

# TERAPIA FETAL EN EL MUNDO Y EN COLOMBIA: UNA REVISIÓN

<sup>1</sup>VALENCIA C. M.

*Profesora Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario  
Jefe Unidad de Medicina Materno Fetal Clínica Reina Sofía.*

## RESUMEN

La presente revisión narrativa realiza un breve relato histórico sobre la evolución del desarrollo y la aplicación de las principales técnicas de cirugía fetal intrauterina. Especialmente se expone su uso en patologías fetales como las complicaciones en embarazos monocoriales, la hernia diafragmática congénita, el mielomeningocele, la obstrucción urinaria inferior y en las lesiones pulmonares fetales explorando en cada caso las distintas alternativas quirúrgicas disponibles en la actualidad y su utilidad clínica. Al final se discute la implementación de la cirugía fetal en el país, un campo en el cual la Organización Sanitas Internacional espera consolidarse como centro de referencia nacional e internacional.

**Palabras clave:** mielomeningocele, hernia diafragmática, obstetricia; fetoscopia; enfermedades fetales.

## FETAL THERAPY IN THE WORLD AND COLOMBIA: A REVIEW

### ABSTRACT

This narrative review briefly highlights historical aspects on the evolution, development and application of the principal techniques in fetal surgery. It describes the use of intrauterine surgery in certain fetal pathologies such as complications in monochorionic pregnancies, congenital diaphragmatic hernia, spina bifida, lower urinary tract obstruction and fetal lung lesions. In each case, available surgical techniques are explored together with its clinical use. Finally, the implementation of fetal surgery in Colombia is discussed, a new field in the Organización Sanitas Internacional, that is hoping to become a national as well as international reference center.

**Key Words:** myelomeningocele, diaphragmatic hernia, obstetrics, fetoscopy, fetal diseases.

• \*Correspondencia: [catamariavalencia@yahoo.com](mailto:catamariavalencia@yahoo.com)

Fecha de recepción: 8 de septiembre de 2010 - Fecha de aceptación: 18 de enero de 2011



## INTRODUCCIÓN

Los primeros reportes de cirugías fetales se remontan a 1920, cuando Swenson y Nicholas realizaron las primeras intervenciones exitosas en modelos animales (1). Sin embargo, solo cuarenta años después se trataría la primera patología *in útero* en humanos; Sir William Liley fue quien realizó la primera transfusión intrauterina en un feto afectado con hidrops fetal secundario a Isoinmunización Rh (2).

Después, en la década de los 80, el grupo de Michael Harrison en la Universidad de California se constituyó como el primero en reportar series de casos de patologías congénitas intervenidas *in útero*. A partir de ese momento, debido al desarrollo de la terapia fetal, nacerían otros grupos importantes entre los cuales se encuentran el liderado por Deprest, en Lovaina - Bélgica; el encabezado por Nicolaides en Londres - Reino Unido y el de Gratacós, en Barcelona - España, por mencionar algunos. La evolución de la terapia fetal aparece, entonces, como el resultado de la suma de varios factores: las investigaciones en modelos animales, la comprensión de la historia natural de la enfermedad gracias a las observaciones ultrasonográficas en humanos, el desarrollo de indicaciones para intervención, la definición de los regímenes anestésicos y tocolíticos y la evolución de la cirugía abierta a las técnicas mínimamente invasivas (3).

Uno de los aspectos más importantes de la cirugía fetal es que debe reservarse a situaciones específicas en las cuales existe una alta morbimortalidad perinatal. Este principio ha sido adoptado para minimizar los riesgos maternos y para maximizar el beneficio potencial para el feto. Ello implica que la cirugía fetal debe emplearse solo cuando el riesgo inherente a la enfermedad supera el riesgo de la intervención misma.

Esta revisión tiene como objetivo elaborar un recuento de las patologías fetales para las cuales se han desarrollado técnicas de cirugía intrauterina encaminadas a mejorar el pronóstico de los pacientes en la vida posnatal. Existen otras técnicas -como la cirugía fetal para cardiopatías congénitas, cuya efectividad no ha sido demostrada- por lo cual no se abordarán dentro de este documento. Sin embargo, pueden encontrarse en otros artículos de revisión.

## COMPLICACIONES EN EMBARAZOS MONOCORIALES

Más del 50% de los embarazos gemelares monocoriales presentan alguna complicación de diversos grados de severidad (4,5). El síndrome de transfusión feto-fetal, desarrollado en el 10 - 20% de los gemelos monocoriales (6) y que conlleva

una mortalidad fetal cercana al 90%, (7) ocurre debido a un desbalance en el flujo sanguíneo neto que recibe cada uno de los fetos. Gracias a las comunicaciones vasculares que están presentes casi siempre en la placenta de los gemelos monocoriales, (5) y en especial las anastomosis de tipo arterio-venoso entre los dos territorios placentarios, el intercambio sanguíneo que inevitablemente se da entre los dos fetos puede presentarse de manera inequitativa desde un gemelo que se convertirá en donante hacia el otro gemelo que a su vez se convertirá en receptor. De igual manera, debido a la situación de hipovolemia del donante e hipervolemia del receptor se desencadenan una serie de respuestas humorales, bioquímicas y funcionales, las cuales dan como resultado algunos cambios funcionales y hemodinámicos que finalmente se traducen en las características ecográficas utilizadas para el diagnóstico: discrepancia de pesos, secuencia oligoamnios-polihidramnios, alteraciones en el Doppler y cambios cardiacos estructurales. A lo largo del tiempo se han propuesto varias opciones terapéuticas para este síndrome: el feticidio selectivo, la oclusión del cordón, la amnioreducción seriada del saco del receptor, la microseptostomía de la membrana intergemelar y, por último, la fotocoagulación láser selectiva o no selectiva de las comunicaciones vasculares entre los territorios placentarios de ambos fetos. Esta última técnica ha demostrado ser la mejor opción y la más aceptada en centros especializados de terapia fetal, ya que está dirigida a erradicar la causa de la enfermedad, y no solamente al manejo paliativo de los síntomas. En estudios donde se comparan las diferentes técnicas se ha demostrado la superioridad del láser sobre las otras técnicas. Un estudio realizado por Hecher K. y cols en 1995 demostró que la supervivencia de al menos un gemelo posterior al tratamiento con fotocoagulación era del 71%, comparada con el 60% alcanzado con amnioreducción seriada. (8) En estudios más recientes, gracias a la experiencia adquirida y a la evolución de la técnica, se reportan tasas de supervivencia de al menos un gemelo en el 83% de los casos (9,10).

Existen otras complicaciones en monocoriales susceptibles de intervención como la restricción de crecimiento intrauterino selectivo que se da por la distribución desigual de los territorios placentarios y la secuencia de perfusión arterial reversa (TRAP) o gemelo acárdico. En el caso de la restricción selectiva existen varios enfoques terapéuticos como la oclusión del cordón del gemelo con restricción de crecimiento o la fotocoagulación de las comunicaciones vasculares entre los dos fetos; esta última tiene como objetivo proteger el gemelo

sano de los efectos deletéreos secundarios a la muerte del gemelo con restricción (secuelas neurológicas y muerte). La secuencia TRAP o gemelo acárdico que se da en el 1% de todos los embarazos monocoriales, consiste en la presencia de un gemelo estructuralmente normal que perfunde otro gemelo acárdico, generalmente anencefálico, a través de un set único de comunicaciones vasculares (10). Esta patología conlleva una mortalidad del 50% en los gemelos sanos por falla cardiaca, el tratamiento es la interrupción del flujo sanguíneo hacia el gemelo acárdico (11-13).

### HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA

La hernia diafragmática congénita es una malformación que afecta a uno de cada 5.000 nacidos vivos (14). La mortalidad inherente a la patología se sitúa alrededor del 50% y puede llegar hasta el 90% en los casos más severos (15). En estos casos, la mortalidad depende principalmente del grado de hipoplasia pulmonar secundario a la compresión originada por la presencia de los órganos intraabdominales en el tórax, y el consecuente desarrollo inadecuado del tejido pulmonar. La primera intervención *in útero* para la corrección de la hernia diafragmática fue llevada a cabo por el grupo de Harrison en 1990; consistió en reparar directamente el defecto en el diafragma (16). Sin embargo, esta técnica altamente invasiva, fue abandonada debido al alto porcentaje de parto pretérmino y a que no encontraron diferencias en los resultados perinatales entre el grupo sometido al tratamiento y el grupo de manejo convencional (16). Debido al fracaso de la cirugía abierta para hernia diafragmática, y tomando como base la observación *in útero* de la historia natural en patologías como la atresia laríngea -en la cual el efecto de la obstrucción en la vía aérea superior conlleva a una acumulación de líquido pulmonar y una subsecuente hiperplasia del tejido pulmonar-, se establece la técnica de oclusión traqueal como tratamiento para la hernia diafragmática congénita.

La primera oclusión traqueal fue realizada por Harrison y cols en la Universidad de California, en 1996. La técnica consistía en la realización de una laparotomía, histerotomía y disección del cuello fetal para colocación de un clip en la tráquea. Esta técnica también fue abandonada rápidamente ya que, por la complejidad y carácter invasivo del procedimiento, la supervivencia de los recién nacidos sometidos al mismo era solo del 15%, (17) porcentaje que resulta menor al de supervivencia en los casos donde se usó el tratamiento convencional postnatal. Finalmente, basados en los pobres resul-

tados de los estudios descritos, el grupo de la Universidad de California desarrolló una técnica mínimamente invasiva, que posteriormente fue perfeccionada por los grupos de la escuela europea (Eurofetus) (18,19). Esta técnica denominada oclusión traqueal endoluminal por fetoscopia percutánea (FETO), consiste en la aplicación del principio de la oclusión a través de un fetoscopio de 3.3mm que permite la colocación de un balón desprendible, el cual se localiza por debajo de las cuerdas vocales, y se punciona de manera electiva unas semanas antes del nacimiento (19). A la fecha, el consorcio FETO, conformado por tres de los centros de terapia fetal con mayor experiencia y reconocimiento en Europa, ha realizado esta intervención en más de 150 fetos con hernia diafragmática severa y herniación del hígado en el tórax. El porcentaje de supervivencia en los fetos sometidos a esta técnica de oclusión traqueal es mayor al 50%, resultando superior al 10% de supervivencia esperada en los casos no tratados con el mismo grado de severidad (20). Los mayores predictores de supervivencia son la edad gestacional al momento del nacimiento y el volumen pulmonar antes del procedimiento (21).

### MIELOMENINGOCELE

El mielomeningocele es la herniación de las meninges y el tejido nervioso a través de un defecto en el canal espinal que se localiza más frecuentemente en la región lumbosacra. Este defecto es secundario a una falla en el proceso de cierre del tubo neural que se da en la tercera semana de gestación y, aunque en la mayoría de los casos su causa es desconocida, se cree que es de origen multifactorial (24). Su incidencia se calcula alrededor de 1 por cada 2.000 nacidos vivos. Las manifestaciones clínicas son secundarias al daño del tejido nervioso, producidas tanto por el defecto en sí, como por el efecto tóxico que tiene el contacto directo con el líquido amniótico. Esas manifestaciones clínicas y el grado de déficit motor y somatosensorial varían según el nivel de la lesión. También son comunes en la mayoría de pacientes con mielomeningocele la hidrocefalia secundaria al fenómeno de tracción de la médula espinal (malformación de Arnold Chiari), la incontinencia urinaria y/o fecal y la disfunción sexual (24). Basados en las observaciones y estudios previos en modelos animales, el tratamiento *in útero* se dirigió a la corrección del defecto en el canal espinal, la reversión de la tracción de la médula y la prevención del daño en el tejido nervioso producido por el líquido amniótico (25,26). Las primeras intervenciones en humanos fueron realizadas por fetoscopia.



Sin embargo, la complejidad del procedimiento que consistía en cubrir el defecto con injertos de piel o parches de matriz dérmica, hizo que la técnica fracasara; los reportes iniciales fueron desesperanzadores (27-29). Posteriormente, la técnica fue reemplazada por la corrección del defecto mediante cirugía abierta, con lo cual se presentó una cierta mejoría en los resultados. Estos reportes han sido publicados por tres de los grupos líderes en la corrección prenatal del mielomeningocele y coinciden en señalar que la cirugía abierta, que conlleva una aparente baja mortalidad materna, disminuye la necesidad de derivación ventrículo peritoneal postnatal sin mayores beneficios sobre la función neurológica (29,30) o urológica en los niños sometidos a dicho procedimiento (31). Actualmente se está llevando a cabo en Estados Unidos un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado (Management of Myelomeningocele Study, MOMS) para saber los verdaderos beneficios de la corrección *in útero* del mielomeningocele y específicamente su impacto sobre el porcentaje de muerte y derivación ventrículo peritoneal y sobre la función neurológica. Hasta el momento se han reclutado más de 150 pacientes del inicial estimado de 200.

### OBSTRUCCIÓN URINARIA INFERIOR

El tracto urinario fetal puede obstruirse en cualquier parte de su trayecto desde las uniones uretero pélvicas hasta la uretra. Una obstrucción completa a nivel de la uretra (obstrucción urinaria inferior) puede ocasionar distensión vesical, reflujo vesico-ureteral, hidronefrosis y falla renal por displasia renal fibroquística secundaria a la presión que ejerce la acumulación de orina sobre el tejido. El oligoamnios que se presenta en estos casos, produce hipoplasia pulmonar y deformidades en la cara y articulaciones. La causa más frecuente de obstrucción urinaria inferior son las valvas uretrales posteriores, que se presentan típicamente en fetos de sexo masculino, y cuya incidencia se calcula en alrededor de 1 en 8.000 a 25.000 nacidos vivos (32).

Las técnicas utilizadas para el tratamiento de esta patología son: vesicoscentesis seriada, derivación vesicoamniótica y destrucción de las valvas uretrales con láser por medio de fetoscopia. El tratamiento pretende disminuir la presión intrarrenal intentando revertir el proceso degenerativo y restaurar los niveles de líquido amniótico para permitir un adecuado desarrollo pulmonar. Uno de los mayores inconvenientes de la terapia fetal en estos casos ha sido la falta de consenso sobre los criterios de inclusión, sobre cuando intervenir y sobre

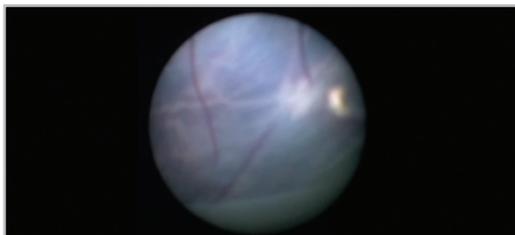
cuáles son los fetos que se beneficiarían de la terapia *in útero*. Por lo tanto, con el fin de excluir fetos con comorbilidad asociada o falla renal irreversible, se ha propuesto una evaluación basada en las características ecográficas de la corteza renal, el volumen de líquido amniótico, cariotipo fetal, valoración completa de la anatomía y pruebas de función renal seriadas por vesicoscentesis (niveles urinarios de cloro, calcio, sodio, B2 microglobulina, proteínas y osmolaridad) (33).

La derivación vesicoamniótica consiste en la colocación de un catéter que permite la salida de orina desde la vejiga hacia la cavidad amniótica. Esta técnica practicada desde la década de los 80, (34) ha mejorado los índices de supervivencia, pese a lo cual presenta importantes limitaciones, como la alta frecuencia en el desplazamiento del catéter que ocurre según las series hasta en el 40% de los casos (35). Los resultados a largo plazo son otro inconveniente, ya que en reportes de seguimiento a 5 años solo el 45% de los niños tienen una función renal adecuada, el 50% tienen un crecimiento por debajo del percentil 5 y otro 50% tienen problemas respiratorios o musculoesqueléticos secundarios (36). Para aclarar dudas sobre el beneficio real de la terapia *in útero*, en la actualidad se está llevando a cabo un estudio aleatorizado que compara el tratamiento con derivación vesicoamniótica con el manejo conservador en fetos con obstrucción urinaria baja (PLUTO). También se encuentran en desarrollo nuevas técnicas como la microcistoscopia y destrucción mecánica o con láser de las valvas uretrales, de la cual existen aún resultados concluyentes.

### LESIONES PULMONARES

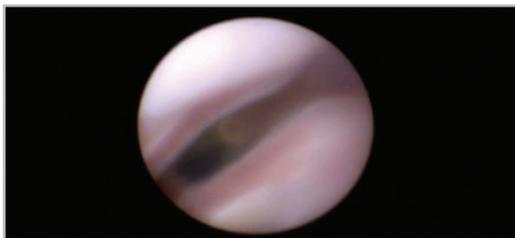
Existe una variedad importante de lesiones pulmonares cuya historia natural ha sido identificada gracias al avance del ultrasonido como herramienta diagnóstica prenatal. La justificación para intervenir prenatalmente dichas patologías radica en el efecto de masa que pueden ejercer algunas de ellas causando desviación y compresión del mediastino y de estructuras vasculares importantes, lo cual conlleva la aparición de hidrops fetal. Estas lesiones, que ocupan espacio dentro del tórax, producen una hipoplasia del tejido pulmonar sano, que es finalmente el encargado de realizar efectivamente el intercambio gaseoso en el periodo post natal. Las lesiones pulmonares que se intervienen más frecuentemente son el hidrotórax primario, la malformación adenomatosa quística congénita (MAC) y el secuestro broncopulmonar. El hidrotórax congénito es una acumulación de líquido en el

**Figura 1:** Visión a través del fetoscopio de la fotocoagulación láser de una anastomosis arterio-venosa en el síndrome de transfusión feto fetal.



Fotografía de Catalina Valencia.

**Figura 2:** Visión a través del fetoscopio de las cuerdas vocales y la válvula de un balón de oclusión endotraqueal inmediatamente por debajo de las mismas en un feto con hernia diafragmática congénita.



Fotografía de Catalina Valencia.

**Figura 3:** Preparación de la sala de cirugía para una intervención intrauterina con fetoscopio en la Clínica Reina Sofía.



Fotografía de Catalina Valencia.

espacio pleural que puede ser unilateral o bilateral. Puede ser secundario a masas intratorácicas, cardiopatías congénitas, malformaciones estructurales, alteraciones cromosómicas, síndromes genéticos o infecciones. Si no obedece a ninguna de estas causas se denomina hidrotórax primario, el cual se presenta en 1 de cada 15.000 embarazos (37) Para el manejo prenatal del hidrotórax primario se han descrito las toracentesis seriadas y la colocación de catéteres de derivación toracoamniótica. Los porcentajes de supervivencia varían según las series descritas entre un 40 a un 100% posterior a la colocación del catéter (38,39). Sin embargo, también existen complicaciones descritas asociadas al procedimiento de derivación como ruptura de membranas, parto pretérmino y desplazamiento del catéter hasta en un 20% de los casos (40).

La malformación adenomatoide quística (MAC) es una proliferación adenomatoide de los bronquiolos terminales que forman quistes de diferentes tamaños. Según el tamaño de los quistes, existen tres tipos de MAC: microquística, macroquística y mixta. Aunque se diagnostiquen como grandes masas aparentes generalmente durante el segundo trimestre de la gestación, las MAC tienen una tasa de resolución espontánea hasta del 50%, especialmente después de semana 28, y una supervivencia del 95% si no se acompañan de hidrops (41,43). Las MAC que se acompañan de hidrops fetal son de muy mal pronóstico, ya que, en estos casos, la supervivencia de los fetos manejados de manera expectante no supera el 5% (43). Para el tratamiento *in útero* de la MAC se ha propuesto cirugía abierta para resección de la masa, especialmente en los casos de grandes tumores sólidos o microquísticos acompañados de hidrops, y la colocación de catéteres de derivación toracoamniótica en los macroquísticos (41,43). Las derivaciones de los grandes quistes son la terapia más comúnmente usada por su carácter mínimamente invasivo, el porcentaje de supervivencia para los fetos sometidos a dicha intervención es del 66% (43).

El secuestro pulmonar es una masa de tejido pulmonar no funcional que se encuentra independiente del tejido pulmonar normal y tiene irrigación propia de un vaso sanguíneo que proviene generalmente como rama directa de la aorta. Se presentan generalmente de manera unilateral como una masa hiperecogénica con irrigación evidente con Doppler. La supervivencia en los fetos con secuestro pulmonar, sin hidrotórax asociado y manejados de manera expectante, es cercana al 95%, con una tasa de resolución espontánea hasta del 40%



(43). Para los casos de secuestro con hidrotórax asociado se plantea la colocación de catéteres de derivación toracoamniótica, la interrupción de la irrigación de la masa con sustancias esclerosantes o la ablación del vaso sanguíneo con láser a través de técnica percutánea con aguja. Los reportes de sobrevida posterior al tratamiento son del 90 al 100% con necesidad de resección post natal del tumor solo en el 50% de los casos tratados (43).

### CIRUGÍA FETAL EN COLOMBIA

Colombia cuenta con profesionales que están a la vanguardia de los avances científicos y tecnológicos en el ámbito mundial; la cirugía fetal no es la excepción. Desde hace ya algunas décadas se realizan en diferentes centros del país procedimientos como las transfusiones intrauterinas para el tratamiento de la anemia fetal y la colocación de catéteres de derivación para el drenaje del exceso de líquido en diferentes compartimentos corporales fetales, solo por mencionar algunos. Con el desarrollo de nuevas tecnologías y el advenimiento de técnicas de cirugía fetal mínimamente invasivas, se inicia en Colombia la conformación de grupos especializados en medicina y terapia fetal, los cuales ejecutan técnicas cada vez más complejas. Hoy en día existen al menos cuatro centros de terapia fetal en diferentes ciudades del país como Bogotá (Clínica Reina Sofía), Bucaramanga (Clínica Ardila Lulle), Mede-

lín (Clínica Universitaria Bolivariana) y Barranquilla (Clínica La Asunción). Con el ánimo de estandarizar y mejorar la calidad del cuidado a nuestros pacientes aún sin nacer, estos cuatro centros conforman la red de terapia fetal Colombia. Los integrantes de esta red son especialistas en obstetricia con entrenamiento formal en cirugía fetal. Dicho entrenamiento implica la realización de un número de procedimientos determinado, de acuerdo con la curva de aprendizaje requerida para realizar procedimientos de esta índole (44).

En la Unidad Materno Fetal de la Clínica Reina Sofía contamos con la tecnología y el equipo humano con el entrenamiento necesario para la realización de procedimientos como: fotocoagulación láser para el tratamiento del síndrome de transfusión feto-fetal y otras complicaciones de los embarazos gemelares monocoriales, colocación de balón endotraqueal en fetos con hernia diafragmática congénita, tratamiento de lesiones pulmonares, la colocación de catéteres de derivación para el tratamiento de hidrotórax primario y uropatías obstructivas, ablación de vascularización para disminuir el tamaño de algunos tipos de tumores fetales, transfusiones intrauterinas, entre otros. Actualmente, con el esfuerzo conjunto de muchas personas y con el apoyo de la Organización Sanitas internacional, estamos consolidando nuestra unidad de terapia fetal con el objetivo de convertirnos en un importante centro de referencia a nivel nacional e internacional.

### BIBLIOGRAFÍA

- Jancelewicz T, Harrison MR. A History of Fetal Surgery. *Clin Perinatol* 2009; 36:227-36.
- Liley AW. Intrauterine transfusion of fetus in haemolytic disease. *Br Med J* 1963; 2:1107.
- Rossi A. Indications and outcomes of intrauterine surgery for fetal malformations. *Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology* 2010; 22:159-6.
- Blickstein I, Keith LG. Prenatal assessment of multiple pregnancy. London. *Inforna* 2007; 1:15-44.
- Machin GA, Keith LG. An atlas of multiple pregnancy: biology and pathology. New York: Parthenon Publishing Group; 1999.
- Harkness UF, Crombleholme TM. Twin-twin transfusion syndrome: Where do we go from here? *Semin Perinatol* 2005; 29:296-304.
- Yamamoto M, El Murr L, Robyr R et al. Incidence and impact of peri-operative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1110-111.
- Ville Y, Hyett K, Hecher K et al. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995; 2:224-27.
- Quintero R, Morales W, Mendoza G et al. Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome: evolution of a surgical technique. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53:97-103.
- Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn* 2005; 25:796-806.
- Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of 49 pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:907-12.
- Larry Rand, Hanmin Lee. Complicated Monochorionic Twin Pregnancies: Updates in Fetal Diagnosis and Treatment. *Clin Perinatol* 2009; 36:417-30.
- Mounira Habli, Yen Lim, Timothy Crombleholme. Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: A Comprehensive Update. *Clin Perinatol* 2009; 36:391-416.
- Butler N, Claireaux AE. Congenital diaphragmatic hernia as a cause of perinatal mortality. *Lancet* 1962; 1:659-63.
- Jani J, Keller RL, Benachi A, et al. Prenatal prediction of survival in isolated leftsided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:18-22



16. Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. VII. A prospective trial. *J Pediatr Surg* 1997;32:1637-42.
17. Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. IX. Fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1998;33:1017-22.
18. EuroSTEC. Available at: www.eurostec.eu. Accessed June 17, 2009.
19. Klaritsch P, Albert K, Van Mieghem T, et al. Instrumental requirements for minimal invasive fetal surgery. *BJOG* 2009;116:188-97.
20. Jani J, Gratacos E, Greenough A, et al. Percutaneous fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:910-22.
21. Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, et al. Fetal lung-to-head ratio in the prediction of survival in severe left-sided diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO). *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1646-50.
22. Eric Jelin, Hanmin Lee. Tracheal Occlusion for Fetal Congenital Diaphragmatic Hernia: The US Experience. *Clin Perinatol* 2009; 36:349-61.
23. Jan A. Deprest, Eduardo Gratacos, Kypros Nicolaides, EliseDone, TimVanMieghem, Leonardo Gucciardo, Filip Claus, Anne Debeer, Karel Allegaert, Irwin Reiss, DickTibboel. Changing Perspectives on the Perinatal Management of Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe. *Clin Perinatol* 2009; 36:329-47.
24. Shinjiro Hirose, Diana L. Farmer. Fetal Surgery for Myelomeningocele. *Clin Perinatol* 36;2009: 431-38.
25. Pedreira DA, Sanchez e Oliveira Rde C, Valente PR, et al. Validation of the ovine fetus as an experimental model for the human myelomeningocele defect. *Acta Cir Bras* 2007;22(3):168-73.
26. Bouchard S, Davey MG, Rintoul NE, et al. Correction of hindbrain herniation and anatomy of the vermis after in utero repair of myelomeningocele in sheep. *J Pediatr Surg* 2003;38(3):451-8 [discussion: 451-8].
27. Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, et al. Endoscopic coverage of fetal mielomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(Pt. 1):153-8.
28. Bruner JP, Tulipan NB, Richards WO, et al. In utero repair of myelomeningocele: a comparison of endoscopy and hysterotomy. *Fetal Diagn Ther* 2000;15(2):83-8.
29. Farmer DL, von Koch CS, Peacock WJ, et al. In utero repair of myelomeningocele: experimental pathophysiology, initial clinical experience, and outcomes. *Arch Surg* 2003;138(8):872-8.
30. Tulipan N, Bruner JP, Hernanz-Schulman M, et al. Effect of intrauterine mielomeningocele repair on central nervous system structure and function. *Pediatr Neurosurg* 1999;31(4):183-8.
31. Holmes NM, Nguyen HT, Harrison MR, et al. Fetal intervention for myelomeningocele: effect on postnatal bladder function. *J Urol* 2001;166(6):2383-6.
32. Dinneen MD, Duffy PG. Posterior urethral valves. *Br J Urol* 1996; 78:275-281.
33. Qureshi F, Jacques SM, Seifman B, et al. In utero fetal urine analysis and renal histology do correlate with the outcome in fetal obstructive uropathies. *Fetal Diagn Ther* 1996;11:306-12.
34. Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, et al. Fetal surgery for congenital hydronephrosis. *N Engl J Med* 1982; 306:591-93.
35. Serena Wu, MD, Mark Paul Johnson. Fetal Lower Urinary Tract Obstruction. *Clin Perinatol* 2009; 36: 377-90.
36. Biard JM, Johnson MP, Carr MC, et al. Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol* 2005; 106:503-508
37. Longaker MT, Laberge JM, Dansereau J, Langer JC, Cromblehome TM, Callen PW, Golbus MS, Harrison MR: Primary fetal hydrothorax: natural history and management. *J Pediatr Surg* 1989; 24:573-76.
38. Smith RP, Illanes S, Denbow ML, et al: Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:63-6.
39. Nicolaides KH, Azar GB: Thoraco-amniotic shunting. *Fetal Diagn Ther* 1990; 5:153-64.
40. Sepulveda W, Galindo A, Sosa A, et al: Intrathoracic dislodgement of pleuroamniotic shunt. Three case reports with long-term follow-up. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:102-5.
41. N. Scott Adzick. Management of Fetal Lung Lesions. *Clin Perinatol* 2009; 36:363-76.
42. Wilson RD, Baxter JK, Johnson MP, et al. Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:413-20.
43. Cavoretto P, Molina F, Poggi S, Davenport M, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 769-783.
44. Morris RK, Selman TJ, Harbidge A, Martin WI, Kilby MD. Fetoscopic laser coagulation for severe twin-to-twin transfusion syndrome: factors influencing perinatal outcome, learning curve of the procedure and lessons for new centres. *BJOG* 2010; 117(11):1350-7.