto en el manejo de algunos pacientes con HPPN severa complicados con enfermedad difusa del parénquima pulmonar e hiperinsuflación⁶⁹. Además los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido y aspiración de meconio se benefician más con la combinación de VAFO y óxido nítrico inhalado^{70,71}.

Las estrategias de ventilación “gentil” con óptimo PEEP, PIP relativamente bajo y algo de hipercapnia permisiva son recomendadas en la actualidad para asegurar así una adecuada expansión pulmonar sin causar barotrauma. Se puede calcular el índice de oxigenación en pacientes con HPPN con la siguiente fórmula : $IO: \text{Presión media de la vía aérea (cmH}_2\text{O)} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2 \text{ (mmHg)}$.

Surfactante:

La terapia con surfactante exógeno mejora la oxigenación y reduce la necesidad de ECMO cuando la hipertensión pulmonar es secundaria a enfermedad del parénquima pulmonar como SDR, neumonía, sepsis o aspiración de meconio. Un estudio multicéntrico demostró que el surfactante beneficia significativamente a pacientes con enfermedad de grado moderado e índices de oxigenación entre 15 y 25⁷².

Óxido nítrico:

En 1999, el óxido nítrico inhalado fue aprobado por la FDA para su uso en recién nacidos a término y pretérmino tardío con HPPN. Logra una potente y selectiva vasodilatación a nivel pulmonar sin causar vasodilatación sistémica. En el espacio intravascular se combina con la hemoglobina para formar metahemoglobina previniendo así la vasodilatación sistémica (efecto selectivo). El óxido nítrico inhalado reduce la alteración ventilación /perfusión penetrando solo los alveolos ventilados y redirigiendo el flujo pulmonar por medio de la dilatación de las arteriolas pulmonares adyacentes⁵⁶. Han existido debates acerca de la dosis inicial óptima así como el tiempo en el que se debería iniciar terapia con óxido nítrico. Este produce diversos efectos adversos como: disfunción plaquetaria, edema pulmonar, metahemoglobinemia y biotoxicidad por productos como los nitratos. En combinación con el superóxido potencia el daño oxidativo formando peroxinitritos. Dosis de entre 5 a 80 partes por millón se han estudiado, en todo caso la mayoría de los estudios clínicos randomizados sostienen dosis iniciales de 20 partes por millón, determinando esta dosis a la que hubo mejor respuesta en cuanto al índice presión pulmonar/sistémica. Dosis mayores a 20 partes por millón se han relacionado con más efectos adversos como la metahemoglobinemia solo con un mínimo incremento en el índice de respuesta^{73,74}. Existen controversias acerca del tiempo apropiado para el inicio de terapia con óxido nítrico en el fallo respiratorio hipóxico. Un índice de oxigenación de 25 se asocia a un 50% de riesgo de requerimientos de ECMO o de mortalidad⁷⁵. Mientras que un índice de oxigenación de 40 se acepta como indicación de uso de ECMO. Konduri y cols⁷⁶. Demostraron que el inicio temprano de óxido nítrico inhalado con índices de oxigenación de entre 15 y 25 no redujeron la necesidad de uso de ECMO pero que puede haber una tendencia a reducir el riesgo de progresión hacia un fallo respiratorio hipoxémico. Basados en la evidencia actual disponible, se acepta como indicación para tratamiento con óxido nítrico inhalado un índice de oxigenación entre 15 y 25 con evidencia ecocardiográfica de hipertensión arterial pulmonar persistente o un alto índice de oxigenación con o sin evidencia de cortocircuito de derecha a izquierda. Debido a la vasoconstricción de rebote y a la HPPN resultante si se da un retiro abrupto del óxido nítrico, se necesita disminuirlo de forma progresiva⁷⁷. El destete progresivo a partir de las 20 partes por millón ha demostrado que evita el efecto de rebote⁷⁸. Si existe respuesta a la oxigenación, la FiO₂ en el primer descenso deberá estar por debajo de 60% y luego se desciende el óxido nítrico 5 partes por millón cada 4 horas. Una vez que se tenga dosis de óxido nítrico inhalado de 5 partes por millón, el destete gradual hasta llegar a 1 parte por millón es lo recomendado. Aproximadamente el 40% de los pacientes no responde a la terapia con óxido nítrico. Una adecuada expansión pulmonar se puede establecer para incrementar el PEEP, terapia con surfactante y uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria se podría preferir antes de usar el óxido nítrico inhalado en estos casos. Si pese a esto no se evidencia mejoría la siguiente opción sería el ECMO⁷⁹. El uso de óxido nítrico inhalado está contraindicado en neonatos con enfermedad cardíaca conocida dependiente de cortocircuito de derecha a izquierda (como el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico e interrupción del arco aórtico). Además existe un alto riesgo de edema pulmonar en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo preexistente, por lo que es de gran importancia obtener una valoración con ecocardiografía para así decidir la terapia adecuada en estos pacientes.⁵⁶

Vasodilatadores sistémicos: inhibidores de la fosfodiesterasa:

a) Sildenafil

Este medicamento está disponible en presentación intravenosa y oral en EEUU y está aprobado por la FDA solo para adultos con hipertensión pulmonar. Estudios han demostrado que el Sildenafil oral (dosis entre 1 a 3 mg/kg cada 6 horas) mejora la oxigenación y reduce la mortalidad en centros en los que no tienen acceso al óxido nítrico^{80,81}. El Sildenafil intravenoso ha demostrado ser efectivo mejorando la oxigenación en pacientes con hipertensión arterial pulmonar persistente con o sin exposición previa al óxido nítrico inhalado⁸². Siendo administrado de manera sistemática, el riesgo de efectos adversos como la hipotensión debido a la vasodilatación sistémica es alto. Este riesgo se puede disminuir administrando dosis bajas de Sildenafil (0.4 mg dosis de inicio durante 3 horas) seguido por una dosis de mantenimiento (0.07mg/kg/hora). El Sildenafil puede reducir la hipertensión pulmonar de rebote causada por el destete del óxido nítrico.

b) Milrinona:

Este vasodilatador inotrópico es usado comúnmente en terapia intensiva pediátrica y de adultos pero no es frecuente su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido. Este medicamento inhibe la Fosfodiesterasa 3 y relaja las arterias pulmonares en modelo animal con hipertensión arterial pulmonar⁸³. Neonatos con hipertensión arterial pulmonar refractaria al óxido nítrico inhalado han presentado respuesta al uso de Milrinona intravenosa en 3 series de casos^{84,85,86}. Una dosis inicial de 50mcg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 0.33-1mcg/kg/hora se usa de manera habitual. Como cualquier vasodilatador sistémica, la hipotensión es una alteración clínica esperada y se requiere monitorizar de manera estricta la presión arterial. La Milrinona puede ser el vasodilatador de elección en presencia de hipertensión pulmonar con disfunción ventricular derecha⁸⁷.

Vasopresina:

Se ha encontrado que la vasopresina a dosis bajas estimula los receptores V1 provocando liberación de óxido nítrico endógeno. Se ha utilizado en dos reportes en pacientes con HAPRN refractaria⁸⁸ y en HD⁸⁹ con una dosis de 0.0001 U/kg/min (max 0.0012 U/kg/min con una media de 0.0002±0.0002). Se ha mostrado que clínicamente disminuye el requerimiento de catecolaminas, mantiene la presión arterial, mejora el gasto cardiaco, aumenta el gasto urinario y disminuye resistencias vasculares pulmonares.

Esteroides en HPPN y HD:

El uso de esteroides sistémicos en etapa postnatal ha demostrado que disminuye la duración de la estancia hospitalaria y la dependencia de oxígeno en los casos de aspiración de meconio⁹⁰. En modelo animal fetal de ovino con HPPN, el tratamiento con hidrocortisona neonatal demostró mejorar la oxigenación incrementando los niveles de GMP cíclico⁹¹. Estos datos sugieren un rol potencial de la hidrocortisona en el anejo de la HPPN. Se debe tener cuidado en el uso de esteroides en presencia de infecciones bacterianas o virales. Evidencia reciente de anomalías genéticas en la vía del cortisol se asocian con HPPN, proporcionando así bases para explorar el rol de los esteroides en el manejo de esta patología⁹². Se ha demostrado que la insuficiencia suprarrenal (absoluta o relativa) frecuentemente complica a los pacientes con HD y está asociada a una mayor severidad de la enfermedad⁹³. No se debe olvidar, sin embargo, la preocupación que existe con la relación del uso de esteroides durante las primeras dos semanas y la presencia de daño a nivel de SNC⁹⁴.

Resultados y morbilidad a largo plazo en hernia diafragmática congénita:

La sobrevivencia reportada de los pacientes con HDC aislada es de un 70% al 90% en total con una disminución de este rango a 50% cuando los pacientes han requerido ECMO. Recientemente varios grupos han reportado un incremento del porcentaje de supervivencia de >85-96% en total y de 55 a 85% de supervivencia en pacientes que requirieron ECMO⁹⁵. Estos resultados alentadores se suceden desde la implementación de un tratamiento estandarizado y con la instauración de estrategias de ventilación protectora además de criterios bien establecidos para el uso de ECMO. Los pacientes sobrevivientes de HDC severa han requerido de seguimiento debido patologías de aparición a largo plazo como alteraciones a nivel respiratorio, neurológico, gastrointestinal y nutricional^{96,96}. Las alteraciones respiratorias van desde asma hasta la propensión a las infecciones respiratorias recurrentes hasta la hipertensión pulmonar crónica. Los sobrevivientes de HDC mostraron alteraciones neurocognitivas y del desarrollo del lenguaje⁹⁶ y en imágenes de resonancia magnética se ha hecho evidente imágenes sugestivas de retraso del desarrollo estructural cerebral⁹⁷.

JUSTIFICACIÓN

El HIMFG desde el 2013 ha conocido pacientes en etapa fetal. La estrategia terapéutica actual se basa en OTF que impide la salida del fluido traqueo-bronquial e induce un crecimiento acelerado pulmonar mediante estímulo directo mecánico y secreción de factores de crecimiento. La experiencia publicada refiere un incremento en la probabilidad de supervivencia del 25-50% en los casos de HDC izquierda y hasta un 35% en HDC derecha.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La hernia diafragmática congénita (HDC) con hipoplasia pulmonar severa (HPS) en países sin oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés) representa una patología con 100% de mortalidad. La mayoría muere en la reanimación y los sobrevivientes no logran ser trasladados a centros de tercer nivel de atención,

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál ha sido el desenlace de los pacientes neonatos con diagnóstico de hipoplasia pulmonar severa con hernia diafragmática congénita en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

OBJETIVOS

1).-GENERAL

Evaluar el avance del protocolo para el manejo de pacientes con diagnóstico de HDC con HPS operados de OTF.

2).-ESPECIFICOS

2.1- Evaluar la supervivencia.

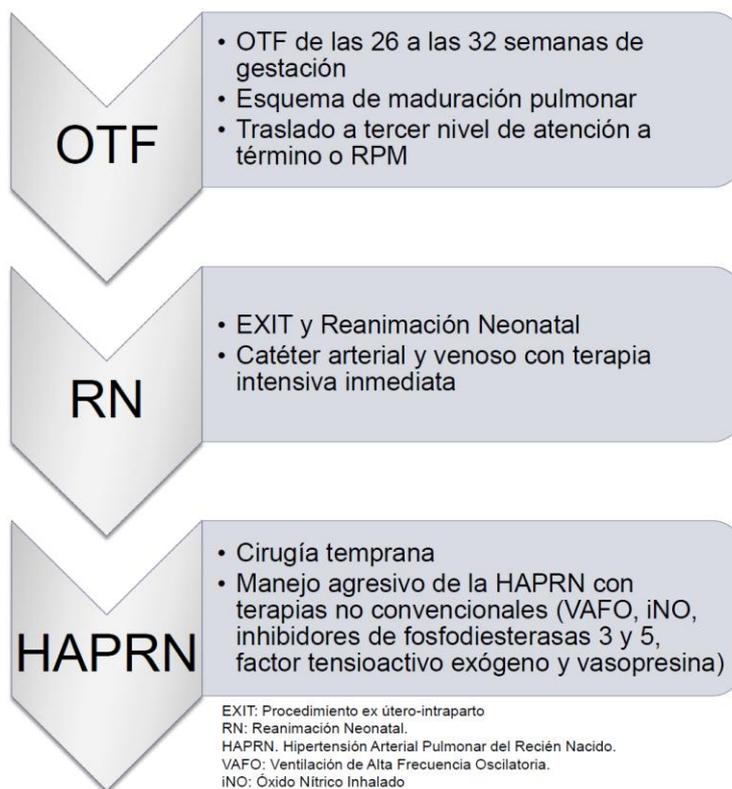
2.2- Refinar el protocolo de manejo de HAPRN.

2.3- Analizar las complicaciones encontradas en la atención de estos pacientes.

METODOLOGÍA

Diez fetos con HDC aislada e HPS [herniación hepática e índice pulmón cabeza (IPC) esperado al observado < 27% (IPC <1.0)] fueron operados con oclusión traqueal fetal (OTF) de las 26 a las 32 semanas de gestación y recibieron esquema de maduración pulmonar. A término o al momento de rotura prematura de membranas (RPM), las madres fueron transferidas a una unidad pediátrica de tercer nivel de atención (UCIN HIMFG). Se realizó cesárea y los neonatos fueron intubados con cordón abierto y sometidos inmediatamente a manejo agresivo para HPPN. Se realizó cirugía temprana en los casos que lo ameritaron. Se recopilaron variables demográficas, edad materna, número de gesta, edad gestacional corregida, horas entre el nacimiento y la cirugía correctiva, así como el tiempo transcurrido entre el nacimiento y la instauración del tratamiento para hipertensión pulmonar así como para el uso de amins para dar apoyo cardiovascular. Se tomó el tiempo de inicio en horas y la duración de las diversas estrategias de manejo para estos pacientes. Se indican también datos de complicaciones infecciosas o cardiovasculares y el tratamiento que se manejó en caso de presentarse dichas complicaciones. Se analizaron y recopilaron resultados de patología. La figura 1 muestra el protocolo de atención de estos pacientes:

Fig 1. Protocolo de atención para HPS en el HIMFG



VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE	TIPO DE VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
Edad gestacional	Cualitativa continua	Semanas transcurridas desde la fecha de última menstruación hasta el nacimiento	Pre-término A término Post-término	semanas
Peso al nacer	Cuantitativa continua	Peso del bebé medido en balanza.	-Peso adecuado -Bajo peso (1500-2500) -Muy bajo peso (1000-1500) -Extremadamente bajo (<1000)	gramos
Tipo de reanimación	Cualitativa nominal	Maniobras de Reanimación neonatal brindadas al nacer.	-Pasos iniciales -Reanimación avanzada	-
APGAR	Cualitativa ordinal	Medición de parámetros al nacer: coloración, tono, irritabilidad refleja, frecuencia cardíaca, respiración.	Depresión severa(0-3) Depresión moderada (4-6). Condición excelente (7-10)	-
Tiempo quirúrgico	Cuantitativa nominal	Horas transcurridas desde el nacimiento hasta la corrección quirúrgica del defecto.	<24 horas >24 horas	horas
Presión de la pulmonar	Cuantitativa discreta	Presión medida por ecocardiograma de la arteria pulmonar.	Presión arterial pulmonar >25 mmHg	mmHg
IO más alto	Cualitativa ordinal	Medida de comparación entre PO2 y requerimientos de presión media de la vía aérea y FiO2.	-15: grave - >30: sin respuesta - >40: 80% mortalidad	--
Manejo de la Hipertensión pulmonar	Cualitativa ordinal	Manejo clínico/farmacológico para tratar hipertensión pulmonar.	-Si -No	--
Manejo aminérgico	Cualitativa ordinal	Manejo farmacológico con amins vasoactivas	-Si -No	--

		para complicaciones hemodinámicas		
Complicaciones cardiopulmonares	Cualitativa ordinal	Alteraciones hemodinámicas como hipotensión; taquicardia, bradicardia.	-Si -No	--
Complicaciones infecciosas	Cualitativa ordinal	Alteraciones a nivel del sistema inmune debido a infecciones recurrentes, pueden estar dadas por datos de respuesta inflamatoria: fiebre, taquicardia.	-Si -No	--
Complicaciones misceláneas	Cualitativa ordinal	Alteraciones a nivel de otros sistemas: metabólico, neurológico, renal, etc.	-Si -No	--
Supervivencia	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta su deceso o hasta la actualidad.	-Si -No	Horas, días, semanas, Meses.

RESULTADOS:

TABLA I. PACIENTES CON HERNIA DIAFRAGMÁTICA IZQUIERDA E HIPERTENSIÓN PULMONAR SEVERA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ 2012-2015

PACIENTE	SDG	Peso al nacer	Tipo de reanimación	APGAR	Tiempo para la cirugía (h)	Presión de la pulmonar por IT mas alta	IO mas alto	Manejo de la HAPRN [hora de inicio] (h de uso)	Manejo aminérgico [hora de inicio] (h de uso)	Complicaciones cardiopulmonares	Complicaciones infecciosas	Complicaciones misceláneas	Supervivencia
1. FA RN (2012) Madre de 36 años GI	37.3	2800	Avanzada (Intubación no en EXIT), CT, Adrenalina (1)	4-8	No se operó	40	113	VAFO [1] (14) iNO [2] (12) Surfactante [4] Mirinona [5] (10) Sildenafil [4] (11) Prostaglandinas [10] (5)	Dopamina [1] (14) Dobutamina [1] (14) Epinefrina [9] (6) Norepinefrina [2] (13) Hidrocortisona [1] (4)	Insuficiencia respiratoria hipoxémica no resuelta Derrame pericárdico de 50 ml que no provoca colapso diastólico, función ventricular conservada	Sepsis temprana. Cefotaxima-Ampicilina.	Hiper glucemia Coagulopatía	15 h
2. FG RN (2013) Madre de 27 años GI	37.5	2550	Intubación inmediata EXIT Reanimación habitual	7-8	24h	80	27	VAFO [0] (24) Ventilación convencional (176) CPAP (4) Oxígeno (684) iNO [4] (7) Mirinona [40] (48) Sildenafil [204] (576)	Dopamina [1] (84) Dobutamina [18] (78) Epinefrina [16] (80) Hidrocortisona [18] (66)	Insuficiencia respiratoria hipoxémica resuelta Una reintubación Broncoespasmo refractario (Aminofilina)	Corioamionitis: fiebre y leucocitosis materna, cavidad caliente, sin evidencia histológica. Cefotaxima-Ampicilina. Clomidyto tachonatis en broncoaspirado (inmunofluorescencia) Claritromicina. Sepsis nosocomial. Cefepime	Hiper glucemia Hipocalcemia. Lesión en asa por plastia diafragmática. Resección y anastomosis.	En seguimiento por CE 33 días (780 h) de EIH
3. GI RN (2013) Madre de 24 años G2P1C1	38	3400	Intubación inmediata EXIT Reanimación avanzada. CT, Adrenalina (1)	4-8	12	74	78	VAFO [2] (203) iNO [5] (200) Mirinona [37] (168) Sildenafil [37] (168) Vasopresina [190] (5)	Dopamina [4] (161) Dobutamina [17] (188) Epinefrina [13] (192) Hidrocortisona [32] (173)	Insuficiencia respiratoria hipoxémica no resuelta Paro cardiorrespiratorio a las 9 h de vida Hemorragia pulmonar	Corioamionitis: Cavidad caliente. Neonato febril. Sin evidencia histológica. Ampicilina-Amikacina Cefotaxima-Ampicilina. Sepsis nosocomial. Cefepima-Amikacina Meropenem-Vancomicina Anfotericina B liposomal	Insuficiencia renal Hipocalcemia. Coagulopatía.	9 días (205 h) Autopsia: Hipoplasia pulmonar; PCA, dilatación ventricular derecha, ECN, NTA.
4. CG RN Madre de 24 años G3P1A1C1 (2014)	36	2700	Intubación inmediata EXIT Reanimación avanzada. CT, Adrenalina (1)	4-8	2h	58	100	VAFO [0] (114) iNO [1] (114) Mirinona [4] (110) Sildenafil [48] (62)	Epinefrina [4] (46) Norepinefrina [8] (92) Hidrocortisona [6] (108)	Insuficiencia respiratoria hipoxémica no resuelta Neumotórax a tensión	Ampicilina-Amikacina Cefotaxima-Ampicilina Sepsis nosocomial. Cefepima-Amikacina	Hiper glucemia Insuficiencia renal Coagulopatía	5 días (114 h)
5. BB RN Madre de 18 años G2P1C1 (2014)	35.2	1830	Intubación inmediata EXIT Reanimación habitual	7-8	15h	63	95	VAFO [1] (162) iNO [1] (162) Mirinona [3] (160) Sildenafil [8] (155) Vasopresina [21] (142)	Epinefrina [7] (156) Norepinefrina [5] (158) Hidrocortisona [17] (146) (Cortisol 1.8ug/dl)	Insuficiencia respiratoria hipoxémica no resuelta	Ampicilina-Amikacina Cefotaxima-Ampicilina. Sepsis nosocomial. Cefepima-Amikacina Meropenem-Vancomicina Anfotericina B liposomal	Insuficiencia renal Hiponatremia Coagulopatía Crisis convulsivas sutiles (levetiracetam)	7 días (163h) Biopsia de pulmón con daño alveolar agudo extenso
6. LR RN Madre de 20 años GI (2014)	35.2	2050	Intubación inmediata EXIT Reanimación habitual	6-8	120h	54	23	VAFO [7] (203) Oxígeno (1023) retirado en CE 3 m Surfactante [30] Ventilación (205) iNO [8] (294) Mirinona [8] (750) Sildenafil [77] (946) Vasopresina [17] (261)	Norepinefrina [9] (158) Hidrocortisona [30] (417)	Insuficiencia respiratoria hipoxémica resuelta PCA	Corioamionitis: fiebre materna y deciduitis moderada con vasculitis. Ampicilina-Amikacina Cefotaxima-Ampicilina Sepsis nosocomial: Cefepima-Amikacina Meropenem Klebsiella Pneumoniae en broncoaspirado Anfotericina B liposomal (Antígeno manano para candida positivo)	Obstrucción al tracto de salida gástrico Tubulopatía por Anfotericina resuelta	En seguimiento por CE 43 días (1023 h) de EIH
7. RC RN Madre de 29 años GI (2015)	36	2590	Intubación inmediata EXIT CT, Adrenalina (1)	8-9	24h	55	9	VAFO [2] (110) Oxígeno (792) retirado a las 48 h en casa. Ventilación (216) iNO [0] (24) Mirinona [3] (228)	Sin manejo	Broncoespasmo y dos reintubaciones. Derrame pleural.	Histología placentaria normal. Ampicilina-Amikacina Cefepime-Metronidazol Enterocolitis Neumonía por Virus sincitial respiratorio tipo B	Enterocolitis asociada a Sildenafil Hiper glucemia Hipofosfatemia	En seguimiento por CE 33 días de EIH (792)
8. PF RN Madre de 34 años GI C1 (2015)	38	2990	Intubación inmediata EXIT Reanimación habitual	8-9	25h	51	8	VAFO [1] (3) Oxígeno 648 Ventilación (316) iNO [0] (41) Mirinona [228] (106) Sildenafil [5] (89)	Sin manejo	Neumotórax izquierdo recidivante resuelto.	Ampicilina-Amikacina Cefepime-Amikacina Neumonía nosocomial	Hipokalemia	En seguimiento por CE 27 días de EIH (648)
9. OL RN Madre de 36 años G4 C2 A1	38.1	2860	Intubación inmediata EXIT Reanimación habitual	8-9	No se operó	60	90	VAFO [2] (9) iNO [0.5] (10) Mirinona [3] (7) Vasopresina [3] (7) Prostaglandinas [7] (3)	Norepinefrina [7] (3)	Neumotórax basal derecho Neumopericardio	Ampicilina-Amikacina	Acidosis metabólica Hiper glucemia Hiperlactatemia	11 h Ver anexo de Patología
10. GC RN Madre de 25 años GI C1	37.2	2600	Intubación inmediata EXIT Reanimación avanzada (2 dosis de adrenalina y 1 ciclo de compresiones cardiacas)	8-9	No se operó	Técnicamente no fue posible medir, suprasistémica	50.9	VAFO [1] (1) iNO [2] (4) Mirinona [2] (8) Vasopresina [4] (3)	Adrenalina [1] (7) Norepinefrina [6] (2)	Neumotórax bilateral (sello pleural bilateral)	Sin Antibióticos	Hiper glucemia Acidosis respiratoria	6 h Se solicitó autopsia Pendiente reporte de Patología

SDG: semanas de gestación, CT: Compresiones torácicas, IT: insuficiencia tricuspídea, IO: índice de oxigenación. EIH: estancia intra hospitalaria CE: Consulta externa, PCA: persistencia del conducto arterioso, ECN: enterocolitis necrosante, NTA: necrosis tubular aguda*1. Cirugía Toracoscópica, *2. Cirugía en VAFO+ iNO.*3 Operado en quirófano.

La **Tabla 1** muestra los resultados en los 10 pacientes atendidos hasta el momento en el hospital. El **Anexo 1**. Muestra resultados de Patología.

DISCUSIÓN

El advenimiento de la Medicina Materno Fetal ha permitido la detección temprana de HDC con HPS. En países con ECMO representan todo un reto diagnóstico terapéutico y la supervivencia máxima que reportan es del 20%. La OTF representa una opción para mejorar la morbimortalidad.

Se decidió realizar las cesáreas en un hospital pediátrico de tercer nivel para tener control de la reanimación (avanzada en un 50% de los pacientes) y el inicio inmediato de terapia intensiva. Todos los procedimientos de reanimación neonatal han sido grabados y retroalimentados, esto ha permitido mejorar los tiempos para las intervenciones más críticas como son las compresiones torácicas y la colocación inmediata del catéter venoso umbilical para la ministración de medicamentos. En el último caso fue necesaria la colocación de un sello pleural por un neumotórax detectado desde las maniobras iniciales. Una vez que el paciente se encuentra estabilizado tras la reanimación se procede a la colocación de catéter arterial y venoso y el inicio inmediato de manejo para la HAPRN. Junto con el Servicio de Terapia Respiratoria se ha coordinado el tener disponible desde el inicio óxido nítrico y ventilación de alta frecuencia. Una vez estabilizado el paciente se decide si se realiza una Cirugía inmediata en quirófano como sucedió con el paciente 4 o se traslada a UCIN entendiendo que el procedimiento quirúrgico si es de urgencia se realizará en la cama del paciente.

Clásicamente se ha pasado del manejo quirúrgico temprano a un manejo retrasado al lograr estabilidad ($FiO_2 < 50\%$, presión inspiratoria pico < 25 y presión media de la vía aérea < 12). En este tipo de pacientes se decidió explorar la cirugía temprana para dar el beneficio de la descompresión al existir datos de compromiso de asa y continuar la terapia intensiva durante el procedimiento. El primer paciente murió antes de la cirugía, 7 se sometieron a cirugía temprana. Dos pacientes con hipertensión moderada rápidamente controlada se operaron por toracoscopia (sobrevivientes). Tres de los pacientes se operaron en alta frecuencia con óxido nítrico (uno sobreviviente). Esto ha permitido continuar la terapia intensiva en UCIN y realizar las hernioplastías descompresivas sin complicaciones técnicas ni relacionadas al procedimiento. En los pacientes que se ha logrado estabilizar permiten técnicas mínimamente invasivas.

Se dio manejo aminérgico con dopamina, dobutamina, epinefrina y norepinefrina, a partir del 2014 se dejó de usar dopamina por la posibilidad de efectos adversos en vasculatura pulmonar iniciando directamente con epinefrina como presor.

Se dio manejo temprano con hidrocortisona por la asociación que se ha encontrado entre HDC e insuficiencia suprarrenal. Solo se documentó bioquímicamente en el paciente 5. Generalmente la indicación fue choque refractario a amins con las consideraciones mencionadas en el marco teórico.

La hipertensión pulmonar se manejó con óxido nítrico, Milrinona y Sildenafil. Cinco pacientes se manejaron con vasopresina a dosis bajas por HAPRN refractaria (1 superviviente).

Se utilizó en pacientes prematuros y con sospecha de consumo surfactante exógeno sin complicaciones por su ministración y con mejoría en los índices de oxigenación.

Es frecuente la RPM y la corioamnionitis (clínica e histológica); la posibilidad de un componente séptico en el choque mixto de estos pacientes hace necesaria la cobertura amplia y la progresión empírica de antibióticos. No hubo aislamientos únicamente datos indirectos (inmunofluorescencia y

mananos). No existe en la literatura información que correlacione procedimientos fetales e infecciones.

CONCLUSIÓN

A pesar de no contar con ECMO la OFT, intubación con cordón abierto, manejo inmediato agresivo para HAPRN y cirugía temprana pueden ayudar a mejorar la supervivencia de neonatos con HDC e HPS.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Nuestro estudio se limita a los pacientes neonatos que han tenido seguimiento médico estricto desde la etapa fetal pre y post diagnóstico de hernia diafragmática congénita y que han sido sometidos a colocación de balón intratraqueal por medio de cirugía fetal endoscópica. No se incluyen los pacientes con diagnóstico de hernia diafragmática congénita que son derivados de otras instituciones y que no han sido sometidos a colocación de balón intratraqueal.

Por otra parte, la muestra es pequeña, puesto que la incidencia de la patología, los cupos en la Unidad de nuestra institución limita el número de pacientes. Además este estudio lleva poco menos de 2 años, por lo cual también se ve limitada la muestra.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FECHA	PRESENTACION ANTEPROYECTO	RECOLECCIÓN DE DATOS	REVISIÓN DE RESULTADOS PATOLOGÍA	ANÁLISIS DE RESULTADOS Y REDACCIÓN DE TESIS	ENTREGA DE TESIS
NOVIEMBRE 2014					
DICIEMBRE 2014 – MARZO 2015					
MAYO 2015					
MAYO-JUNIO 2015					
JUNIO 2015					

Referencias bibliográficas

¹ Shue EH, Minati D, Lee H. Advances in prenatal diagnosis and treatment of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol*. 2012 Jun;39(2):289-300.

² Hedrick HL, Danzer E, Merchant A, y cols. Liver position and lung to head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 4(422):e1-e4

³ Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS, Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1996;31(1):148-151.

⁴ Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H, Nicolaidis KH, Assesment lung área in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(1):67-71.

-
- ⁵ Victoria T, Bebbington MW, Danzer E, y cols. Use of magnetic resonance imaging in prenatal prognosis of the fetus with isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):715-723.
- ⁶ Barnewolt CE, Kunisaki SM, FAuza DO, Nemes LP, Estroff JA, Jennings RW. Percent predicted lung volumes as measured on fetal magnetic resonance imaging: a useful biometric parameter of risk stratification in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2007;42(1):193-197.
- ⁷ Neff KW, Killian AK, Schaible T, Schutz EM, Busing KA, Prediction of mortality and need for neonatal extracorporeal membrane oxygenation in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: logistic regression analysis based on MRI fetal lung, volume measurements, *Am J Roentgenol.* 2007;189(6):1307-1311.
- ⁸ Sandaite I, Claus F, De Keyser F, et al. Examining the relationship between the lung-to-head ratio measured on ultrasound and lung volumetry by magnetic resonance in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(1):80-87.
- ⁹ Cohen MS, Rychik J, Bush DM, et al. influence of congenital heart disease on survival in children with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 2002;141(1):25-30.
- ¹⁰ Graziano JN. Cardiac anomalies in patients with congenital diaphragmatic hernia and their prognosis: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg.* 2005 Jun;40(6):1045-1049.
- ¹¹ Neville HL, Jaksic T, Wilson JM, et al. Fryns syndrome in children with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2002;37(12):1685-1687.
- ¹² Bollmann R, Kalache K, Mau H, Chaoui R, Tennstedt C. Associated malformations and chromosomal defects in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10(1):52-59.
- ¹³ Bradnock TJ, Marven S, Owen A, Johnson P, Kurinczuk JJ, Spark P, Draper ES, Knight M; on behalf of BAPS-CASS. Gastroschisis: one year outcomes from national cohort study. *BMJ* 2011; 343:d6749.
- ¹⁴ Hedrick HL, Danzer E, Merchant A, Bebbington MW, Zhao H, Flake AW, Johnson MP, Liechty KW, Howell LJ, Wilson RD, Adzick NS, Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:422.e1-4.
- ¹⁵ Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, Valencia CM, Doné E, Martínez JM, Gucciardo L, Cruz R, Deprest JA, Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 304-310.
- ¹⁶ Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS, Sonographic predictor of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 196;31: 148-151.
- ¹⁷ Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, Favre R, Gratacos E, Laudy J, Eisenberg V, Egging A, Vaast P, Deprest J; Antenatal-CDH-Registry Group. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 18-22.
- ¹⁸ Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CFA, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz S, Eggink A, Vast P, Allegaert K, Harrison M, Deprest J on behalf of the Antenatal CDH-Registry Group. 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.
- ¹⁹ Fayoux P, Hosana G, Devisme L, Deprest J, Jani J, Vast P, Storme L. Neonatal tracheal changes following in utero fetoscopic balloon tracheal occlusion in severe congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 687-692.
- ²⁰ McHugh K, Afaq A, Broderick N, Gabra HO, Roebruck DJ, Elliot MJ. Tracheomegaly: a complication of fetal endoscopic tracheal occlusion in the treatment of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Radiol* 2010; 40: 674-680.
- ²¹ Jani J, Valencia C, Cannie M, Vuckovik A, Sellars M, Nicolaides KH. Tracheal diameter at birth in severe congenital diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Prenat Diagn.* 2011; 31: 699-704.
- ²² Jani JC, Nicolaides KH; Fetal surgery for severe congenital diaphragmatic hernia?. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39:7-9

-
- ²³ Harrison MR, Jester JA, Ross NA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. I. The model: intrathoracic balloons produces fatal pulmonary hypoplasia. *Surgery* 1980; 88: 174-182.
- ²⁴ Harrison MR, Langer JC, Adzick NS, Golbus MS, Filly RA, Anderson RL, Rosen MA, Callen PW, Goldstein RB, de Lorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero, V, initial clinical experience. *J Pediatr Surg* 1990. 25; 47-55; discussion 56-57.
- ²⁵ Di Fiore JW, Wilson JM. Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 248-257.
- ²⁶ Alcorn D, Adamson TM, Lambert TF, Maloney JE, Ritchie BC, Robinson PM. Morphological effects of chronic tracheal ligation and drainage in the fetal lamb lung. *J Anat* 1977; 123: 649-660.
- ²⁷ Kitano Y, Flake AW, Quinn TM, et al. Lung growth induced by tracheal occlusion in the sheep is augmented by airway pressurization. *J Pediatr Surg*. 2000;35(2):216-221.
- ²⁸ Kanai M, Kitano Y, von Allmen D, Davies P, Adzick NS, Flake AW. Fetal tracheal occlusion in the rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia: tracheal occlusion reverses the arterial structural abnormality. *J Pediatr Surg*. 2001;36(6):839-845.
- ²⁹ O'Toole SJ, Sharma A, Karamanoukian HL, Holm B, Azizkhan RG, Glick PL. Tracheal ligation does not correct the surfactant deficiency associated with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1996; 31(49):546-550.
- ³⁰ Davey MG, Hedrick HL, Bouchard S. et al. Temporary tracheal occlusion in fetal sheep with lung hypoplasia does not improve postnatal lung function. *J Appl Physiol*. 2003;94(3): 1054-1062.
- ³¹ Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howel LJ; Adzick NS. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal trachea occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(5):1059-1066.
- ³² Harrison MR, Keller RI, Hawgood SB, et al. A randomized trial of fetal endoscopy tracheal occlusion for severe fetal diaphragmatic hernia. *N Eng J Med*. 2003;349(20):1916-1924.
- ³³ Nasr A, Langer JC. Influence of location of delivery on outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2011;46(5):814-816.
- ³⁴ Antonoff MB, Hustead VA, Groth SS, Schmeling DJ. Protocolized management of infants with congenital diaphragmatic hernia: effect on survival. *J Pediatr Surg*. 2011;46(1):39-46.
- ³⁵ Badillo A, Gingalewski C. Congenital diaphragmatic hernia: treatment and outcomes. *Semin Perinatol*. 2014;38. 92-96.
- ³⁶ Hedrick HL. Management of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric Surgery*; 2013: Elsevier
- ³⁷ Lazar DA, Cass DL, Rodriguez MA, et al. Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *J Pediatr Surg*. 2011;46(5):808-813.
- ³⁸ Lally KP. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in pediatric Surgery*; 1996,5(4):249-255.
- ³⁹ Stoffan AP, Wilson JM; Jennings RW, Wilkings-Haug LE, Buchmiller TL. Does the ex utero intrapartum treatment to extracorporeal membrane oxygenation procedure change outcomes for high-risk patients with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg*. 2012;47(6):1053-1057.
- ⁴⁰ Raval MV, Wang X, Reynold M, Fisher AC. Costs of congenital diaphragmatic hernia repair in the United States-extracorporeal membrane oxygenation foots the bill. *J Pediatr Surg*. 2011;46(4):617-624.
- ⁴¹ West KW, Bengston K, Rescorla FJ, Engle WA, Grosfeld JL. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg*. 1992; 216(4):454-460
- ⁴² Gander JW, Fisher JC, Gros ER, et al. Early recurrence of congenital diaphragmatic hernia is higher after thoracoscopic than open repair: a single institutional study. *J Pediatr Surg*. 2011;46(7):1303-1308.
- ⁴³ Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Pulmonary vascular biology during neonatal transition. *Clin Perinatol*. 1999;26(3):601-619.
- ⁴⁴ Teitel DF, Iwamoto HS, Rudolph AM. Changes in the pulmonary circulation during birth-related events. *Pediatr Res*. 1990;27(4 Pt1):372-378.

-
- ⁴⁵ Konduri GG, Theodorou AA, Mukhopadhyay A, Deshmukh DR. Adenosine triphosphate and adenosine increase the pulmonary blood flow to postnatal levels in fetal lambs. *Pediatr Res*. 1992;31(5):451-457.
- ⁴⁶ Steinhorn RH, Morin FC 3rd, Van Wylen DG, Gugino SF, Giese EC, Russell JA. Endothelin dependent relaxations to adenosine in juvenile rabbit pulmonary arteries and veins. *Am J Physiol*. 1994;266(5 Pt 2):H2001-H2006.
- ⁴⁷ Shaul PW, Farrar MA, Zellers TM: Oxygen modulates endothelium-derived relaxing factor production in fetal pulmonary arteries. *Am J Physiol*. 1992;262(2 Pt 2):H355-H364.
- ⁴⁸ Bloch KD, Filippov G, Sanchez LS, Nakane M, de la Monte SM. Pulmonary soluble guanylate cyclase, a nitric oxide receptor, is increased during the perinatal period. *Am J Physiol*. 1997;272(3 Pt 1):1400-1406.
- ⁴⁹ Hanson KA, Ziegler JW, Rybalkin SD, Miller JW, Abman SH, Clarke WR. Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cGMP phosphodiesterase activity. *Am J Physiol*. 1998;275 (5 Pt1):L931-L941.
- ⁵⁰ Sanchez LS, de la Monte SM, Filippov G, Jones RC, Zapol WM, Bloch KD. Cyclic-GMP-binding, cyclic-GMP-specific phospho-diesterase (PDE5) gene expression is regulated during rat pulmonary development. *Pediatr Res*. 1998;43(2):163-168.
- ⁵¹ Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Non steroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2013;131(1):79-87.
- ⁵² Lakshminrusimha S, D'Angelis CA, Russell JA, et al. C-type natriuretic peptide system in fetal ovine pulmonary vasculature. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;281(2):L361-L368.
- ⁵³ Singh SA, Ibrahim T, Clark DJ, Taylor RS, George DH. Persistent pulmonary hypertension of newborn due to congenital capillary alveolar dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(4): 349-353.
- ⁵⁴ Hamvas A, Cole FS, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology*. 2007;91(4):311-317.
- ⁵⁵ Shulenin S, Noguee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*. 2004;350(13):1296-1303
- ⁵⁶ Jayasree N, Lakshminrushima S, Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinat*. 2014;3878-91.
- ⁵⁷ Lakshminrusimha S, Swartz DD, Gugino SF, et al. Oxygen concentration and pulmonary hemodynamics in newborn lambs with pulmonary hypertension. *Pediatr Res*. 2009;66(5): 539-544.
- ⁵⁸ Lakshminrusimha S, Russell JA, Steinhorn RH, et al. Pulmonary arterial contractility in neonatal lambs increases with 100% oxygen resuscitation. *Pediatr Res*. 2006;59(1):137-141.
- ⁵⁹ Lakshminrusimha S, Wynn RJ, Youssfi M, et al. Use of CT angiography in the diagnosis of total anomalous venous return. *J Perinatol*. 2009;29(6):458-461.
- ⁶⁰ Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt1):14-20.
- ⁶¹ Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. *Clin Perinatol*. 2012;39(1):221-238.
- ⁶² Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics*. 1988;81(5):657-661.
- ⁶³ Hendricks-Munoz KD, Walton JP. Hearing loss in infants with persistent fetal circulation. *Pediatrics*. 1988;81(5):650-656.
- ⁶⁴ Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H₊ ion concentration changes. *J Clin Invest*. 1966;45(3):399-411.
- ⁶⁵ Pabalan MJ, Nayak SP, Ryan RM, Kumar VH, Lakshminrusimha S. Methemoglobin to cumulative nitric oxide ratio and response to inhaled nitric oxide in PPHN. *J Perinatol*. 2009;29 (10):698-701.
- ⁶⁶ Carlo WA, Beoglos A, Chatburn RL, Walsh MC, Martin RJ. High-frequency jet ventilation in neonatal pulmonary hypertension. *Am J Dis Child*. 1989;143(2):233-238

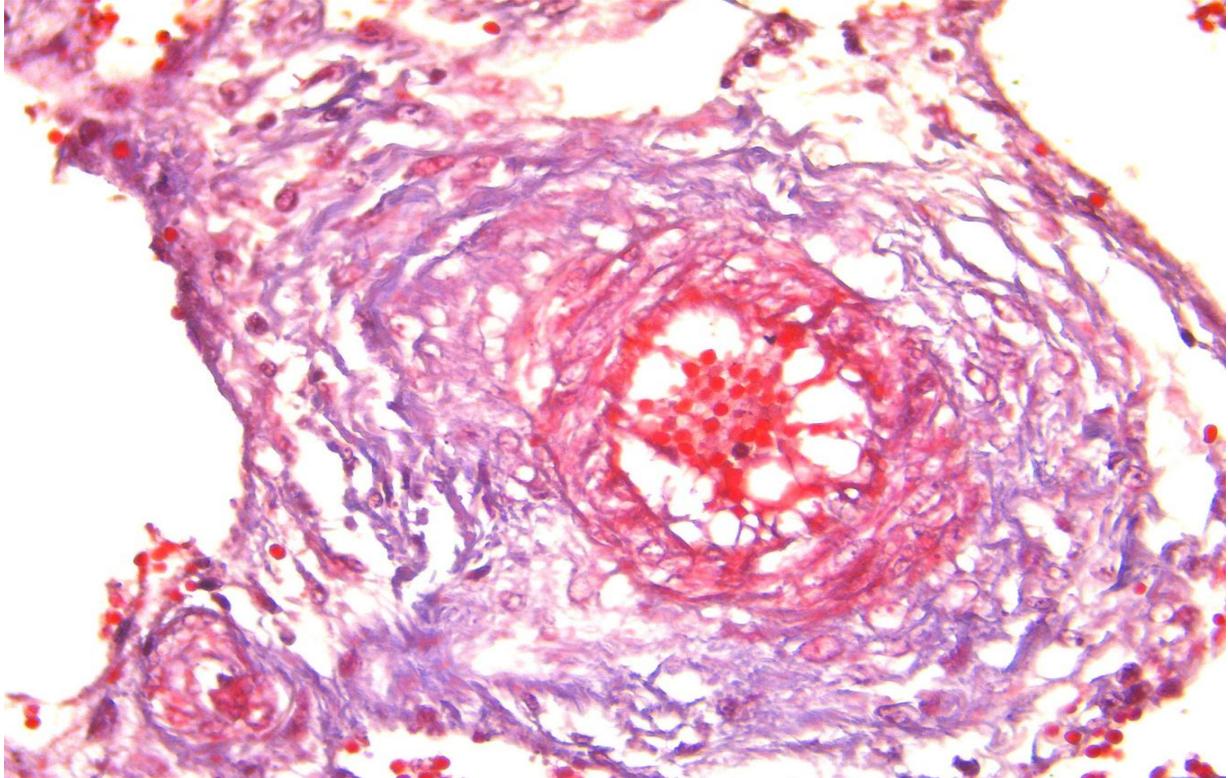
-
- ⁶⁷ Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr*. 1994;124(3):447–454.
- ⁶⁸ Engle WA, Yoder MC, Andreoli SP, Darragh RK, Langefeld CD, Hui SL. Controlled prospective randomized comparison of high-frequency jet ventilation and conventional ventilation in neonates with respiratory failure and persistent pulmonary hypertension. *J Perinatol*. 1997;17(1):3–9.
- ⁶⁹ Kinsella JP, Abman SH. Clinical approaches to the use of high-frequency oscillatory ventilation in neonatal respiratory failure. *J Perinatol*. 1996;16(2Pt2Su):S52–S55.
- ⁷⁰ Kinsella JP, Abman SH. High-frequency oscillatory ventilation augments the response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: nitric Oxide Study Group. *Chest*. 1998;114(1Suppl):100S.
- ⁷¹ Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr*. 1997;131(1Pt1):55–62.
- ⁷² Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in Term Infants Study Group. *J Pediatr*. 1998;132(1): 40–47 [comment].
- ⁷³ The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in fullterm and nearly fullterm infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med*. 1997;336(9):597–604.
- ⁷⁴ Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics*. 1998;101(3Pt1):325–334.
- ⁷⁵ Aschner JL, Fike CD. New developments in the pathogenesis and management of neonatal pulmonary hypertension. In: Bancalari E, ed, *The Newborn Lung*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.241–299.
- ⁷⁶ Konduri GG, Kim UO. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(3):579–600.
- ⁷⁷ Aly H, Sahni R, Wung JT. Weaning strategy with inhaled nitric oxide treatment in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76(2):F118–F122.
- ⁷⁸ Sokol GM, Fineberg NS, Wright LL, Ehrenkranz RA. Changes in arterial oxygen tension when weaning neonates from inhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(1):14–19.
- ⁷⁹ AAP. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 2000;106 (2 Pt1):344–345.
- ⁸⁰ Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics*. 2006;117(4):1077–1083.
- ⁸¹ Vargas-Origel A, Gomez-Rodriguez G, Aldana-Valenzuela C, Vela-Huerta MM, Alarcon- Santos SB, Amador-Licona N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. 2009;27(3):225–230
- ⁸² Steinhorn RH, Kinsella JP, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, Wessel DL. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr*. 2009;155(6):841–847.
- ⁸³ Lakshminrusimha S, Porta NF, Farrow KN, et al. Milrinone enhances relaxation to prostacyclin and iloprost in pulmonary arteries isolated from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10 (1):106–112.
- ⁸⁴ McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14 (1):74–84. 100.
- ⁸⁵ Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biol Neonate*. 2006;89(1):1–5. 101.
- ⁸⁶ McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care*. 2006;21 (2):217–222. 102.

-
- ⁸⁷Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Inodilators in nitric oxide resistant persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(1):107–109.
- ⁸⁸ Mohamed A, Nasef N, Shah V, McNamara PJ. Vasopressin as a rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in neonates: case series. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Feb;15(2):148-54.
- ⁸⁹ Acker SN, Kinsella JP, Abman SH, Gien J. Vasopressin improves hemodynamic status in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2014 Jul;165(1):53-58.
- ⁹⁰ Tripathi S, Saili A. The effect of steroids on the clinical course and outcome of neonates with meconium aspiration syndrome. *J Trop Pediatr*. 2007;53(1):8–12.
- ⁹¹ Perez M, Lakshminrusimha S, Wedgwood S, et al. Hydrocortisone normalizes oxygenation and cGMP regulation in lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;302(6):L595–L603
- ⁹² Byers HM, Dagle JM, Klein J M, Ryckman KK, McDonald EL, Murray JC, et al. Variations in CRHR1 are associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 2012;71(2):162–167.
- ⁹³ Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2010 Mar;156(3):495-497.
- ⁹⁴ Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2014 Dec;165(6):1258-60.
- ⁹⁵ Rollins MD. Recent advances in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Curr opin Pediatr*. 2012;24(3):379,385.
- ⁹⁶ Tracy ET, Mears SE, Smith PB, et al. protocolized approach to the management of congenital diaphragmatic hernia: benefits of reducing variability in care. *J Pediatr Surg*. 2010,45(6):1343-1348.
- ⁹² Van del Hout L, Schaible T, Cohen-Overbeek TE, et al. actual outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia: the role of standardized postnatal treatment protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(1):55-63.
- ⁹³ Muratore CS, Kharasch V, Lund DP, et al. pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *J Pediatr Surg*. 2010,45(6):1343-1348.
- ⁹⁴ Muratore CS, Utter S, Jaksic T, Lund DP, Wilson JM, Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J pediatr Surg*. 2001;36(8):1171-1176.
- ⁹⁵ Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia is improved survival accompanied by an increase in a long-term morbidity? *J Pediatr Surg*. 2006;41(5):888-892.
- ⁹⁶ Danzer E, Gerdes M, Bernbaum J, et al. Neurodevelopmental outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia prospectively enrolled in a interdisciplinary follow-up program. *J Pediatr Surg*. 2010;45(9):1759-1766.
- ⁹⁷ Danzer E, Zarnow D, Gerdes M, et al. Abnormal brain developmental and maturation on magnetic resonance imaging in survivors of severe congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2012;47(3):453-461.
- ⁹⁸ Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2008;12(3):627-632.

ANEXO 1 RESULTADOS DE PATOLOGÍA.

(B.B RN/ Q.14-1143)

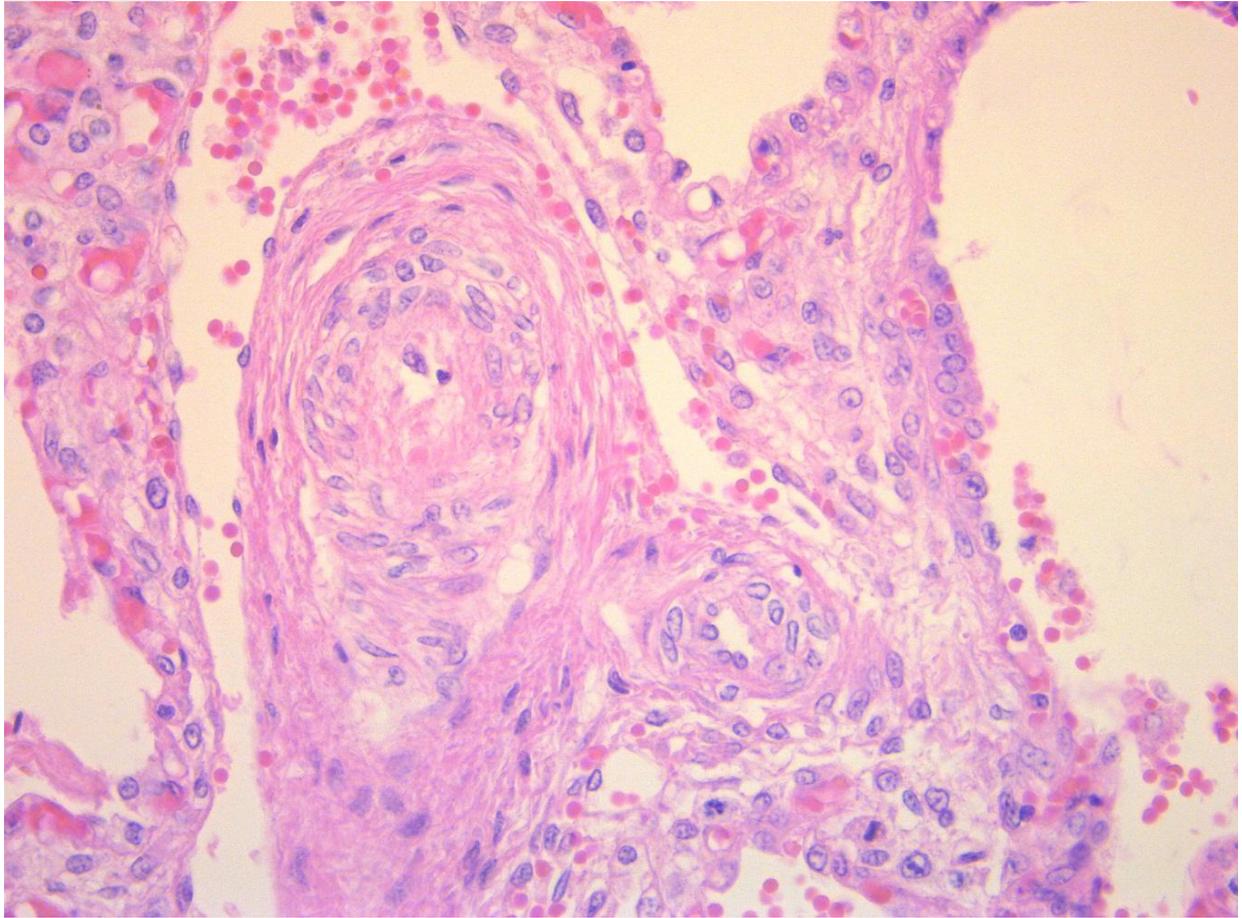
Figura 1.



TINCIÓN DE MASSON. (40X) Corte histológico de una arteriola pulmonar en el que se observa hipertrofia concéntrica de la capa muscular, trombosis intraluminal y fibrosis de la capa media arteriolar. Los tabiques alveolares engrosados a expensas de edema, hay áreas de colapso y espacios con fibrina, hemorragia reciente y antigua. No se observan microorganismos. Hay además algunos trombos de fibrina en los vasos de pequeño calibre y hematopoyesis extramedular en el intersticio. No se observan datos de enfermedad vascular pulmonar. (Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dep. de Patología, cortesía Dr. Mario Perez Peña Diaz-Conti).

Figura 2.

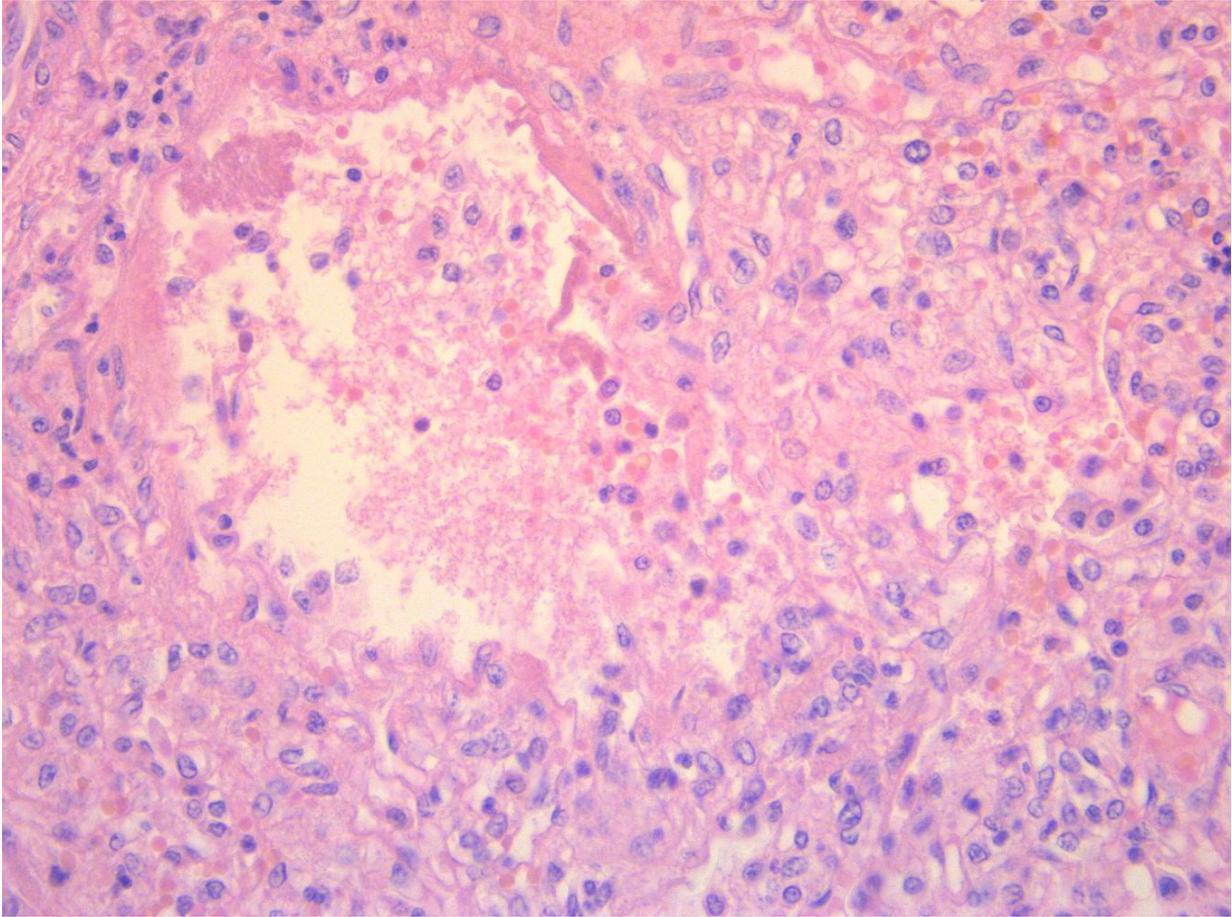
B.B RN/ Q.14-1143)



TINCIÓN HEMATOXILINA EOSINA (40X). Corte histológico de una arteria pulmonar. Se observa hiperplasia concéntrica de las capas de la arteria. (Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dep. de Patología, cortesía Dr. Mario Perez Peña Diaz-Conti.)

Figura 3.

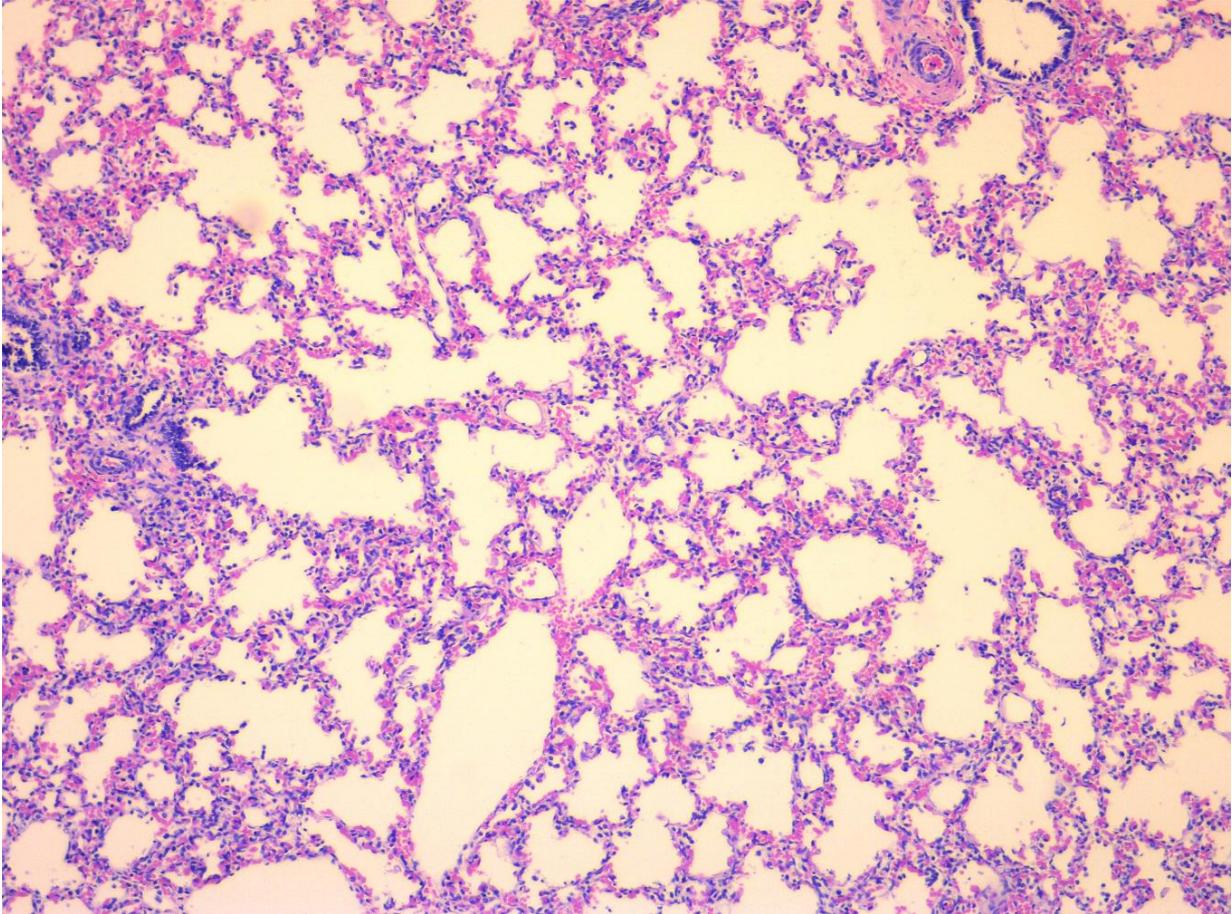
B.B RN/ Q.14-1143)



TINCIÓN HEMATOXILINA EOSINA (40X). Corte histológico de pulmón. Se observa exudado inflamatorio, exudado fibrinoide con formación de membranas hialinas y necrosis de neumocitos tipo II. (Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dep. de Patología, cortesía Dr. Mario Perez Peña Diaz-Conti.)

Figura 4.

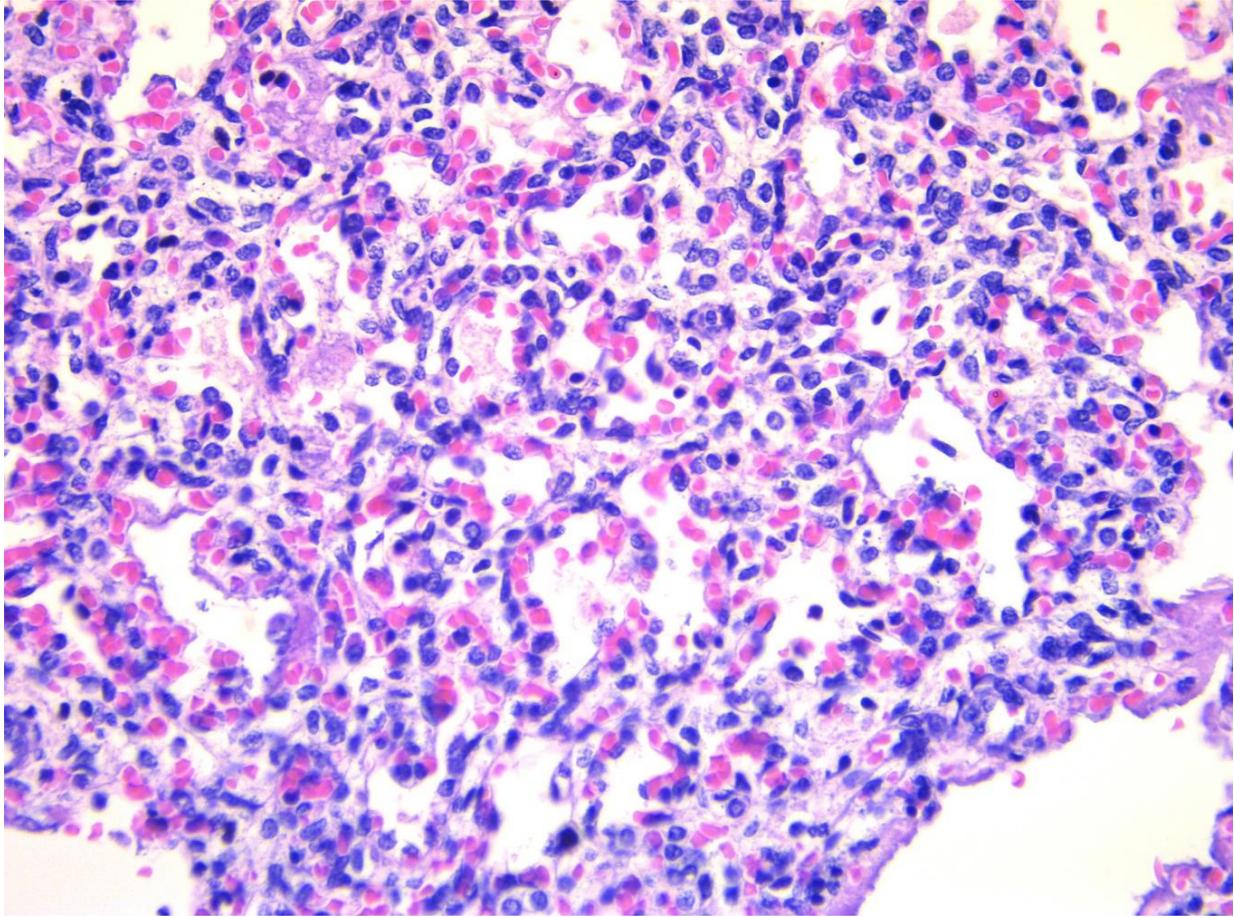
(O.L RN/ A-15-09)



TINCIÓN HEMATOXILINA EOSINA (10X). Corte histológico de pulmón derecho. Se observa edema y hemorragia pulmonar, algunos vasos con hiperplasia concéntrica de la adventicia así como zonas de atelectasia y formación difusa de membranas hialinas. Pleura edematizada con presencia de eritrocitos (Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dep. de Patología, cortesía Dr. Mario Perez Peña Diaz-Conti.)

Figura 5.

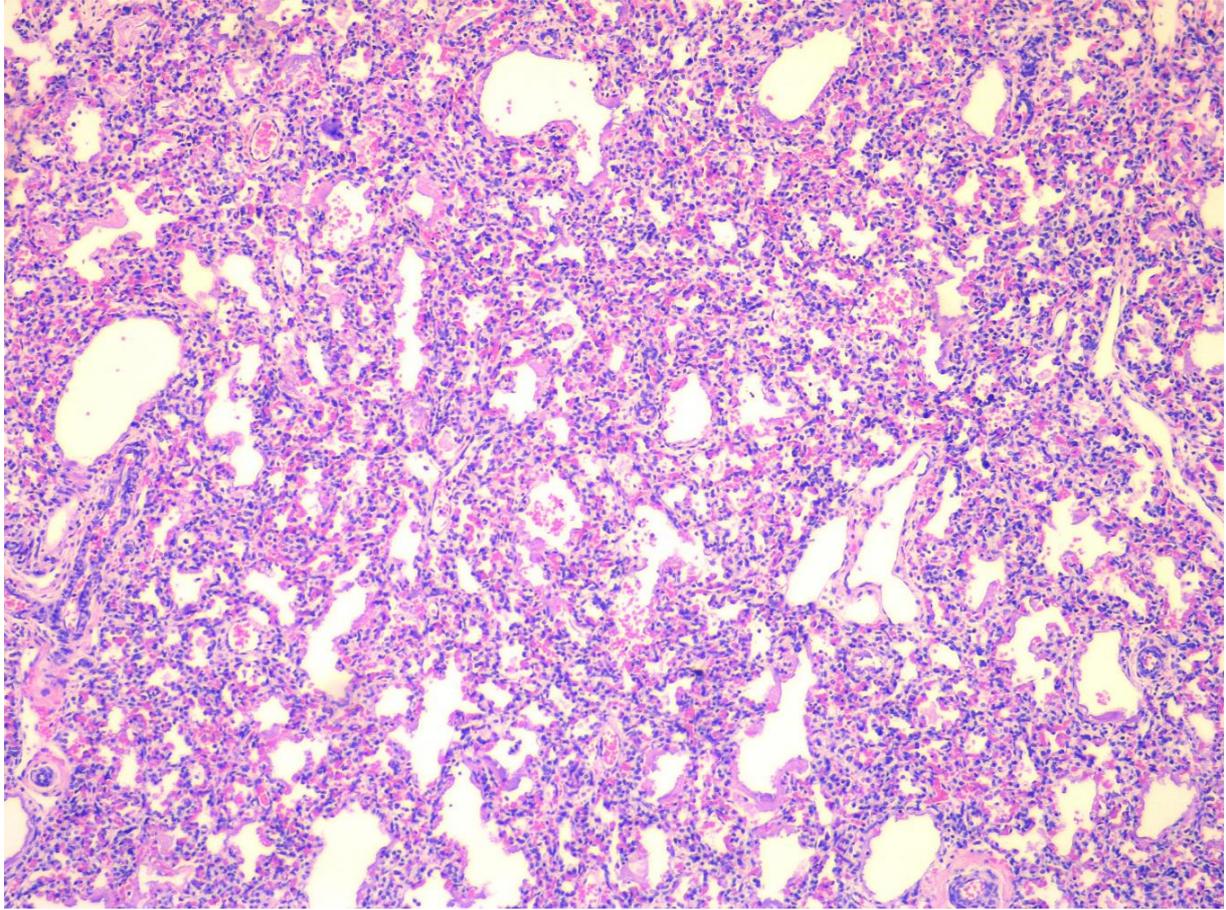
(O.L RN/ A-15-09)



TINCIÓN HEMATOXILINA EOSINA (40X). Corte histológico de pulmón izquierdo (lado del defecto herniario). Se observa edema y hemorragia con amplias zonas de atelectasia, congestión de tabiques interalveolares, formación de membranas hialinas, engrosamiento de tabiques pleurales. Los vasos de mediano calibre muestran proliferación concéntrica con formación de trombos hialinos. Además se observan cuatro generaciones de alveolos después de cada bronquio terminal. (Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dep. de Patología, cortesía Dr. Mario Perez Peña Diaz-Conti.)

Figura 6.

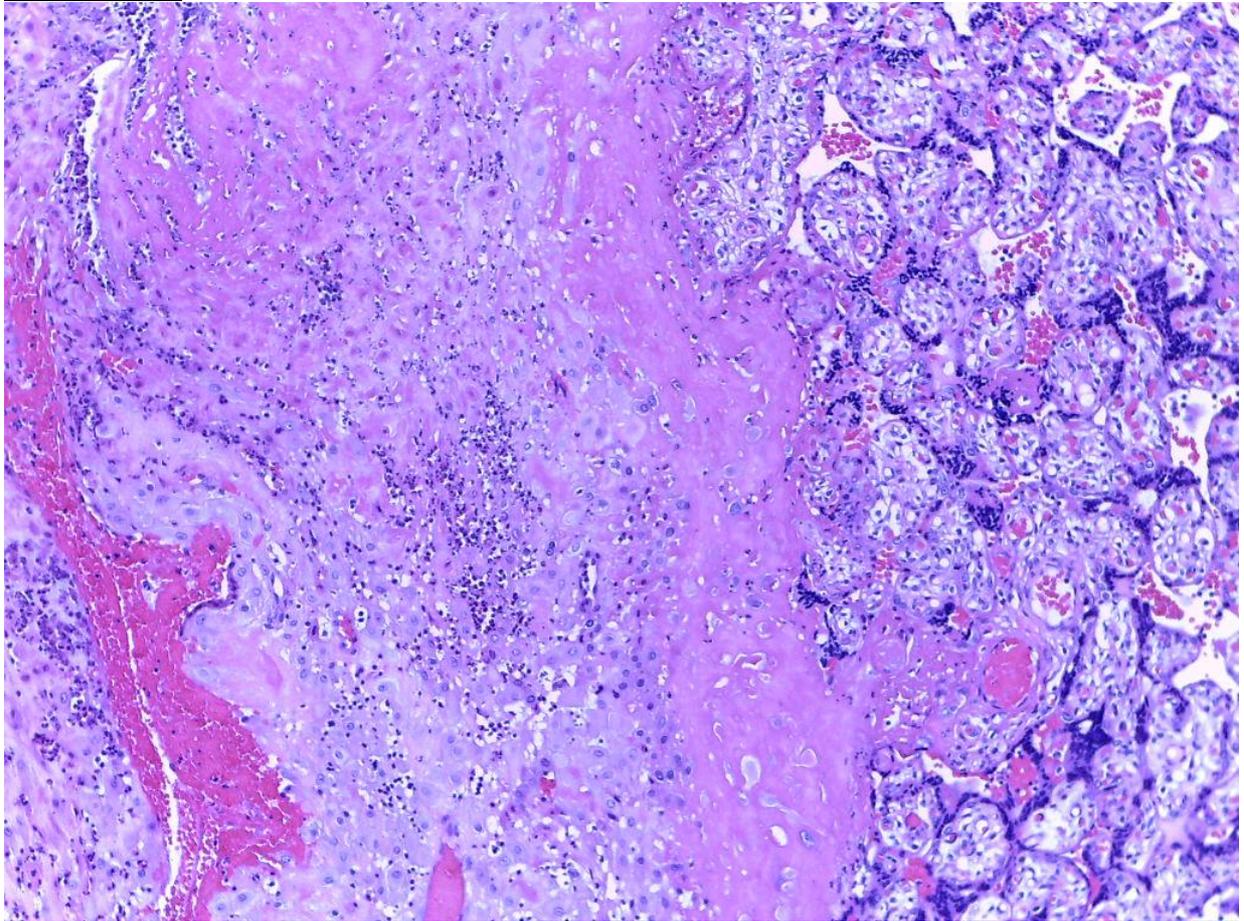
(O.L RN/ A-15-09)



TINCIÓN HEMATOXILINA EOSINA (10X). Corte histológico de pulmón izquierdo (lado del defecto herniario). Se observa edema y hemorragia con amplias zonas de atelectasia, congestión de tabiques interalveolares, formación de membranas hialinas, engrosamiento de tabiques pleurales. Los vasos de mediano calibre muestran proliferación concéntrica con formación de trombos hialinos. Además se observan cuatro generaciones de alveolos después de cada bronquio terminal. (Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dep. de Patología, cortesía Dr. Mario Perez Peña Diaz-Conti.).

Figura 7

(B.B RN/ Q.14-1823)



TINCIÓN HEMATOXILINA EOSINA (10X). Corte histológico de la placenta. Vellosidades del tercer trimestre. Los vasos muestran infiltrado inflamatorio. En la decidua hay infiltrado inflamatorio de linfocitos. No se observan inclusiones virales ni bacterias.